

Mehanička ventilacija tijekom opće anestezije

Zrno, Ana

Master's thesis / Diplomski rad

2024

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:872795>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-20**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Ana Zrno

Mehanička ventilacija tijekom opće anestezije

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivnu medicinu i terapiju boli, pod vodstvom prof. dr. sc. Dinka Tonkovića, dr. med., specijalista anesteziologije, reanimatologije i intenzivnog liječenja i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

POPIS KORIŠTENIH KRATICA

AHVR – akutni ventilacijski odgovor na hipoksiju

HPV – hipoksična plućna vazokonstrikcija

PAO₂ – parcijalni alveolarni tlak kisika

PaO₂ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi

PaCO₂ – parcijalni tlak ugljikovog dioksida

JIL – jedinica intenzivnog liječenja

FRK – funkcionalni rezidualni kapacitet

ERV – ekspiracijski rezervni volumen

RV – rezidualni volumen

mL – mililitar

V_A/Q – ventilacijsko-perfuzijski omjer

V_A – ventilacija alveola

Q – protok krvi kroz pluća

VT – udisajni volumen

ITM – indeks tjelesne mase

RR – respiratorna frekvencija

I:E – omjer inspirija i ekspirija

PEEP – pozitivni tlak na kraju ekspirija

FiO₂ – frakcija udahnutog kisika

PIP – vršni inspiratorni tlak

P_{plat} – tlak platoa

CMV – kontinuirana mandatorna ventilacija (eng. *continuous mandatory ventilation*)

PC-IRV – tlakom kontrolirana ventilacija inverznog omjera (eng. *pressure controlled inverse ratio ventilation*)

A-C – asistirano-kontrolirana ventilacija (eng. *assist-control*)

IMV – intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *intermittent mandatory ventilation*)

SIMV – sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *synchronized intermittent mandatory ventilation*)

PSV – tlakom potpomognuta ventilacija (eng. *pressure support ventilation*)

PAV – proporcionalno-asistirana ventilacija (eng. *proportional assist ventilation*)

PRVC – volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka (eng. *pressure-regulated volume control*)

VAPS – tlakom potpomognuta ventilacija s garancijom volumena (eng. *volume-assured pressure support*)

ASV – adaptivna potporna ventilacija (eng. *adaptive support ventilation*)

auto-PEEP – intrinzičnog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija

ARDS – akutni respiratorni distresni sindrom

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

VILI – ventilatorom izazvana ozljeda pluća (engl. *ventilator-induced lung injury*)

IL – interleukin

TNF- α – tumorski faktor nekroze α (alfa)

MODS – sindrom višestrukog zatajenja organa

ROS – reaktivne vrste kisika

PBW – predviđena tjelesna težina (eng. *predicted body weight*)

PaO₂/FiO₂ – omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika

CPAP – kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. *continious positive airway pressure*)

τ – vremenska konstanta (eng. *time constant*)

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. Uvod	1
2. Patofiziologija disanja tijekom mehaničke ventilacije i opće anestezije	3
2.1. Centralna i kemijska kontrola disanja	3
2.2. Respiratorni mišići	5
2.3. Plućni volumeni i kapaciteti	6
2.4. Popustljivost i otpor dišnog sustava	8
2.5. Ventilacija i perfuzija.....	10
2.6. Hemodinamika	11
3. Modaliteti mehaničke ventilacije	14
3.1. Osnovni pojmovi.....	14
3.2. Osnovne značajke mehaničkog daha.....	16
3.3. Kontinuirana mandatorna ventilacija (eng. <i>continuous mandatory ventilation</i> , CMV) 17	
3.3.1. Tlakom kontrolirana ventilacija inverznog omjera (eng. <i>pressure controlled inverse ratio ventilation</i> , PC-IRV)	18
3.4. Asistirano-kontrolirana ventilacija (eng. <i>assist-control</i> , A-C)	18
3.5. Intermitentna mandatorna ventilacija (eng. <i>intermittent mandatory ventilation</i> , IMV) 19	
3.5.1. Sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (eng. <i>synchronized intermittent mandatory ventilation</i> , SIMV).....	19
3.6. Tlakom potpomognuta ventilacija (eng. <i>pressure support ventilation</i> , PSV)20	
3.7. Modaliteti s dvostrukom kontrolom (eng. <i>dual modes</i>)	21
3.7.1. Proporcionalno-asistirana ventilacija (eng. <i>proportional assist ventilation</i> , PAV) 22	

3.7.2.	Volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka (eng. <i>pressure-regulated volume control, PRVC</i>)	23
3.7.3.	Tlakom potpomognuta ventilacija s garancijom volumena (eng. <i>volume-assured pressure support, VAPS</i>)	24
3.7.4.	Adaptivna potporna ventilacija (eng. <i>adaptive support ventilation, ASV</i>)	25
4.	Komplikacije mehaničke ventilacije	27
4.1.	Intubacija i sedacija	27
4.2.	Asinkronija pacijenta i ventilatora	27
4.3.	Ventilatorom izazvana ozljeda pluća (engl. <i>ventilator-induced lung injury, VILI</i>)	31
4.3.1.	Barotrauma	31
4.3.2.	Volutrauma.....	32
4.3.3.	Atelektrauma.....	33
4.3.4.	Biotrauma.....	35
4.4.	Akutni respiratorni distresni sindrom (eng. <i>acute respiratory distress syndrome, ARDS</i>)	36
5.	Liječenje i prevencija komplikacija mehaničke ventilacije.....	38
5.1.	Poštedna ventilacija	38
5.1.1.	Udisajni volumeni.....	38
5.1.2.	Pozitivni tlak na kraju ekspirija (eng. <i>positive end-expiratory pressure, PEEP</i>)	39
5.2.	Frakcija udahnutog kisika (eng. <i>fraction of inspired oxygen, FiO₂</i>).....	41
5.3.	Regrutacijski manevri (eng. <i>recruitment maneuvers</i>)	43
5.4.	Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. <i>continious positive airway pressure, CPAP</i>)	44
5.5.	Mehanička snaga i energija (eng. <i>mechanical power and energy</i>).....	45
5.6.	Vremenska konstanta (eng. <i>time constant, τ</i>).....	47
5.7.	Protokol za ekstubaciju	49

6. Zahvale.....	51
7. Literatura	52
8. Životopis	78

Sažetak

Naslov: Mehanička ventilacija tijekom opće anestezije

Autor: Ana Zrno

Mehanička ventilacija je ključna medicinska intervencija koja se koristi kod pacijenata koji nisu u stanju održati dostatnu ventilaciju zbog akutnog respiratornog zatajenja, kroničnih respiratornih stanja, anestezije tijekom operacije ili teških trauma. Mehanička ventilacija je proces dostavljanja plinova u pluća i odvođenja plinova iz pluća pomoću uređaja koji se zove ventilator. U cilju održavanja primjerenih parcijalnih tlakova kisika (PaO_2) i ugljikovog dioksida (PaCO_2) u krvi, ventilator se može postaviti na različite načine, ovisno o potrebama pacijenta. Ovi načini rada variraju od potpuno kontrolirane ventilacije, gdje stroj preuzima cijeli proces disanja, do potpomognutih načina, gdje pacijent započinje udah, a ventilator ga podržava. Ključni parametri kao što su udisajni volumen (eng. *tidal volume*), respiratorna frekvencija (eng. *respiratory frequency*) i koncentracija kisika (eng. *fraction of inspired oxygen*) pažljivo se prilagođavaju kako bi se optimizirala respiratorna funkcija i prevenirale moguće komplikacije. Razumijevanje mehaničke ventilacije zahtijeva poznavanje respiratorne fiziologije, mehanike disanja i principa izmjene plinova. Uz to, zdravstveni djelatnici trebaju biti upoznati s postavkama i mogućnostima svakog ventilatora kojim rukuju, kako bi osigurali učinkovitu i sigurnu ventilaciju. Kako tehnologija napreduje, noviji ventilatori nude sofisticirane značajke koje poboljšavaju ishode liječenja, čineći mehaničku ventilaciju vitalnom komponentom moderne anesteziologije i intenzivne medicine.

Ključne riječi: ventilator, mehanička ventilacija, opća anestezija, pozitivni tlak

Summary

Title: Mechanical ventilation during general anaesthesia

Author: Ana Zrno

Mechanical ventilation is a crucial medical intervention used in patients who are unable to maintain adequate ventilation due to acute respiratory failure, chronic respiratory conditions, anesthesia during surgery, or severe trauma. Mechanical ventilation is the process of delivering gases to the lungs and removing gases from the lungs using a device called a ventilator. To maintain appropriate partial pressures of oxygen (PaO_2) and carbon dioxide (PaCO_2) in the blood, the ventilator can be set in various ways depending on the patient's needs. These modes of operation range from fully controlled ventilation, where the machine takes over the entire breathing process, to assisted modes, where the patient initiates a breath, and the ventilator supports it. Key parameters such as tidal volume, respiratory frequency, and oxygen concentration are carefully adjusted to optimize respiratory function and prevent possible complications. Understanding mechanical ventilation requires knowledge of respiratory physiology, breathing mechanics, and the principles of gas exchange. Additionally, healthcare professionals need to be familiar with the settings and capabilities of each ventilator they handle to ensure effective and safe ventilation. As technology advances, newer ventilators offer sophisticated features that improve treatment outcomes, making mechanical ventilation a vital component of modern anesthesiology and intensive care medicine.

Key words: ventilator, mechanical ventilation, general anaesthesia, positive pressure

1. Uvod

Najraniji zabilježeni pokušaji umjetne ventilacije pluća čovjeka datiraju još iz biblijskih vremena (1). U Knjizi o kraljevima, prorok Elizej primjenjuje tehniku umjetnog disanja "usta na usta" kako bi oživio mrtvo dijete. Ista metoda umjetnog disanja, spominje se i 1400.-ih godina tijekom oživljavanja djeteta, kao i 1700.-ih godina u pokušaju oživljavanja rudara koji se gušio u rudniku. Ove i mnoge druge primjere, okuplja liječnik Alan Bernard Baker, u svojim djelima koja se bave poviješću i razvojem mehaničke ventilacije (2). Iako se u to vrijeme pojam umjetnog disanja nije poznavao, ovaj zapis pokazuje da je ideja upuhivanja zraka u pluća umiruće osobe stara tisućama godina. Paracelsus, švicarsko-njemački liječnik, alkemičar i filozof, koristi mijeh za vatru spojen na cijev umetnutu u pacijentova usta kao uređaj za ventilaciju pluća (3). Otvorenu ventilaciju pluća psa, putem endotrahealne trske, opisuje Andreas Vesalius 1555. godine (4). Ta ventilacija izvedena je upuhivanjem zraka ustima preko cijevi, ali je kasnije zamijenjena ventilacijom mijehom, koju uvodi Robert Hooke 1667. godine (5). Liječnik Joseph O'Dwyera, 1887. godine, uvodi metalnu oralnu cijev s konusnim adapterom za otvor glotisa, za liječenje pacijenata s difterijom (6). Ova cijev kombinirana je s manualnim uređajem od mijeha i ventila, liječnika i kirurga Georgea Fella te korištena za liječenje predoziranja opijumom 1891. godine (7). Rezultat te kombinacije, Fell-O'Dwyer aparat, odnosno, nožna pumpa, pojednostavljen je uklanjanjem ventila i postavljanjem rupe u ventilacijskom krugu (8). Rupa se mogla zatvoriti palcem tijekom inspiracije, pružajući ventilaciju s pozitivnim tlakom i pasivnu ekspiraciju. U Francuskoj, 1896. godine, liječnici Tuffier i Hallion, uspjeli su djelomično resecirati pluća pacijenta, čiji su dušnik naslijepo intubirali s trahealnom cijevi s manžetom i ventilirali pluća tijekom kirurškog zahvata (9).

Prvi rudimentarni aparat za anesteziju, razvija Rudolph Matas iz New Orleansa, 1898. godine (10). Na Fell-O'Dwyer aparat, dodaje sustav za isporuku anestetičkih para i tako omogućuje resekciju lezije stijenke prsnog koša pod anestezijom i ventilacijom s pozitivnim tlakom. Njemački kirurg Ernst Ferdinand Sauerbruch, 1904. godine razvija komoru s negativnim tlakom za izvođenje operacija, s glavom pacijenta hermetički zatvorenom izvan komore. Daljnji razvoj te komore rezultira "željeznim plućima" na električni pogon, koja su 1928. godine osmislili Philip Drinker i Louis Agassiz Shaw (11). „Željezna pluća“ bila su u širokoj upotrebi tijekom pandemije poliomijelitisa, za

pacijente s respiratornim zatajenjem. Takva željezna komora obuhvaća pacijenta od vrata naniže i primjenjuje negativni tlak kako bi širila pluća i potaknula udah. Međutim, negativni tlak oko prsnog koša i abdomena, uzrokuje venski zastoj (TANK SHOCK) i potencijalne zdravstvene rizike za pacijenta (12). Uz to, ventilacija ovim uređajem je ograničena zbog poteškoća u pristupu pacijentu i održavanja brtvljenja između komore i prsnog zida pacijenta. Kao alternativu „željeznim plućima“, Brauer 1905. godine koristi ventilaciju s pozitivnim tlakom, preko glave zapečaćene unutar komore. Na taj način, eliminira se potreba za intubacijom ili radom unutar komore (13).

Počeci moderne mehaničke ventilacije, pripisuju se švedskom liječniku i inženjeru Carlu Gunnaru Engströmu, 1950.-ih. godina (14). On je izumio prvi mehanički ventilator s pozitivnim tlakom, koji učinkovito kontrolira volumen plina isporučenog pacijentu, omogućava aktivno izdisanje i isporuku inhalacijskih anestetika. Bio je pionir u korištenju ventilatora u torakalnoj kirurgiji i intenzivnoj njezi. Ovaj ventilator bio je jedan od prvih ventilatora za intenzivnu njegu koji je isporučivao intermitentnu ventilaciju pozitivnim tlakom kao i inhalacijske anestetike. Engströmov izum uvelike je olakšao liječenje respiratorne insuficijencije tijekom epidemije poliomijelitisa. Nakon epidemije poliomijelitisa, dolazi razdoblje intenzivne respiratorne njege, a ventilacija pozitivnim tlakom putem umjetnog dišnog puta postaje uobičajena (15). Razvija se kontrolirana mehanička ventilacija, asistirani načini potpore, a pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP) uvedi se krajem 1960.-ih godina. Engströmov ventilator, kasnije je modificiran za uporabu tijekom opće anestezije, što je potaknulo razvoj velikog broja anestezioloških ventilatora različitih karakteristika, mehanizama i izvorima napajanja (16).

Suvremene radne stanice za anesteziju, u jednoj jedinici, sadrže sustav za isporuku svježeg plina, sustav za odvođenje otpadnog plina i ventilator (17). Moderni ventilatori imaju elektronički kontrolirane krugove te mikroprocesore i u pogonskom mehanizmu uređaja i u sustavima nadzora, omogućavajući automatsko prilagođavanje većine aspekata mehaničkog daha koji se isporučuje. Uz to, pružaju i digitalne i grafičke prikaze koji pomažu u upravljanju ventilacijom, sve u svrhu poboljšanja udobnosti pacijenta i smanjenja komplikacija mehaničke ventilacije.

2. Patofiziologija disanja tijekom mehaničke ventilacije i opće anestezije

Lijekovi koji se koriste tijekom opće anestezije, kao i sam ventilator, značajno utječu na dišni sustav. Ovo poglavlje, pregled je svih tih patofizioloških promjena koje se događaju u dišnom sustavu, tijekom disanja na ventilatoru u općoj anesteziji.

2.1. Centralna i kemijska kontrola disanja

Mnogi lijekovi korišteni tijekom opće anestezije, poput barbiturata, propofola i opioda, utječu na kemoreceptore, kako one centralne, smještene u respiratornim centrima moždanog debla, tako i one periferne, posebice one u karotidnim tjelešcima (18). Njihov utjecaj dovodi do smanjene osjetljivosti na ugljikov dioksid i kisik, rezultirajući smanjenim ventilatornim odgovorom na hiperkapniju i hipoksiju. Zbog toga, ovi kemoreceptori slabije reagiraju na promjene u krvnim plinovima tijekom anestezije. Kombinacijom smanjenog središnjeg pogona i narušene funkcije kemoreceptora može doći do perioda apneje, odnosno, privremenog prestanka disanja, i opće hipoventilacije (18). Pri višim koncentracijama anestetika, disanje postaje sporije, a spontani minutni volumen može se smanjiti na vrlo niske razine, osobito u odsutnosti kirurške stimulacije, dovodeći do hiperkapnije (19). Kirurška stimulacija antagonizira učinak anestezije na ventilacijski odgovor na ugljikov dioksid, odnosno, kod pacijenta koji spontano diše, kirurški rez povećava ventilaciju, bez obzira na dubinu anestezije. Progresivno povećanje alveolarne koncentracije svih inhalacijskih anestetika smanjuje ventilacijski odgovor na ugljikov dioksid, a tijekom duboke anestezije odgovor može i izostati (19). Na istoj dubini anestezije, trenutno dostupni inhalacijski anestetici smanjuju ventilacijski odgovor na ugljikov dioksid u sličnom iznosu. Kod niskih doza inhalacijskih anestetika (0,2 minimalne alveolarne koncentracije, MAC; eng. *minimal alveolar concentration*), depresije hiperkapničnog ventilacijskog odgovora, gotovo da i nema (20). S izuzetkom ketamina, intravenski anestetici imaju sličan učinak na ventilaciju kao i inhalacijski anestetici. Ketamin ima najmanji učinak na funkciju dišnog sustava, uključujući centralni respiratorni pogon, plućne volumene i kapacitete i distribuciju ventilacije (18).

Kao što je ranije spomenuto, anestezija smanjuje odgovor na hipoksiju, ponajviše zbog učinka na karotidne kemoreceptore (21). Poremećena oksigenacija krvi javlja se kod

većine anesteziranih pacijenata, zbog čega se gotovo uvijek koristi dodatni kisik tijekom opće anestezije (22). Akutni ventilacijski odgovor na hipoksiju (eng. *acute hypoxic ventilatory response*, AHVR) je brzi porast ventilacije koji se javlja kao odgovor na pad parcijalnog tlaka kisika u krvi, odnosno, u hipoksemiji (19). Primarno ga posreduju periferni kemoreceptori, uglavnom smješteni u karotidnim tjelešcima, koji su osjetljivi na promjene razine kisika u krvi (23). Kada ovi kemoreceptori otkriju nisku razinu kisika, šalju signale respiratornim centrima u moždanom deblu kako bi povećali brzinu i dubinu disanja. Na taj se način povećava unos kisika i izbacivanje ugljikovog dioksida. Pod utjecajem anestezije, ovaj odgovor značajno slabi. Anestetici djeluju na ove kemoreceptore pa pacijenti ne mogu reagirati na hipoksiju hiperventilacijom. Najmanju depresiju odgovora na hipoksiju uzrokuje niska doza sevoflurana, progresivno povećanje depresije uzrokuju izofluran i enfluran, dok halotan ima najznačajniji učinak (20). Pacijenti koji već imaju smanjenu osjetljivost na povećanu koncentraciju ugljikova dioksida, primjerice, pacijenti s kroničnim respiratornim zatajenjem, mogu prestati disati nakon što indukcija anestezije poništi njihov hipoksični nagon (19). Budući da je hipoksični nagon oslabljen i pri subsedacijskim koncentracijama, ovaj učinak se nastavlja i u ranom postoperativnom razdoblju, nakon što se pacijenti probude.

Hipoksična plućna vazokonstrikcija (eng. *hypoxic pulmonary vasoconstriction*, HPV) je kompenzacijski mehanizam koji preusmjerava protok krvi iz hipoksičnih regija pluća prema bolje oksigeniranim regijama (24). Glavni podražaj za hipoksičnu plućnu vazokonstrikciju je nizak alveolarni tlak kisika (PAO_2), bilo da je uzrokovan hipoventilacijom ili disanjem plina s niskim parcijalnim tlakom kisika (25). Vazokonstrikcija je najsnažnija kada zahvaća manju regiju pluća. Iako se ranije vjerovalo da inhalacijski anestetici imaju snažan utjecaj na ovaj kompenzacijski mehanizam, moderni inhalacijski anestetici, uključujući sevofluran i desfluran, imaju mali učinak (26). Koncentracija od 1 minimalne alveolarne koncentracije (MAC) uzrokuje smanjenje vazokonstrikcije od 20% do 30%, a smanjenje vazokonstrikcije naglo opada pri višim koncentracijama. Hipoksična plućna vazokonstrikcija pridonosi porastu plućnog vaskularnog otpora (27).

2.2. Respiratorni mišići

Za pravilno i uspješno disanje, potrebni su funkcionalni respiratorni mišići i njihova pravilna koordinacija. Glavni mišići, koji su stalno aktivni tijekom inspirija, su dijafragma i međurebreni mišići (28). Međutim, za potpun i uspješan proces, značajni su i pomoćni mišići koji sudjeluju u disanju, poput skalenusa i sternokleidomastoideusa, kao i mišići abdominalne stijenke. Pomoćni mišići aktiviraju se samo povremeno, pri povećanim respiratornim naporima pa se opseg njihove aktivacije koristi u kliničkoj procjeni respiratornog opterećenja. Mišići gornjih dišnih puteva igraju ključnu ulogu u održavanju anatomske strukture ždrijela i grkljana i osiguravanju njihove prohodnosti (28). Vjerojatno najvažniji mišić gornjih dišnih puteva je genioglosus, sprečava opstrukciju dišnih puteva spuštanjem i izbočenjem jezika. Mišići poput sternotireoidnog, tireohioidnog, sternohioidnog i geniohioidnog, kao i položaj hioidne kosti, važni su u održavanju prohodnosti gornjih dišnih puteva. Udisaj je proces uvlačenja zraka u pluća, prvenstveno posredovano kontrakcijom dijafragme i međurebrenih mišića (28). Kada se dijafragma kontrahira, pomiče se prema dolje, povećavajući volumen prsne šupljine. Istovremeno se kontrahiraju i međurebreni mišići, šireći prsni koš u horizontalnoj ravnini. Ovo povećanje volumena prsne šupljine dovodi do smanjenja intrapulmonalnog tlaka, stvarajući gradijent tlaka koji omogućava utok zraka u pluća. Izdisaj je obično pasivan proces i ne zahtijeva aktivnost mišića, već ga pokreću elastične sile pluća i prsnog koša. Tijekom forsiranog izdisaja, aktiviraju se trbušni mišići, kako bi se povećao intraabdominalni pritisak i istisnuo dodatni zrak iz pluća .

Anestetici, sedativi i opiodi su depresori respiratornog sustava i smanjuju motorički pogon respiratornih mišića (29). Ovo djelovanje očituje se i na glavnim mišićima i na mišićima dilatatorima gornjih dišnih puteva. Anestetici ometaju respiratorni nagon kroz različite mehanizme, uključujući smanjenje kemoreaktivnosti na hipoksiju i hiperkapniju, potiskivanje refleksnog odgovora na negativan tlak u gornjim dišnim putevima te smanjenje budnosti (21, 29). Osim toga, anestetici (slično normalnom snu) obično ometaju ravnotežu između aktivacije mišića dilatatora gornjih dišnih puteva i glavnih respiratornih mišića pri početku nesvijesti. Mišići gornjih dišnih puteva općenito su više pogođeni snom, anestheticima i sedativima nego glavni respiratorni mišići. Nadalje, koordinacija respiratornih mišića često postaje narušena tijekom anestezije

dok pacijent spontano diše (30). Javljaju se paradoksalni pokreti između gornjeg i donjeg dijela prsnog koša te između prsnih i trbušnih mišića. Uz to, javljaju se promjene u vremenskoj usklađenosti između inspiratornih i ekspiratornih mišićnih skupina. Vjeruje se da ove promjene potječu od selektivnih učinaka anestezije na različite neuronske skupine u dijelu centra za disanje koji ima ulogu središnjeg generatora obrazaca (31). Najčešći poremećeni obrazac, koji se vidi je fazno kašnjenje između pokreta trbuha i prsnog koša. Kod svjesne osobe, u ležećem položaju, postoji rezidualni ekspiratorni tonus dijafragme, koji sprječava da trbušni organi previše potisnu dijafragmu u prsni koš (19). Studije koje su koristile 3D rekonstrukcije snimaka kompjuterizirane tomografije (eng. *computerized tomography*, CT), otkrile su da se tijekom anestezije mijenja oblik dijafragme, to jest, da se najniži dio dijafragme pomiče prema glavi, dok se ostali dijelovi dijafragme pomiču malo ili nimalo (32). Takav položaj dijafragme utječe na plućni volumen te omjere ventilacije i perfuzije. Kirurški zahvati, posebno oni koji uključuju prsni koš i trbuh, mogu izravno oštetiti respiratorne mišiće ili poremetiti njihovu funkciju (29). To može dovesti do postoperativnih respiratornih komplikacija, uključujući upalu pluća i respiratorno zatajenje. Također, pacijenti koji osjećaju postoperativnu bol često dišu pliće izbjegavajući duboko disanje, kako bi smanjili nelagodu.

2.3. Plućni volumeni i kapaciteti

Funkcionalni rezidualni kapacitet (eng. *functional residual capacity*, FRC) predstavlja volumen zraka koji ostaje u plućima na kraju normalnog izdisaja. Jednak je zbroju ekspiracijskog rezervnog volumena (eng. *expiratory residual volume*, ERV) i rezidualnog volumena (eng. *residual volume*, RV) te iznosi otprilike 2 300 mL (33). To je komponenta respiratorne fiziologije, koja odražava ravnotežu između elastičnih sila pluća prema unutra i sile retrakcije prsnog koša prema van (26). Tijekom opće anestezije i umjetne ventilacije, dolazi do promjene te ravnoteže i smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta. Jedan od glavnih čimbenika koji doprinose smanjenju funkcionalnog rezidualnog kapaciteta tijekom opće anestezije je ležeći položaj, koji je čest tijekom kirurških zahvata (32). Kada je pacijent u ležećem položaju, trbušni sadržaj vrši pritisak na dijafragmu, gurajući najniži dio dijafragme prema kranijalno, tako smanjujući vertikalnu dimenziju prsne šupljine. Ovo pomicanje

dijafragme izravno dovodi do smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta za 0,8 – 1,0 L (34), jer je volumen pluća ograničen smanjenim prostorom dostupnim za širenje pluća. Uvodom u opću anesteziju, funkcionalni rezidualni kapacitet se dodatno smanjuje za 0,4 – 0,5 L (34) i tako se približava vrijednostima rezidualnog volumena, koji iznosi otprilike 1 200 mL (33). Opća anestezija uzrokuje pad funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, bez obzira na to je li disanje kontrolirano ili spontano (35) te bez obzira na to je li anestetik inhalacijski ili intravenski (36). Najvjerojatniji mehanizam koji dovodi do pada funkcionalnog rezidualnog kapaciteta tijekom opće anestezije, je gubitak tonusa respiratornih mišića, odnosno, pomak ravnoteže elastičnih sila prema manjim volumenima prsnog koša i pluća (35). Primjerice, tijekom anestezije ketaminom, nije zabilježen pad funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, jer mišićni tonus respiratornih mišića ostaje očuvan (37). Zanimljivo, mišićni relaksansi i mehanički ventilator ne uzrokuju dodatan pad funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (36). Funkcionalni rezidualni kapacitet je fiziološki smanjen u novorođenčadi, starijih osoba, pretilih osoba, pušača, trudnica, kod distenzije abdomena i kod pacijenata s respiratornim bolestima, i prije uvođenja u anesteziju (18).

Nadalje, uočavaju se promjene u mrtvom prostoru pluća. Mrtvi prostor je dio dišnog sustava ispunjen zrakom, koji ne sudjeluje u izmjeni plinova (33). Razlikuju se anatomske i alveolarni mrtvi prostor. Anatomske mrtvi prostor podrazumijeva dišne puteve (nos, ždrijelo, dušnik). On u zdrava odrasla muškarca iznosi oko 150 mL, a godinama se blago povećava (33). Pri izdisaju, najprije se izdahne zrak iz anatomske mrtvog prostora, a tek onda zrak iz alveola. Alveolarni mrtvi prostor odnosi se na alveole koje su bolje ventilirane nego što su perfundirane. To su, dakle, područja s visokim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom (V_A/Q) (17). Alveolarni mrtvi prostor raste kad god je smanjena perfuzija u plućima, primjerice, u plućnoj emboliji ili u prerastegnutim plućima. Zbroj anatomske i alveolarnog mrtvog prostora naziva se fiziološki mrtvi prostor. Tijekom anestezije, uočen je porast fiziološkog mrtvog prostora i to na račun alveolarnog mrtvog prostora (19). U kontekstu mehaničke ventilacije valja razmotriti još jedan pojam – mehanički mrtvi prostor, odnosno, prostor ventilacijskog kruga i umjetnih dišnih puteva, koji ne sudjeluje u izmjeni plinova. To uključuje svaki dodatni prostor u dišnom sustavu uveden opremom koja se koristi tijekom mehaničke ventilacije (maska, endotrahealna cijev, cijevi, priključci i dr.) (17). Mehanički mrtvi

prostor je, zapravo, produžetak anatomskog mrtvog prostora. Endotrahealna cijev i laringealna maska zaobilaze velik dio anatomskog mrtvog prostora koji se nalazi u ustima i ždrijelu. Međutim, mehanički mrtvi prostor endotrahealne cijevi, maske i njihovih priključaka valja uključiti u izračun minutne ventilacije tijekom anestezije (38).

Smanjeni minutni volumen, dijelom je posljedica centralne depresije disanja, smanjenja metaboličkih potreba te promjena u funkcionalnom rezidualnom kapacitetu i mehanici dišnog sustava. Ipak, većinski nastaje zbog poremećaja kemijske kontrole disanja, osobito smanjene osjetljivosti na ugljikov dioksid (19). Pri nižim koncentracijama inhalacijskih anestetika, minutni volumen može ostati nepromijenjen, ali se često javljaju manji dišni volumeni s većom respiratornom frekvencijom, rezultirajući smanjenom alveolarnom ventilacijom i povećanjem parcijalnog tlaka ugljikova dioksida. Smanjeni minutni volumen i mrtvi prostor značajno utječu na izmjenu plinova u plućima. Ako je kod pacijenta prisutan značajniji mrtvi prostor, potreban je i veći minutni volumen koji bi nadomjestio primjerenu alveolarnu ventilaciju (19).

2.4. Popustljivost i otpor dišnog sustava

Popustljivost (eng. *compliance*) označava sposobnost pluća i prsnog koša da se šire i skupljaju. Izražava se kao omjer prirasta plućnog volumena i jediničnog prirasta tlaka (33). Popustljivost je određena elastičnim silama pluća i prsnog koša. Elastične sile pluća zbroj su elastičnih sila samog plućnog tkiva i elastičnih sila površinske napetosti koja oblaže unutrašnjost alveola. Dakle, kada je popustljivost velika, pluća i prsni koš lako se šire s malim porastom tlaka. Tijekom opće anestezije, ukupna popustljivost pluća i prsnog koša zajedno, u prosjeku se smanji s 95 mL/cmH₂O na 60 mL/cmH₂O (39). Razlike u popustljivosti dišnog sustava tijekom anestezije bez mišićnih relaksansa i anestezije s mišićnim relaksansima su vrlo male (35). No, malo je vjerojatno da su anestetici primarni i glavni uzrok ovakvog pada popustljivosti (40). Naime, popustljivost pluća nije konstantna, već se mijenja s promjenom volumena pluća. Najveća je pri volumenima pluća blizu vrijednosti funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, kada su elastične sile prsnog koša i pluća u ravnoteži. Popustljivost je najmanja pri volumenima iznad i ispod vrijednosti funkcionalnog rezidualnog

kapaciteta. Prema tome, najvjerojatniji razlog smanjenja popustljivosti tijekom anestezije, jest, ranije spomenuta, promjena u funkcionalnom rezidualnom kapacitetu, a ne djelovanje samih anestetika (40).

Opor dišnog sustava odnosi se na otpor koji plinovi susreću dok prolaze kroz dišne puteve. Izražava se kao omjer razlike tlakova (pogonskog tlaka) i protoka plinova (26). Razlika tlakova je pogon za kretanje plinova, iz područja višeg tlaka u područje nižeg tlaka. Kod spontanog disanja, pogonski tlak je, ustvari, transpulmonalni tlak. Tijekom disanja na mehaničkoj ventilaciji, pogonski tlak je razlika tlakova u krugu za mehaničku ventilaciju i tlaka u alveolama. Protok plinova je brzina kojom se plin kreće dišnim putevima (26). Čimbenici koji utječu na otpor jesu promjer dišnog puta, njegov oblik i duljina te vrsta strujanja plinova. Za svaku cijev u kojoj je strujanje laminarno, otpor se povećava izravno proporcionalno duljini cijevi, a drastično (na četvrtu potenciju) se povećava s promjerom cijevi (26). Kako endotrahealna cijev smanjuje promjer dušnika, otpor zraku koji kroz njega prolazi je povećan. Laringealna maska pruža manji otpor od endotrahealne cijevi iste veličine (41). Većina otpora u dišnom sustavu, oko 80%, javlja se u velikim dišnim putevima. Kako se bronhi progresivno granaju, otpori se raspoređuju paralelno i ukupna poprečna površina na razini terminalnih bronhiola je gotovo deset puta veća od one u dušniku, a samim time je i otpor manji (26). Uz to, u velikim dišnim putevima, posebice na mjestima grananja, strujanje je često turbulentno, a ne laminarno, što uvelike povećava otpor. Većina istraživanja pokazuje da se otpor dišnog sustava povećava tijekom anestezije, bez obzira na to diše li pacijent spontano ili je na mehaničkoj ventilaciji (39). Međutim, istraživanja o otporu tijekom anestezije otežana su različitim eksperimentalnim uvjetima tijekom budnosti i anesteziranog stanja. Stoga još uvijek nedostaju studije koje omogućuju usporedbu otpora u uvjetima istog volumena i istog protoka, odnosno, varijabli koje znatno utječu na otpor u dišnom sustavu. Vrlo je vjerojatno da je povećani otpor dišnog sustava jednostavno odraz smanjenog funkcionalnog rezidualnog kapaciteta.

Svi inhalacijski anestetici mogu djelovati kao bronhodilatatori izravnim opuštanjem glatkih mišića dišnih putova, potiskivanjem vagalnih refleksa dišnih putova ili inhibicijom oslobađanja medijatora koji djeluju bronhokonstriktivno (42). Kod zdravih pacijenata, rezultati studija modernih inhalacijskih anestetika su varijabilni – neke

pokazuju smanjeni otpor u dišnim putevima pri 1 minimalnoj alveolarnoj koncentraciji (43), dok druge ne pronalaze nikakav učinak (44). Desfluran može, čak, povećati otpor dišnih putova, osobito pri visokim vrijednostima minimalnih alveolarnih koncentracija, vjerojatno zbog povećane gustoće plina (44). Zaključno, inhalacijski anestetici, u klinički korištenim koncentracijama, imaju mali izravni bronhodilatacijski učinak. Učinak koji se vidi, vjerojatnije je rezultat potiskivanja refleksa dišnih putova (19). Intravenozni anestetici imaju učinke slične inhalacijskim anestheticima. Njihovi izravni učinci na glatke mišiće uglavnom su slabiji u usporedbi s inhalacijskim anestheticima. Kao i s inhalacijskim anestheticima, u kliničkoj praksi prevladava njihova sposobnost ublažavanja neuralne refleksne bronhokonstrukcije, a ne izravni bronhodilatacijski učinak (19).

2.5. Ventilacija i perfuzija

U zdravim plućima, nisu sve alveole jednako ventilirane niti je protok krvi kroz sve plućne kapilare jednak (33). Fiziološki, postoje područja pluća koja su dobro ventilirana, ali su gotovo bez protoka krvi, a druga područja su dobro perfundirana, ali sa slabom ili nikakvom ventilacijom. To su razlike još naglašenije u plućnim bolestima. Raspodjela i odnos ventilacije i perfuzije u plućima opisuje se ventilacijsko-perfuzijskim omjerom (eng. *ventilation/perfusion ratio*, V_A/Q). Kada su i ventilacija i protok krvi kroz neku alveolu normalni, onda je i ventilacijsko-perfuzijski omjer normalan. Kada ventilacije nema, a protok je održan, ventilacijsko-perfuzijski omjer jednak je ničtici. Suprotno, kada je ventilacija održana, a nema protoka, ventilacijsko-perfuzijski omjer je neizmjeran (33).

Kada je ventilacijsko-perfuzijski omjer manji od normalnog, ventilacija nije dostatna da osigura kisik za potpunu oksigenaciju krvi koja prolazi kroz alveolarne kapilare (33). To znači da se dio venske krvi u kapilarama ne oksigenira, odnosno, da je prošao kroz šant. Ukupna količina krvi koja u jednoj minuti prođe šantom naziva se fiziološki šant (33). Tijekom opće anestezije, udio šanta raste od uobičajenih 2% do oko 10% (19). Otprilike polovica ovih promjena rezultat je protoka krvi kroz atelektatična područja pluća. Atelektaze nastaju u bazalnim i najnižim dijelovima pluća, dok pacijent leži (45). To su područja pluća gdje nema ventilacije, ali je perfuzija održana, odnosno, područja

šanta. Nekoliko istraživanja (45, 46, 47) dokazuje povećanje šanta tijekom anestezije, i to u veličini koja je razmjerna veličini područja atelektaza. Druga polovica promjena udjela šanta nastaje zbog promijenjenih omjera ventilacije i perfuzije (19). Iako ukupni ventilacijsko-perfuzijski omjeri ostaju približno normalni, više je područja s vrlo niskim i vrlo visokim ventilacijsko-perfuzijskim omjerima, osobito kod starijih pacijenata (46). Ona su, prvenstveno, rezultat povećane ventilacije u ventralnim područjima pluća (47). Naime, tijekom umjetnog disanja pod pozitivnim tlakom, ventralna područja pluća su puno bolje ventilirana nego što su perfundirana. Kao takva, predstavljaju mrtvi prostor, odnosno neiskorištenu ventilaciju. Dakle, tijekom anestezije dolazi do povećane disperzije ventilacijsko-perfuzijskih omjera, odnosno, raspon ventilacijsko-perfuzijskih omjera je širi nego je to normalno (19). To znači da su fiziološke razlike u ventilaciji i perfuziji pluća, tijekom anestezije i mehaničke ventilacije, još naglašenije.

Opseg šanta ovisi i o frakciji udahnutog kisika (eng. *fraction of inspired oxygen*, FiO_2) koji se često primjenjuje tijekom operacija. Što je veća frakcija udahnutog kisika, to je manje regija s niskim omjerom ventilacije i perfuzije. Međutim, pri visokoj frakciji udahnutog kisika, regije s niskim ventilacijsko-perfuzijskim omjerom mogu kolabirati zbog adsorpcije plina i na taj način biti pretvorene u regije šanta (48).

2.6. Hemodinamika

Mehanička ventilacija ima značajan utjecaj na hemodinamiku. Pozitivan tlak, koji se koristi tijekom ventilacije, izaziva složene interakcije između respiratornog i kardiovaskularnog sustava (49). Ključni čimbenici koji utječu na ove promjene uključuju intratorakalni tlak, volumen pluća, elastičnost prsnog koša i plućnog parenhima te cirkulirajući volumen pacijenta. Naravno, ukupnoj hemodinamskoj reakciji, osim svih intervencija kliničara, pridonosi i osnovno stanje pacijenta i njegovi komorbiditeti (17).

Ventilacija pozitivnim tlakom predstavlja odstupanje od fiziologije spontanog disanja, gdje se pozitivan intratorakalni tlak stvara samo prolazno, tijekom kašljanja ili izvođenja Valsalvinog manevra (50). Na mehaničkoj ventilaciji, tijekom cijelog respiratornog ciklusa, intratorakalne strukture, uključujući srce, perikardij i krvne žile, izložene su povišenom tlaku (49). To povećanje tlaka je apsolutno i primjenjuje se na sve strukture

podjednako, bez promjene gradijenta tlaka. No, mijenjaju se gradijenti tlaka između intratorakalnih i ekstratorakalnih struktura (49). Pozitivni tlak tijekom ventilacije, povećava volumen pluća, otvara kolabirane alveole i smanjuje plućni vaskularni otpor. Međutim, prekomjerna distenzija pluća može komprimirati alveolarne krvne žile i povećati plućni vaskularni otpor (51). Takvo povećanje otpora u plućnom krvožilju može opteretiti desnu klijetku. Dakle, volumen pluća utječe na plućni vaskularni otpor, a posljedično i na afterload desne klijetke. Plućni vaskularni otpor najniži je pri volumenima pluća blizu vrijednostima funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (52). Kada je funkcionalni rezidualni kapacitet niži ili viši nego li je to uobičajeno, plućni vaskularni otpor raste. Fiziološki, alveolarne jedinice primjenjuju određeni vanjski tlak na intratorakalne krvne žile, dovodeći do njihovog sužavanja ili širenja. Kako se mijenja intratorakalni tlak, a s njim i volumen pluća, mijenjaju se elastična svojstva pluća i prsnog koša te plućni vaskularni otpor (49).

Nadalje, ventilacija pozitivnim tlakom može ometati venski povratak zbog povećanja tlaka u desnom atriju (49). Tijekom spontanog disanja, tlak u desnom atriju smanjuje se tijekom inspiracije, čime se povećava pogonski tlak između donje šuplje vene i desnog atrija, što poboljšava venski povratak. Međutim, tijekom ventilacije pozitivnim tlakom, dolazi do povećanja intratorakalnog tlaka i volumena pluća, što također povećava tlak u desnom atriju. Povećani tlak u desnom atriju narušava povratak venske krvi i smanjuje naknadno opterećenje (eng. *afterload*) desne klijetke, a posljedično i predopterećenje lijeve klijetke (52). To može dovesti do smanjenja minutnog volumena srca. Međutim, pozitivan intratorakalni tlak smanjuje naknadnog opterećenja lijeve klijetke, što može poboljšati njenu funkciju i povećati minutni volumen srca, posebice kod pacijenata sa zatajenjem lijeve klijetke (49). Ovaj učinak može biti koristan jer smanjuje potrebu miokarda za kisikom, no kod starijih pacijenata s niskom elastičnošću aorte, ti učinci mogu biti manje izraženi. U diastoli, gradijent transmuralnog tlaka lijeve klijetke (razlika tlakova unutar lijeve klijetke i tlaka oko nje) nije pogođen povišenim intratorakalnim tlakom. Nasuprot tome, smatra se da u sistoli dolazi do smanjenja transmuralnog tlaka lijeve klijetke, a time i naknadnog opterećenja. Budući da se razlika tlakova događa između intratorakalnog i ekstratorakalnog dijela aorte, zapravo se stvara transaortalni gradijent tlaka. Ovo smanjenje naknadno opterećenje poboljšava frakciju izbacivanja lijeve klijetke i

smanjuje rad lijeve klijetke (53). Kod zdravih osoba ovaj učinak nije značajan jer smanjenje predopterećenja smanjuje minutni volumen srca više nego ga smanjenje naknadnog opterećenja povećava. Međutim, kod bolesti, posebice lijevostranog zatajenja srca, smanjenje naknadnog opterećenja može biti korisno za povećanje minutnog volumena srca i smanjenje potrebe miokarda za kisikom. Kod starijih pacijenata, koji imaju aortu smanjene elastičnosti, ovaj učinak može biti smanjen (54).

Ventilacija pozitivnim tlakom može stvoriti zone različitih omjera ventilacije i perfuzije u plućima (49). Australški liječnik John B. West je, opisao interakcije arterijskog tlaka u plućima, protoka krvi i plućnog vaskularnog otpora pomoću trozonskog sustava (55). Zona 1 nalazi se u vrhovima pluća, zona 2 u sredini, a zona 3 je pri bazi pluća. U zoni 1 nema protoka krvi, jer su arterijski i venski tlakovi niži od alveolarnog tlaka. To je područje kapilarnog kolapsa“ koje pridonosi fiziološkom mrtvom prostoru. U zoni 2, arterijski tlak je viši od alveolarnog, ali je venski tlak niži pa je protok krvi intermitentan. Zona 3 je područje stalnog protoka krvi jer su i arterijski i venski tlakovi viši od alveolarnog. Zonska distribucija, uglavnom je gravitacijska, no ventilacija pozitivnim tlakom povećava udio pluća u zonama 1 i 2, a tako i mrtvi prostor (49). Budući da su sve strukture unutar prsnog koša izložene istom tlaku, očekivalo bi se da alveolarni, arterijski i venski tlakovi rastu jednako, ali razlog za promjene u distribuciji Westovih zona leži u promjenama volumena plućnih jedinica. Naime, popustljivi dijelovi pluća lako prenose tlak i u tim područjima, hiperinflacija alveola ometa protok krvi kroz kapilare, dok manje popustljivi dijelovi pluća mogu prigušiti prijenos tlaka i imati bolju perfuziju (50).

Sve ove promjene naglašavaju složene kardiopulmonalne interakcije tijekom mehaničke ventilacije. Optimalno upravljanje hemodinamikom zahtijeva prilagodbu ventilacijskih strategija, uzimajući u obzir specifične karakteristike pacijenta, njegov volumni status, osnovne bolesti i trenutne potrebe za ventilacijom.

3. Modaliteti mehaničke ventilacije

Ovo poglavlje, pregled je najčešće korištenih modaliteta mehaničke ventilacije tijekom opće anestezije. Modaliteti mehaničke ventilacije opisuju način ventilacije tijekom vremena i niz specifičnih kombinacija karakteristika daha isporučenih pacijentu. Poznavanje načina rada ventilatora, sklonosti samog kliničara i obrasci prakse ustanove i odjela, uvelike određuju koji će se način ventilacije koristiti. Također, nedostaju podaci koji uspoređuju ishode jednog načina ventilacije s drugim. Prema tome, ne može se reći da je jedan modalitet mehaničke ventilacije bolji od drugoga. Potrebe pacijenta i odgovor na terapiju, zapravo su ključni u odabiru modaliteta.

3.1. Osnovni pojmovi

Udisajni volumen (eng. *tidal volume*, VT) je količina zraka koja se dostavlja u pluća pri svakom udahu tijekom mehaničke ventilacije. Obično se mjeri u mililitrima (mL) i postavlja se prema idealnoj tjelesnoj težini pacijenta (56). Naime, indeks tjelesne mase (ITM) ima velik utjecaj na plućne volumene, respiratornu mehaniku i oksigenaciju tijekom opće anestezije u pacijenata koji leže (57). Kada bi se pacijent s prekomjernom tjelesnom masom ventilirao volumenom određenim prema stvarnoj tjelesnoj masi, najvjerojatnije bi zadobio ozljedu pluća jer bi taj volumen bio prevelik (58). Pravilno postavljen udisajni volumen je ključan za osiguravanje adekvatne ventilacije i sprječavanje ozljeda pluća. Tijekom mehaničke ventilacije, najčešće se postavlja između 6 - 8 mL/kg idealne tjelesne težine za odrasle, kako bi se spriječila volutrauma (59).

Respiratorna frekvencija (eng. *respiratory rate*, RR) je broj udaha koje ventilator isporučuje u jednoj minuti. Respiratorna frekvencija, zajedno s udisajnim volumenom, određuje ukupnu minutnu ventilaciju (26). Minutna ventilacija je, dakle, umnožak udisajnog volumena i respiratorne frekvencije i izražava se u mililitrima u minuti (mL/min). To je ukupni volumen zraka koji ulazi ili izlazi iz pluća u jednoj minuti. Minutna ventilacija je ključni parametar za procjenu i prilagodbu ventilacijskog statusa pacijenta, s ciljem zadovoljenja metaboličkih potreba i održavanja pravilne izmjene plinova (26).

Omjer inspiririja i ekspiririja (eng. *inspiratory to expiratory time ratio*, I:E) označava proporcije inspiratorne i ekspiratorne faze svakog respiratornog ciklusa. Trajanje svake faze ovisi o ovom omjeru i respiratornoj frekvenciji. Uobičajeni omjer je 1:2 ili 1:3. Prilagođavanje omjera utječe na oksigenaciju i uklanjanje ugljikova dioksida. Primjerice, omjer s duljom ekspiratornom fazom, često se koristi kod pacijenata s opstruktivnim plućnim bolestima za sprječavanje zarobljavanja zraka.

Pozitivni tlak na kraju ekspiririja (eng. *positive end-expiratory pressure*, PEEP) je tlak koji se održava u plućima na kraju ekspiririja tijekom mehaničke ventilacije. Pozitivni tlak pomaže u regrutaciji i održavanju alveola otvorenima. Tako regrutirane i otvorene alveole poboljšavaju ventilacijsko-perfuzijske omjere i izmjenu plinova tijekom ventilacije (60). Pozitivni tlak na kraju ekspiririja mjeri se u centimetrima vode (cmH₂O). Uobičajene postavke kreću se od 5 - 10 cmH₂O, ali u određenim kliničkim situacijama, za poboljšanje oksigenacije, mogu se koristiti i veće razine (59).

Fracija udahnutog kisika (eng. *fraction of inspired oxygen*, FiO₂) u mehaničkoj ventilaciji odnosi se na koncentraciju kisika koja se isporučuje pacijentu putem ventilatora. Izražava se u decimalnom zapisu ili kao postotak. Na primjer, u atmosferskom zraku, frakcija kisika iznosi 0,21, odnosno 21%. Tijekom disanja na mehaničkoj ventilaciji, frakcija kisika se može prilagoditi, u rasponu od 0,21 (21%) do 1,0 (100%), ovisno o potrebama pacijenta. Cilj je koristiti najniži postotak kisika koji postiže adekvatnu oksigenaciju, a istovremeno osigurava dovoljan dovod kisika u tkiva.

Vršni inspiratorni tlak (eng. *peak inspiratory pressure*, PIP) je tlak koji generira ventilator kako bi prevladao otpor dišnih puteva i alveola. To je maksimalni tlak dostignut u dišnim putevima tijekom inspiratorne faze mehaničkog daha. Na njega utječu popustljivost i otpornost pluća i prsnog koša. Visok vršni inspiratorni tlak označava smanjenu popustljivost i/ili povećani otpor dišnog sustava. Izražava se u centimetrima vode (cmH₂O). Cilj tog tlaka je postizanje zadanog protoka i udisajnog volumena koji su postavljeni na ventilatoru.

Tlak platoa (eng. *plateau pressure*, P_{plat}) je tlak koji ostaje u plućima nakon što je dostavljen udisajni volumen (61). Ovaj tlak odražava popustljivost pluća. Ako su pluća vrlo popustljiva, kao kod pacijenata s kroničnom opstruktivnom bolesti pluća (KOPB), tlak platoa je niži. Ako pluća nisu popustljiva, kao kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS) ili fibrozom pluća, tlak platoa će biti visok. Izražava se u centimetrima vode (cmH_2O). Kako bi se izmjerio tlak platoa, na ventilatoru se mora napraviti zadržaj udaha (61). To je trenutak nakon što je dostavljen udisajni volumen, kada ventilator prestane isporučivati volumen na nekoliko sekundi. u tom trenutku nema protoka zraka, a time ni otpora dišnih puteva. Za razliku od popustljivosti pluća, otpor nema utjecaja na tlak platoa. Tlak platoa, ustvari, predstavlja vršni alveolarni tlak.

3.2. Osnovne značajke mehaničkog daha

Tri glavne varijable važno je razmotriti u mehaničkoj ventilaciji - tlak, protok i volumen (17). Kako bi se generirao udah, mora postojati gradijent tlaka od otvora dišnih puteva do alveola. Ventilator generira taj tlak, koji uzrokuje protok kroz ventilacijski krug i tako povećava volumen pluća (62). Za generiranje tlaka, ventilator koristi ulaznu snagu, električnu energiju ili komprimirani plin. Volumeni koji se isporučuju i tlakovi koji se generiraju, u velikoj mjeri, ovise o mehaničkim svojstvima respiratornog sustava, ali i abdomena (62). Svaka od ovih komponenti određuje ukupno ponašanje respiratornog sustava i odgovor na postavljeni modalitet ventilacije.

Isporučivanje daha može se klasificirati prema tri varijable: prema varijabli za započinjanje daha (okidač daha, eng. *trigger*), prema varijabli za regulaciju isporuke plina tijekom daha (ciljna varijabla; eng. *limit*) i prema varijabli odabranoj za prekid daha (ciklična varijabla, eng. *cycling*) (62). Varijabla za započinjanje daha (okidač daha) generira se promjenom tlaka ili protoka. Ta promjena je uzrokovana naporom pacijenta (potpomognuti ili podržani dah) ili postavljenim vremenom (kontrolirani dah). Ciljna varijabla regulira isporuku daha, uglavnom zadanim protokom ili zadanim inspiratornim tlakom. Ciklična varijabla određuje kada se dah prekida, postavljanjem zadanog volumena, vremena inspiriraja ili protoka. Obično se zadaje i ciklična varijabla visokog tlaka kako bi se ograničilo prekomjerno rastezanje pluća. Prema ovim

varijablama, može se klasificirati pet najčešćih tipova daha dostupnih na trenutnoj generaciji ventilatora: volumno asistirani (eng. *volume assist*, VA), volumno kontrolirani (eng. *volume control*, VC), tlačno asistirani (eng. *pressure assist*, PA), tlačno kontrolirani (eng. *pressure control*, PC) i tlačna podrška (eng. *pressure support*, PS).

Dvije su glavne tehnike isporučivanja daha: volumno kontrolirano i tlačno kontrolirano. Tehnika isporučivanja daha trebala bi se navesti ispred svakog modaliteta ventilacije, primjerice volumno kontrolirana intermitentna mehanička ventilacija ili tlačno kontrolirana intermitentna mehanička ventilacija (62). U oba slučaja, modalitet mehaničke ventilacije je isti, ali je isporuka daha drugačije regulirana. Tijekom volumno kontroliranog isporučivanja daha, liječnik postavlja udisajni volumen, inspiratorni protok ili vrijeme inspirija, obrazac inspiratornog protoka i respiratornu frekvenciju. Udisajni volumen, protok i obrazac protoka ostaju konstantni, neovisno o pacijentovim naporima ili mehaničkim svojstvima dišnog sustava. Tijekom tlačno kontroliranog isporučivanja daha, zadaje se vršni inspiratorni tlak, vrijeme inspirija te respiratorna frekvencija, i te varijable ostaju konstantne. Ostale varijable mijenjaju se ovisno o pacijentovima naporima i svojstvima dišnog sustava (62). Danas postoji mnogo ventilatora i načina ventilacije, ali svi djeluju na principu pozitivnog gradijenta tlaka koji potiskuje zrak u pluća (63). Kako bi se omogućila inspiracija, mora se primijeniti tlak iznad atmosferskog, bilo u fiksnim vremenskim intervalima ili kao odgovor na napor pacijenta.

3.3. Kontinuirana mandatorna ventilacija (eng. *continuous mandatory ventilation*, CMV)

Kontinuirana mandatorna ventilacija (eng. *continuous mandatory ventilation*, CMV) je način rada ventilatora u kojem su svi udisaji obavezni (62). Isporučuju se pomoću ventilatora na unaprijed postavljenoj respiratornoj frekvenciji, volumenu ili tlaku i inspiracijskom vremenu. Ovaj modalitet može biti kontroliran volumenom ili tlakom. Okidač daha može biti pacijent ili ventilator, odnosno, zadano vrijeme. Ciljana varijabla mogu biti volumen, tlak ili protok, a dah prestaje kada se postignu zadani volumen, tlak, protok ili vrijeme inspirija. Ovaj se način često naziva asistirano-kontrolirana ventilacija, a na mnogim ventilatorima, kontinuirana mandatorna ventilacija i asistirano

kontrolirana ventilacija su isti modaliteti (62). Jedina razlika je u postavci osjetljivosti. Postavka osjetljivosti na mehaničkim ventilatorima odnosi se na razinu pri kojoj ventilator detektira pacijentov napor za disanjem i započinje isporuku mehaničkog daha (64). Pacijent nema utjecaja na mehaničku ventilaciju, a svi udisaji su okinuti ventilatorom (17). Interakcija pacijenta i ventilatora je isključivo iz smjera ventilatora prema pacijentu.

3.3.1. Tlakom kontrolirana ventilacija inverznog omjera (eng. *pressure controlled inverse ratio ventilation, PC-IRV*)

Tlakom kontrolirana ventilacija inverznog omjera (eng. *pressure controlled inverse ratio ventilation, PCIRV*) je posebna verzija tlačno kontrolirane kontinuirane mandatorne ventilacije (eng. *pressure-controlled continuous mandatory ventilation, PC-CMV*) (62). Svi udasi su ograničeni tlakom i ciklirani vremenom. Kao i u kontinuiranoj mandatornoj ventilaciji, pacijent ne može započeti udah, odnosno, svi udasi su obvezni. Kao što ime ukazuje, omjer duljine trajanja inspiririja i ekspiririja, ovdje je nešto drugačiji. Dok su uobičajeni omjeri vremena inspiririja i ekspiririja 1:2 ili 1:3, u ventilaciji inverznog omjera, vrijeme inspiririja je dulje od vremena ekspiririja. Ovaj način rada započinje odabirom tlačno kontrolirane kontinuirane mandatorne ventilacije i podešavanjem parametara kako bi se postigao željeni omjer inspiracija i ekspiracija (I:E). Ova tehnika ne smatra se zasebnim modalitetom, nego varijantom kontinuirane mandatorne ventilacije (62).

3.4. Asistirano-kontrolirana ventilacija (eng. *assist-control, A-C*)

Ventilacija asistirano-kontroliranim načinom (eng. *assist-control, A-C*) je način rada ventilatora u kojem se obavezni udisaji isporučuju pri zadanoj frekvenciji, tlaku ili volumenu i inspiratornom protoku (62). Između udisaja koji pokreće stroj, pacijent može započeti udisaj i primiti asistirani mehanički dah pri volumenu ili tlaku postavljenom na ventilatoru. Ako je pacijentova respiratorna frekvencija viša od one postavljene na ventilatoru, isporučuju se dodatni potpomognuti udisaji do zadane ciljane varijable. Na taj način pacijent uvijek dobije minimalan broj udaha, čak i u odsutnosti spontane inspiratorne aktivnosti (65). Udisaji koje pokreće stroj i udisaji koje pokreće pacijent isporučuju se koristeći iste ograničavajuće i ciklične varijable (62).

Kao što je i ranije spomenuto, mnogi ventilatori koriste termin kontinuirana mandatorna ventilacija za opisivanje asistirano-kontroliranog načina. Tehnički gledano, jedina razlika između kontinuirane mandatorne ventilacije i asistirano-kontrolirane ventilacije je, da tijekom asistirano-kontrolirane ventilacije, pacijent može pokrenuti udisaj (62). Kao i kod kontinuirane mandatorne ventilacije, asistirano-kontrolirana ventilacija može biti kontrolirana volumenom, gdje je zajamčen udisajni volumen, ili kontrolirana tlakom, gdje će udisajni volumen ovisiti o mehaničkim svojstvima pacijenta. Okidač može biti ventilator ili sami pacijent. Ciljana varijabla može biti volumen, tlak ili protok, a isporuka daha prestaje nakon dostizanja zadanih vrijednosti (62). Asistirano-kontrolirana ventilacija, također podržava načine ventilacije s dvostrukom kontrolom. Načini s dvostrukom kontrolom, isporučuju usporavajući inspiratorni protok, prilagođavajući inspiratorni pritisak dah-po-dah, kako bi održali udisajni volumen blizu ciljne vrijednosti (65).

3.5. Intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *intermittent mandatory ventilation, IMV*)

Intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *intermittent mandatory ventilation, IMV*) je način rada ventilatora u kojem se obvezni udisaji isporučuju na zadanoj frekvenciji (62). Između strojnih udisaja, pacijent može spontano disati. Obvezni udisaji tijekom intermitentne mandatorne ventilacije su kontrolirani volumenom ili tlakom, a pokreće ih stroj ili pacijent. Mehanički dahovi, ograničeni su tlakom, volumenom ili protokom, a završava ih stroj, odnosno, dostignut zadani tlak, volumen, protok ili vrijeme. Ovo je primjer sustava na zahtjev, odnosno sustava koji reagira na pacijentov inspiratorni napor promjenom isporuke plina (66). Ovaj način ventilacije je razvijen za odvikavanje od ventilatora i nalaže definiranu minutnu ventilaciju, ali i omogućuje pacijentu vježbanje respiratornih mišića, između obveznih udisaja (67). Nedostatak ovog modaliteta mehaničke ventilacije je što pacijent može primiti obvezni udisaj prije nego što završi spontani ili potpomognuti udisaj. Ovo preklapanje može dovesti do barotraume i oštećenja pluća.

3.5.1. Sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *synchronized intermittent mandatory ventilation, SIMV*)

Sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija (eng. *synchronized intermittent mandatory ventilation*, SIMV) je unaprijeđeni način intermitentne mandatorne ventilacije (eng. *intermittent mandatory ventilation*, IMV) koji je dizajniran kako bi se poboljšala sinkronizacija između pacijenta i ventilatora (62). Ono što ovaj modalitet čini boljim od intermitentne mandatorne ventilacije je sposobnost isporuke obaveznog daha na početku ili na kraju respiratornog intervala. Slično kao u asistiranokontroliranoj ventilaciji, ventilator isporučuje obavezni broj udaha s postavljenim tlakom ili protokom. Međutim, kod sinkronizirane intermitentne mandatorne ventilacije, postoji vremenski prozor oko obaveznog mehaničkog daha (68). Ovaj vremenski prozor omogućuje ventilatoru praćenje promjene tlaka ili protoka u dišnim putevima, u odnosu na početne vrijednosti. Ako tlak ili protok ne prelaze postavljene granice parametara, obavezni udah se isporučuje na početku respiratornog intervala. Ako tlak ili protok prelaze postavljene parametre, obavezni udah se isporučuje na kraju respiratornog intervala. Kliničar postavlja granice tlaka ili protoka i vremenski interval za promatranje. Dakle, spontani udasi se isporučuju kada pacijent pokrene udah unutar tog vremenskog prozora. Ti spontani udasi mogu biti potpuno vođeni naporom pacijenta ili potpomognuti tlakom, kao udasi kontrolirani tlakom, a ograničeni protokom (68). Ako nema inspiratornog napora tijekom vremenskog prozora, ventilator isporučuje obavezni udah prema zadanim varijablama. Ako pacijent započne udah, obavezni se udah sinkronizira s naporom pacijenta. Varijable mehaničkog daha slične su kao kod intermitentne mandatorne ventilacije, osim što obvezne udaha mogu okinuti i stroj (vrijeme) i pacijent (tlak, protok ili volumen). Obvezni udasi su kontrolirani tlakom ili volumenom, ograničeni su tlakom, volumenom ili protokom, a ciklirani su ventilatorom (promjena tlaka, volumena, protoka ili vremena). Spontani udasi su kontrolirani tlakom, ograničeni tlakom, a ciklirani pacijentom (promjena tlaka ili protoka). Zbog procesa sinkronizacije, sinkronizirana intermitentna mandatorna ventilacija nije moguća s kontinuiranim izvorom protoka plina.

3.6. Tlakom potpomognuta ventilacija (eng. *pressure support ventilation*, PSV)

Tlakom potpomognuta ventilacija (eng. *pressure support ventilation*, PSV) je način rada ventilatora u kojem ventilator potpomaže pacijentov inspiratorni napor do

unaprijed postavljene razine inspiratornog tlaka (17). Ona pomaže svakom pacijentovom pokušaju inspiracije, čime se rad disanja dijeli između pacijenta i ventilatora (65). Ovaj modalitet pokreće pacijent, koji sam određuje svoju frekvenciju, vrijeme inspiracije i udisajni volumen. Dakle, pacijent zadržava djelomičnu kontrolu nad udisajnim volumenom i respiratornom frekvencijom, a operater omogućuje pacijentu da obavi više ili manje rada podešavanjem razine inspiratornog tlaka (69). Svi udasi u tlakom potpomognutoj ventilaciji su spontani, ali smatraju se podržanima. Razlika između spontanog i podržanog daha je u tome što je, u spontanom dah, inspiratorni tlak jednak početnom tlaku, a u potpomognutom dah, inspiratorni tlak je veći od početnog tlaka (62). Okidanje se može postići promjenom tlaka, protoka ili volumena. Brzina kojom dah doseže postavljeni tlak naziva se vrijeme porasta tlaka (62). Ako je vrijeme porasta postavljeno prenisko, može doći do povećanog rada disanja, a ako je postavljeno previsoko, može doći do prekoračenja postavljenog tlaka, uzrokujući rano cikliranje i ekspiraciju. Ciklična varijabla, kojom završava udah, obično je protok. Dva najčešća obrasca, koja se u tom slučaju koriste, su postotak početnog vršnog protoka (obično 25%) ili terminalni protok (17). Za razliku od asistiranog kontroliranog ventilacije, tlakom potpomognuta ventilacija nema fiksnu respiratornu frekvenciju, već frekvencija ovisi o pacijentu (64). U slučaju da se pacijentov respiratorni napor, iz bilo kojeg razloga smanji, minutna ventilacija neće biti dostatna. Nadalje, tijekom tlakom potpomognute ventilacije, inspiracije imaju varijabilno trajanje i završavaju kada inspiratorni protok padne ispod unaprijed određenog pragova, što se ne vidi u asistiranom načinu (64).

3.7. Modaliteti s dvostrukom kontrolom (eng. *dual modes*)

Modaliteti s dvostrukom kontrolom (eng. *dual modes*) u mehaničkoj ventilaciji odnose se na modalitete ventilacije koji kombiniraju aspekte ventilacije s kontrolom volumena i ventilacije s kontrolom tlaka (62). Dualni načini kontrole omogućuju ventilatoru prebacivanje između kontrole tlaka i kontrole volumena unutar jednog daha ili između dahova, kako bi održao ciljani udisajni volumen. Cilj ovakvog načina rada je kombinirati prednosti ventilacije s kontrolom volumena (stabilan udisajni volumen) i ventilacije s kontrolom pritiska (smanjen rad disanja). Ventilator ne može istovremeno kontrolirati i tlak i volumen (70). Samo jedna varijabla, ili tlak ili volumen, može biti neovisna u bilo

kojem trenutku, ali ventilator može prelaziti između njih tijekom jednog udaha ili između udaha. Postoje dva osnovna načina na koje ventilatori implementiraju dvostruko ciljanje. Jedan način je započeti ventilaciju u kontroli volumena, a zatim prijeći na kontrolu tlaka ako su unaprijed postavljeni parametri (npr. željeni limit vršnog tlaka u dišnim putevima). Drugi oblik dvostrukog ciljanja je započeti ventilaciju u kontroli tlaka, a zatim prijeći na kontrolu volumena (npr. ako unaprijed postavljeni udisajni volumen nije postignut kada protok padne na unaprijed postavljenu vrijednost) (70). Dualni modaliteti rade na principu zatvorene petlje. Pojam "zatvorene petlje" odnosi se na korištenje povratne informacije kako bi se prilagodio izlaz sustava (70). Ventilator (sustav) koristi ovaj princip kako bi održao konzistentne tlakove i protoke kada se mijenjaju respiratorni naponi pacijenta i mehanička svojstva njegova dišnog sustava. To se postiže korištenjem izlaza kao povratne informacije koja se uspoređuje s unosom postavljenim od strane operatera.

3.7.1. Proporcionalno-asistirana ventilacija (eng. *proportional assist ventilation, PAV*)

Dva glavna nedostatka asistirano-kontrolirane ventilacije jesu asinkronija pacijenta i ventilatora te nemogućnost praćenja pacijentovih potreba tijekom vremena. Proporcionalno-asistirana ventilacija (eng. *proportional assist ventilation, PAV*), donekle, rješava te probleme. Ovaj modalitet temelji se na jednadžbi kretanja:

$$P_{AW} + P_{MUS} = (Volumen \times Elastancija) + (Protok \times Otpor),$$

gdje su P_{AW} tlak koji proizvodi ventilator, a P_{MUS} tlak koji proizvode respiratorni mišići (70). Elastancija (eng. *elastance*) je pojam obrnut od popustljivosti dišnog sustava (26). Izražava se kao omjer promjene tlaka i promjene volumena te opisuje sposobnost pluća da se vrate u prvobitni oblik. Iz jednadžbe je vidljivo da, što su veći volumen i elastičnost, to je potreban veći tlak, bilo veći pogonski tlak ventilatora (P_{AW}) ili veći napor respiratornih mišića pacijenta (P_{MUS}). Slično, kako se otpor ili protok povećavaju, tlak koji pruža ventilator ili tlak koji stvaraju respiratorni mišići, mora se povećati. Bez obzira na promjene u pacijentovom naporu, ventilator obavlja isti postotak posla. Tlak, koji se isporučuje, nije fiksna vrijednost, već se mijenja ovisno o volumenu i protoku, odnosno, elastanciji i otporu pacijentova dišnog sustava. Proporcionalno-asistirana ventilacija mjeri elastanciju i otpor pacijentova dišnog sustava te se tako određuje izlazni tlak ventilatora. Uobičajeno su varijable postavljene tako da svladaju 80%

elastičnih i otpornih opterećenja. Kako se udisajni volumen pacijenta povećava, tlak koji generira ventilator se povećava. Postotak rada pacijenta ostaje isti, bez obzira na volumen. Ako volumen ostaje konstantan, ali se inspiratorni protok povećava, ventilator povećava tlak kako bi svladao povećano otporno opterećenje. U suštini, ventilator pokušava održati rad pacijenta istim, bez obzira na volumen ili inspiratorni protok udaha. Uspješno izvođenje ovog načina ventilacije zahtijeva stalno mjerenje elastičnosti i otpora, od udaha do udaha. Proporcionalno-asistirana ventilacija je modalitet kontroliran tlakom, pacijent ga pokreće, ograničen je tlakom i cikliran protokom.

Glavne prepreke za implementaciju ovog modaliteta uključuju točno mjerenje elastičnosti i otpora od udaha do udaha, nejasne učinke otpora endotrahealne cijevi i auto-PEEP-a (intrinzični pozitivni tlak na kraju ekspirija), problem nelinearnosti elastičnosti i otpora te efekt nazvan "bijegom". „Bijeg“ je oblik prekomjerne pomoći koji se javlja kada se elastičnost dramatično poboljša ili se netočno izmjeri pa ventilator nastavlja pružati volumen nakon što je pacijent prekinuo inspiraciju. To može dovesti do prekomjernog rastezanja pluća, zarobljavanja zraka i, potencijalno, barotraume. To se može izbjeći primjerenim postavljanjem alarma za visoki tlak i visoki udisajni volumen. Budući da proporcionalno-asistiranu ventilaciju uvijek pokreće pacijent, potreban je rezervni način rada koji će preuzeti ventilaciju u slučaju apneje pacijenta.

3.7.2. Volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka (eng. *pressure-regulated volume control, PRVC*)

Volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka (eng. *pressure-regulated volume control, PRVC*) je način ventilacije u kojem ventilator pokušava postići zadani udisajni volumen pri najnižem mogućem izlaznom tlaku (71). Ovaj način ventilacije se često koristi kao početni način ventilacije u mnogim jedinicama intenzivnog liječenja. Volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka je primjer modaliteta s dvostrukom kontrolom, koji regulira izlazni tlak dah-po-dah (62). To je oblik ventilacije s potporom volumena (*volume-support*), odnosno, kao povratnu kontrolu, za kontinuirano podešavanje granice tlaka, koristi udisajni volumen. Volumen, koji se koristi za povratnu informaciju ventilatoru, nije izdahnuti udisajni volumen, već volumen koji izlazi iz ventilatora (62). U slučaju da postoji curenje u krugu, mjerenje izdahnutog udisajnog

volumena ne bi bilo točno i takva povratna kontrola rezultirala bi neprimjerenim izlaznim tlakom. PRVC je način ventilacije koji pokreće pacijent ili stroj, ograničen je tlakom i cikliran vremenom (62). Tijekom postavljanja ovog načina ventilacije, najprije se isporučuje "testni udah" i izračunava ukupna popustljivost dišnog sustava (62). Na temelju izračunate popustljivosti, isporučuju se sljedeća tri udaha, s granicom tlaka od 75% one vrijednosti potrebne za postizanje željenog udisajnog volumena. Sljedeći udisaji povećavaju ili smanjuju granicu tlaka za manje od 3 cmH₂O po udahu, u pokušaju da se isporuči željeni udisajni volumen. Granice tlaka variraju između 0 cmH₂O iznad razine PEEP-a i 5 cmH₂O ispod razine gornjeg tlaka (62). Ventilator se oglasi alarmom, ako postavke udisajnog volumena i maksimalne gornje granice tlaka nisu sukladne. Volumno kontrolirana ventilacija s regulacijom tlaka kombinira prednosti tlakom kontrolirane, kao i volumenom kontrolirane ventilacije. Uz minimalni vršni tlak osigurava konstantan zadani udisani volumen i automatsko ispravljanje tlaka kako se stanje pacijenta mijenja (72).

3.7.3. Tlakom potpomognuta ventilacija s garancijom volumena (eng. *volume-assured pressure support, VAPS*)

Tlakom potpomognuta ventilacija s garancijom volumena (eng. *volume-assured pressure support, VAPS*) je način mehaničke ventilacije dizajniran kako bi isporučio zadani udisajni volumen, istovremeno pružajući prednosti tlakom potpomognute ventilacije (73). Ako ventilator prepozna da minimalni udisajni volumen nije postignut tijekom udaha, automatski prelazi s kontrole tlaka na kontrolu volumena. Kliničar mora postaviti respiratornu frekvenciju, maksimalni protok, PEEP, koncentraciju kisika udisajnog zraka, osjetljivost okidača i minimalni željeni udisajni volumen. Osim toga, mora se postaviti i granica tlaka tlačne potpore, međutim, još uvijek nisu provedene studije koje identificiraju najbolju postavku. Maksimalni protok treba prilagoditi da omogući odgovarajuće vrijeme inspirija i omjer inspirija i ekspirija potreban pacijentu.

Udah može započeti pacijent ili ventilator (74). Nakon što se udah okine, ventilator pokušava dosegnuti granicu tlačne potpore što je brže moguće. Kada se ta razina tlaka dostigne, ventilator određuje volumen koji je isporučen. To mjerenje uspoređuje sa željenim udisajnim volumenom i određuje hoće li se zadani volumen dosegnuti. Ako su isporučeni udisajni volumen i postavljeni udisajni volumen jednaki, udah je tlačno

potpomognut. Ako je pacijentov inspiratorni napor smanjen, ventilator isporučuje manji volumen (73). Ventilator uspoređuje isporučenu i zadanu vrijednost i zaključuje da postavljeni udisajni volumen nije dostignut. U tom slučaju, udah prelazi s udaha potpomognutog tlakom na udah ograničen volumenom. Protok ostaje konstantan, produljuje se vrijeme inspirija, dok se ciljani udisajni volumen ne isporuči. Sada tlak raste iznad granice tlaka postavljene za tlačnu potporu. Važno je postaviti granicu visokog tlaka, jer ako tlak naglo poraste, udah se ciklira tlakom (74). Sličan tijek odvija se i ako dođe do akutnog smanjenja plućne popustljivosti ili povećanja otpora dišnih putova. Ovdje je udah, također, ograničen volumenom, s tendencijom većeg produljenja vremena inspirija. Međutim, inspiratorno vrijeme koje traje dulje od 3 sekunde automatski se ciklira vremenom.

3.7.4. Adaptivna potporna ventilacija (eng. adaptive support ventilation, ASV)

Adaptivna potporna ventilacija (eng. adaptive support ventilation, ASV) je način ventilacije koji se temelji na konceptu minimalnog rada disanja, kojeg je razvio Arthur B. Otis (75). Koncept minimalnog rada disanja temelji se na ideji da se dišni sustav prilagođava (sam sebi) kako bi smanjio rad potreban za disanje, istovremeno održavajući primjerenu oksigenaciju i acidobazni status. Otis i suradnici razvili su jednadžbu koja opisuje koncept minimalnog rada. Tijekom postavljanja ovog modaliteta, kliničar unosi pacijentovu težinu, na temelju koje ventilator, uz gore spomenutu jednadžbu, procjenjuje potrebnu minutnu alveolarnu ventilaciju, pretpostavljajući normalnu frakciju mrtvog prostora (76). Kliničar odabire i respiratornu frekvenciju, udisajni volumen, granicu tlaka za obvezne i spontane udisaje, vrijeme inspirija za obvezne udisaje te omjer inspirija i ekspirija, kada nema spontanog disanja. Te varijable se mjere iz daha u dah i mijenjaju algoritmom ventilatora, kako bi se postigli željeni ciljevi (77). Dahovi mogu biti obvezni (vremenski okinuti i vremenski ciklirani) ili spontani (okinuti i ciklirani protokom). Ako pacijent diše spontano, ventilator podržava udah tlakom i potiče spontano disanje. Međutim, spontani i obavezni udisaji mogu se kombinirati kako bi se postigao cilj minutnog volumena. Ograničenje tlaka za obvezne i spontane udisaje uvijek se prilagođava.

4. Komplikacije mehaničke ventilacije

Komplikacije povezane s mehaničkom ventilacijom i općom anestezijom mogu varirati od blagih do teških, utječući na oporavak pacijenta i ishode liječenja. Razumijevanje ovih komplikacija ključno je za smanjenje rizika i povećanja sigurnosti pacijenta.

4.1. Intubacija i sedacija

Endotrahealna intubacija služi kao kanal za dostavu plina od ventilatora do pacijenta, osigurava pacijentove dišne puteve, sprječava aspiraciju želučanog sadržaja i može pomoći kod plućne toalete. Iako važan alat tijekom mehaničke ventilacije pod općom anestezijom, intubacija je povezana s komplikacijama, uključujući rizik od aspiracije, hipoksemije tijekom postavljanja endotrahealne cijevi, narušavanje fizioloških obrambenih mehanizama organizma te traumu gornjih dišnih puteva (78). Laringealni edem može nastati zbog izravne traume uzrokovane endotrahealnom cijevi ili pritiskom manžete (79). Lokalno, na mjestu pritiska, nastaje upala i oticanje laringealnog tkiva. Laringealni edem često je rezultat produžene intubacije ili prekomjernog napuhavanja manžete. Hematomi glasnica se mogu razviti uslijed traume glasnica tijekom intubacije ili zbog pritiska manžete. Trauma dovodi do krvarenja unutar tkiva glasnica, što uzrokuje njihovu disfunkciju. Pritiskom na povratni laringealni živac tijekom intubacije može nastati paraliza glasnica. Ova komplikacija nastaje zbog izravne ozljede ili ishemije uzrokovane produženim pritiskom manžete. Disfagija se može pojaviti zbog iritacije i upale laringealnog i faringealnog tkiva uzrokovane prisutnošću endotrahealne cijevi. Mehanička iritacija tijekom intubacije i duga intubacija mogu pogoršati ove simptome. Ozljeda uzrokovana pritiskom manžete ili produženom intubacijom može dovesti do ožiljaka i suženja subglotičnog područja, rezultirajući stenozom. Slično kao kod laringealnih ozljeda, ozljede traheje mogu nastati zbog pritiska manžete, što dovodi do ishemijskog oštećenja i potencijalne nekroze trahealnog zida. Na mjestu pritiska može nastati stenoza traheje. Sistemski pregled ozljeda gornjih dišnih puteva i larinksa nakon endotrahealne intubacije, pokazuje da su najčešće blage ozljede, kao što je edem larinksa (79). Umjerene i teške ozljede poput hematoma glasnica i paralize glasnica, bile su rijetke.

4.2. Asinkronija pacijenta i ventilatora

Asinkronija/Neusklađenost pacijenta i ventilatora označava isporuku mehaničkog daha s ventilatora koja nije usklađena s respiratornim naporom pacijenta (80). Sepsa, acidoza, anksioznost i povišena temperatura neki su od čimbenika koji povećavaju ventilacijske zahtjeve i otežavaju ravnotežu između protoka i volumena koji pacijent zahtijeva i onih koje isporučuje ventilator, doprinoseći pojavi asinkronije (81). Također, važni čimbenici koji utječu na asinkroniju su i osnovno zdravstveno stanje pacijenta i njegovi komorbiditeti. Smatra se da je kronična opstruktivna plućna bolest najčešće povezana s asinkronijom, posebice u prisutnosti intrinzičnog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (auto-PEEP) (82). Još jedno stanje koje pogoduje asinkroniji je akutni respiratorni distresni sindrom (ARDS) (83).

Napor pacijenta pri disanju može se značajno razlikovati neovisno o načinu ventilacije i neovisno o tome je li način kontroliran ili potpomognut (84). Do neusklađenosti između pacijenta i ventilatora može doći u bilo kojem trenutku tijekom ventilacije, tijekom sve tri faze isporuke daha – tijekom započinjanja daha, isporuke daha i njegova završetka. Ventilatori mogu prepoznati spontani respiratorni napor pacijenta na temelju pada tlaka u dišnom putu ili promjene protoka zraka (85). Prekomjerna ili nedovoljna osjetljivost ovih mehanizama okidanja može dovesti do nesklada između pacijentovih respiratornih ciklusa i respiratornih ciklusa ventilatora.

Neučinkovito okidanje nastaje kada ventilator ne prepozna pacijentov inspiratorni napor pa ventilator ne isporuči dah (80). Ova vrsta asinkronije može nastati zbog neprikladne postavke osjetljivosti na ventilatoru ili neispravnog mehanizma osjetljivosti. Stanje pacijenta, poput slabosti respiratornih mišića, sedacije, neuromuskularne blokade ili prisutnosti intrinzičnog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, također mogu pridonijeti neučinkovitom okidanju. Klinički, može se uočiti kako pokreti prsnog koša ili trbuha nisu popraćeni dahom koji isporučuje ventilator. Kako bi se ispravilo neučinkovito okidanje, treba prilagoditi postavke osjetljivosti kako bi ventilator prepoznao čak i minimalne inspiratorne napore.

Automatsko okidanje nastaje kada ventilator pogrešno započne dah i bez pacijentovog napora (86). To se može dogoditi zbog artefakata ili smetnji u ventilacijskom krugu, poput curenja zraka, kondenzata u cijevima ili varijacija tlaka zbog srčane aktivnosti.

Ventilator tumači te signale, koji nisu povezani s disanjem, kao pacijentov napor i isporučuje nepotrebne dahove. Automatsko okidanje može dovesti do prekomjerne ventilacije. Kako bi se ispravila ova vrsta asinkronije, treba potražiti i pokušati ukloniti izvore artefakta i/ili prilagoditi postavke osjetljivosti ventilatora.

Dvostruko okidanje nastaje kada ventilator isporuči dva uzastopna udaha kao odgovor na jedan pacijentov napor (80). Obično se događa kada je pacijentovo neuralno inspiratorno vrijeme dulje od postavljenog inspiratornog vremena ventilatora. U tom slučaju ventilator okida drugi udah prije nego što je pacijent dovršio prvu inspiratornu fazu. Dvostruko okidanje može dovesti do prekomjernog napuhivanja pluća i isporučivanja mnogo većih udisajnih volumena no što je to zadano. Terapijski pristup usmjeren je na povećanje inspiratornog vremena ventilatora, kako bi se ono uskladilo s pacijentovim neuralnim tempom.

Kada mehanički pokrenuti dah izazove inspiratorni napor kod pacijenta, javlja se obrnuto okidanje (87). Pacijentovi inspiratorni mišići kontrahiraju se kao refleksna reakcija na mehanički dah ventilatora, a ne zbog neuralnih signala iz respiratornog centra. Reverzno okidanje najčešće se prepoznaje praćenjem ezofagealnog tlaka. Posljedica može biti prekomjerno širenjem pluća i povećani alveolarni tlak, posebice kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS). Kao i kod dvostrukog okidanja, reverzno okidanje može dovesti do nakupljanja volumena i povećanja rizika od ozljede pluća uzrokovane ventilatorom. Glavna terapijska strategija uključuje prilagodbu inspiratornog vremena kako bi se bolje uskladilo s pacijentovim prirodnim naporom.

Asinkronija cikliranja (završetka daha) odnosi se na neusklađenost između trajanja inspiratornog protoka koji isporučuje ventilator i pacijentovog neuralnog inspiratornog vremena, odnosno vremena tijekom kojeg pacijent želi udahnuti (80). Ovaj oblik asinkronije može se ispoljiti kao prerano cikliranje ili odgođeno cikliranje. Prerano cikliranje nastaje kada ventilator prekine inspiratornu fazu prije nego što je pacijent završio svoj inspiratorni napor. To može dovesti do nelagode pacijenta, nedovoljne ventilacije i povećanog rada disanja, jer pacijent nastavlja s inspiratornim naporima i nakon što je ventilator prešao na izdisaj. Ovaj nesklad može se ispraviti snižavanjem

praga cikliranja, omogućujući ventilatoru da produži inspiratornu fazu. Kod odgođenog cikliranja, ventilator nastavlja isporučivati inspiratorni protok nakon što je pacijent završio svoj neuralni inspiratorni napor, produžujući inspiratornu fazu. Odgođeno cikliranje često se javlja kod pacijenata s kroničnom opstruktivnom plućnom bolešću (KOPB), zbog povećanog otpora u dišnim putevima (82). Kod ovih pacijenata, podešavanje praga cikliranja na viši postotak maksimalnog inspiratornog protoka može skratiti inspiratorno vrijeme i uspostaviti sinkroniju. Uz to, prilagodba potpore tlakom iznad vrijednosti pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, može utjecati na inspiratorno vrijeme, produžujući inspiratornu fazu.

Asinkronija tijekom isporuke daha nastaje kada protok zraka koji ventilator isporučuje ne odgovara pacijentovom inspiratornom zahtjevu (80). Posljedica toga može biti nedovoljni inspiratorni protok ili prekomjerni inspiratorni protok. Nedovoljan inspiratorni protok događa se kada ventilator ne isporučuje dovoljno zraka da zadovolji pacijentove respiratorne potrebe. U slučajevima nedovoljnog inspiratornog protoka, terapijski pristup uključuje smanjenje ventilacijskog opterećenja pacijenta kontroliranjem čimbenika poput vrućice, anksioznosti, boli i metaboličke acidoze. Također, prilagodbom postavki ventilatora može se povećati isporuka protoka ili skratiti vrijeme porasta. Kraće vrijeme porasta omogućuje isporuku većeg protoka i brže povećanje tlaka u sustavu. Prekomjerni inspiratorni protok, s druge strane, događa se kada ventilator isporučuje previše protoka, što dovodi do prekomjernog tlaka ili volumena. U takvim slučajevima, smanjenje postavljenog protoka ili tlaka može pomoći u svladavanju ovog oblika asinkronije. Povećanje vremena porasta, koje usporava početnu isporuku protoka, također, može pomoći u boljoj usklađenosti s pacijentovim potrebama.

Neusklađenost pacijenta i ventilatora povezana je s neželjenim ishodima, kao što su nelagoda, dispneja, pogoršanje izmjene plinova u plućima, povećani respiratorni napor, ozljeda dijafragme, smanjenje količine i kvalitete sna, povećana upotreba sedativa, povećana upotreba neuromuskularnih blokatora, duže trajanje mehaničke ventilacije i povećana smrtnost (80). Tijekom interaktivnog daha, inspiratorni mišići se kontrahiraju, a isporuka daha trebala bi pravilno rasteretiti mišiće. Mišićno opterećenje ne otklanja se u potpunosti, već obrazac isporuke daha odgovara obrascu opterećenja

mišića. Takva sinkrona isporuka daha nalik je normalnom, udobnom disanju. Klinički, usklađena ventilacija, ispoljava se kao opušten pacijent koji ne pokazuje znakove dispneje. I prekomjerna i nedovoljna ventilacijska potpora mogu uzrokovati oštećenje respiratornih mišića. U prvom slučaju oštećenje uključuje atrofiju ili apoptozu mišićnih vlakana, dok se u drugom slučaju zamjećuju povećani rad disanja i zamor mišića (80).

4.3. Ventilatorom izazvana ozljeda pluća (engl. *ventilator-induced lung injury, VILI*)

Mehanička ventilacija može biti intervencija koja spašava život, ali kao invazivna metoda, može i naštetiti pacijentu ako se koristi nepažljivo i neprilagođeno. Primjer štetnog djelovanja mehaničke ventilacije je ventilatorom izazvana ozljeda pluća (engl. *ventilator-induced lung injury, VILI*). Koncept ventilatorom uzrokovane ozljede pluća prvi put se razvio tijekom epidemije poliomijelitisa 1950.-ih godina (88). Tada je osmišljen termin "respiratorna pluća", korišten za opisivanje ozljeda pluća uočenih na obdukcijama pacijenata koji su bili podvrgnuti ventilaciji pozitivnim tlakom. Danas se zna da je ventilatorom uzrokovana ozljeda pluća mnogo složeniji proces od prethodnih definicija, uključujući modifikatore stresa i naprezanja tkiva, složene molekularne mehanizme, kao i aktivaciju gena i njihovu nadregulaciju (89). Opsežnim istraživanjima, opisana su četiri primarna mehanizma, putem kojih mehanička ventilacija može oštetiti pluća: barotrauma, volutrauma, atelektrauma i biotrauma (90). Barotrauma i volutrauma nastaju zbog regionalnog pretjeranog rastezanja alveola, dok je atelektrauma rezultat ponavljajućeg kolabiranja alveola. Za nastanak biotraume, nije nužno rastezanje pluća, već je oštećenje pluća posredovano upalnim odgovorima (89).

S obzirom na potencijal ventilatorom uzrokovane ozljede pluća da pogorša ishode liječenja, posebice kod pacijenata s težim plućnim bolestima, važno je primijeniti mehaničku ventilaciju na način koji će smanjiti ozljede pluća. Integrirano razumijevanje molekularnih putova uključenih u nastanak ovih ozljeda, ključno je za personalizaciju strategija ventilacije koje štite pluća, smanjenje rizika od ozljeda i poboljšavanje ishoda liječenja.

4.3.1. Barotrauma

U početku je ventilatorom izazvana ozljeda pluća bila sinonim za barotraumu, odnosno, ozljedu pluća uzrokovanu visokim inflacijskim tlakovima (89). Fiziološki mehanizam disanja ovisi o negativnom intratorakalnom tlaku. Nasuprot tome, pacijenti na mehaničkoj ventilaciji, ventiliraju se pozitivnim tlakom. Visokim tlakovima se narušava fiziološko ustrojstvo plućnog tkiva pa zrak prodire izvan alveola (91). Tako mogu nastati komplikacije poput pneumotoraksa, pneumomedijastinuma i potkožnog emfizema. Učestalost barotraume kod pacijenata na neinvazivnoj mehaničkoj ventilaciji znatno je niža od onih na invazivnoj mehaničkoj ventilaciji (91). Svaki pacijent na ventilaciji s pozitivnim tlakom izložen je riziku od razvoja barotraume. Međutim, određene postavke ventilatora, kao i specifični patološki procesi, mogu značajno povećati taj rizik. Respiratorne bolesti kao kronična opstruktivna bolest pluća, astma, intersticijska bolest pluća, pneumonija uzrokovana *Pneumocystis jiroveci* i akutni respiratorni distresni sindrom, povećavaju rizik od nastanka barotraume (91). Pretjerano istezanje je izraženije kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom i drugim plućnim bolestima koje nejednolikim zahvaćaju pluća. Nezahvaćene alveole primaju veći postotak udisajnog volumena, što dovodi do njihovog pretjeranog istezanja. Povišeni tlak platoa, osobito viši od 35 cmH₂O, povezan je s povećanim rizikom od barotraume (91). Rizik od barotraume raste kad se vršni inspiratorni tlak poveća na istu razinu kao i tlak platoa. No, nije samo tlak u dišnim putevima odgovoran za nastanak ozljede pluća, već i razlika tlaka u dišnim putevima i pleuralnog tlaka, odnosno, transpulmonalni tlak. Ravnoteža između plućnog volumena i transpulmonalnog tlaka važna je u patogenezi ventilatorom uzrokovane ozljede pluća (92).

4.3.2. Volutrauma

Vremenom, otkriveno je da ventilatorom izazvana ozljeda pluća nije uzrokovana samo visokim tlakovima, već i prekomjernim plućnim volumenima, odnosno, volutraumom. Volutrauma nastaje kada prekomjerno rastezanje pluća dovodi do pretjerane propusnosti alveolarno-kapilarne barijere, rezultirajući plućnim edemom i staničnim oštećenjem (93). Visoki udisajni volumeni uzrokuju značajnu ozljedu pluća, zbog cikličkog naprezanja alveolarnih stanica, stimulirajući mehanosenzitivne proteine i ionske kanale (94). Tijekom normalnog disanja, zidovi alveola mijenjaju se tako da elastično rastezanje i stanično naprezanje bude najmanje, osim kada se plućni

volumen približi ukupnom kapacitetu pluća (95). Kada dođe do deformacije alveola, inducira se brzo premještanje lipida do stanične membrane, čime se povećava površina stanice kako bi se spriječilo pucanje membrane i omogućio popravak stanice u slučaju oštećenja. Kada su ovi zaštitni mehanizmi nadmašeni, dodatna inflacija dovodi do odvajanja stanica od bazalne membrane, pucanja spojeva među stanicama, stvaranja intrakapilarnih mjehurića te alveolarnog i intersticijskog edema (96). Nasuprot tome, ista vršna naprezanja, postignuta višim pozitivnim tlakom na kraju ekspiririja i nižim udisajnim volumenima, rezultiraju manjom ozljedom pluća, zbog manjih cikličkih deformacija (97).

4.3.3. Atelektrauma

Atelektrauma je oblik ventilatorom izazvane ozljede pluća koji nastaje zbog ponavljajućeg otvaranja i kolabiranja alveolarnih jedinica. Atelektaze se razvijaju kod otprilike 90% pacijenata koji su pod anestezijom, ali nisu povezane s izborom anestetika (46). Pojavljuju se i tijekom spontanog disanja i nakon paralize mišića tijekom umjetne ventilacije (36). Nastaju zbog složene povezanosti mehaničkih i bioloških faktora. Fiziološki čimbenici, koji pridonose nastanku atelektaze, uključuju izravnu kompresiju plućnog tkiva, primjerice pomakom dijafragme, zatvaranje dišnih puteva zbog smanjenja funkcionalnog rezidualnog kapaciteta te brzu apsorpciju plinova iz alveola, u dijelovima pluća gdje su dišni putovi suženi ili zatvoreni. Tri su značajna patogenetska mehanizma zbog kojih atelektaze nastaju: povećani pleuralni tlak, snižen alveolarni tlak i nefunkcionalan surfaktant (98).

Tijekom opće anestezije i mehaničke ventilacije, pleuralni tlak može značajno porasti, zbog ventilacije pozitivnim tlakom i/ili promjene položaja tijela (npr. ležeći položaj) (98). Ovo povećanje pleuralnog tlaka može rezultirati negativnim transpulmonalnim tlakom. Transpulmonalni tlak je razlika između tlaka u dišnim putevima i pleuralnog tlaka. To je tlak koji se protivi elastičnim silama prema unutra, koje nastoje kolabirati pluća (99). Pozitivan transpulmonalni tlak je ključan za održavanje alveola otvorenima. Kada pleuralni tlak premaši alveolarni tlak, nastaju atelektaze. Takve atelektaze nazivaju se kompresivnim atelektazama. Regionalne varijacije u pleuralnom tlaku mogu dodatno pogoršati ovo stanje, posebice u najnižim dijelovima pluća, gdje su atelektaze i najbrojnije (100).

Alveolarni tlak može se smanjiti zbog smanjenog inspiratornog napora ili neadekvatne ventilacije (98). Ako se alveolarni tlak snizi ispod kritične vrijednosti zatvaranja alveola, doći će do njihova kolapsa i nastanka atelektaza. U uvjetima gdje je nizak ventilacijsko-perfuzijski omjer, nizak je i ulaz svježeg zraka u alveole u odnosu na lokalnu perfuziju (101). Dakle, ravnoteža influksa zraka i apsorpcije plinova u krvotok, pomaknuta je na stranu apsorpcije. Bržom apsorpcijom, snižava se alveolarni tlak i nastaju atelektaze uslijed apsorpcije. Najniži ventilacijsko-perfuzijski omjeri nalaze se u najnižim dijelovima pluća (47). Frakcija udahnutog kisika (F_{iO_2}), također, utječe na alveolarni tlak i nastanak atelektaza (102). Kada je frakcija kisika visoka, dušik koji, inače, održava alveolarni tlak, biva zamijenjen kisikom. Budući da kisik ima bolju topljivost u krvi od dušika, brzo se apsorbira u krvotok, snižavajući, za sobom, alveolarni tlak.

Surfaktant, lipoproteinski kompleks kojeg izlučuju alveolarne epitelne stanice tipa II, ključan je za smanjenje površinske napetosti alveola (103). U uvjetima gdje postoji kvantitativni ili kvalitativni nedostatak surfaktanta, površinska napetost se povećava, što potiče kolaps alveola. Faktori poput mehaničke ventilacije, ozljede pluća i upalnih procesa mogu narušiti funkciju surfaktanta (98). Mehanička ventilacija narušava proizvodnju surfaktanta pretjeranim rastezanjem alveola, nedovoljnim rastezanjem i monotonim rastezanjem (104), (105), (106). Nasuprot tome, duboki udisaji i biološki varijabilna ventilacija povećavaju oslobađanje aktivnog surfaktanta (107), (108). Kratkoročno izlaganje visokim koncentracijama kisika (100%) nepovoljno utječe na funkciju surfaktanta, povećavajući njegovu osjetljivost na pucanje (109). Plućni edem, može promijeniti aktivnost surfaktanta i povećati površinsku napetost, vjerojatno jer je udio surfaktanta u edemskoj tekućini manji (110). Također, zbog poremećene barijere alveola u edemu, funkcija surfaktanta može biti inaktivirana proteinima, čime se povećava njegova konverzija u neaktivne oblike (111).

Patofiziološke posljedice atelektaze su brojne i mogu imati značajne učinke na funkciju pluća i cjelokupno zdravlje pacijenta. Zbog atelektaza, ventilacija u pojedinim dijelovima pluća je smanjena, jer je smanjena površina dostupna za razmjenu plinova, dovodeći do hipoksemije (112). Kolaps alveola smanjuje ukupnu popustljivost pluća, što otežava napuhivanje pluća tijekom mehaničke ventilacije (113). Smanjena

popustljivost može dovesti do povećanog rada disanja i respiratornog distresa. Prisutnost atelektatičnog plućnog tkiva može potaknuti lokalne upalne odgovore, dovodeći do oslobađanja proinflammatoryh citokina i daljnje ozljede pluća (98). Ovaj upalni odgovor može pogoršati oštećenje pluća i doprinijeti ciklusu ozljede i disfunkcije. Upalni medijatori, također, mogu dovesti i do sistemskih učinaka, uključujući povećanu vaskularnu permeabilnost i potencijalnu multiorgansku disfunkciju (114). Oštećenje alveolarno-kapilarne barijere i kompromitirano plućno okruženje može olakšati kolonizaciju patogenima, povećavajući rizik od plućnih infekcija. Lokalna iscrpljenost i disfunkcija surfaktanta, nastale zbog atelektaza ili plućnog edema, mogu dodatno ugroziti antimikrobni odgovor. Surfactant ima antimikrobna svojstva te pojačava fagocitozu makrofaga i uklanjanje bakterija (115), (116). Nadalje, nakupljanje sluzi ili smanjena sposobnost čišćenja sluzi nakon dugotrajne prisutnosti atelektaza, može povećati rizik od infekcije narušavanjem mukocilijarnog mehanizma (117).

4.3.4. Biotrauma

Biotrauma je relativno novi koncept u kontekstu ventilatorom izazvane ozljede pluća, a odnosi se na ozljedu pluća koja nastaje zbog upalnog odgovora, izazvanog mehaničkom ventilacijom (118). Upalni odgovor može dovesti do oslobađanja različitih proinflammatoryh medijatora i stvaranja reaktivnih kisikovih vrsta (ROS), doprinoseći oštećenju i disfunkciji pluća. Biotrauma može nastati i u onim dijelovima pluća koji nisu izloženi značajnom mehaničkom stresu i ozljedama poput barotraume, volutraume ili atelektraume (92). Proinflammatoryh odgovor, koji se viđa u biotraumama, također potiče ozljede drugih organa, povećavajući rizik od razvoja višestrukog organskog zatajenja (89).

Mehanička ventilacija može potaknuti oslobađanje brojnih proinflammatoryh citokina i medijatora. Studij na miševima, pokazale su da ventilacija visokim udisajnim volumenom povećava razine interleukina (IL)-1 β , IL-6, IL-8, faktora nekroze tumora-alfa (TNF- α) i drugih upalnih markera u bronhoalveolarnom lavatu (BAL) (119). Ovi citokini doprinose povećanoj vaskularnoj propusnosti u plućima, dovodeći do daljnjeg oštećenja pluća. Oslobađanjem ovih medijatora, također, nastaje sistemski upalni odgovor, potencijalno doprinoseći sindromu višestrukog zatajenja organa (eng. *multiorgan dysfunction syndrome*, MODS) kod kritično bolesnih pacijenata (120).

Nadalje, mehanička ventilacija, posebno s cikličkim rastezanjem pluća, može dovesti do povećane proizvodnje reaktivnih vrsta kisika (eng. *reactive oxygen species*, ROS) u plućnom tkivu (89). Reaktivne kisikove vrste su visoko reaktivne molekule, koje mogu uzrokovati oksidativni stres i oštećenje staničnih komponenti, uključujući lipide, proteine i deoksiribonukleinsku kiselinu. Istraživanja su pokazala da cikličko mehaničko rastezanje pluća povećava razinu reaktivnih vrsta kisika u plućnim stanicama, dovodeći do staničnog oštećenja (121). Također, stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta povezano je s povećanom propusnošću alveolarnih epitelnih stanica (122). Mehaničke sile koje djeluju tijekom mehaničke ventilacije mogu aktivirati mehanosenzitivne puteve u plućnim stanicama, dovodeći do staničnih odgovora koji doprinose upali i oštećenju. Ovaj proces naziva se mehanotransdukcija i uključuje aktivaciju brojnih signalnih putova, kao odgovor na mehanički stres. Mehanička ventilacija, također, može pokrenuti kaskadu komplementa, koji može dovesti do upale, privlačenja upalnih stanica i oštećenja tkiva (123).

4.4. Akutni respiratorni distresni sindrom (eng. *acute respiratory distress syndrome*, ARDS)

Iako akutni respiratorni distresni sindrom dijeli zajedničke histopatološke značajke s ozljedom pluća izazvanom ventilatorom, razlikuje se po tome što početna plućna ozljeda, često, nije uzrokovana samom mehaničkom ventilacijom. Incidencija akutnog respiratornog distresnog sindroma, tijekom i nakon operacija u općoj anesteziji, je relativno niska, ali njegov utjecaj na ishode pacijenta i troškove liječenja je značajan (124). Pojedine skupine pacijenata imaju veći rizik od razvoja akutnog respiratornog distresnog sindroma, primjerice, kardiokirurški pacijenti te pacijenti koji prolaze kroz velike abdominalne i torakalne operacije (125). Razvoj akutnog respiratornog distresnog sindroma, kao postoperativne plućne komplikacije, povezan je s produljenom hospitalizacijom, duljim trajanjem mehaničke ventilacije i produljenim boravkom u jedinici intenzivnog liječenja te visokom stopom morbiditeta i mortaliteta (124). Strategije zaštitne mehaničke ventilacije, imaju važnu ulogu u smanjenju rizika od razvoja ovog sindroma nakon operacije. Korištenje niskog udisajnog volumena, i titriranje niske do umjerene razine pozitivnog tlaka na kraju izdisaja, prema potrebama pacijenta, mogu poboljšati ishod i smanjiti intraoperativne nepovoljne događaje.

Glavne značajke, koje pobuđuju sumnju na akutni respiratorni distresni sindrom, su hipoksična respiratorna insuficijencija, nastala unutar sedam dana od sumnje na plućnu ozljedu te istodobni radiološki dokaz plućnog edema (126). Također, akutni nastup ili pogoršanje hipoksične respiratorne insuficijencije te plućni edem ne bi trebali biti pripisivi kardiogenom plućnom edemu, preopterećenju tekućinom, atelektazama, pleuralnom izljevu ili plućnoj emboliji. Akutni respiratorni distresni sindrom je češći nego što se prvotno mislilo (127). Bolnička smrtnost je visoka, a najčešće je posljedica sepse i višestrukog zatajenja organa, nego samog respiratornog zatajenja (128). Najčešći faktori rizika su pneumonija (bakterijska i virusna), sepsa ne-plućnog porijekla i aspiracija želučanog sadržaja. Zasad nijedan dijagnostički test ne može sa sigurnošću potvrditi ili isključiti dijagnozu akutnog respiratornog distresnog sindroma pa se trenutno identificira isključivo na temelju kliničkih kriterija (126).

Na temelju stupnja hipoksemije, klinička slika se može podijeliti na blagu, umjerenu i tešku (126). Akutni respiratorni distresni sindrom uzrokuje izravna ili neizravna ozljeda alveola. Patofiziološki tijek započinje eksudativnom fazom, gdje dolazi do upalnog oštećenja alveolarne kapilarne barijere i translokacije tekućine bogate proteinima u prostor alveola (129). Podražaji poput hipoksije, citokina, trombina, aktiviranih leukocita, lipopolisaharida, ali i patogena i njihovih toksina, mogu povećati propusnost alveokapilarne membrane (126). Nakon eksudativne faze, slijedi proliferativna faza, u kojoj se obnavlja alveolarni integritet i koja je ključna za oporavak pacijenta (130). Vremenski raspon u kojem se odvija faza oporavka epitela može trajati od 2 do 3 dana pa sve do nekoliko tjedana. Jednom kad se uspostavi nova epitelna barijera, edematozna tekućina može se reapsorbirati u intersticij (131). Ozljeda epitela i endotela, upalni procesi i eksudat bogat proteinima, doprinose disfunkciji surfaktanta u alveolama (132). Disfunkcionalni surfaktant pospješuje nastanak atelektaza, što dalje doprinosi ciklusu oštećenja pluća.

5. Liječenje i prevencija komplikacija mehaničke ventilacije

5.1. Poštedna ventilacija

Razumijevanjem potencijalno štetnih učinaka mehaničke ventilacije, koji rezultiraju ventilacijom izazvanom ozljedom pluća (VILI), doveo je do razvoja strategija za zaštitu pluća kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom (ARDS). Provedeno je nekoliko istraživanja koja sugeriraju da bi određene strategije za zaštitu pluća mogle biti povoljne i za pacijente bez akutnog respiratornog distresnog sindroma, uključujući one na mehaničkoj ventilaciji tijekom operacija u općoj anesteziji. Strategije poštedne ventilacije uključuju mjere koje sprječavaju prekomjerno rastezanje alveola, smanjuju ponovljeno otvaranje i zatvaranje alveola pri svakom ciklusu disanja i sprječavaju toksičnost kisika.

5.1.1. Udisajni volumeni

Mehanička ventilacija visokim udisajnim volumenima bila je uobičajena praksa u operacijskim salama (133). Ovom strategijom ventilacije, regrutira se kolabirano plućno tkivo i poboljšava neusklađenost ventilacije i perfuzije, čime se smanjuje potreba za visokim koncentracijama inspiriranog kisika (134). Tijekom protekla dva desetljeća, došlo je do napretka u razumijevanju uzroka i važnosti ventilacijom izazvane ozljede pluća, temeljenog na istraživanjima na životinjama sa zdravim plućima i ispitivanjima na kritično bolesnim pacijentima sa i bez akutnog respiratornog distresnog sindroma.

Dugo se nisu poznavali štetni učinci ventilacije s visokim udisajnim volumenima, kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom. Prekretnica u saznanjima, ispitivanje ARDSNetwork, 2000. godine, pokazalo je povoljan učinak ventilacije niskim udisajnim volumenima (6 ml/kg predviđene tjelesne težine; eng. *predicted body weight*, PBW) u usporedbi s konvencionalnim volumenima (12 ml/kg predviđene tjelesne težine) (135). Ventilacija niskim udisajnim volumenima, rezultirala je smanjenom smrtnošću i povećanim brojem dana bez potrebe za ventilatorom. Kasnija ispitivanja i meta-analize, uvjerljivo su potvrdili ove nalaze (136, 137). Trenutno se zaštitna ventilacija pluća niskim udisajnim volumenima smatra standardnom skrbi za pacijente s akutnim respiratornim distresnim sindromom.

Nekoliko manjih kliničkih ispitivanja ventilacije tijekom operacija, sugeriralo je da smanjenje udisajnih volumena može poboljšati plućnu mehaniku i oksigenaciju, smanjiti lokalnu proizvodnju upalnih medijatora i skratiti trajanje postoperativne ventilacije (138, 139, 140). Jedna retrospektivna studija, pokazala je da je udisajni volumen obrnuto proporcionalan razvoju respiratornih komplikacija (141). Mnoga kasnija istraživanja i meta-analize, potvrdile su korist smanjenja udisajnih volumena tijekom operacija, rezultirajući boljom postoperativnom plućnom funkcijom i smanjenjem postoperativnih plućnih komplikacija (142, 143, 144). Međutim, mnoga od tih istraživanja, koristila su skup različitih mjera za zaštitu pluća tijekom ventilacije: niski udisajni volumen, više razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija i regrutacijske manevre. Stoga, nije moguće zaključiti koja je od tih zaštitnih mjera donijela najviše koristi. Nedavna meta-analiza, koja je uključila podatke iz ranije spomenutih ispitivanja, sugerirala je da su niski udisajni volumeni, mjera koja je, vjerojatno, najviše pridonijela zaštiti pluća (145). Većina istraživanja, uz niske udisajne volumene, uključila je i razinu pozitivnog tlaka na kraju ekspirija od najmanje 5 cmH₂O. Bez ove razine pozitivnog tlaka, zaštitna korist ventilacije niskim udisajnim volumenom, vjerojatno se gubi. Naime, istraživanja su pokazala da upotreba niskog udisajnog volumena i niskog ili nultog pozitivnog tlaka na kraju ekspirija dovodi do izraženijih upalnih procesa u plućima i 30-dnevne smrtnosti (146, 147). Budući da su strategije koje uključuju korištenje pozitivnog tlaka na kraju ekspirija i regrutacijske manevre rezultirale smanjenjem postoperativnih plućnih komplikacija, udisajni volumen je, vjerojatno, samo jedna komponenta intraoperativne zaštitne ventilacije (148).

5.1.2. Pozitivni tlak na kraju ekspirija (eng. *positive end-expiratory pressure, PEEP*)

Indukcija anestezije, osobito uz korištenje visokih koncentracija inspiratornog kisika, uzrokuje atelektaze, što povećava nesklad ventilacije i perfuzije (149). Atelektaze se pojavljuju kod većine pacijenata tijekom operacija u općoj anesteziji i mogu trajati nekoliko dana u postoperativnom razdoblju (46). One su povezane s povećanim rizikom od postoperativnih infekcija i plućnih komplikacija (150). Pozitivni tlak na kraju ekspirija može otvoriti regije pluća koje kolabiraju nakon indukcije u anesteziju i održati ih otvorenima tijekom cijelog respiratornog ciklusa (149). Međutim, neko vrijeme, pozitivni tlak na kraju ekspirija nije se rutinski koristio, jer se smatralo da

kardiovaskularne komplikacije, koje mogu zahtijevati nadoknadu volumena i/ili upotrebu vazoaktivnih lijekova, nadmašuju korisne učinke (151).

Tri nezavisno provedena randomizirana kontrolirana ispitivanja, na pacijentima s akutnim respiratornim distresnim sindromom, nisu pokazala jasnu korist od ventilacijskih strategija koje koriste više razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (152, 153, 154). Međutim, meta-analize ovih ispitivanja, sugerirale su korist od viših razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom koji su imali niže omjere parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika (PaO_2/FiO_2) (155). (Omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika, odnosno, P/F omjer, koristi se kao pokazatelj frakcije šanta.) Pacijenti s umjerenim ili teškim akutnim respiratornim distresnim sindromom, koji su primali ventilaciju s višim razinama pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, imali su manju smrtnost i rjeđe su trebali dodatnu terapiju, poput inhalacije dušičnog oksida, ventilacije ležeći na trbuhu (pronirani položaj) i izvantjelesne membranske oksigenacije, u usporedbi s pacijentima koji su bili ventilirani s niskim razinama pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (156). Pacijenti s blagim akutnim respiratornim distresnim sindromom nisu imali koristi od viših razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija.

Kao što je ranije spomenuto, većina istraživanja koristila je strategije zaštitne ventilacije koje su uključivale nekoliko komponenti (niski udisajni volumeni, pozitivni tlak na kraju ekspirija, regrutacijski manevri) pa je teško zaključiti koja je od komponenti najviše pridonijela zaštiti pluća. Nadalje, nedavno veliko opservacijsko istraživanje, sugeriralo je da bi korištenje niskih razina pozitivnog tlaka na kraju ekspirija, tijekom intraoperativne ventilacije niskim udisajnim volumenom, moglo biti povezano s povećanim rizikom od smrtnosti (147). U ispitivanju koje je uspoređivalo više u odnosu na niže razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija tijekom intraoperativne ventilacije s niskim udisajnim volumenom, nije se pokazala korist od strategije s višim pozitivnim tlakom na kraju ekspirija (151). Dapače, upotreba više razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija bila je povezana s intraoperativnom hipotenzijom i potrebom za vazoaktivnim lijekovima. Nedavna meta-analiza, sugerirala je da visoke razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija ne sprječavaju postoperativne plućne komplikacije, kada se koriste niski udisajni volumeni (145).

Oprečni rezultati svih istraživanja i analiza, dovode do zaključka da, još uvijek, nema jasnog konsenzusa oko optimalne razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija tijekom intraoperativne mehaničke ventilacije. Mnogi rezultati sugeriraju da primjena više razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija može biti korisna kod pacijenata s visokim rizikom od razvoja atelektaza (157). Nasuprot tome, viši pozitivni tlak, možda, nije nužan za većinu pacijenata tijekom operacija u općoj anesteziji. Vrlo je moguće da bi minimalni pozitivni tlak od 2 cmH₂O bio dovoljan za većinu pacijenata, a daljnje povećanje treba individualizirati, primjerice, na temelju perioperativnih razina oksigenacije (133). Ipak, njegova primjena može biti opravdana kod onih s vrlo visokim rizikom za nastanak atelektaza ili s postojećim plućnim oštećenjima. Kod svakog složenog pacijenta, prilikom odabira optimalnog režima zaštitne ventilacije, treba razmotriti i rizik od hemodinamskih komplikacija (158). Također, nije sasvim jasno jesu li ventilacijske strategije koje koriste više razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija korisne kod pretilih pacijenata ili kod pacijenata koji se podvrgavaju laparoskopskoj operaciji, tijekom koje se plin insufliira u trbušnu šupljinu (133). U obje skupine pacijenata prisutan je veći abdominalni tlak, a samim time se povećava rizik od nastanka atelektaza.

5.2. Frakcija udahnutog kisika (eng. *fraction of inspired oxygen*, FiO₂)

Primjena visoke frakcije inspiratornog kisika (eng. *fraction of inspired oxygen*, FiO₂) uobičajena je praksa tijekom opće anestezije, osobito prije osiguravanja dišnog puta i ekstubacije (159). Preporuke za primjenu kisika u operacijskoj sali sugeriraju održavanje oksigenacije uz perifernu saturaciju kisika (SpO₂) veću ili jednaku 92% (160). Ipak, nedavna velika opservacijska studija, izvijestila je da većina kirurških pacijenata prima frakciju udahnutog kisika između 40% i 80%, što, u gotovo svim slučajevima, rezultira vrijednostima saturacije većima ili jednakima 96% (161). Izuzetak ovih preporuka može biti faza indukcije, kada viša frakcija kisika može omogućiti duže vrijeme za izvođenje intubacije, što može biti ključno u slučajevima neočekivano teške intubacije (162). Osim toga, više meta-analiza pokazalo je da primjena visoke frakcije kisika (80%) u usporedbi s nižom (30%), smanjuje infekcije

kirurškog mjesta (158, 159). Taj učinak može biti posljedica povećanja parcijalnog tlaka kisika u tkivu zbog povećanja parcijalnog tlaka kisika u arterijama, što povećava baktericidnu sposobnost neutrofila i smanjuje lokalni oksidativni stres (163). Međutim, čak i tijekom indukcije, viša frakcija kisika može imati štetne učinke, uzrokovati resorptivne atelektaze i pojačati upalne procese u plućima pa se korištenje frakcije kisika više od 80% treba izbjegavati. (164). Nekoliko ispitivanja, pokazalo je smanjenje atelektaza tijekom indukcije, kada se preoksigenacija provodila s 30% kisika u usporedbi sa 100% (162, 163). Drugo istraživanje, pokazalo je da opseg postindukcijskih atelektaza raste s porastom frakcije udahnutog kisika (165). Međutim, upotreba umjerene razine pozitivnog tlaka na kraju ekspirija može biti dovoljna da spriječi nastanak atelektaza nakon indukcije s visokom frakcijom kisika (166). Korištenje veće frakcije kisika, prije ekstubacije, također, može predisponirati nastanak atelektaza (167). Upotreba kisika je široko rasprostranjena kod pacijenata u kardijalnoj kirurgiji, tijekom i nakon operacije kardiopulmonalnog zaobilaženja (168). Međutim, u nedavnom prospektivnom ispitivanju tijekom kardijalne kirurgije, niža frakcija kisika nije imala lošije ishode u usporedbi s višim koncentracijama, koje se obično koriste (169). Konačno, u kohortnoj studiji od 83000 pacijenata nakon kardijalne kirurgije, nije pronađena povezanost hiperoksije s mortalitetom, odnosno, visoke perioperativne frakcije udahnutog kisika nisu bile povezane sa štetnim učincima (170).

Nasuprot tome, postoje dokazi da su ventilacija s visokom frakcijom kisika i visoke razine kisika u krvi, povezane s povećanom smrtnošću kod kritično bolesnih pacijenata (171). Što se tiče optimalne intraoperativne koncentracije kisika, primijenjene između indukcije i buđenja, jedini podaci o učinku na postoperativne plućne komplikacije dolaze iz sekundarnih analiza ispitivanja koja su istraživala utjecaj frakcije kisika na postoperativne infekcije rana. U najvećoj takvoj studiji, nisu uočene razlike u učestalosti atelektaza, pneumonije, respiratornog zatajenja ili smrti, kod pacijenata koji su ventilirani većom frakcijom kisika (172). Moguć razlog takvih ishoda mogao bi biti zbog toga što upotreba frakcije kisika do 80% u kratkim razdobljima ne povećava proizvodnju slobodnih radikala, kada se koristi u sklopu zaštitne ventilacije pluća. Trenutno ne postoje dovoljno snažne studije, koje su istraživale učinke više frakcije udahnutog kisika na pojavu postoperativnih plućnih komplikacija (133). Potrebna su

dodatna prospektivna ispitivanja, kako bi se utvrdio jasan omjer rizika i koristi viših frakcija udahnutog kisika.

5.3. Regrutacijski manevri (eng. *recruitment maneuvers*)

Regrutacijski manevri (eng. *recruitment maneuvers*) su kliničke tehnike koje se koriste u cilju poboljšanja plućne funkcije (158). Ovi manevri uključuju kratkotrajnu primjenu visokog tlaka putem ventilatora, kako bi se „regrutirale“, odnosno, otvorile kolabirane alveole. Ovakvom privremenom hiperinflacijom pluća, poboljšava se izmjena plinova i oksigenacija (158). Vjerojatno najčešće korišten regrutacijski manevar je produženo upuhivanje, u kojem se tlak u dišnim putevima naglo povećava tijekom određenog vremenskog intervala (173). Ventilator se postavi na način rada s kontinuiranim pozitivnim tlakom u dišnim putevima (CPAP). Zatim se tlak povećava na 30 do 40 cmH₂O tijekom 30 do 40 sekundi, a pacijent se pritom nadzire zbog mogućih neželjenih učinaka, primjerice, hemodinamskog kompromisa. Također, predloženi su postupni regrutacijski manevri, s postupnim povećanjem tlaka u dišnim putevima i/ili pozitivnog tlaka na kraju izdisaja (174). Na taj se način osigurava postupno povećanje transpulmonalnog tlaka, umjesto naglog povećanja korištenog tijekom produženog upuhivanja. Budući da postupni manevri regrutiraju plućne jedinice jednako učinkovito kao i produžena inflacija, ali s nižim srednjim tlakom u dišnim putevima, moguće je da izazivaju manje hemodinamskih problema i manju hiperinflaciju (174). Oba načina regrutacije, pokazala su poboljšanje oksigenacije i funkcije pluća te smanjenje atelektaza u eksperimentalnim i kliničkim situacijama (174, 175).

Regrutacijski manevri pokazali su se učinkovitima u povećanju volumena pluća na kraju ekspirija, poboljšanju plućne popustljivosti i smanjenju elastancije stijenke prsnog koša tijekom laparoskopskih operacija (175). Nažalost, ovi učinci su kratkotrajni, jer se smatra da atelektaze ponovno nastaju unutar 40 minuta (176). Međutim, istraživanja nisu uspjela pokazati da, privremena poboljšanja u mehanici pluća ili oksigenaciji, traju i tijekom postoperativnog razdoblja, čak ni kada se regrutacijski manevar izvodi neposredno prije ekstubacije (177). Međutim, koristi regrutacijskih manevara mogu se poboljšati ili produžiti izvođenjem ponovljenih manevara (178). Nedavni podaci sugeriraju da regrutacijski manevri, možda, ne donose korist kada se koriste samo kao

dodatak konvencionalnoj ventilaciji (179). Takva strategija ventilacije, pokazala je povećanu incidenciju postoperativnih plućnih komplikacija i intraoperativne desaturacije, u usporedbi s ventilacijom niskim udisajnim volumenom i umjerenim pozitivnim tlakom na kraju ekspirija, tijekom laparoscopske kirurgije. Kao što je ranije spomenuto, korist regrutacijskih manevara može biti najizraženija kada se koristi s drugim tehnikama intraoperativne ventilacije koja štiti pluća (158).

5.4. Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (eng. *continuous positive airway pressure, CPAP*)

Kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima (CPAP) je vrsta neinvazivne ventilacije pozitivnim tlakom, koja održava pozitivan tlak u dišnim putevima i tijekom inspirija i tijekom ekspirija, kod pacijenata koji dišu spontano (180). Koncentracija kisika se prilagođava svakom pacijentu ovisno o njegovim potrebama. Kontinuirani pozitivni tlak se može dostavljati u dišne puteve na različite načine, putem maske (nosna, oralna, oronazalna, maska za cijelo lice) ili kacige koja pokriva cijelu glavu (181). Cilj ove tehnike je poboljšanje oksigenacije pacijenata, uz sprječavanje uobičajenih postoperativnih komplikacija. Kontinuirani pozitivni tlak može poboljšati postoperativnu respiratornu funkciju, povećanjem funkcionalnog rezidualnog kapaciteta, poboljšanjem regrutacije kolabiranih alveola i smanjenjem rada disanja. Posljedice atelektaza, kao što su upala pluća i akutna respiratorna insuficijencija, mogu se spriječiti korištenjem kontinuiranog pozitivnog tlaka (180). Osim toga, može pomoći u liječenju neprepoznate opstruktivne apneje u snu (eng. *opstructive sleep apnea, OSA*) (182).

Dosad je nekoliko studija i meta-analiza potvrdilo pozitivne učinke ove vrste neinvazivne ventilacije (183, 184). Mnoga istraživanja na ovom području, sugerirala su da kontinuirani pozitivni tlak može biti koristan u liječenju i prevenciji respiratornog zatajenja, kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti velikim operacijama, ali u specifičnim populacijama pacijenata (npr. pacijenti s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti) (185, 180). Meta-analiza, koja je prikupila podatke iz različitih kirurških specijalnosti, pružila je daljnje dokaze koji podržavaju hipotezu o korisnostima neinvazivne ventilacije u postoperativnim populacijama (183). U ovoj meta-analizi, trajanje boravka u jedinici intenzivnog liječenja, smanjeno je kod pacijenata koji su se

odvajali od mehaničke ventilacije i postoperativnih pacijenata koji su primili neinvazivnu ventilaciju nakon ekstubacije. Također, pokazala je smanjenje stope reintubacije kod postoperativnih pacijenata, kao i pneumonije kod postoperativnih i pacijenata koji su se odvajali od mehaničke ventilacije, u usporedbi sa standardnom medicinskom terapijom. Vrlo je vjerojatno, da će smanjenje reintubacije utjecati i na smanjenje stope pneumonije, koja je povezana s ventilatorom. Preživljenje u bolnici povećano je kod pacijenata koji su se odvajali od mehaničke ventilacije i postoperativnih pacijenata (183).

5.5. Mehanička snaga i energija (eng. *mechanical power and energy*)

Tijekom mehaničke ventilacije, energija se mijenja iz električne u potencijalnu, kinetičku i toplinsku energiju, dok se stvara tlak za premještanje udisajnog volumena u pluća (184). Ovaj prijenos energije može utjecati na plućni parenhim i uzrokovati strukturne promjene na staničnoj i tkivnoj razini, koje mogu doprinijeti ozljedi pluća (185). Ova energija prenesena s ventilatora na pluća, po pojedinačnom udisaju, naziva se mehanička energija, a energija prenesena po jedinici vremena naziva se mehanička snaga (184). U respiratornoj fiziologiji, prema konvenciji, jedinica za mehaničku snagu je džul po minuti (J/min). Mehanička energija, alternativno nazvana i mehanički rad (W), je energija isporučena respiratornom sustavu tijekom jednog ciklusa udisaja. Ventilator može zamijeniti, djelomično ili u potpunosti, zamijeniti napor respiratornih mišića, ali po cijenu povećanih tlakova u dišnim putevima (186). Ovi tlakovi, zauzvrat, moraju nadvladati elastične i otporne sile dišnog sustava, kako bi generirali protok (kinetička energija). Pozitivni tlak na kraju izdisaja je, ustvari, odraz statičke komponente dišnog sustava (potencijalna energija). Relativno nedavno je stupanj ozljede pluća izazvane ventilacijom povezan s količinom energije prenesene s mehaničkog ventilatora na respiratorni sustav (186). Eksperimentalne studije su pokazale da, čak i pri niskim razinama mehaničke snage, povećanje VT-a uzrokuje oštećenje pluća.

Dostupne su različite matematičke jednadžbe za izračunavanje mehaničke snage, od krivulja tlaka i volumena do složenijih formula, koje uzimaju u obzir i dinamičke

(kinetičke) i statičke (potencijalne) komponente (186). Jedna metoda, temelji se na analizi krivulja tlaka i volumena dišnog sustava. Procjena mehaničke snage ovom metodom, u velikoj mjeri, ovisi o tehnici koja se koristila za izradu krivulja tlaka i volumena. U uvjetima niskog protoka, utjecaj otpornih svojstava bit će smanjen, a elastična svojstva dišnog sustava bit će glavni sastavni dio izračuna. U drugoj metodi, izračun mehaničke snage uključuje i otporna svojstva (otpor endotrahealne cijevi i dišnih puteva te tkivni otpor) i promjenu volumena pluća koja odgovara razini pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP) (187). Prema autorima ove metode, glavna prednost je to što omogućuje kvantifikaciju relativnog doprinosa različitih komponenti ventilacije (udisajni volumen, respiratorna frekvencija, pozitivni tlak na kraju ekspirija, omjer inspirija i ekspirija, protok zraka) i može predvidjeti učinke njihovih promjena. Treća metoda za izračunavanje mehaničke snage provodi se primjenom inspiracijskih pauza tijekom udisajnog volumena (186). Ovaj izračun, pojednostavljena je verzija druge metode, jer ne uzima u obzir otpornu komponentu ili razinu pozitivnog tlaka na kraju ekspirija. Ova jednadžba računa pogonsku mehaničku snagu.

Normalizacija mehaničke snage odnosi se na prilagodbu vrijednosti mehaničke snage, uzimajući u obzir specifične karakteristike pacijenta, poput tjelesne težine ili plućne popustljivosti (186). Normalizacijom mehaničke snage, bolje se procjenjuje utjecaj mehaničke ventilacije na pacijente s različitim stanjima pluća. Primjerice, mehanička snaga može se normalizirati prema masi plućnog tkiva dostupnog za ventilaciju. U tom slučaju, koristi se izraz „intenzitet“, koji predstavlja omjer mehaničke snage i alveolarne površine dostupne prijenosu energije. i tada se koristi termin „intenzitet“ (188). Za određenu mehaničku snagu, intenzitet je veći u plućima s manjom površinom dostupnom ventilaciji, kao i između zona pluća s različitim mehaničkim svojstvima (189). Ako je površina pluća koja može primiti prijenos mehaničke snage velika, manja je vjerojatnost za nastanak ozljede pluća izazvane ventilacijom. Nasuprot tome, ako je površina pluća mala, veća je vjerojatnost za razvoj ozljede pluća izazvane ventilacijom, pri istoj isporučenoj mehaničkoj snazi. Dakle, i ukupna površina koja se ventilira i nejednoliko napuhani dijelovi pluća, predstavljaju važne parametre koje treba pratiti i koristiti za normalizaciju prijenosa mehaničke snage. Iako većina studija sugerira da je viša mehanička snaga povezana s lošijim kliničkim ishodima, ne postoji jasna suglasnost o pragovima, koji bi se mogli definirati kao štetni ili sigurni za ljude (186).

Mehanička snaga može se, također, razlikovati ovisno o načinu mehaničke ventilacije bilo da je riječ o ventilaciji kontroliranoj tlakom ili volumenom, čak i kada su postavke ventilatora iste (186). Mehanička snaga je vjerojatno viša u volumno kontroliranoj nego u tlakom kontroliranoj ventilaciji. Međutim, još uvijek nije potpuno jasno kako se mehanička snaga prenosi u pojedinom načinu ventilacije, odnosno, potrebna su daljnja istraživanja koja bi te nejasnoće razjasnile.

Korištenje mehaničke snage, kao parametra tijekom mehaničke ventilacije, pruža sveobuhvatan način za procjenu ukupne energije koju ventilator prenosi na pluća pacijenta. Na taj način, omogućuje uvid u mehanička i elastična svojstva respiratornog sustava pacijenta. Praćenje i prilagođavanje mehaničke energije i snage, može pomoći u smanjenju rizika od nastanka ozljede pluća izazvane ventilacijom, optimizirajući postavke ventilatora prema individualnim potrebama pacijenta. Procjena mehaničke snage, također, može biti korisna u predviđanju uspješnosti odvajanja od mehaničke ventilacije kod pacijenata s akutnim respiratornim sindromom.

5.6. Vremenska konstanta (eng. *time constant*, τ)

Vremenska konstanta (eng. *time constant*, τ) je, ustvari, matematički koncept, koji se može prikazati eksponencijalnom funkcijom (190). Može se definirati kao vremenski period koji predstavlja stopu kojom određeni sustav može reagirati na promjenu. U kontekstu mehaničke ventilacije, vremenska konstanta je vrijeme potrebno za napuhivanje do 63% volumena pluća ili ispuhivanje za 63% (191). Za normalna pluća, vrijednost vremenske konstante izdisaja, obično je približno 100 do 200 milisekundi. Dakle, unutar 0,6 sekundi, 95% ukupnog volumena pluća trebalo bi biti ispražnjeno. U plućnim bolestima, to može biti drugačije, posebice kada je povećan otpor dišnih puteva. Na primjer, vremenske konstante pacijenata kod teške kronične opstruktivne bolesti pluća, bile su oko 2500 milisekundi, a one kod pacijenata s akutnim respiratornim distresnim sindromom bile su u rasponu od 600 do 700 milisekundi (195, 196).

Nadalje, vremenska konstanta može se izraziti kao umnožak popustljivosti i otpora, kada je inspiracijski protok konstantan (191). Praktično, to se može demonstrirati izvođenjem manevra zadržavanja udaha na ventilatoru (192). Kada je mehanički dah isporučen i protok prestaje, tlak u dišnim putevima najprije naglo opada, jer otpor više ne doprinosi tom tlaku (191). Kako se zadržavanje daha produžuje, može se vidjeti postepeno spuštanje tlaka platoa, dok se odvija razmjena plina između alveola s različitim vremenskim konstantama. U prisustvu konstantnog protoka, plućne jedinice sa slabom popustljivošću, imat će skraćenu ili normalnu vremensku konstantu i punit će se brzo, ali nepotpuno. Plućne jedinice s visokim otporom, imat će dugu vremensku konstantu i punit će se sporije. Kada protok prestane, plinovi mogu prelaziti iz alveola s lošom popustljivošću u alveole s visokim otporom (190). Dakle, na kraju vrlo brzog udaha, jedino će alveole s kraćom vremenskom konstantom biti potpuno ispunjene plinom. Što je udah kraći, manje alveola će se regrutirati, a udio ukupnog udisajnog volumena, koji se raspodjeljuje na alveole s visokim otporom, bit će niži. Dakle, dinamička popustljivost, bit će niža što je brže vrijeme udaha, odnosno, s većim respiratornim frekvencijama (191).

Vremenska konstanta je dinamička mjera koja se može koristiti kod pacijenata na mehaničkoj ventilaciji, bilo da dišu spontano ili kontrolirano, kao i tijekom neinvazivne mehaničke ventilacije (192). Budući da je ova varijabla produkt popustljivosti i otpora, može pružiti uvid u ukupnu respiratornu mehaniku. Pacijenti s kratkom vremenskom konstantom, imaju veći rizik od nastanka ozljede pluća izazvane ventilatorom. Nasuprot tome, pacijenti s dugom vremenskom konstantom, imaju veći rizik od dinamičke hiperinflacije pa je potrebno redovito mjeriti intrinzični pozitivni tlak na kraju ekspirija.

U tlačno potpomognutim i adaptivno potpomognutim načinima ventilacije, osjetljivost okidača za kraj izdisaja je važna postavka za optimizaciju sinkronizacije pacijenta i ventilatora (192). Okidač za kraj izdisaja predstavlja postotak maksimalnog protoka zraka pri kojem završava mehanički dah. Visoki postotak okidača rezultira kraćim mehaničkim udahom.

Učinak pozicioniranja pacijenta, na respiratornu mehaniku, može se procijeniti pomoću trenda vremenske konstante i popustljivosti (192). Ako pozicioniranje pacijenta na trbuh (pronirani položaj) rezultira regrutacijom kolabiranih alveola, porast će popustljivost i vremenska konstanta. Ako vremenska konstanta raste bez promjene popustljivosti, treba provjeriti je li endotrahealna cijev dobro postavljena.

Bilo koji nagli događaj koji dovodi do desaturacije i/ili povećanja tlaka u dišnim putevima, zahtijeva brzu dijagnozu (192). Promatranjem trendova vremenske konstante, može pomoći razumjeti je li događaj povezan s promjenama u respiratornoj mehanici. Povećanje vremenske konstante može ukazivati na opstrukciju ili nepravilno postavljena endotrahealna cijev, pacijentovo ugrizanje endotrahealne cijevi, višak sekreta ili bronhospazam. Nasuprot tome, smanjenje vremenske konstante može ukazivati na pneumotoraks, pleuralni izljev ili atelektaze. Nagla desaturacija, bez promjene vremenske konstante, može ukazivati na pad minutnog volumena ili plućnu emboliju (192).

5.7. Protokol za ekstubaciju

Protokol za ekstubaciju je standardizirani skup smjernica ili procedura koje medicinsko osoblje slijedi, kako bi sigurno uklonili endotrahealnu cijev pacijenta nakon mehaničke ventilacije (193). Cilj protokola je biti siguran da je pacijent spreman za samostalno disanje i minimizirati rizik od komplikacija, poput opstrukcije dišnih puteva, postekstubacijskog respiratornog zatajenja ili potrebe za ponovnim intubiranjem. Nekoliko studija je pokazalo da protokoli za odvikavanje od mehaničke ventilacije smanjuju ukupno trajanje ventilacije, trajanje odvikavanja od ventilatora i duljinu boravka u jedinici intenzivnog liječenja, bez utjecaja na mortalitet ili nepovoljne događaje (199, 200, 194). Proces ekstubacije, ključna je komponenta respiratorne skrbi, kod pacijenata koji su na mehaničkoj ventilaciji. Respiratorno zatajenje nakon ekstubacije, česta je pojava povezana sa značajnim morbiditetom i mortalitetom (195). To zatajenje može biti uzrokovano opstrukcijom gornjih dišnih puteva ili nesposobnošću zaštite dišnih puteva i uklanjanja sekreta, uz dodatne uzroke neuspjeha pri povlačenju s ventilatora (196). Stoga, odluka o ekstubaciji zahtijeva pažljivu procjenu pacijentove sposobnosti, kako bi se izbjegle sve komplikacije i

neželjeni učinci. Mnoge studije su se bavile pitanjem ekstubacijskog protokola, ali i dalje je nedovoljno dokaza o sustavnom pristupu odvikavanju od ventilatora i ekstubaciji, odnosno, ne postoje definitivne smjernice za proces ekstubacije (194, 197, 198).

Uobičajeno, protokol za ekstubaciju započinje procjenom sposobnosti samostalnog disanja, bez endotrahealne cijevi i mehaničke ventilacije (193). U procjenu mogu biti uključeni vitalni parametri kao i spontani test disanja. Ako je pacijent kardiopulmonalno održan, primjerene oksigenacije i respiratorne mehanike, smatra se sposobnim za samostalno disanje. Spontani test disanja, izvodi se tako da se smanji ventilatorska podrška, primjerice, prebacivanjem na neinvazivnu ventilaciju (npr. kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima, eng. *continuous positive airway pressure*, CPAP). Takva ventilacija, nastavlja se tijekom 30 do 120 minuta, promatrajući, kod pacijenta, znakove umora ili stresa (193). Ako su pacijentovi vitalni znakovi uredni, može se razmotriti ekstubacija. Neinvazivna ventilacija, nije se pokazala učinkovitom kada se primjenjivala rutinski nakon ekstubacije kod nespecificiranih pacijenata (199). Međutim, druge studije, izvijestile su da je rana primjena neinvazivne ventilacije bila učinkovita u sprječavanju postekstubacijskog respiratornog zatajenja i smrtnosti u populaciji s povećanim rizikom (200, 201). Sama ekstubacija započinje optimizacijom položaja pacijenta i podizanjem uzglavlja kreveta na 30 do 40 stupnjeva (193). Zatim se očiste sekreti iz dišnih puteva, aspiracijom usne šupljine i endotrahealne cijevi te se pripreme nazalna kanila ili maska za primjenu kisika nakon ekstubacije. Prije uklanjanja endotrahealne cijevi, treba ispustiti zrak iz manžete. Nakon toga, cijev se izvuče nježno, u jednom glatkom pokretu. Nakon ekstubacije, treba nastaviti promatrati pacijenta i procijeniti primjerenost samostalnog održavanja prohodnosti dišnog puta te uočiti promjene u vitalnim parametrima. Prema potrebi, treba osigurati dodatni kisik putem nazalne kanile ili maske. U slučaju da je ekstubacija neuspjela i javi se potreba za ponovnom intubacijom, može se pokušati primijeniti neinvazivna ventilacija pozitivnim tlakom ili, u konačnici, ponovno intubirati (202).

6. Zahvale

Zahvaljujem svojem mentoru, prof. dr. sc. Dinku Tonkoviću, na uputama i vodstvu kroz ovaj rad. Hvala mojim prijateljicama Pauli, Katarini i Moniki, koje su uvijek strpljivo slušale moju kuknjavu i bodrile me da nastavim dalje. Najveća hvala mojoj obitelji, braći Anti i Marku, a pogotovo roditeljima Ljubici i Mironu, koji su mi uvijek bili najveća podrška.

7. Literatura

1. Baker AB. Artificial respiration, the history of an idea. *Med Hist.* 1971;15:336–351
2. Baker AB. Early attempts at expired air respiration, intubation and manual ventilation. In: Atkinson RS, Boulton TB, eds. *The History of Anaesthesia*. London: Royal Society of Medicine; 1987:372–374
3. Gordon, AS. History and evolution of modern resuscitation techniques. U: Gordon AS, ur. *Cardiopulmonary Resuscitation Conference Proceedings*. Washington, DC: National Academy of Sciences. 1966. Str. 7–32
4. Vesalius A, van Calcar JS, Oporinus J. *Andrae Vesalii [...] De Humani Corporis Fabrica Libri Septem*. Cicognara Basileae: ex officina Ioannis Oporini. 1543
5. Mushin WW, Rendell-Baker L. *The Principles of Thoracic Anaesthesia*. Oxford: Blackwell; 1953:28–30
6. O'Dwyer J. Fifty cases of croup in private practice treated by intubation of the larynx, with a description of the method and of the dangers incident thereto. *Med Rec.* 1887;32:557–561
7. Fell GE. Forced respiration. *J Am Med Assoc.* 1891;16:325–330
8. Hochberg LA. *Thoracic Surgery Before the 20th Century*. New York: Vantage Press; 1960:684–697
9. Tuffier T, Hallion L. Intrathoracic operations with artificial respiration by insufflation. *C R Soc Biol (Paris)*. 1896;48:951
10. Matas R. Artificial respiration by direct intralaryngeal intubation with a new graduated air-pump, in its applications to medical and surgical practice. *Am Med.* 1902;3:97–103
11. Drinker P, Shaw L. An apparatus for the prolonged administration of artificial respiration. *J Clin Invest.* 1929;7:229
12. Kotur P. Mechanical ventilation—past, present, and future. *Indian J Anaesth.* 2004;48(6):430–432
13. Mushin WW, Rendell-Baker L, Thompson PW, et al. *Automatic Ventilation of the Lungs*. Oxford, UK: Blackwell Scientific; 1980
14. Lassen HCA. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet.* 1953;1:37–41

15. Linton D. Cuirass ventilation: a review and update. *Crit Care Resuscitation*. 2005;7:22–28
16. Bjork VO, Engstrom CG. The treatment of ventilatory insufficiency after pulmonary resection with tracheostomy and prolonged artificial ventilation. *J Thorac Surg*. 1955;30:356–367
17. Parrillo JE, Dellinger PR. *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult* [Internet]. 5. izdanje. 2019.
18. Saraswat, V. Effects of anaesthesia techniques and drugs on pulmonary function. *Indian J Anaesth*. 2015 Sep 59(9):557-64. doi: 10.4103/0019-5049.165850. PMID: 26556914; PMCID: PMC4613402
19. Lumb, Andrew B.; Thomas, Caroline R. *Nunn and Lumb's Applied Respiratory Physiology*. 9. izdanje. Elsevier. 2020.
20. Pandit JJ. Volatile anaesthetic depression of the carotid body chemoreflex-mediated ventilatory response to hypoxia: directions for future research. *Scientifica (Cairo)*. 2014;2014:394270. doi: 10.1155/2014/394270. Epub 2014 Apr 6. PMID: 24808974; PMCID: PMC3997855
21. Pandit JJ. The variable effect of low-dose volatile anaesthetics on the acute ventilatory response to hypoxia in humans: a quantitative review. *Anaesthesia*. 2002 Jul;57(7):632-43. doi: 10.1046/j.1365-2044.2002.02604.x. PMID: 12059820
22. Hedenstierna G. Contribution of multiple inert gas elimination technique to pulmonary medicine. 6. Ventilation-perfusion relationships during anaesthesia. *Thorax*. 1995 Jan;50(1):85-91. doi: 10.1136/thx.50.1.85. PMID: 7886658; PMCID: PMC473723
23. van den Elsen M, Sarton E, Teppema L, Berkenbosch A, Dahan A. Influence of 0.1 minimum alveolar concentration of sevoflurane, desflurane and isoflurane on dynamic ventilatory response to hypercapnia in humans. *Br J Anaesth*. 1998 Feb;80(2):174-82. doi: 10.1093/bja/80.2.174. PMID: 9602581
24. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012 Jan;92(1):367-520. doi: 10.1152/physrev.00041.2010. Erratum in: *Physiol Rev*. 2014 Jul;94(3):989. PMID: 22298659; PMCID: PMC9469196

25. Madden J.A., Dawson C.A., Harder D.R. Hypoxia-induced activation in small isolated pulmonary arteries from the cat. *J Appl Physiol* (1985) 1985;59(1):113–118
26. Gropper, Michael A.; Eriksson, Lars I.; Fleisher, Lee A.; Wiener-Kronish, Jeanine P.; Cohen, Neal H.; Leslie, Kate, ur. *Miller's Anesthesia*, 2-Volume Set. 9. izdanje. Elsevier. 2019.
27. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev.* 2012 Jan;92(1):367-520. doi: 10.1152/physrev.00041.2010. Erratum in: *Physiol Rev.* 2014 Jul;94(3):989. PMID: 22298659; PMCID: PMC9469196
28. Sieck GC, Ferreira LF, Reid MB, Mantilla CB. Mechanical properties of respiratory muscles. *Compr Physiol.* 2013 Oct;3(4):1553-67. doi: 10.1002/cphy.c130003. PMID: 24265238; PMCID: PMC3977503
29. Sasaki N, Meyer MJ, Eikermann M. Postoperative respiratory muscle dysfunction: pathophysiology and preventive strategies. *Anesthesiology.* 2013 Apr;118(4):961-78. doi: 10.1097/ALN.0b013e318288834f. PMID: 23429163
30. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology.* 2000 Apr;92(4):977-84. doi: 10.1097/00000542-200004000-00014. PMID: 10754616
31. Murat I, Delleur MM, MacGee K, Saint-Maurice C. Changes in ventilatory patterns during halothane anaesthesia in children. *Br J Anaesth.* 1985 Jun;57(6):569-72. doi: 10.1093/bja/57.6.569. PMID: 3924083
32. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia.* 1998 Nov 53(11):1054-6. doi: 10.1046/j.1365-2044.1998.00569.x. PMID: 10023273
33. Hall, John E., Hall, Michael E. Plućna ventilacija. U: Žižak, Mirza; Lukinović-Škudar, Vesna; Dugandžić, Aleksandra, ur. *Medicinska fiziologija*. 14. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017. Str. 497-507
34. Wahba, Richard W. Perioperative functional residual capacity. *Can J Anaesth.* 1991 Apr 38(3):384-400. doi: 10.1007/BF03007630. PMID: 2036700

35. Westbrook, PR; Stubbs, SE; Sessler, AD; Rehder, K; Hyatt, RE. Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *J Appl Physiol*. 1973 Jan 34(1):81-6. doi: 10.1152/jappl.1973.34.1.81. PMID: 4697382
36. Hedenstierna, G; Edmark, L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med*. 2005 Oct 31(10):1327-35. doi: 10.1007/s00134-005-2761-7. Epub 2005 Aug 16. PMID: 16132894
37. Tokics, L; Strandberg, A; Brismar, B; Lundquist, H; Hedenstierna, G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1987 Nov 31(8):684-92. doi: 10.1111/j.1399-6576.1987.tb02646.x. PMID: 3434162
38. Casati A, Fanelli G, Torri G. Physiological dead space/tidal volume ratio during face mask, laryngeal mask, and cuffed oropharyngeal airway spontaneous ventilation. *J Clin Anesth*. 1998 Dec;10(8):652-5. doi: 10.1016/s0952-8180(98)00108-1. PMID: 9873966
39. Don, H. The mechanical properties of the respiratory system during anesthesia. *Int Anesthesiol Clin*. 1977 Summer 15(2):113-36. doi: 10.1097/00004311-197715020-00005. PMID: 856730
40. Rehder, K; Sessler, AD; Marsh, HM. General anesthesia and the lung. *Am Rev Respir Dis*. 1975 Oct 112(4):541-63. doi: 10.1164/arrd.1975.112.4.541. PMID: 1106275
41. Bhatt SB, Kendall AP, Lin ES, Oh TE. Resistance and additional inspiratory work imposed by the laryngeal mask airway. A comparison with tracheal tubes. *Anaesthesia*. 1992 Apr;47(4):343-7. doi: 10.1111/j.1365-2044.1992.tb02179.x. PMID: 1519690
42. Yamakage M. Effects of anaesthetic agents on airway smooth muscles. *Br J Anaesth*. 2002 May;88(5):624-7. doi: 10.1093/bja/88.5.624. PMID: 12066996
43. Dikmen Y, Eminoglu E, Salihoglu Z, Demiroglu S. Pulmonary mechanics during isoflurane, sevoflurane and desflurane anaesthesia. *Anaesthesia*. 2003 Aug;58(8):745-8. doi: 10.1046/j.1365-2044.2003.03285.x. PMID: 12859465
44. Nyktari V, Papaioannou A, Volakakis N, Lappa A, Margaritsanaki P, Askitopoulou H. Respiratory resistance during anaesthesia with isoflurane, sevoflurane, and desflurane: a randomized clinical trial. *Br J Anaesth*. 2011 Sep;107(3):454-61. doi: 10.1093/bja/aer155. Epub 2011 Jun 10. PMID: 21665899

45. Hedenstierna, G; Tokics, L; Strandberg, A; Lundquist, H; Brismar, B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1986 Feb 30(2):183-91. doi: 10.1111/j.1399-6576.1986.tb02393.x. PMID: 3085429
46. Tokics, L; Hedenstierna, G; Svensson, L; Brismar, B; Cederlund, T; Lundquist, H; Strandberg, A. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol (1985).* 1996 Oct 81(4):1822-33. doi: 10.1152/jappl.1996.81.4.1822. PMID: 8904605
47. Gunnarsson, L; Tokics, L; Gustavsson, H; Hedenstierna, G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991 Apr 66(4):423-32. doi: 10.1093/bja/66.4.423. PMID: 2025468
48. Butler JP, Malhotra A, Loring SH. Revisiting atelectasis in lung units with low ventilation/perfusion ratios. *J Appl Physiol (1985).* 2019 Mar 1;126(3):782-786. doi: 10.1152/jappphysiol.00354.2018. Epub 2018 Dec 20. PMID: 30571287; PMCID: PMC6734073
49. Corp A, Thomas C, Adlam M. The cardiovascular effects of positive pressure ventilation. *BJA Educ.* 2021 Jun;21(6):202-209. doi: 10.1016/j.bjae.2021.01.002. Epub 2021 Mar 15. PMID: 34026273; PMCID: PMC8134774
50. Soni N, Williams P. Positive pressure ventilation: what is the real cost? *Br J Anaesth.* 2008 Oct;101(4):446-57. doi: 10.1093/bja/aen240. PMID: 18782885
51. Das A, Haque M, Chikhani M, Wang W, Ali T, Cole O, Hardman JG, Bates DG. Development of an integrated model of cardiovascular and pulmonary physiology for the evaluation of mechanical ventilation strategies. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2015;2015:5319-22. doi: 10.1109/EMBC.2015.7319592. PMID: 26737492
52. Cronin JN, Crockett DC, Farmery AD, Hedenstierna G, Larsson A, Camporota L, Formenti F. Mechanical Ventilation Redistributes Blood to Poorly Ventilated Areas in Experimental Lung Injury. *Crit Care Med.* 2020 Mar;48(3):e200-e208. doi: 10.1097/CCM.0000000000004141. PMID: 31809278; PMCID: PMC7017942
53. Vieillard-Baron A, Matthay M, Teboul JL, Bein T, Schultz M, Magder S, Marini JJ. Experts' opinion on management of hemodynamics in ARDS patients: focus on the effects of mechanical ventilation. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):739-749. doi: 10.1007/s00134-016-4326-3. Epub 2016 Apr 1. PMID: 27038480

54. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest*. 2005 Nov;128(5 Suppl 2):592S-597S. doi: 10.1378/chest.128.5_suppl_2.592S. PMID: 16306058
55. West J.B., Dollery C.T. Distribution of blood flow and the pressure-flow relations of the whole lung. *J Appl Physiol*. 1965;20:175–183
56. Kalra, SS; Siuba, M; Panitchote, A; Mireles-Cabodevila, E; Chatburn, RL; Krishnan, S; Duggal, A. Higher Class of Obesity Is Associated With Delivery of Higher Tidal Volumes in Subjects With ARDS. *Respir Care*. 2020 Oct 65(10):1519-1526. doi: 10.4187/respcare.07110. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209706
57. Pelosi, P; Croci, M; Ravagnan, I; Tredici, S; Pedoto, A; Lissoni, A; Gattinoni, L. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1998 Sep 87(3):654-60. doi: 10.1097/00000539-199809000-00031. PMID: 9728848
58. Kalra, SS; Siuba, M; Panitchote, A; Mireles-Cabodevila, E; Chatburn, RL; Krishnan, S; Duggal, A. Higher Class of Obesity Is Associated With Delivery of Higher Tidal Volumes in Subjects With ARDS. *Respir Care*. 2020 Oct 65(10):1519-1526. doi: 10.4187/respcare.07110. Epub 2020 Mar 24. PMID: 32209706
59. Schultz, MJ; Haitsma, JJ; Slutsky, AS; Gajic, O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007 Jun 106(6):1226-31. doi: 10.1097/01.anes.0000267607.25011.e8. PMID: 17525599
60. Cressoni, M; Caironi, P; Polli, F; Carlesso, E; Chiumello, D; Cadringer, P; Quintel, M; Ranieri, VM; Bugeo, G; Gattinoni, L. Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2008 Mar 36(3):669-75. doi: 10.1097/01.CCM.0000300276.12074.E1. PMID: 18091555
61. Al-Rawas N, Banner MJ, Euliano NR, Tams CG, Brown J, Martin AD, Gabrielli A. Expiratory time constant for determinations of plateau pressure, respiratory system compliance, and total resistance. *Crit Care*. 2013 Feb 5;17(1):R23. doi: 10.1186/cc12500. PMID: 23384402; PMCID: PMC4056774
62. MacIntyre, Neil R., Branson, Richard D. Mechanical ventilation. 2. izdanje. Elsevier. 2008.
63. Fleisher LA. Evidence-Based Practice of Anesthesiology. 4. izdanje. ???Elsevier. 2022.

64. Corp A, Thomas C, Adlam M. The cardiovascular effects of positive pressure ventilation. *BJA Educ.* 2021 Jun;21(6):202-209. doi: 10.1016/j.bjae.2021.01.002. Epub 2021 Mar 15. PMID: 34026273; PMCID: PMC8134774
65. Brochard L, Pluskwa F, Lemaire F. Improved efficacy of spontaneous breathing with inspiratory pressure support. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(2):411–415. doi:10.1164/ajrccm/136.2.411
66. Weisman IM, Rinaldo JE, Rogers RM, Sanders MH. Intermittent mandatory ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1983 May;127(5):641-7. doi: 10.1164/arrd.1983.127.5.641. PMID: 6342483
67. Downs JB, Klein EF Jr, Desautels D, Modell JH, Kirby RR. Intermittent mandatory ventilation: a new approach to weaning patients from mechanical ventilators. *Chest.* 1973 Sep;64(3):331-5. doi: 10.1378/chest.64.3.331. PMID: 4518325
68. Lazoff SA, Bird K. Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation. 2023 Jul 3. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 31751036
69. Sassoon, Catherine S. Mechanical ventilator design and function: the trigger variable. *Respir Care.* 1992 Sep 37(9):1056-69. PMID: 10145700
70. Chatburn RL, Mireles-Cabodevila E. Closed-loop control of mechanical ventilation: description and classification of targeting schemes. *Respir Care.* 2011 Jan;56(1):85-102. doi: 10.4187/respcare.00967. PMID: 21235841
71. Singh G, Chien C, Patel S. Pressure Regulated Volume Control (PRVC): Set it and forget it? *Respir Med Case Rep.* 2019 Mar 8;29:100822. doi: 10.1016/j.rmcr.2019.03.001. PMID: 32257782; PMCID: PMC7118406
72. Guldager H, Nielsen SL, Carl P, Soerensen MB. A comparison of volume control and pressure-regulated volume control ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care.* 1997;1(2):75-77. doi: 10.1186/cc107. PMID: 11056699; PMCID: PMC28991
73. Yarrarapu SNS, Saunders H, Sanghavi DK. Average Volume-Assured Pressure Support. 2023 Aug 8. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan–. PMID: 32809435
74. Amato MB, Barbas CS, Bonassa J, Saldiva PH, Zin WA, de Carvalho CR. Volume-assured pressure support ventilation (VAPSV). A new approach for reducing muscle workload during acute respiratory failure. *Chest.* 1992 Oct;102(4):1225-34. doi: 10.1378/chest.102.4.1225. PMID: 1395773

75. Hewlett AM, Platt AS, Terry VG. Mandatory minute volume. A new concept in weaning from mechanical ventilation. *Anaesthesia*. 1977 Feb;32(2):163-9. doi: 10.1111/j.1365-2044.1977.tb11588.x. PMID: 322535
76. Titus A, Sanghavi DK. Adaptive Support Ventilation. 2023 Apr 6. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809487
77. Lellouche F, Brochard L. Advanced closed loops during mechanical ventilation (PAV, NAVA, ASV, SmartCare). *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2009 Mar;23(1):81-93. doi: 10.1016/j.bpa.2008.08.001. PMID: 19449618
78. Dorris ER, Russell J, Murphy M. Post-intubation subglottic stenosis: aetiology at the cellular and molecular level. *Eur Respir Rev*. 2021 Jan 19;30(159):200218. doi: 10.1183/16000617.0218-2020. PMID: 33472959; PMCID: PMC9489001
79. Brodsky MB, Akst LM, Jedlanek E, Pandian V, Blackford B, Price C, Cole G, Mendez-Tellez PA, Hillel AT, Best SR, Levy MJ. Laryngeal Injury and Upper Airway Symptoms After Endotracheal Intubation During Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2021 Apr 1;132(4):1023-1032. doi: 10.1213/ANE.0000000000005276. PMID: 33196479; PMCID: PMC7969363
80. Holanda MA, Vasconcelos RDS, Ferreira JC, Pinheiro BV. Patient-ventilator asynchrony. *J Bras Pneumol*. 2018 Jul-Aug;44(4):321-333. doi: 10.1590/S1806-37562017000000185. Epub 2018 Jul 6. Erratum in: *J Bras Pneumol*. 2018 Jul-Aug;44(4):339. doi: 10.1590/S1806-37562017000000185errata. PMID: 30020347; PMCID: PMC6326703
81. Branson RD. Patient-ventilator interaction: the last 40 years. *Respir Care*. 2011 Jan;56(1):15-24. doi: 10.4187/respcare.00937. PMID: 21235835
82. Nava S, Bruschi C, Fracchia C, Braschi A, Rubini F. Patient-ventilator interaction and inspiratory effort during pressure support ventilation in patients with different pathologies. *Eur Respir J*. 1997 Jan;10(1):177-83. doi: 10.1183/09031936.97.10010177. PMID: 9032512
83. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, Pohlman AS, Nigos CP, Krishnan JA, Charbeneau JT, Gehlbach BK, Kress JP, Hall JB. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):3019-23. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b308b. PMID: 18824913

84. Marini JJ, Rodriguez RM, Lamb V. The inspiratory workload of patient-initiated mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1986 Nov;134(5):902-9. doi: 10.1164/arrd.1986.134.5.902. PMID: 3096177
85. Gilstrap D, MacIntyre N. Patient-ventilator interactions. Implications for clinical management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Nov 1;188(9):1058-68. doi: 10.1164/rccm.201212-2214CI. PMID: 24070493
86. Sasso CSh. Triggering of the ventilator in patient-ventilator interactions. *Respir Care*. 2011 Jan;56(1):39-51. doi: 10.4187/respcare.01006. PMID: 21235837
87. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, Mancebo J, Brochard L, Richard JM. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. *Chest*. 2013 Apr;143(4):927-938. doi: 10.1378/chest.12-1817. PMID: 23187649
88. Katira BH. Ventilator-Induced Lung Injury: Classic and Novel Concepts. *Respir Care*. 2019 Jun;64(6):629-637. doi: 10.4187/respcare.07055. PMID: 31110032
89. Chen L, Xia HF, Shang Y, Yao SL. Molecular Mechanisms of Ventilator-Induced Lung Injury. *Chin Med J (Engl)*. 2018 May 20;131(10):1225-1231. doi: 10.4103/0366-6999.226840. PMID: 29553050; PMCID: PMC5956775.
90. Slutsky AS. Lung injury caused by mechanical ventilation. *Chest*. 1999 Jul;116(1 Suppl):9S-15S. doi: 10.1378/chest.116.suppl_1.9s-a. PMID: 10424561
91. Diaz R, Heller D. Barotrauma and Mechanical Ventilation. 2023 Jul 31. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 31424810
92. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126–2136
93. Pan C, Chen L, Zhang YH, Liu W, Urbino R, Ranieri VM, Qiu HB, Yang Y. Physiological Correlation of Airway Pressure and Transpulmonary Pressure Stress Index on Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Failure. *Chin Med J (Engl)*. 2016 Jul 20;129(14):1652-7. doi: 10.4103/0366-6999.185855. PMID: 27411451; PMCID: PMC4960953
94. Lionetti V, Recchia FA, Ranieri VM. Overview of ventilator-induced lung injury mechanisms. *Curr Opin Crit Care*. 2005;11:82–6

95. Bachofen H, Schurch S, Urbinelli M, Weibel ER. Relations among alveolar surface tension, surface area, volume, and recoil pressure. *J Appl Physiol*. 1987;62(5):1878–1887
96. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. *J Appl Physiol*. 1992;73(1):123–133
97. Protti A, Andreis DT, Monti M, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation: any difference between statics and dynamics? *Crit Care Med*. 2013;41(4):1046–1055
98. Zeng C, Lagier D, Lee JW, Vidal Melo MF. Perioperative Pulmonary Atelectasis: Part I. Biology and Mechanisms. *Anesthesiology*. 2022 Jan 1;136(1):181-205. doi: 10.1097/ALN.0000000000003943. PMID: 34499087; PMCID: PMC9869183
99. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Dec 15;194(12):1452-1457. doi: 10.1164/rccm.201512-2448CP. PMID: 27606837
100. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, Russo S, Patroniti N, Cornejo R, Bugeo G. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1775-86. doi: 10.1056/NEJMoa052052. PMID: 16641394
101. Rehder K, Knopp TJ, Sessler AD, Didier EP. Ventilation-perfusion relationship in young healthy awake and anesthetized-paralyzed man. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979 Oct;47(4):745-53. doi: 10.1152/jappl.1979.47.4.745. PMID: 511681
102. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Högman M, Hedenstierna G: Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology* 1995; 82:832–42
103. Albert RK: The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:702–8
104. Verbrugge SJ, Böhm SH, Gommers D, Zimmerman LJ, Lachmann B: Surfactant impairment after mechanical ventilation with large alveolar surface area changes and effects of positive end-expiratory pressure. *Br J Anaesth* 1998; 80:360–4

105. Letsiou E, Kitsioulis E, Nakos G, Lekka ME: Mild stretch activates cPLA2 in alveolar type II epithelial cells independently through the MEK/ERK and PI3K pathways. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1811:370–6
106. Arold SP, Bartolák-Suki E, Suki B: Variable stretch pattern enhances surfactant secretion in alveolar type II cells in culture. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2009; 296:L574–581
107. Hildebran JN, Goerke J, Clements JA: Surfactant release in excised rat lung is stimulated by air inflation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981; 51:905–10
108. Arold SP, Suki B, Alencar AM, Lutchen KR, Ingenito EP: Variable ventilation induces endogenous surfactant release in normal guinea pigs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003; 285:L370–375
109. Smallwood CD, Bolori-Zadeh P, Silva MR, Gouldstone A: High Oxygen Concentrations Adversely Affect the Performance of Pulmonary Surfactant. *Respir Care* 2017; 62:1085–90
110. Said SI, Avery ME, Davis RK, Banerjee CM, El-Gohary M: Pulmonary surface activity in induced pulmonary edema. *J Clin Invest* 1965; 44:458–64
111. Günther A, Siebert C, Schmidt R, Ziegler S, Grimminger F, Yabut M, Temmesfeld B, Walmrath D, Morr H, Seeger W: Surfactant alterations in severe pneumonia, acute respiratory distress syndrome, and cardiogenic lung edema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:176–8
112. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB: Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med* 1963; 269:991–6
113. Laver MB, Morgan J, Bendixen HH, Radford EP: Lung volume, compliance, and arterial oxygen tensions during controlled ventilation. *J Appl Physiol* 1964; 19:725–33
114. Gando S, Fujishima S, Saitoh D, Shiraishi A, Yamakawa K, Kushimoto S, Ogura H, Abe T, Mayumi T, Sasaki J, Kotani J, Takeyama N, Tsuruta R, Takuma K, Yamashita N, Shiraishi S-I, Ikeda H, Shiino Y, Tarui T, Nakada T-A, Hifumi T, Otomo Y, Okamoto K, Sakamoto Y, Hagiwara A, Masuno T, Ueyama M, Fujimi S, Umemura Y, Japanese Association for Acute Medicine (JAAM) Focused Outcomes Research in Emergency Care in Acute Respiratory Distress Syndrome,

- Sepsis and Trauma (FORECAST) Study Group: The significance of disseminated intravascular coagulation on multiple organ dysfunction during the early stage of acute respiratory distress syndrome. *Thromb Res* 2020; 191:15–21
115. Wu H, Kuzmenko A, Wan S, Schaffer L, Weiss A, Fisher JH, Kim KS, McCormack FX: Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability. *J Clin Invest* 2003; 111:1589–60
 116. LeVine AM, Kurak KE, Bruno MD, Stark JM, Whitsett JA, Korfhagen TR: Surfactant protein-A-deficient mice are susceptible to *Pseudomonas aeruginosa* infection. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1998; 19:700–8
 117. Drinkwater DC, Wittnich C, Mulder DS, Richards GK, Chiu RC: Mechanical and cellular bacterial clearance in lung atelectasis. *Ann Thorac Surg* 1981; 32:235–43
 118. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: From barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians*. 1998;110:482–8
 119. Ko YA, Yang MC, Huang HT, Hsu CM, Chen LW. NF- κ B activation in myeloid cells mediates ventilator-induced lung injury. *Respir Res*. 2013 Jul 3;14(1):69. doi: 10.1186/1465-9921-14-69. PMID: 23822633; PMCID: PMC3708752
 120. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1721–5. doi: 10.1164/ajrccm.157.6.9709092
 121. Ali MH, Pearlstein DP, Mathieu CE, Schumacker PT. Mitochondrial requirement for endothelial responses to cyclic strain: Implications for mechanotransduction. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004;287:L486–96. doi: 10.1152/ajplung.00389.2003
 122. Davidovich N, DiPaolo BC, Lawrence GG, Chhour P, Yehya N, Margulies SS, et al. Cyclic stretch-induced oxidative stress increases pulmonary alveolar epithelial permeability. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013;49:156–64. doi: 10.1165/rcmb.2012-0252OC
 123. Takahashi K, Saha D, Shattino I, Pavlov VI, Stahl GL, Finnegan P, et al. Complement 3 is involved with ventilator-induced lung injury. *Int Immunopharmacol*. 2011;11:2138–43. doi: 10.1016/j.intimp.2011.09.008
 124. Battaglini D, Robba C, Rocco PRM, De Abreu MG, Pelosi P, Ball L. Perioperative anaesthetic management of patients with or at risk of acute distress respiratory syndrome undergoing emergency surgery. *BMC Anesthesiol*. 2019 Aug

- 14;19(1):153. doi: 10.1186/s12871-019-0804-9. PMID: 31412784; PMCID: PMC6694484
125. Sanfilippo F, Palumbo GJ, Bignami E, Pavesi M, Ranucci M, Scolletta S, Pelosi P, Astuto M. Acute Respiratory Distress Syndrome in the Perioperative Period of Cardiac Surgery: Predictors, Diagnosis, Prognosis, Management Options, and Future Directions. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Apr;36(4):1169-1179. doi: 10.1053/j.jvca.2021.04.024. Epub 2021 Apr 24. PMID: 34030957; PMCID: PMC8141368
126. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Lancet*. 2021 Aug 14;398(10300):622-637. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00439-6. Epub 2021 Jul 1. PMID: 34217425; PMCID: PMC8248927
127. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.6956. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.9558. PMID: 26903337
128. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A; LUNG SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):788-800. doi: 10.1001/jama.2016.0291. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.6956. Erratum in: *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):350. doi: 10.1001/jama.2016.9558. PMID: 26903337
129. Bhattacharya J, Matthay MA. Regulation and repair of the alveolar-capillary barrier in acute lung injury. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:593-615. doi: 10.1146/annurev-physiol-030212-183756. PMID: 23398155
130. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J*

- Respir Crit Care Med. 2001 May;163(6):1376-83. doi: 10.1164/ajrccm.163.6.2004035. PMID: 11371404
131. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, Herridge M, Randolph AG, Calfee CS. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Mar 14;5(1):18. doi: 10.1038/s41572-019-0069-0. PMID: 30872586; PMCID: PMC6709677
 132. Albert RK. The role of ventilation-induced surfactant dysfunction and atelectasis in causing acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Apr 1;185(7):702-8. doi: 10.1164/rccm.201109-1667PP. Epub 2012 Jan 6. PMID: 22227381
 133. Serpa Neto A, Schultz MJ, Slutsky AS. Current concepts of protective ventilation during general anaesthesia. *Swiss Med Wkly*. 2015 Nov 12;145:w14211. doi: 10.4414/smw.2015.14211. PMID: 26561993
 134. Bendix HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*. 1963 Nov 7;269:991-6. doi: 10.1056/NEJM196311072691901. PMID: 14059732
 135. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162
 136. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, Wrigge H, Pelosi P. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med*. 2009 Oct 20;151(8):566-76. doi: 10.7326/0003-4819-151-8-200910200-00011. Erratum in: *Ann Intern Med*. 2009 Dec 15;151(12):897. PMID: 19841457
 137. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic

- shock: 2012. Crit Care Med. 2013 Feb;41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af. PMID: 23353941
138. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Protective ventilation attenuates postoperative pulmonary dysfunction in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2000 Oct;14(5):514-8. doi: 10.1053/jcan.2000.9487. PMID: 11052430
139. Michelet P, D'Journo XB, Roch A, Doddoli C, Marin V, Papazian L, Decamps I, Bregeon F, Thomas P, Auffray JP. Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study. *Anesthesiology.* 2006 Nov;105(5):911-9. doi: 10.1097/00000542-200611000-00011. PMID: 17065884
140. Zupancich E, Paparella D, Turani F, Munch C, Rossi A, Massaccesi S, Ranieri VM. Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005 Aug;130(2):378-83. doi: 10.1016/j.jtcvs.2004.11.061. PMID: 16077402
141. Blank RS, Colquhoun DA, Durieux ME, Kozower BD, McMurry TL, Bender SP, Naik BI. Management of One-lung Ventilation: Impact of Tidal Volume on Complications after Thoracic Surgery. *Anesthesiology.* 2016 Jun;124(6):1286-95. doi: 10.1097/ALN.0000000000001100. PMID: 27011307
142. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, Dionigi G, Novario R, Gregoretti C, de Abreu MG, Schultz MJ, Jaber S, Futier E, Chiaranda M, Pelosi P. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology.* 2013 Jun;118(6):1307-21. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829102de. PMID: 23542800
143. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, Marret E, Beaussier M, Gutton C, Lefrant JY, Allaouchiche B, Verzilli D, Leone M, De Jong A, Bazin JE, Pereira B, Jaber S; IMPROVE Study Group. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med.* 2013 Aug 1;369(5):428-37. doi: 10.1056/NEJMoa1301082. PMID: 23902482
144. Hemmes SN, Serpa Neto A, Schultz MJ. Intraoperative ventilatory strategies to prevent postoperative pulmonary complications: a meta-analysis. *Curr Opin*

- Anaesthesiol. 2013 Apr;26(2):126-33. doi: 10.1097/ACO.0b013e32835e1242. PMID: 23385321
145. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, Canet J, Fernandez-Bustamante A, Futier E, Gajic O, Hedenstierna G, Hollmann MW, Jaber S, Kozian A, Licker M, Lin WQ, Maslow AD, Memtsoudis SG, Reis Miranda D, Moine P, Ng T, Paparella D, Putensen C, Ranieri M, Scavonetto F, Schilling T, Schmid W, Selmo G, Severgnini P, Sprung J, Sundar S, Talmor D, Treschan T, Unzueta C, Weingarten TN, Wolthuis EK, Wrigge H, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ; PROVE Network Investigators. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2015 Jul;123(1):66-78. doi: 10.1097/ALN.0000000000000706. PMID: 25978326
146. Sato H, Nakamura K, Baba Y, Terada S, Goto T, Kurahashi K. Low tidal volume ventilation with low PEEP during surgery may induce lung inflammation. *BMC Anesthesiol*. 2016 Jul 30;16(1):47. doi: 10.1186/s12871-016-0209-y. PMID: 27473050; PMCID: PMC4967315
147. Levin MA, McCormick PJ, Lin HM, Hosseinian L, Fischer GW. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(1):97-108. doi: 10.1093/bja/aeu054. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24623057; PMCID: PMC9585620
148. Yang D, Grant MC, Stone A, Wu CL, Wick EC. A Meta-analysis of Intraoperative Ventilation Strategies to Prevent Pulmonary Complications: Is Low Tidal Volume Alone Sufficient to Protect Healthy Lungs? *Ann Surg*. 2016 May;263(5):881-7. doi: 10.1097/SLA.0000000000001443. PMID: 26720429
149. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):294-323. doi: 10.1164/ajrccm.157.1.9604014. PMID: 9445314
150. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, Secher E, Lundquist H, Brismar B, Hedenstierna G. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1992 Aug;36(6):546-53. doi: 10.1111/j.1399-6576.1992.tb03516.x. PMID: 1514340
151. PROVE Network Investigators for the Clinical Trial Network of the European Society of Anaesthesiology; Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz

- MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014 Aug 9;384(9942):495-503. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60416-5. Epub 2014 Jun 2. PMID: 24894577; PMCID: PMC6682759
152. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327-36. doi: 10.1056/NEJMoa032193. PMID: 15269312
153. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646-55. doi: 10.1001/jama.299.6.646. PMID: 18270353
154. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):637-45. doi: 10.1001/jama.299.6.637. PMID: 18270352
155. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218. PMID: 20197533
156. Suzumura EA, Figueiró M, Normilio-Silva K, Laranjeira L, Oliveira C, Buehler AM, Bugano D, Passos Amato MB, Ribeiro Carvalho CR, Berwanger O, Cavalcanti AB. Effects of alveolar recruitment maneuvers on clinical outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis.

- Intensive Care Med. 2014 Sep;40(9):1227-40. doi: 10.1007/s00134-014-3413-6. Epub 2014 Aug 6. PMID: 25097070
157. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, Slutsky AS, Pullenayegum E, Zhou Q, Cook D, Brochard L, Richard JC, Lamontagne F, Bhatnagar N, Stewart TE, Guyatt G. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73. doi: 10.1001/jama.2010.218. PMID: 20197533
158. O'Gara B, Talmor D. Perioperative lung protective ventilation. *BMJ*. 2018 Sep 10;362:k3030. doi: 10.1136/bmj.k3030. PMID: 30201797; PMCID: PMC6889848
159. Benumof JL. Preoxygenation: best method for both efficacy and efficiency. *Anesthesiology*. 1999 Sep;91(3):603-5. doi: 10.1097/00000542-199909000-00006. PMID: 10485765
160. Güldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, Rocco PR, Schultz MJ, Pelosi P, Gama de Abreu M. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015 Sep;123(3):692-713. doi: 10.1097/ALN.0000000000000754. PMID: 26120769
161. LAS VEGAS investigators. Epidemiology, practice of ventilation and outcome for patients at increased risk of postoperative pulmonary complications: LAS VEGAS - an observational study in 29 countries. *Eur J Anaesthesiol*. 2017 Aug;34(8):492-507. doi: 10.1097/EJA.0000000000000646. PMID: 28633157; PMCID: PMC5502122
162. Nimmagadda U, Salem MR, Crystal GJ. Preoxygenation: Physiologic Basis, Benefits, and Potential Risks. *Anesth Analg*. 2017 Feb;124(2):507-517. doi: 10.1213/ANE.0000000000001589. PMID: 28099321
163. Wang H, Hong S, Liu Y, Duan Y, Yin H. High inspired oxygen versus low inspired oxygen for reducing surgical site infection: a meta-analysis. *Int Wound J*. 2017 Feb;14(1):46-52. doi: 10.1111/iwj.12548. Epub 2015 Dec 23. PMID: 26695819; PMCID: PMC7949680
164. Hovaguimian F, Lysakowski C, Elia N, Tramèr MR. Effect of intraoperative high inspired oxygen fraction on surgical site infection, postoperative nausea and

- vomiting, and pulmonary function: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Anesthesiology*. 2013 Aug;119(2):303-16. doi: 10.1097/ALN.0b013e31829aaff4. PMID: 23719611
165. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax*. 2004 Dec;59(12):1016-9. doi: 10.1136/thx.2003.020768. PMID: 15563698; PMCID: PMC1746910
166. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Reexpansion of atelectasis during general anaesthesia may have a prolonged effect. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1995 Jan;39(1):118-25. doi: 10.1111/j.1399-6576.1995.tb05602.x. PMID: 7725873
167. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Atelectasis and pulmonary shunting during induction of general anaesthesia--can they be avoided? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996 May;40(5):524-9. doi: 10.1111/j.1399-6576.1996.tb04483.x. PMID: 8792880
168. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):28-33. doi: 10.1097/00000542-200301000-00008. PMID: 12502975
169. Rusca M, Proietti S, Schnyder P, Frascarolo P, Hedenstierna G, Spahn DR, Magnusson L. Prevention of atelectasis formation during induction of general anesthesia. *Anesth Analg*. 2003 Dec;97(6):1835-1839. doi: 10.1213/01.ANE.0000087042.02266.F6. PMID: 14633570
170. Benoît Z, Wicky S, Fischer JF, Frascarolo P, Chapuis C, Spahn DR, Magnusson L. The effect of increased FIO₂ before tracheal extubation on postoperative atelectasis. *Anesth Analg*. 2002 Dec;95(6):1777-81, table of contents. doi: 10.1097/00000539-200212000-00058. PMID: 12456458
171. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, Svendsen PE, Mollerup H, Lunn TH, Simonsen I, Martinsen KR, Pulawska T, Bundgaard L, Bugge L, Hansen EG, Riber C, Gocht-Jensen P, Walker LR, Bendtsen A, Johansson G, Skovgaard N, Heltø K, Poukinski A, Korshin A, Walli A, Bulut M, Carlsson PS, Rodt SA, Lundbeck LB, Rask H, Buch N, Perdawid SK, Reza J, Jensen KV, Carlsen CG, Jensen FS, Rasmussen LS; PROXI Trial Group.

- Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1543-50. doi: 10.1001/jama.2009.1452. PMID: 19826023
172. Ferrando C, Soro M, Belda FJ. Protection strategies during cardiopulmonary bypass: ventilation, anesthetics and oxygen. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015 Feb;28(1):73-80. doi: 10.1097/ACO.000000000000143. PMID: 25486490
173. Smit B, Smulders YM, de Waard MC, Boer C, Vonk AB, Veerhoek D, Kamminga S, de Grooth HJ, García-Vallejo JJ, Musters RJ, Girbes AR, Oudemans-van Straaten HM, Spoelstra-de Man AM. Moderate hyperoxic versus near-physiological oxygen targets during and after coronary artery bypass surgery: a randomised controlled trial. *Crit Care*. 2016 Mar 10;20:55. doi: 10.1186/s13054-016-1240-6. PMID: 26968380; PMCID: PMC4788916
174. Sutton AD, Bailey M, Bellomo R, Eastwood GM, Pilcher DV. The association between early arterial oxygenation in the ICU and mortality following cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care*. 2014 Nov;42(6):730-5. doi: 10.1177/0310057X1404200608. PMID: 25342405
175. de Jonge E, Peelen L, Keijzers PJ, Joore H, de Lange D, van der Voort PH, Bosman RJ, de Waal RA, Wesselink R, de Keizer NF. Association between administered oxygen, arterial partial oxygen pressure and mortality in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2008;12(6):R156. doi: 10.1186/cc7150. Epub 2008 Dec 10. PMID: 19077208; PMCID: PMC2646321
176. Meyhoff CS, Wetterslev J, Jorgensen LN, Henneberg SW, Høgdall C, Lundvall L, Svendsen PE, Mollerup H, Lunn TH, Simonsen I, Martinsen KR, Pulawska T, Bundgaard L, Bugge L, Hansen EG, Riber C, Gocht-Jensen P, Walker LR, Bendtsen A, Johansson G, Skovgaard N, Heltø K, Poukinski A, Korshin A, Walli A, Bulut M, Carlsson PS, Rodt SA, Lundbeck LB, Rask H, Buch N, Perdawid SK, Reza J, Jensen KV, Carlsen CG, Jensen FS, Rasmussen LS; PROXI Trial Group. Effect of high perioperative oxygen fraction on surgical site infection and pulmonary complications after abdominal surgery: the PROXI randomized clinical trial. *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1543-50. doi: 10.1001/jama.2009.1452. PMID: 19826023

177. Constantin JM, Godet T, Jabaudon M, Bazin JE, Futier E. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017 Jul;5(14):290. doi: 10.21037/atm.2017.07.09. PMID: 28828365; PMCID: PMC5537118
178. Santos RS, Silva PL, Pelosi P, Rocco PR. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome: The safe way is the best way. *World J Crit Care Med.* 2015 Nov 4;4(4):278-86. doi: 10.5492/wjccm.v4.i4.278. PMID: 26557478; PMCID: PMC4631873
179. Silva PL, Moraes L, Santos RS, Samary C, Ramos MB, Santos CL, Morales MM, Capelozzi VL, Garcia CS, de Abreu MG, Pelosi P, Marini JJ, Rocco PR. Recruitment maneuvers modulate epithelial and endothelial cell response according to acute lung injury etiology. *Crit Care Med.* 2013 Oct;41(10):e256-65. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828a3c13. PMID: 23887231
180. Hodgson CL, Tuxen DV, Bailey MJ, Holland AE, Keating JL, Pilcher D, Thomson KR, Varma D. A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver. *J Intensive Care Med.* 2011 Jan-Feb;26(1):41-9. doi: 10.1177/0885066610383953. PMID: 21262752
181. Cakmakkaya OS, Kaya G, Altintas F, Hayirlioglu M, Ekici B. Restoration of pulmonary compliance after laparoscopic surgery using a simple alveolar recruitment maneuver. *J Clin Anesth.* 2009 Sep;21(6):422-6. doi: 10.1016/j.jclinane.2009.08.001. PMID: 19833275
182. Nestler C, Simon P, Petroff D, Hammermüller S, Kamrath D, Wolf S, Dietrich A, Camilo LM, Beda A, Carvalho AR, Giannella-Neto A, Reske AW, Wrigge H. Individualized positive end-expiratory pressure in obese patients during general anaesthesia: a randomized controlled clinical trial using electrical impedance tomography. *Br J Anaesth.* 2017 Dec 1;119(6):1194-1205. doi: 10.1093/bja/aex192. PMID: 29045567
183. Almarakbi WA, Fawzi HM, Alhashemi JA. Effects of four intraoperative ventilatory strategies on respiratory compliance and gas exchange during laparoscopic gastric banding in obese patients. *Br J Anaesth.* 2009 Jun;102(6):862-8. doi: 10.1093/bja/aep084. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19403595.

184. Park SJ, Kim BG, Oh AH, Han SH, Han HS, Ryu JH. Effects of intraoperative protective lung ventilation on postoperative pulmonary complications in patients with laparoscopic surgery: prospective, randomized and controlled trial. *Surg Endosc.* 2016 Oct;30(10):4598-606. doi: 10.1007/s00464-016-4797-x. Epub 2016 Feb 19. PMID: 26895920
185. Ireland CJ, Chapman TM, Mathew SF, Herbison GP, Zacharias M. Continuous positive airway pressure (CPAP) during the postoperative period for prevention of postoperative morbidity and mortality following major abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Aug 1;2014(8):CD008930. doi: 10.1002/14651858.CD008930.pub2. PMID: 25081420; PMCID: PMC6464713
186. Pelosi P, Jaber S. Noninvasive respiratory support in the perioperative period. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010 Apr;23(2):233-8. doi: 10.1097/ACO.0b013e328335daec. PMID: 20019602
187. Chung F, Nagappa M, Singh M, Mokhlesi B. CPAP in the Perioperative Setting: Evidence of Support. *Chest.* 2016 Feb;149(2):586-597. doi: 10.1378/chest.15-1777. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26469321; PMCID: PMC5831563
188. Herzberg J, Guraya SY, Merkle D, Strate T, Honarpisheh H. The role of prophylactic administration of CPAP in general surgical wards after open visceral surgery in reducing postoperative pneumonia-a retrospective cohort study. *Langenbecks Arch Surg.* 2023 Apr 29;408(1):167. doi: 10.1007/s00423-023-02899-0. PMID: 37120478; PMCID: PMC10148695
189. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, Schellino MM, Biolino P, Occella P, Belloni G, Vilianis G, Fiore G, Cavallo F, Ranieri VM; Piedmont Intensive Care Units Network (PICUN). Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Feb 2;293(5):589-95. doi: 10.1001/jama.293.5.589. PMID: 15687314
190. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, Simonneau G, Benito S, Gasparetto A, Lemaire F, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 1995 Sep 28;333(13):817-22. doi: 10.1056/NEJM199509283331301. PMID: 7651472
191. Glossop AJ, Shephard N, Bryden DC, Mills GH. Non-invasive ventilation for weaning, avoiding reintubation after extubation and in the postoperative period: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2012 Sep;109(3):305-14. doi: 10.1093/bja/aes270.

- Erratum in: *Br J Anaesth.* 2013 Jan;110(1):164. Shepherd, N [corrected to Shephard, N]. PMID: 22879654
192. Paudel R, Trinkle CA, Waters CM, Robinson LE, Cassity E, Sturgill JL, Broaddus R, Morris PE. Mechanical Power: A New Concept in Mechanical Ventilation. *Am J Med Sci.* 2021 Dec;362(6):537-545. doi: 10.1016/j.amjms.2021.09.004. Epub 2021 Sep 28. PMID: 34597688; PMCID: PMC8688297
193. Cressoni M, Gotti M, Chiurazzi C, Massari D, Algieri I, Amini M, Cammaroto A, Brioni M, Montaruli C, Nikolla K, Guanziroli M, Dondossola D, Gatti S, Valerio V, Vergani GL, Pugini P, Cadringer P, Gagliano N, Gattinoni L. Mechanical Power and Development of Ventilator-induced Lung Injury. *Anesthesiology.* 2016 May;124(5):1100-8. doi: 10.1097/ALN.0000000000001056. PMID: 26872367
194. Silva PL, Ball L, Rocco PRM, Pelosi P. Power to mechanical power to minimize ventilator-induced lung injury? *Intensive Care Med Exp.* 2019 Jul 25;7(Suppl 1):38. doi: 10.1186/s40635-019-0243-4. PMID: 31346828; PMCID: PMC6658623
195. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringer P, Herrmann P, Moerer O, Protti A, Gotti M, Chiurazzi C, Carlesso E, Chiumello D, Quintel M. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. *Intensive Care Med.* 2016 Oct;42(10):1567-1575. doi: 10.1007/s00134-016-4505-2. Epub 2016 Sep 12. PMID: 27620287
196. Güldner A, Braune A, Ball L, Silva PL, Samary C, Insorsi A, Huhle R, Rentzsch I, Becker C, Oehme L, Andreeff M, Vidal Melo MF, Winkler T, Pelosi P, Rocco PR, Kotzerke J, Gama de Abreu M. Comparative Effects of Volutrauma and Atelectrauma on Lung Inflammation in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med.* 2016 Sep;44(9):e854-65. doi: 10.1097/CCM.0000000000001721. PMID: 27035236; PMCID: PMC5105831
197. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol.* 1970 May;28(5):596-608. doi: 10.1152/jappl.1970.28.5.596. PMID: 5442255
198. Otis AB, McKerrow CB, Bartlett RA, Mead J, McIlroy MB, Selver-Stone NJ, Radford EP Jr. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol.* 1956 Jan;8(4):427-43. doi: 10.1152/jappl.1956.8.4.427. PMID: 13286206

199. Deranged Physiology [Internet]. Sydney: Alex Yartsev; c2013. Respiratory system: Time constants; 22. 09. 2018. [ažurirano 18. 12. 2023.; pristupljeno 27. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter%20034/time-constants>
200. Karagiannidis C, Waldmann AD, Róka PL, Schreiber T, Strassmann S, Windisch W, Böhm SH. Regional expiratory time constants in severe respiratory failure estimated by electrical impedance tomography: a feasibility study. *Crit Care*. 2018 Sep 21;22(1):221. doi: 10.1186/s13054-018-2137-3. PMID: 30236123; PMCID: PMC6148957
201. Guttman J, Eberhard L, Fabry B, Bertschmann W, Zeravik J, Adolph M, Eckart J, Wolff G. Time constant/volume relationship of passive expiration in mechanically ventilated ARDS patients. *Eur Respir J*. 1995 Jan;8(1):114-20. doi: 10.1183/09031936.95.08010114. PMID: 7744177
202. Hamilton Medical [Internet]. Mjesto: Jean-Michel Arnal; c?????. Resouces: Articles: How to use the expiratory time constant; 25. 04. 2018. [pristupljeno 27. kolovoza 2024.]. Dostupno na: <https://www.hamilton-medical.com/en/Resource-center/Article-page~knowledge-base~a90bbb8e-6848-4854-ad6f-2f8e86e16f81~.html>
203. Nitta K, Okamoto K, Imamura H, Mochizuki K, Takayama H, Kamijo H, Okada M, Takeshige K, Kashima Y, Satou T. A comprehensive protocol for ventilator weaning and extubation: a prospective observational study. *J Intensive Care*. 2019 Nov 6;7:50. doi: 10.1186/s40560-019-0402-4. PMID: 31719990; PMCID: PMC6833251
204. Krishnan JA, Moore D, Robeson C, Rand CS, Fessler HE. A prospective, controlled trial of a protocol-based strategy to discontinue mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 15;169(6):673-8. doi: 10.1164/rccm.200306-761OC. Epub 2004 Jan 15. PMID: 14726421
205. Navalesi P, Frigerio P, Moretti MP, Sommariva M, Vesconi S, Baiardi P, Levati A. Rate of reintubation in mechanically ventilated neurosurgical and neurologic patients: evaluation of a systematic approach to weaning and extubation. *Crit Care Med*. 2008 Nov;36(11):2986-92. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818b35f2. PMID: 18824909

206. Namen AM, Ely EW, Tatter SB, Case LD, Lucia MA, Smith A, Landry S, Wilson JA, Glazier SS, Branch CL, Kelly DL, Bowton DL, Haponik EF. Predictors of successful extubation in neurosurgical patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):658-64. doi: 10.1164/ajrccm.163.3.2003060. PMID: 11254520
207. Tobin MJ, Laghi F. Extubation. In: Tobin MJ, editor. *Principles and practice of mechanical ventilation*. 2. New York: McGraw-Hill; 2004. pp. 1221–1237
208. MacIntyre NR, Cook DJ, Ely EW Jr, Epstein SK, Fink JB, Heffner JE, Hess D, Hubmayer RD, Scheinhorn DJ; American College of Chest Physicians; American Association for Respiratory Care; American College of Critical Care Medicine. Evidence-based guidelines for weaning and discontinuing ventilatory support: a collective task force facilitated by the American College of Chest Physicians; the American Association for Respiratory Care; and the American College of Critical Care Medicine. *Chest*. 2001 Dec;120(6 Suppl):375S-95S. doi: 10.1378/chest.120.6_suppl.375s. PMID: 11742959
209. Duan J, Zhou L, Xiao M, Liu J, Yang X. Semiquantitative cough strength score for predicting reintubation after planned extubation. *Am J Crit Care*. 2015 Nov;24(6):e86-90. doi: 10.4037/ajcc2015172. PMID: 26523016
210. De Bast Y, De Backer D, Moraine JJ, Lemaire M, Vandenberght C, Vincent JL. The cuff leak test to predict failure of tracheal extubation for laryngeal edema. *Intensive Care Med*. 2002 Sep;28(9):1267-72. doi: 10.1007/s00134-002-1422-3. Epub 2002 Aug 10. PMID: 12209275
211. Jiang JS, Kao SJ, Wang SN. Effect of early application of biphasic positive airway pressure on the outcome of extubation in ventilator weaning. *Respirology*. 1999 Jun;4(2):161-5. doi: 10.1046/j.1440-1843.1999.00168.x. PMID: 10382235
212. Nava S, Gregoretti C, Fanfulla F, Squadrone E, Grassi M, Carlucci A, Beltrame F, Navalesi P. Noninvasive ventilation to prevent respiratory failure after extubation in high-risk patients. *Crit Care Med*. 2005 Nov;33(11):2465-70. doi: 10.1097/01.ccm.0000186416.44752.72. PMID: 16276167
213. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM, Bernadich O, Badia JR, Torres A. Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jan 15;173(2):164-70. doi: 10.1164/rccm.200505-718OC. Epub 2005 Oct 13. PMID: 16224108

214. Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y, Iwashita T, Imamura H, Kitamura M, Nitta K, Mochizuki K, Okamoto K. Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth*. 2011 Feb;25(1):42-9. doi: 10.1007/s00540-010-1051-x. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21153036

8. Životopis

Ana Zrno, rođena je u Zagrebu, 15. ožujka 1998. godine. Osnovnu školu završava u Velikoj Gorici, 2013. godine, gdje upisuje i srednju školu, Gimnaziju Velika Gorica, prirodoslovno-matematički smjer, koju završava 2017. godine. Nakon položene državne mature, najprije upisuje preddiplomski studij kemije na Prirodoslovno-matematičkom fakultetu u Zagrebu. Dogodine, nakon polaganja prijemnog ispita, napušta studij kemije i započinje integrirani studij medicine na Medicinskom fakultetu u Zagrebu.