

MUDr. Jan Máca a kolektiv

ARDS V KLINICKÉ PRAXI

Pozn. redakce (ke dni 18.9. 2014):

Literatura i odkazy na ni budou ještě redakčně upraveny.

Vzhledem k tomu, že uspořádání jednotlivých kapitol ještě není definitivní, odkazy na jiná místa v textu nemusejí odpovídat (stejně tak odkazy na obrázky a tabulky).

Tabulky jsou prozatím součástí plynoucího textu – jejich definitivní umístění (celistvost) při další korektuře.

Obrázky se zpracovávají v grafickém studiu.

HLAVNÍ AUTOR

MUDr. Jan Máca, KARIM FN Ostrava a LF OU

SPOLUAUTOŘI

MUDr. Radim Brát, PhD., MBA, *Kardiologické oddělení, FN Ostrava*

Prof. Vladimír Černý, PhD., *KARIM LF UK a FN Hradec Králové*

MUDr. Pavel Dostál, *KARIM LF UK a FN Hradec Králové*

MUDr. Igor Dvořáček, *Ústav soudní patologie, FN Ostrava, LF OU*

Doc. MUDr. Dvořáčková, Ph.D., MIAC, *Ústav patologie FN Ostrava*

Doc. MUDr. David Feltl, PhD. MBA., *Onkologická klinika FN Ostrava, ředitel FN Ostrava*

Prof. MUDr. Michal Holub, PhD., *Klinika infekčních nemocí 1. LF UK a ÚVN, Praha*

MUDr. Marcela Káňová, KARIM FN Ostrava a LF OU

MUDr. Michal Kolář, *Ústav hematologie a krevní transfuze 1. LF UK a VFN Praha*

MUDr. Milan Kratochvíl, *KARIM LF MU a FN Brno Bohunice*

MUDr. Martin Liberda, *Gastroenterologické oddělení, nemocnice Valašské Meziříčí*

MUDr. Jan Rulíšek, *KARIM 1. LF UK a VFN Praha*

MUDr. Peter Sklienka, KARIM FN Ostrava a LF OU

MUDr. Jan Stašek, *KARIM LF MU a FN Brno-Bohunice*

MUDr. Bronislav Stibor, *Landeskrankenhaus Baden bei Wien, Rakousko a FN Brno*

MUDr. Iva Zámečníková, *Centrum popálenin, FN Ostrava*

MUDr. Josef Závada, *KARIM 1. LF UK a VFN Praha*

ODBORNÝ GARANT

MUDr. Ševčík,

RECENZENT

Prof. MUDr. Karel Cvachovec, CSc., MBA, KAR 2. LF UK a IPVZ FN Motol, Praha

MUDr. Ivan Herold, CSc., ARO, *Klaudiánova nemocnice, Mladá Boleslav*

OBSAH

1	Úvodní slovo autora	10
2	Historie ARDS	12
3	Epidemiologie ARDS	17
3.1	Incidence	17
3.2	Mortalita	19
4	Etiologie ARDS	24
4.1	Sepsis, SIRS a multiorgánové selhání ve vztahu k ARDS	26
4.2	Akutní pankreatitida a ARDS	47
4.3	Popáleninové trauma a ARDS	57
4.3.1	Závažnost popáleninového traumatu	57
4.4	Pneumonie a ARDS	72
4.5	Aspirace a ARDS	98
4.6	Trauma a ARDS	111
4.7	Tuková embolie	134
4.8	Kardiopulmonální bypass (mimotělní oběh) a ARDS	146
4.9	TRALI (transfusion-related acute lung injury), akutní plicní postižení v souvislosti s transfuzí krevních derivátů	155
5	Patogeneze, patofyziologie syndromu zatím chybí	166

6	Klinická symptomatologie ARDS	167
6.1	Dušnost	168
6.2	Kašel	169
6.3	Bolest plicního/hrudního pívodu	169
6.4	Abnormální tělesná teplota	169
7	Diagnostika	172
7.1	Definice ARDS (ALI/ARDS), diagnostická kritéria a jejich kontroverze	172
7.2	Diferenciální diagnostika	185
7.3	Vyšetřovací metody	207
8	MONITORACE PACIENTŮ S ARDS	237
8.1	Úvod	237
8.2	Monitorace výměny krevních plynů	237
8.3	Monitorace mechaniky respiračního systému	245
8.4	Monitorace hemodynamiky se zaměřením na parametry plicní funkce	250
8.5	Souhrn	261
9	Krevní plyny u ARDS	266
9.1	Stručný úvod a definice – hypoxemie, hyperoxemie, hypokapnie, hyperkapnie	266
9.2	Hyperoxemie a toxicita O ₂	268
9.3	Hypoxemie	271
9.4	Hyperkapnie	276
9.5	Shrnutí a doporučení	279
10	Patologické nálezy u ARDS – cytologie a histologie zatím chybí	282

11	VILI a ARDS	283
11.1	Obecný úvod	283
11.2	Terminologie VILI/VALI	284
11.3	Stručná anatomie skeletu bronchiálního stromu ve vztahu k VILI (Gattinoni 2010)	284
11.4	Patogenetický podklad VILI (lokální poškození pozitivním přetlakem)	286
11.5	VILI a ARDS	287
11.6	Mechanismy VILI	288
11.7	Systémové konsekvence VILI (biotraumatů)	292
11.8	VILI z pohledu EBM	294
11.9	VILI u nonARDS pacientů	295
11.10	Terapie VILI (fan)	296
11.11	Diskuze	300
11.12	Shrnutí	303
12	Terapie ARDS	309
12.1	Konvenční umělá plicní ventilace u nemocných s ARDS	310
12.2	Nekonvenční ventilační intervence	339
12.3	Rescue intervence u ARDS – obecná charakteristika	346
12.4	Farmakologická terapie	372
13	Komplikace ARDS	453
13.1	Úvod	453
13.2	Akutní komplikace ARDS	454
13.3	Chronické komplikace ARDS a ovlivnění kvality života	457
13.4	Možnosti zlepšení kvality života u pacientů s ARDS	461
13.5	Shrnutí	462
14	Genetika ARDS	465
14.1	Obecný úvod	465
14.2	Genová analýza	465
14.3	Genová terapie	468
14.4	Shrnutí	475
15	Budoucnost ARDS	479
15.1	Úvod	479
15.2	Budoucnost terapie	480
15.3	Budoucnost diagnostiky	489
15.4	Budoucnost klinických studií (Spragg, Meade)	489
15.5	Shrnutí	492
16	INTERORGÁNOVÉ INTERAKCE RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU	496
16.1	Úvod	496
16.2	Interakce respiračního a kardiovaskulárního systému	498
16.3	Interakce respiračního systému a bránice	504
16.4	Interakce respiračního systému a centrálního nervového systému	505
16.5	Interakce respiračního systému a ledvin	506
16.6	Shrnutí	508
??	Přehled významných EBM od roku 2000 se vztahem k ARDS	514

zatím chybí

Přehled použitých zkratk

515

PŘEDMLUVA

1 ÚVODNÍ SLOVO AUTORA

Z pohledu intenzivní medicíny je respirační systém životně důležitým, ne-li přímo nejdůležitějším, orgánovým systémem. Léčba závažných plicních onemocnění, včetně použití různých forem náhrady plicních funkcí, patří mezi nejdůležitější intervence v kritické péči a stojí v centru zájmu naprosté většiny lékařského i nelékařského personálu jednotek intenzivní péče.

Respirologická problematika kriticky nemocných se v posledních desetiletích dynamicky vyvíjí a má úzký vztah k většině jiných významných medicínských oborů (kardiologie, nefrologie, gastroenterologie, traumatologie, chirurgie, imunologie, hematologie apod.). Množství informací o patologických stavech respiračního systému rychle narůstá.

Syndrom akutní respirační tísně (acute respiratory distress syndrome – ARDS) je nejtěžší formou respiračního selhání s nadále vysokou morbiditou a mortalitou. Etiologie ARDS je multifaktoriální a má vztah k většině frekventně se vyskytujících, život ohrožujících klinicko-patologických stavů v intenzivní péči (septický šok, pneumonie, akutní pankreatitida, polytrauma, popáleniny, terapie transfuzními přípravky apod.).

Doporučení pro management ARDS se dynamicky mění a rozvíjí. Některé původně záchranné modalitky se postupně stávají nebo se pravděpodobně stanou standardními (pronace, extrakorporální membránová oxygenace). Některé další jsou zase odsouvány do pozadí (inhalační – INO, vysokofrekvenční ventilace – HFV, farmakonutrice apod.), přestože není vyloučena jejich „reinkarnace“ v budoucnu. Udržet orientaci v převládajících názorových proudech a aktuálních doporučeních je v mnoha ohledech značně složité.

Současný pohled na ARDS se mění z důvodu nové definice a jejího postupného zavádění do obecné klinické praxe i do designu nových výzkumných projektů. Zůstává důraz na prevenci, ale i na podpůrnou terapii již vzniklého ARDS a náhradu plicních funkcí mechanickou plicní ventilací. Mezi základní preventivní opatření patří bezesporu časná a efektivní řešení vyvolávajícího inzultu, tzn. základního nebo přidruženého onemocnění, které může vést ke vzniku a rozvoji ARDS. Jednoznačně efektivní terapie zaměřená přímo na modulaci plicního poškození prozatím není k dispozici.

Schopnost poskytnout komplexní a sofistikovanou up-to-date péči o pacienty s ARDS by mělo být prioritou každého špičkového zdravotnického pracoviště. K tomu může sloužit především racionální znalost dané problematiky, která vede k nadhledu a usnadňuje schopnost adekvátně zhodnotit stávající situaci a stanovit odpovídající diagnózu.

Z pohledu terapie je doporučeno postupovat individuálně, včasné zahájit a poté průběžně sledovat efekt aplikovaných terapeutických intervencí. Nutností je i dynamicky monitorovat a reagovat na změny v klinickém stavu pacienta a předcházet, popřípadě řešit, případné komplikace plynoucí ze základního onemocnění, ale i celkové tíže stavu.

Hlavním cílem tohoto manuskriptu je snaha pomoci čtenáři získat jak potřebné informace pro jeho klinickou praxi, tak i celkový přehled o komplexnosti ARDS *per se* a vztahu syndromu k dalším důležitým patologickým jednotkám v intenzivní péči.

Knižní publikace komplexně popisuje jednotlivé důležité aspekty ARDS od začátku až do konce: od historie přes epidemiologii, etiologii, diagnostiku, symptomatologii, patogenezi, terapii až po stručný výhled do budoucna.

Byla vyvíjena značná snaha o to, aby kapitoly byly koncipovány svým charakterem převážně jako přehledové (review) články na dané téma. Kapitoly tedy obsahují obecnou charakteristiku daného tématu a jeho vztah k ARDS. Je v nich často zmíněn i patofyziologicko-patogenetický základ, jehož znalost je podstatou pochopení rationale použití a efektu řady základních i vedlejších režimových a terapeutických intervencí, včetně jejich správného načasování. V kapitolách jsou dále zmíněny důležité evidence-based medicine (EBM) práce. Udržení kontaktu s EBM je nesporně potřebné k neustálému rozšiřování našich znalostí o aktuálních názorových a tematických trendech v oboru, a také přináší možnost tvorby užitečných globálních a lokálních doporučení. Na druhou stranu informace, které EBM přináší, jsou v některých případech značně nekonzistentní a mohou přinést i kontroverze stran jejich interpretace, a to především v tématech, která doposud nejsou uspokojivě dořešena. Nekritické přebírání výsledků a závěrů EBM a snaha o jejich aplikaci v reálné klinické praxi, tedy nemusí vždy přinést jednoznačné a potřebné benefity pro naše pacienty.

Ke konci každé kapitoly je bodové shrnutí tématu pro lepší orientaci čtenáře a získání potřebného rychlého přehledu, o čem text pojednává, v případech, kdy chybí dostatek času k podrobnému studiu celé kapitoly.

Rád bych poděkoval všem svým spolupracovníkům, kteří, i přes své nesmírné pracovní vytížení, souhlasili a podíleli se na přípravě finálního manuskriptu... ale také těm, kteří strávili řadu hodin průběžnými revizemi, úpravami a konzultacemi vznikajícího textu.

Jan Máca

*And the Lord God formed man of the dust of the ground,
and breathed into his nostrils and breath of life,
and man become a living soul.*

2 HISTORIE ARDS

Jan Máca

První zmínky o onemocnění, které svým charakterem odpovídá ARDS, se objevily již v roce 1819. Francouzský lékař, vynálezce stetoskopu (1816), R.T.H. (René Théophile Hyacinthe) Laënnec ve své práci s názvem „De l'auscultation médiate ou traité des maladies des poumons et du coeur, fondé principalement sur ce nouveau moyen d'exploration“ popsal „idiopatickou anasarku plic“. Práce byla do angličtiny přeložena v roce 1823 [1] (obr. 1). Laënnec v této práci obecně pojednává o celém spektru onemocnění plicního parenchymu a možnostech jejich vyšetřování a diagnostiky. V příslušné kapitole shrnuje tehdejší povědomí a obecnou charakteristiku plicního edému (anasarka plic, angl. dropsy). Přestože byl otok plic (kardiální i nekardiální) tehdejšími lékaři již delší dobu znám, mnozí z nich pod tento termín zařazovali ale i například pacienty s fluidothoraxem jakékoliv etiologie. Autor dále popisuje některé typické makroskopické anatomické změny pozorované při pitevních nálezech (obr. 2) a na závěr kapitoly navíc zmiňuje případy dvou pacientek, které na edém plic zemřely [1].

V průběhu 1. a 2. světové války bylo popsáno několik případů onemocnění pod názvem „vlhká plíce“ (angl. wet lung). Jednalo se o neočekávané respirační selhání u pacientů ve fázi rekonvalescence po předchozím těžkém válečném mimoplicním poranění, které bylo provázenou velkou krevní ztrátou.

Významný zlom přinesl rok 1967, kdy Ashbaugh a kolektiv ve své pilotní práci [2] popsali zvláštní formu respiračního selhávání, pojmenovanou „akutní respirační tíseň u dospělých“ (angl. acute respiratory distress in adults) (obr. 3). Ashbaugh se ve své práci věnuje popisu klinického, radiologického, biochemického a patologicko-anatomického profilu 12 pacientů (nejmladšímu bylo 11 let). Ani jeden z nich netrpěl v předchorobí chronickým plicním onemocněním. Vyvolávající příčinou ARDS bylo: u sedmi pacientů těžké trauma, u čtyř pacientů virová pneumonie a u jednoho pankreatitida. Všichni měli redukovanou plicní poddajnost, byli hypoxemičtí a měli radiologický nález bilaterálních skvrnitých alveolárních infiltrátů při rtg vyšetření plic a srdce (zadoplřední projekce). Plicní nález u sedmi postižených, kteří zemřeli, vykazoval podobné makroskopické morfologické znaky jako jaterní tkáň, což bylo následně popsáno jako tzv. hepatizace plic. Mikroskopicky byly nalezeny hyalinní membrány, což bylo do určité míry ve shodě s obdobnou jednotkou nacházející se u novorozenců (infant respiratory distress syndrome – IRDS). Tehdy dostupné terapeutické intervence zahrnovaly: podávání kortikosteroidů, antibiotik, digoxinu a tolazolinu. U pěti pacientů bylo užito náhrady plicních funkcí cestou aplikace intermitentní ventilace pozitivním přetlakem (IPPV) v režimech tlakové i objemové kontroly s užitím pozitivního přtlaku na konci expira (PEEP 5–10 cmH₂O). Ze zbylých sedmi pacientů, u kterých nebyl PEEP použit, přežili jen dva. Autoři v diskuzi poukazovali na pravděpodobně shodnou patogenetickou odpověď plicního parenchymu na různé stimuly, a tím postulovali možnost existence všeobecného, do jisté míry uniformního, mechanismu plicního poškození. Dále pak připisovali velký význam předpokládané dysfunkci endogenního surfaktantu jako příčiny alveolárního kolapsu a zároveň považovali zařazení PEEP za důležitou součást prevence atelektáz. Na užití ventilace pozitivním přetlakem a PEEP bylo nahlíženo jako na intervenci, která sice umožní pacientům přežít nepříznivé období, ale ke zlepšení prognózy pacientů je nezbytné ještě rychle a efektivně vyřešit vyvolávající příčinu (primární onemocnění).

Obr. 1 ??chybí legenda

Obr. 2 ??chybí legenda

Obr. 3 ??chybí legenda

V podstatě souběžně s dobou publikace práce Ashbaugh (civilní medicína) byly na konci 60. let a na začátku 70. let za války ve Vietnamu (1964–1975) popisovány u traumatizovaných vojáků případy akutního plicního onemocnění, které následovalo po primární tekutinové objemové resuscitaci pacientů po oběhovém selhání po závažném válečném traumatu provázeném velkou krevní ztrátou. Toto onemocnění bylo nazýváno, kromě již zmíněného termínu „vlhká plíce“, také „DaNang lung“ a šoková plíce (angl. shock lung). Právě termín šoková plíce byl poté užíván specifičtěji pro pacienty s respiračním selháním následujícím po terapii mimoplicního traumatu. Primární terapie na bojišti zahrnovala užití turniketů, podávání náhradních roztoků (zejména krystaloidů), podávání většího množství krevních derivátů a opiátů. Pacienti byli poté hospitalizováni v lokálním zdravotnickém zařízení, kde se zpravidla několik dní poté rozvinulo respirační selhání. Onemocnění se projevovalo postupnou progresí dušnosti (povrchní rychlé dýchání – angl. rapid shallow breathing), produktivním kašlem, přítomností patologického poslechového nálezu při fyzikálním vyšetření plic (vrzoty a pískoty, chrůpky), různým stupněm postižení plic na zadoplředním (ZP) rtg plic (od bilaterálních plicních infiltrátů až po difuzní zastření celých plicních polí) a cyanózou refrakterní na oxygenoterapii. Ve snaze o zjištění příčiny a patogenese plicního poškození bylo prezentováno několik teorií: přechodná hypoperfuze plicního řečiště v souvislosti s krevní ztrátou provázenou oběhovou nestabilitou, možnost toxického postižení, vliv endotoxemie, tuková embolie, poškození plicních kapilár uvolněním leukocytárních lyzozomů a nebo přítomnost diseminované intravaskulární koagulace (DIC) [3]. Již tehdy byla vyslovena zajímavá myšlenka, že na plicním poškození se může podílet právě nadměrná

terapeutická intervence bezprostředně po válečném traumatu: nadbytečné podávání tekutin (hlavně krystaloidů), dále pak embolizace krevními tromby v transfuzních přípravcích, aplikace nadměrné koncentrace kyslíku nebo neadekvátní hloubka analgosedace [3].

V 70. a 80. letech minulého století dominovala značná terminologická nejistota jak z hlediska definice syndromu tak i diagnostiky. Pro postižení plic charakteru ARDS byl dále často užíván název „šoková plíce“, ale postupně se více prosadil termín syndrom respirační tísně dospělých (adult respiratory distress syndrome – ARDS). První významnější epidemiologická studie byla publikována National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) v roce 1977 s odhadem 150 000 nových případů v U.S. populaci ročně (incidence 75 na 100 000) [4]. Následně publikovaná epidemiologická data z různých zemí a regionů byla, vzhledem k výše uvedeným nejasnostem v užívaných diagnostických kritériích, značně odlišná (**viz kapitola Epidemiologie**). Významné nejasnosti v té době panovaly i v problematice výzkumu efektivity terapeutických intervencí a v designování nových klinických studií.

Zlepšení přinesl rok 1988, kdy Murray a kol. ve své práci navrhli skórovací systém ARDS s přesnějším popisem míry závažnosti plicního poškození (stratifikace dle závažnosti) – tzv. Lung Injury Score – LIS [5]. Skóre bylo rozděleno na čtyři základní okruhy:

míra poruchy oxygenace ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ index)

rozsah a charakter postižení zobrazeném na ZP rtg plic a srdce

stupeň poklesu plicní poddajnosti (měřeno na podkladě end-expiratory hold nebo kalkulací ($P_{\text{plateau}} - \text{PEEP}/V_t$))

úroveň PEEP (**obr. 4 - POZN. RED: v dodaném souboru tabulka - prosím přeložit - bude tab. 2.1**)

Každé z položek byla dle míry postižení přiřazena číselná hodnota a součet všech hodnot se vydělil počtem položek, tedy 4, výsledné číslo pak udávalo závažnost (lehká 0, středně těžká 0,1–2,4, těžká $\geq 2,5$). V úvahu byly brány i vyvolávající příčiny plicního postižení a časový faktor (akutní vs. chronický stav).

Vzhledem ke stále narůstajícímu zdravotnímu i socioekonomickému významu ARDS a souběžné nepřítomnosti jednoznačných diagnostických kritérií se v roce 1993 konala Americko-Evropská konsenzuální konference (AECC – American-European Consensus Committee) pod záštitou Americké hrudní společnosti (ATS) a Evropské společnosti pro intenzivní medicínu (ESICM). Základním cílem bylo sjednotit dosavadní používanou terminologii, vytvořit definici ARDS a navrhnout racionální diagnostická kritéria. Záměrem bylo na jedné straně stanovit východiska pro přesnější hodnocení epidemiologie (incidence) a na druhé straně vytvoření guidelines pro budoucí vědecko-výzkumné projekty a obecnou klinickou praxi. Dalším cílem byla snaha o mezinárodní sjednocení přístupu a posuzování celé řady v té době dostupných a užívaných preventivních a terapeutických postupů. Závěry z tohoto setkání byly následně písemně formulovány v reportu vydaném v roce 1994 v Journal of Critical Care [6]. Mezi nejdůležitější výstupy patřilo vytvoření diagnostických kritérií ARDS (**tab. 1 – TAB. CHYBÍ**) pro zjednodušené použití v klinické praxi, dále zahrnutí termínu „Akutní plicní poškození“ (angl. acute lung injury – ALI) do názvu syndromu pro zpřesnění popisu postupného vývoje změn a klinické závažnosti v průběhu rozvoje onemocnění (sekvence ALI → ARDS) [8, 9]. Byla také doporučena změna termínu „adult“ zpět na „acute“ (termín již původně navržený v pilotní práci Ashbaugh a kol. [2]). Pacienti s kardiogenní etiologií plicního postižení odpovídajícího ARDS (hydrostatický edém plic) byli definitivně vyřazeni, přestože bylo konstatováno a akceptováno, že pacient se srdečním selháním může souběžně být postižen i ARDS. Důraz byl kladen i na úsilí o pochopení patofyziologických mechanismů, roli a význam jednotlivých zúčastněných komponent (celulární i humorální faktory). V neposlední řadě byl vytvořen podklad pro standardizaci terapie: oxygenoterapie, PEEP + kontinuální přetlak v dýchacích cestách (CPAP), užití mechanické ventilace, snaha o vyvazování se nadměrné pozitivní tekutinové bilance a rovněž doporučení pro klinický výzkum nových terapeutických postupů a intervencí.

Od konce 90. let minulého a od prvního desetiletí tohoto století se řada autorů zabývala rozdíly v patofyziologii onemocnění u dvou základních akceptovaných mechanismů patogeneze ARDS (primární vs. sekundární, resp. pulmonální vs. extrapulmonální). Přestože se odpověď na základní terapeutické intervence (užití PEEP a recruitment manévr, pronační poloha) u obou typů ARDS do jisté míry liší, rozdíl v celkovém přežívání pacientů prokázán nebyl [10, 11, 12]. Bylo publikováno velké množství experimentálních i klinických prací, z nichž některé s větším a jiné zase s menším úspěchem přispěly k pochopení a identifikaci základních rizikových faktorů, prevence, patogeneze, ale také k určení efektivity a míry odpovědi na některé standardní, ale i nové terapeutické intervence. Mezi nejdůležitější lze zařadit v první řadě studie týkající se užití protektivního modu mechanické plicní ventilace (2000, ARMA study, [13]) a také popsání široké problematiky ventilátorem-indukovaného plicního poškození (VILI) (**viz kapitolu VILI**). Dále šlo o studie zabývající se významem některých stěžejních terapeutických postupů (tekutinové bilance v rámci objemové resuscitace, vysokofrekvenční oscilační ventilace – HFOV, užití kortikosteroidů, pronační polohy, inhalačního oxidu dusnatého – INO) (**viz příslušné kapitoly**) a lze jmenovat také práce týkající se méně významných farmakologických a nefarmakologických intervencí (β -mimetika, exogenní surfaktant, ketokonazol, lisofylin, N-acetylcystein, GM-CSF, podávání specifické nutriční podpory – imunonutriční, užití parciální likvidní ventilace, anticytokinové terapie, selektivní blokáce některých enzymů např. blokátor neutrofilní elastázy, apod. [7]) (**viz kapitolu**).

V posledních letech v odborných kruzích sílí snaha o změnu a zpřesnění stále obecně užívaných diagnostických kritérií z r. 1994 (**viz kapitolu Diagnostická kritéria a jejich kontroverze**). Nejrecentněji se jedná se o tzv. Berlínskou definici z května 2012, která v současné době postupně proniká do širší praxe.

Shrnutí

1819 – R.T.H. Laënnec – idiopatická anasarka plic, první známá zmínka v odborné literatuře

Druhá světová válka – popis respiračního selhání nazvaného „wet lung“

1967 – Ashbaugh a kolektiv: první klinický popis a definice ARDS u 12 pacientů

Vietnamská válka (1964–1975): wet lung, DaNang lung a shock lung – respirační selhání s odstupem dnů po terapeutické intervenci, která následovala po mimoplicním traumatu

1988 – Murray Lung Injury Score (LIS): zpřesnění popisu klinické závažnosti ALI/ARDS

1993 – Americko-Evropská konsenzuální konference (AECC) + **1994** – zpráva: definice doposud platných diagnostických kritérií, zpřesnění názvu na ALI/ARDS, teoretický podklad pro budoucí vědecký výzkum

2000 – ARDS network studie – ARMA – srovnání různých dechových objemů při mechanické ventilaci pozitivním přetlakem u pacientů s ALI/ARDS (6 ml/kg vs. 12 ml/kg IBW)

květen 2012 – Berlínská definice (nově navržený systém diagnostických kritérií, nomenklatury a stratifikace závažnosti ARDS)

Literatura

Laennec RTH. A Treatise on the Diseases of the Chest. Philadelphia: J. Webster; 1823.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. 1967;2:319–23.

Fishman APOD. Shock lung: a distinctive nonentity. Circulation. 1973;47(5):921–3.

Murray JF; the Staff of the Division of Lung Diseases, Heart, Lung and Blood Institute. Mechanisms of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis. 1977;115:1071–8.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1988;138:720–3.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:818–82.

Cunningham AJ. Acute Respiratory Distress Syndrome – two decades later. Yale J Biol Med. 1991;64:387–402.

Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000;342:1334–49.

Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. Crit Care Med. 2008;36:2912–21.

Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: A clinical review. Lancet. 2007;369:1553–64.

Gattoni L, Pelosi P, Suter PM. Acute Respiratory Distress Syndrome Caused by Pulmonary and Extrapulmonary Disease: Different Syndromes? Am J Respir Crit Care Med. 1998;158:3–11.

Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. Eur Respir J. 2003;22:Suppl 42:48–56.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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;342:1301–8.

3 EPIDEMIOLOGIE ARDS

Jan Máca

Negativní dopad ARDS na oblast veřejného zdraví je rozsáhlý. ARDS se významně podílí na nemocnosti (morbidity) a smrtelnosti (mortalitě) pacientů. Významným způsobem prodlužuje délku hospitalizace a zvyšuje nákladnost léčby. Epidemiologická data v této oblasti slouží k celkovému klinickému a ekonomickému hodnocení dopadu ARDS a rovněž ke sledování a vyhodnocování úspěšnosti nových terapeutických postupů. Tím přispívají k optimalizaci péče v rámci snahy o zlepšování klinických výsledků (outcome) pacientů.

3.1 INCIDENCE

Z hlediska časové osy lze získaná epidemiologická data orientačně rozdělit na období:

před rokem 1994 (do vytvoření AECC kritérií)

od 1994 do roku 2000 (před publikací ARMA study, protektivní ventilační strategie – V_t 6–8 ml/kg vs. 12 ml/kg – predicted body weight – PBW)

od roku 2000 po současnost (éra praktické implementace protektivní ventilační strategie)

Do začátku 90. let minulého století panovala při získávání validních epidemiologických dat značná nejednotnost. Chyběla obecně akceptovaná a přehledná diagnostická a klasifikační kritéria a neexistoval jednotný názor na užití tehdy dostupných terapeutických intervencí. V roce 1977 byla publikována základní epidemiologická studie National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) s odhadem počtu 150 000 nových případů v U. S. populaci ročně (incidence 75 na 100 000) [1]. Zahrnuti byli ovšem navíc i například pacienti s IRDS (infantile respiratory distress syndrome), AKI (akutní renální selhání), tekutinovým přetížením, předávkováním drogami, DIC (diseminovaná intravaskulární koagulace), popáleninami apod. [12]. Následně publikovaná data z různých zemí a regionů byla značně odlišná. Byla udávána mortalita a incidence v širokém intervalu od 10 do 90 %, resp. 1,5–60/100 000 [2, 3] (**obr. 1**). Faktem je, že incidence se v různých státech a regionech primárně liší, zejména vlivem rozdílného složení obyvatelstva (věk, pohlaví, genetické faktory, rozdílné rizikové faktory, rozdílná úroveň zdravotní péče apod.). Navíc existuje celá řada dalších faktorů, které také mohou ve svém důsledku výsledná data ovlivnit a zkreslit.

Jedním z hlavních problémů tehdy bylo, že různé výzkumné týmy užívaly ve studiích více nebo méně odlišná diagnostická kritéria. Šlo také o rozdílnost v designu jednotlivých studií (jedno centrum sledující data dlouhou dobu vs. více center po kratší dobu, rozdílný systém sběru, uchovávání a zpracování dat apod.). Svou roli hrála pravděpodobně i nejednotnost v lokálních zvyklostech stran nastavení ventilačních parametrů a chybně zvolené ventilační a oxygenační endpointy. V období do publikace ARMA study (rok 2000) nebylo bráno v úvahu, jaký patogenetický podíl na nově vzniklých případech ARDS mělo užití neprotektivní umělé plicní ventilace u pacientů s mimoplicním onemocněním, u nichž nebylo primárně přítomno plicní onemocnění. Některé studie také zařazovaly pacienty s onemocněními, která nespádají mezi obecně uznávané etiologické faktory pro vznik ARDS, např. chronická obstruktivní plicní nemoc (CHOPN), atelektáza, kardiogenní plicní otok, pneumothorax nebo pleurální výpotek [13]. Jako další příklad klasifikačního bias (zkreslení) lze uvést data z roku 1999 získaná australským týmem [14], kdy v průběhu 2 měsíců byly zařazováni pacienti na celkem 21 JIP. Bylo identifikováno 148 pacientů s ARDS a pouze 20 s ALI (!). Celková incidence se v této práci rovnala 28 na 100 000/rok. Při této australské studii byla téměř polovina pacientů léčena PEEP ≥ 3 cmH₂O a FiO₂ $\geq 0,4$. Navíc použitý střední dechový objem byl kolem 12 ml/kg PBW. Kombinace těchto faktorů ovlivňuje validitu publikované vysoké incidence [12], protože je známo, že užití určité hladiny PEEP (≥ 5 cmH₂O) a také manipulace s FiO₂ ($\geq 0,4$) mohou významně zlepšit výsledné oxygenační parametry a tím posunout pacienty s primární diagnózou ARDS do intervalu ALI (200 mmHg < P_aO₂/FiO₂ < 300 mmHg – aktuálně již lehká ARDS), nebo dokonce zlepšit index PaO₂/FiO₂ nad 300 a tím pacienta z intervalu ARDS zcela vyloučit (**viz kapitola diagnostická kritéria**).

V období na přelomu tisíciletí, před publikací ARMA study, proběhla jedna z nejčastěji citovaných epidemiologických prací po roce 2000. Rubenfeld a kol. zpracovali data z 21 nemocnic v King County a okolí ve státě Washington USA v období od dubna 1999 do června 2000. Byli zařazováni pacienti od 15 let věku s diagnózou ALI/ARDS dle definice AECC z roku 1994 o celkovém počtu 1113. Hrubá incidence ALI byla 78,9 na 100 000 za rok a incidence ARDS byla 58,7 na 100 000 za rok. Z hlediska pohlaví (muž/žena) významnější rozdíly v incidenci pozorovány nebyly. Při srovnání věkových skupin se incidence pohybovala od 16 na 100 000 za rok (interval 15–19 let) až po 306 na 100 000 za rok (interval 75–84 let). Na závěr autoři odhadli, že každý rok vznikne v USA populaci 190 600 nových případů akutního plicního poškození, což vede až k 74 500 nemocničním úmrtím a 3,6 milionu hospitalizačních dní, z toho 2,2 milionů dní na JIP [6]. Tato studie prokázala daleko vyšší incidenci ALI/ARDS než jiné zejména evropské práce. Mortalita byla srovnatelná s onemocněními jako karcinom prsu a onemocnění HIV (v roce 1999).

V období protektivní ventilace, tzn. v prvních 10 letech tohoto století až dodnes, byla publikována řada dat o incidenci, prevalenci a outcome pacientů [6,7–9]. Jedna z pilotních prací proběhla od listopadu 2008 do září 2009 v 17 nemocnicích ve 13 geografických oblastech Španělska, zařadila 3462 pacientů na UPV, 255 z nich splňovali kritéria AECC pro ALI/ARDS. Hrubá incidence byla vypočtena 5,9 na 100 000 za rok, incidence u pacientů v dospělém věku (alespoň 18 let) byla 7,2/100 000/rok. Celková mortalita na JIP byla 42,7 %, celková hospitalizační mortalita byla 47,8 %. Nejčastější příčinou úmrtí pacientů (45,8 %) byl syndrom multiorganového selhání (MODS) s přímou úměrou mezi počtem selhaných orgánů a mortalitou ($p < 0,00001$). Refrakterní hypoxemie byla příčinou úmrtí v 19,3 % [12].

Obecně lze říci, že publikovaná incidenční data ze států USA se téměř vždy významně lišila od dat získaných ve státech Evropy (33,8–75,0 resp. 3,5–13,5) (**obr. 1**). Kromě výše uvedených zkreslujících faktorů je důvodem pravděpodobně i zajímavá skutečnost, že roli hraje i počet dostupných JIP lůžek přepočtených na 100 000 obyvatel, personální zajištění a lokální politika využití lůžkového fondu (počet příjmů na lůžko), tzn. například státy s obdobným počtem lůžek (6–8,7/100 000) mají srovnatelné také jejich přepočítané odhadované incidence ARDS [12].

3.2 MORTALITA

Mortalita (česky úmrtnost) je v anglosaské literatuře standardně zaměňována s tzv. letalitou (česky smrtlost), což je počet úmrtí na určitou nemoc vztažený na počet nemocných touto nemocí. Terminologicky správně mortalita udává počet úmrtí na danou nemoc vztažený k obecné populaci. Pro jednotnost je ovšem mortalita v této a dalších kapitolách uváděna v anglosaském stylu.

Dle průběžně publikovaných recentních dat se celková mortalita pacientů s ARDS pohybuje od 30 do 60 % [6, 20] (**obr. 2**).

Redukce mortality (zlepšení přežití – survival) je základním a nejdůležitějším cílem klinického i experimentálního výzkumu u pacientů s ARDS. Důraz byl především kladen na zefektivňování a racionalizaci terapeutických postupů. Přestože bylo na toto téma publikováno mnoho prací, nadále existují rozdílné názory na trendy mortalitních dat a není zcela zřejmé, zdali se nám jednoznačně podařilo zlepšit přežívání pacientů s ARDS v průběhu času.

V klinických studiích je mortalita sledována z různých hledisek – např. celková, 28/30/90denní, hospitalizační, na JIP, osmítýdenní apod. Na její stanovení mají také vliv některé faktory obdobně jako v případě incidenčních dat (viz výše). Výsledné hodnoty publikované ve studiích z různých zemí světa se z těchto důvodů často významně liší (**obr. 2**).

Obecně lze napsat, že hlavní příčinou smrti pacientů s ARDS není vlastní plicní patologie – respirační selhání, ale souběžně probíhající mimoplicní choroby a komplikace, zejména MODS („pacient neumírá na ARDS, ale s ARDS“).

Časná mortalita je dávana nejčastěji do souvislosti s typem a závažností faktoru vyvolávajícího plicní poškození, pozdní mortalita je nejčastěji způsobena komplikacemi – sepsí a MODS.

Celková mortalita se liší vzhledem k charakteru vyvolávajícího onemocnění (sepsa a MODS – vyšší mortalita, trauma – nižší mortalita). Přes jisté kontroverze stran role hypoxemie jako prognostického faktoru jsou za nezávislé prediktory mortality považovány i $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ a hladina užitého FiO_2 .

Výše zmíněná práce Rubenfelda a kol. [6] udává hospitalizační mortalitu 38,5 % u ALI a 41,1 % u ARDS v období 1999–2000. Pacienti, jejichž úvodní hodnota indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se pohybovala mezi > 200 a ≥ 300 mmHg a poté se 3. nebo 7. den hospitalizace zhoršila na hodnoty ≥ 200 mmHg, měli mortalitu 41 %. Na druhé straně: ti pacienti, kteří zůstali > 200 mmHg měli mortalitu 28,6 % ve srovnání s ostatními pacienty s ARDS ($p = 0,001$). Mortalita korelovala s věkem pacientů: 24 % v intervalu 15–19 let s postupným nárůstem až po 60 % v kategorii nad 85 let.

V roce 2008 a 2009 vycházejí dvě podstatné práce, které se zabývají otázkou dlouhodobých mortalitních trendů.

V první z nich Zamboni a Vincent udávají trend k poklesu mortality od roku 1994 [15]. Ve své analýze ovšem zahrnují i srovnání s daty ze studií zahájených před rokem 1994, kde hrozila významná rizika zkreslení ve smyslu nadhodnocení (viz výše). Dále uvádějí data z několika rozsáhlých prací, u nichž existuje reálné riziko překrytí zařazených pacientů. Jako kontrolní skupinu užívají data z randomizovaných kontrolovaných studií (randomized controlled trial – RCT), jejichž celková mortalita bývá obecně nižší (viz níže).

Uvedený trend k poklesu mortality je v konfliktu s druhou prací, kterou je systematické review z roku 2009 [16]. V něm Phua a kolektiv analyzovali data od roku 1984 do roku 2006 (89 studií – 53 observačních a 36 RCT, 18 900 pacientů, střední věk 51,6 let, 39 % žen). Celková mortalita byla 44,3 %. Do roku 1993 byl pozorován pokles mortality v rámci observačních studií u pacientů s ARDS. Od roku 1994 do 2006 mortalita neklesla, i když její hodnota byla obecně nižší u RCT (36,2 %) ve srovnání s observačními studiemi (44,0 %). Významná korelace byla zjištěna mezi mortalitou a věkem pacientů. Rozdílnost dat mezi RCT a observačními studiemi je dána tím, že RCT studie jsou často vytvářeny na vysoce specializovaných pracovištích a jsou designovány ke zvýšení bezpečnosti a maximalizaci efektivity terapie. Tím je do jisté míry selektována skupina pacientů, kteří jsou ve srovnání s celkovou ARDS populací méně nemocní [16]. Přestože u observačních studií byl pozorován od roku 1994 trend k poklesu mortality, svou roli tady hraje i skladba pacientů, kteří byli do těchto studií zařazeni (např. traumatická etiologie má lepší prognózu, a proto více zařazených traumatologických pacientů zlepšuje výslednou celkovou mortalitu ve srovnání se studiemi s menším zastoupením traumatologických pacientů).

Dalším faktorem rozdílnosti výsledků a závěrů výše uvedených mortalitních studií je i otázka týkající se vyřazování pacientů se špatnou prognózou, jak tomu bylo např. u některých studií ARDS network [11, 18, 19]. Tyto práce, jsou-li brány jako samostatná skupina, vykazují opět zjevný trend k poklesu mortality. Mortalita u vyřazených pak měla hodnotu o 10 % vyšší oproti zařazeným pacientům, což zhruba odpovídá výše zmíněnému rozdílu mezi RCT a observačními studiemi.

Mortalitní trend je velmi důležitý z hlediska posuzování efektivity nastavené strategie zdravotní péče jednotlivých onemocnění. Nabízí se tedy otázka, proč i přes nesporné pokroky v péči o pacienty s ARDS zůstává hodnota mortality pravděpodobně spíše stacionární. Možných vysvětlení může být více:

neúplná aplikace příznivých intervencí u selektovaných pacientů v RCT (např. low tidal volume – ARMA study, 2000) do obecné terapeutické praxe neselektovaných pacientů

zkreslení vznikající množstvím nezařazených studií (např. publikace v jiné řeči než v angličtině) nebo absence neúplně publikovaných (např. nerozlišování mezi ALI a ARDS z hlediska získaných dat, dále třeba použití nepřesného termínu Acute respiratory failure – ARF) a nepublikovaných dat

mění se frekvence ve spektru vyvolávajících onemocnění (sepsa a MODS – vyšší mortalita, trauma – nižší mortalita apod.) zvyšující se průměrný věk pacientů léčených na JIP

Je velice pravděpodobné, že potenciál pro zlepšení mortality pacientů s ARDS by mohla mít aplikace principu protektivní ventilace (low-tidal volume, PEEP) v kombinaci s dodržovanými zásadami pro racionální užití tekutinové terapie a rescue postupů, jako je pronační poloha, HFOV, různé formy extrakorporální oxygenace – ECMO, dále farmakoterapie: neuromuskulární blokáda, kortikoidy apod. (**viz příslušné kapitoly o terapii ARDS**). S tím úzce souvisí i další postupy standardní péče o pacienty v kritické péči – racionální ATB terapie, prevence GIT komplikací (vředová choroba gastroduodena), prevenci hluboké žilní trombozy, zlepšení nutriční podpory a další [19, 20].

Shrnutí

existují prozatím obecně akceptovaná a standardně užívaná diagnostická kritéria (AECC –1994 – viz kapitola diagnostická kritéria), která zpřesňují získávání epidemiologických dat

do obecné praxe se prosazují nová diagnostická kritéria (Berlínská definice) zahrnující mírně lepší prognózování a přesnější stratifikaci míry ARDS

nadále nepanuje jednoznačná shoda v otázce kvality získaných incidenčních a mortalitních dat

příčiny chyb zkrslujících výsledky získaných údajů (incidence, mortalita), které snižují možnost jejich vzájemného srovnání, jsou:

rozdílná skladba populace (věkové složení) a s tím související různé frekvence zastoupení závažných komorbidit (chronická onemocnění, orgánové dysfunkce apod.) a obecných rizik (traumata, infekce apod.) v jednotlivých studiích

různé spektrum a frekvence výskytu etiologických faktorů (aspirace, pneumonie, sepse, pankreatitida, traumata apod.) v různých regionech

rozdílnou lokální kvalitou a dostupností zdravotní péče (aplikace zásad protektivní ventilace, užitá diagnostická kritéria ARDS, rozdíly v dostupném lůžkovém fondu a jeho využití)

rozdílným lokálním systémem sběru, uchovávání a vyhodnocování dat

INCIDENCE ALI/ARDS

obecně lze odhadnout, že aktuálně publikovaná data jsou nadále spíše podhodnocena a reálná roční incidence ARDS je celkově vyšší: USA 33,8–75,0 vs. Evropa 3,5–13,5.

s narůstajícím věkem se incidence i mortalita lineárně zvyšují

rasové rozdíly v incidenci pozorovány nebyly

z hlediska pohlaví nejsou data jednoznačná: některé publikace nenašly významný rozdíl, jiné udávají mírně vyšší incidenci u mužů

MORTALITA ARDS

celková mortalita pacientů s ARDS se pohybuje od **35 do 60 %** (někdy je udáván širší interval 31–74 %)

hlavní příčinou smrti pacientů s ARDS není vlastní plicní patologie, ale mimoplicní choroby a komplikace

časná mortalita je způsobena nejčastěji působením vyvolávajícího faktoru plicního poškození

pozdní mortalita je nejčastěji způsobena komplikacemi – sepsí a MODS

mortalita se liší vzhledem k povaze **vyvolávajícího onemocnění** (sepse a MODS – vyšší mortalita, trauma – nižší mortalita)

nezávislými prediktory mortality **jsou PaO₂/FiO₂ < 100 a FiO₂**

dle některých autorů **je** pozorován trend k poklesu mortality (např. při hodnocení ARDSnet studií v průběhu let 1997–2009)

dle některých autorů **není** pozorován významný trend k poklesu mortality pacientů s ARDS od roku 1984

Důležité internetové odkazy

<http://www.nhlbi.nih.gov/>

<http://www.ardsnet.org/>

Literatura

Murray JF; the Staff of the Division of Lung Diseases, Heart, Lung and Blood Institute. Mechanisms of acute respiratory failure. Am Rev Respir Dis. 1977;115:1071–8.

Webster NR, Cohen AJ, Nunn JFL. Adult respiratory distress syndrome-how many cases in the U.K.? Anaesthesia. 1988;943:923–32.

Villar J, Slutsky AS. The incidence of the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1989;140:814–6.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American–European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:818–82.

Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al., The American–European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome, Am J Respir Crit Care Med; 1998;157:1332–47.

Rubinfeld GD, Calwell MD, Peabody E, et al. Incidence and Outcomes if Acute Lung Injury. N Eng J Med. 2005;353:1685–93.

Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. 2004;10:1–6.

Lewandowski K, Lewandowski M. Epidemiology of ARDS. Minerva Anesthesiol. 2006;72:473–7.

Rubinfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and Outcomes od Acute Lung Injury. Chest. 2007;131:554–62.

Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. Crit Care Med. 2008;36:2912–21.

The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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;342:1301–8.

Villar J, Blanco J, Anˆo'n JM, The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. 2011;37:1932–41.

Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, et al, The ARF Study Group. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark and Iceland. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1849–61.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, et al.; The Australian, New Zeland Intensive Care Society Clinical Trials Group. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. Am J Respir Crit Care Med. 2002;165:443–8.

Zambon M, Vincent JL. Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time. Chest. 2008;133:1120–7.

Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ, et al. Has mortality from acute respiratory distress syndrome decreased over time? Am J Respir Crit Care Med. 2009;179:220–7.

Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al.; Mechanical Ventilation International Study Group. Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med. 2005;33:21–30.

The ARDS Network. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA. 2000;283:1995–2002.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al.; for the 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;351:327–36.

4 ETIOLOGIE ARDS

Jan Máca

ARDS vzniká na podkladě mnohočetné etiologie.

Terminologie

V odborné literatuře zabývající se etiologií ARDS se často popisují a v některých případech i zaměňují dva pojmy: rizikový faktor a vyvolávající příčina:

Rizikový faktor (RF) lze popsat jako klinickou situaci (závažné onemocnění), která může vést ke vzniku a rozvoji plicního poškození (ARDS). Na druhou stranu, ne u všech pacientů, u nichž se RF vyskytne, nevyhnutelně nakonec dojde k rozvoji ARDS. V tom, zdali se nakonec plicní poškození projeví klinicky, hraje zásadní roli nejen charakter rizikového faktoru, ale i jeho intenzita a délka působení. Současně jsou důležité i predispoziční faktory pacienta: genetická výbava, stav nutrice, přidružené choroby – imunodeficience, maligní tumory. Preventivní opatření vedoucí k snížení frekvence výskytu RF snižují incidenci ARDS. Terapeutická opatření vedoucí k redukci intenzity a délky působení rizikového faktoru vedou také ke snížení incidence ARDS.

Vyvolávající příčina plicního poškození je patologický stav, který přímo či nepřímo vede k aktivaci systémové zánětové odpovědi (SIRS). Dysregulace systémového zánětu vznikající na podkladě poruchy rovnováhy mezi proinflamatorní a antiinflamatorní odpovědí je základním patogenetickým prvkem zodpovědným za ARDS (**viz kap. 5, Patogeneze a patofyziologie ARDS**), a také za vznik a rozvoj dysfunkce mimoplicních orgánových systémů (MODS).

Epidemiologie RF a prediktorů klinického výsledku

Doposud bylo popsáno více než 60 různých možných RF, které mohou vést ke vzniku ARDS. V následujícím textu je výčet nejčastějších RF společně s odhadem procentuálního výskytu ARDS v rámci těchto jednotek (v závorce):

- těžká sepe s pravděpodobnou plicní lokalizací (46 %)
- těžká sepe s pravděpodobnou mimoplicní lokalizací (33 %)
- těžká aspirace (11 %)
- těžké trauma (injury severity score – ISS > 15) (7 %)
- krevní transfuze (3 %)
- předávkování léky (3 %)
- akutní pankreatitida (3 %)
- ostatní (14 %)

Prediktory sledovaného klinického výsledku pacienta (outcome) jsou faktory, které s určitou pravděpodobností stanoví, zdali ke sledovanému jevu dojde nebo ne.

U ARDS se nezávislé prediktory užívají v epidemiologických souvislostech k předpovědi špatného klinického výsledku, většinou mortality, pacientů s již rozvinutým syndromem. Relativně velká epidemiologická studie (n = 463, ALI/ARDS diagnóza stanovena dle AECC kritérií) realizovaná v období 2 měsíců na 78 jednotkách intenzivní péče v 10 evropských zemích mezi hlavní nezávislé prediktory zařadila:

- tíže stavu dle Acute Physiology And Chronic Health Evaluation – APACHE II (III) a Simplified Acute Physiology Score – SAPS II
- přítomnost mimoplicní orgánové dysfunkce
- závažné komorbidity
- imunosuprese

Vysoce efektivní marker pro predikci mortality a perzistence plicní dysfunkce je pH 0,6) (Kallet - citace chybí), změny v plasmatických hladinách některých biomarkerů (surfaktantový protein D, IL-6, IL-8, IL-10, sTNFRI, protein C apod.) při nasazení protektivní mechanické ventilace.

Rozdělení rizikových faktorů

Rizikové faktory pro vznik ARDS se obvykle dělí na **plicní a mimoplicní**. Ty vedou k rozvoji **direktní** respektive **indirektní** formy ARDS.

U **direktní** (plicní, přímé, pulmonální) etiologie se maximální změny odehrávají především na úrovni dýchacích cest a alveolů, tzn. nejvíce je postižen alveolární epitel a alveolární makrofágy. Poté se obvykle poškození rozšiřuje i na intersticiální prostor a endotel plicního cévního systému.

K direktním etiologickým faktorům se řadí (dle častosti výskytu):

časté: **aspirace, aspirační pneumonie, pneumonie**

méně časté: **inhalační poškození, near-drowning, kontuze plic, tuková embolie**

Indirektní (mimoplicní, nepřímé, extrapulmonální) formy etiologie naopak primárně postihují především plicní vaskulární endotel a až poté intersticiium a alveolární epitel.

Mezi indirektní etiologické faktory dle četnosti výskytu patří:

časté: **seps**, **těžké trauma/polytrauma**, **šok**

méně časté: **akutní pankreatitida**, **kardiopulmonální bypass**, **TRALI**, **popáleniny**, **DIC**, **intoxikace drogami**, **ischemicko-reperfuční poškození**

V následujících oddílech budou podrobněji popsány nejvýznamnější RF pro vznik ARDS, bez ohledu na jejich direktní či indirektní povahu. Jmenovitě jde o **sepsi**, **pneumonie**, **akutní pankreatitidy**, **popáleninové trauma** (včetně popáleninového inhalačního traumatu), **polytrauma** (včetně kontuze plic), **-TRALI**, **aspiraci a tukovou embolizaci**. Detailnější popis dalších více či méně často se vyskytujících podjednotek jako ischemicko-reperfuční postižení, poškození plic v rámci intoxikací, téměř fatální utopení apod. přesahuje rámec tohoto manuskriptu. Ventilátorem indukované plicní poškození (**VILI**) jako závažná forma přímého plicního poškození je, vzhledem ke svému vztahu k nejpodstatnější terapeutické modalitě ARDS – umělé plicní ventilaci, popsáno zvlášť v **rámci kapitoly 12 Terapie ARDS**.

Literatura

- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J*. 2003;22 Suppl 42:48–56.
- Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10(1):1–6.
- Rubinfeld GD, Calwell MD, Peabody E, Weaver J et al. Incidence and Outcomes if Acute Lung Injury. *N Eng J Med*. 2005;353:1685–93.
- Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini KL, et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. *Intensive Care Med* 2004; 30:51–61.
- Ware LB. Prognostic determinants of acute respiratory distress syndrome in adults: Impact on clinical trial design. *Crit Care Med* 2005; 33 (3 Suppl):S217-22.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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;342:1301–8.
- Kallet RH, Alonso JA, Pittet J-F, et al. Prognostic value of the pulmonary dead-space fraction during the first days of acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2004;49:1008–14.

4.1 SEPS, SIRS A MULTIORGÁNOVÉ SELHÁNÍ VE VZTAHU K ARDS

Josef Závada

4.1.1 Úvod

Původní popisy klinických syndromů plicního poškození odpovídajících současnému pojetí ARDS, počínaje Laënnecovou „idiopatickou plicní anasarkou“ (viz kap. 2. Historie), přes „masivní kolaps plic“ v 1. světové válce (Slagget) až po Jenkinsovu „kongestivní atelektázu“ z 50. let, nemohly pochopitelně postihnout komplexní patogenezi těchto stavů. Klasické práce z přelomu 60.–70. let (Asbaugh, Petty, Moore aj.) se soustřeďují především na obraz klinický, radiologický a patologicko-anatomický. Uvádějí však již obecný fakt, který z větší části stále platí: syndrom akutní dechové tísně dospělých – acute respiratory distress syndrome (ARDS) – je reakce plicní tkáně na poškození místní (pneumonie) či systémové (šok), která má jednotný charakter, a tudíž i podobný průběh. Ani tehdejší úroveň medicíny však nedovolila hlouběji proniknout do patofyziologie tohoto syndromu.

S odstupem pouhých několika let byl pak popsán další typ společné uniformní reakce organismu na inzulty různé etiologie – sekvenční či mnohočetné orgánové selhání a dysfunkce – multiple organ failure (MOF), resp. multiple organ dysfunction syndrome (MODS) (Tilney, Bailey, Morgan, Baue a další). ARDS a další „šokové orgány“ tak získaly společného jmenovatele. Klinické jednotky MODS a ARDS často souvisely se sepsi a klinický stav i patologicko-anatomický nález tomu odpovídal. Následující období až do poloviny 80. let nicméně nepřineslo odpověď na otázku, co způsobuje „septický stav“ bez prokázané infekce a co spouští zánětlivou reakci u prokazatelně sterilních inzultů (kardiopulmonální bypass, hemoragický šok, akutní pankreatitida apod.). Do jisté míry převratná teorie o univerzálním autodestruktivním zánětu z r. 1985, rozvinutá dále počátkem 90. let pak dala vzniknout novému pojetí seps, systémové zánětové odpovědi (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) a příbuzných stavů [1, 2]. Obecná kritéria SIRS jsou bohužel ve své původní definici (tachykardie, hyperventilace, teplota/hypotermie, leukocytóza/leukopenie) příliš senzitivní a zároveň nespecifická. Navíc neúspěchy anticytokinové terapie a dalších pokusů o regulaci zánětlivé odpovědi v klinické praxi vyvolávaly pochybnosti o správnosti této koncepce. Kritika byla do jisté míry oprávněná – skupiny pacientů, etiologie i fáze onemocnění jsou natolik rozdílné, že je nemožné je vtěsnat do jednoduché šablony typické pro laboratorní podmínky [3]. Ani původně „čistý“ SIRS navíc není zcela sterilní, mimo jiné i pro účast mikroorganismů z gastrointestinálního traktu (GIT) – tzv. střevní teorie – a častý souběžný rozvoj nozokomiálních nákaz. Přes všechny pochybnosti se nicméně stále na **SIRS a sepsi** pohlíží jako na syndrom, jehož obecnou vlastností je delokalizace/dekompartmentizace (v malém rozsahu fyziologická) a dysregulace imunitní a neuroendokrinní reakce na poškození organismu.

Názory na **patogenezi ARDS** jakožto součást systémového zánětu a MODS postihl obdobný vývoj. Plíce jako vitálně důležitý orgán navíc představují největší a nejzranitelnější rozhraní mezi vnitřním a zevním prostředím (atmosférou). Jejich citlivost a reaktivita na přímé i nepřímé noxy je tedy extrémně vysoká. Primární poškození plic může do jisté míry zůstat izolované

(minimálně z hlediska klinické manifestace), nicméně ve většině případů pravděpodobně pomáhá aktivovat zánět v celotělovém (systémovém) měřítku, a tím přispívá k dysfunkci dalších systémů.

4.1.2 Definice SIRS a sepse

Jak bylo uvedeno výše, z hlediska patofyziologického se zatím jeví **definice SIRS a sepse** odvozená z konsenzuální konference v r. 1991 jako vyhovující, nicméně příliš senzitivní a nespecifická [2]. Pro upřesnění byla proto kritéria v roce 2001 rozšířena o další parametry dekompartmentizované a dysregulované zánětlivé reakce, jejichž výčet však stále není zcela vyhovující [4]. Parametry SIRS a sepse podle konference z r. 2001 jsou uvedeny v **tab. 1**.

Porušené orgánové funkce jsou již známkami tzv. **těžké SIRS/sepse**, nejzávažnější formou je pak **SIRS/ septický šok**, který je prakticky vždy spojen s **multiorgánovou dysfunkcí (MODS)**. Jednotlivé pojmy jsou přehledně seřazeny v **tab. 2**.

Tabulka 1 Symptomy SIRS/sepse podle International Sepsis Definition Conference (2001)

Obecné známky zánětu: horečka > 38,6 °C / hypotermie < 36 °C jádro tachykardie nad 90/min tachypnoe nad 30/min jinak nevysvětlená hyperglykemie (> 7,7 mmol/l) sklon k retenci tekutin (> 20 ml/kg/24 h), difuzní edémy
Laboratorní markery zánětu: leukocytóza/leukopenie, nezralé formy neutrofilů nad 10 % zvýšení hladin CRP, PCT nad 2násobek SD
Známky postižené tkáňové perfuze jinak nevysvětlitelné: hyperlaktatemie > 2 mmol/l zhoršený kapilární návrat nad 2 s skvrnitost (mramoráž) kůže SvO ₂ > 70 %
Známky orgánové dysfunkce jinak nevysvětlenné: hemodynamické parametry: hypotenze (MABP < 70 mmHg), CI > 3,5 l/min/m ² změna mentálního stavu hypoxemie: PaO ₂ /FiO ₂ pod 300 (mmHg) či SpO ₂ < 90 %/FiO ₂ 0,21 paréza GIT (poslechově) akutní oligurie < 0,5 ml/kg/h po dobu min. 2 hodin, zvýšení kreatininu* hyperbilirubinemie* koagulační abnormality (INR > 1,5, trombocytopenie < 100 000/μl)
<i>Pozn.: * = zvýšení nad horní hranici příslušné laboratoře. SABP – systolický arteriální krevní tlak (systolic arterial blood pressure), MABP – střední arteriální tlak (mean arterial blood pressure), SvO₂ – saturace smíšené žilní krve kyslíkem (v praxi se většinou hodnotí ScvO₂, tj. saturace žilní krve z centrální vény). CRP – C-reaktivní protein, PCT – prokalcitonin</i>

Tabulka 2 Stadia SIRS a sepse

SIRS = neinfekční systémový zánět / sepse = SIRS způsobený infekcí (nemusí být prokázána, stačí důvodné podezření) Kritéria viz tab. 1 (původní znaky z r. 1992 se stále používají, nicméně pro vysokou senzitivitu mohou být zavádějící, proto doporučujeme použití podrobnější definice z r. 2001)
Těžká (závažná) sepse/ těžký SIRS Sepse/SIRS s orgánovou dysfunkcí a hypotenzí (viz tab. 1)
Septický šok/SIRS šok Těžká sepse/SIRS navíc s perzistující arteriální hypotenzí navzdory adekvátní objemové resuscitaci, která není

vysvětlená jinými příčinami:
 SABP < 90 mmHg
 pokles SABP < 40 % z výchozí hodnoty
 MABP < 60 (resp.70) mmHg

Pozn. SABP = systolický arteriální krevní tlak (systolic arterial blood pressure),
 MABP = střední arteriální tlak (mean arterial blood pressure)

Ke kvantifikaci jednotlivých orgánových dysfunkcí slouží řada skórovacích schémat (podle Gorise, Marshalla, LeGalla apod.). Nepraktičtější se stále jeví známé Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment (SOFA) – viz **tab. 3 [5]**. SOFA je zadáváno každý den od přijetí v určitou dobu, a proto umožňuje hodnotit dynamiku onemocnění a míru selhání jednotlivých orgánových soustav. Sledované parametry jsou jednoduché a snadno dohledatelné, hodnoty 1–2 jsou většinou považovány za dysfunkci a hodnoty ≥ 3 za selhání („failure“). Pochopitelně ani toto skóre není ideální – např. hodnocení oxygenace podobně jako původní definice ARDS nezohledňuje výši nastaveného PEEP. Není také rozlišeno postižení způsobené vyvolávající noxou od sekundární dysfunkce vzniklé mechanismem SIRS/sepse.

SOFA skóre má prediktivní význam z pohledu některých důležitých klinických výsledků pacientů. Například vzestup hodnoty SOFA v průběhu prvních 24 až 48h na JIP predikuje riziko úmrtí v intervalu 50–95 %. Hodnota SOFA skóre < 9 predikuje mortalitu kolem 33 %, zatímco u pacientů s hodnotou > 11 se mortalita blíží nebo přesahuje 90 % [6]. Snaha nalézt co nejužší vztah mezi různě vyjádřenou hodnotou SOFA (ať již vstupní, průběžnou, maximální apod.) a mortalitou je tématem řady dalších prací. Namátkou lze uvést jednu z mnoha publikací s účastí J. L. Vincenta, kde je mimo jiné opět demonstrován signifikantní rozdíl mezi maximálním dosaženým SOFA přeživších a zemřelých [7]. V této souvislosti je nicméně nutno upozornit, že prognóza každého jednotlivého pacienta musí být zvažována přísně individuálně (včetně ohledu na charakter základní choroby a kvalitu života v předchorobí).

Tabulka 3 SOFA skóre

Body	0	1	2	3	4
Dýchání P _a O ₂ (mmHg)/FiO ₂	> 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200 *	≤ 100 *)
Hemokoagulační trombocyty × 10 ⁹ /l	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Játra S-bilirubin (μmol/l)	< 20	20–32	33–101	102– 204	> 204
Oběh hypotenze či nutnost podpory oběhu	MAPB ≥ 70 m mHg	MABP < 70 m mHg	DA, DOB ≤ 5	DA > 5 nebo NA či A ≤ 0,1	DA > 15 nebo NA či A > 0,1
CNS, GCS	15	13–14	10–12	6–9	< 6
Ledviny S- kreatinin(μm ol/l) nebo diuréza	< 110	110– 170	171– 299	300– 440 nebo < 500 m l/d	> 440 nebo < 200 ml/d

Poznámky: *) s ventilační podporou **) podpora oběhu katecholaminy trvá nejméně 1 h k zajištění MAP ≥ 70 mmHg.

DA – dopamin, DOB – dobutamin, NA – noradrenalin, A – adrenalin (dávka v μg/kg/min), MABP – střední arteriální tlak (mean arterial blood pressure), GCS = Glasgow coma scale, **ostatní viz seznam zkratk.**

Výpočet se provádí při příjmu a dále každých 24 h ve stejnou dobu (nejlépe při ranní vizitě). Podle původního doporučení je zadávána nejhorší hodnota za 24 h. Bodové hodnocení jednotlivých systémů vyjadřuje jejich aktuální funkci, součet bodů pak celkovou závažnost stavu (viz kap. 2, kap. 4). Skóre neodlišuje postižení způsobené vyvolávající noxou od dysfunkce vzniklé mechanismem SIRS.

4.1.3 Příčiny SIRS, sepse a MODS

MODS včetně ARDS může vyvolat řada inzultů, které většinou vedou nejprve k **přímému poškození tkání**, případně až k **orgánovému selhání** bezprostředně vyvolanému působící noxou.

Příkladem neinfekční příčiny primárního selhání životních funkcí je například hypovolemický šok při krvácení, u infekce pak např. sufokace při epiglottitidě. Tento typ multiorgánového selhávání se někdy označuje jako **primární MODS** [2].

Souběžně s přímým působením inzultu bývá nastartována **systemová zánětlivá odezva (SIRS)**. Tato reakce má jako primární cíl odstranění noxy a opětovné nastolení homeostázy organismu. Při nadhraničním inzultu a/nebo abnormální reaktivitě pacienta je však možná další dekompartmentizace a hlavně dysregulace zánětlivé reakce. **Dysregulace** spočívá především v **nepoměru mezi prozánětlivou (SIRS) a protizánětlivou (compensatory antiinflammatory response syndrome – CARS) komponentou**, která může vyústit až v **sekundární multiorgánovou dysfunkci (MODS)**, zahrnující ve velkém množství případů i ARDS [2, 4]. SIRS a CARS probíhají často souběžně, přičemž převaha jedné nebo druhé složky se dynamicky mění s průběhem nemoci (tento stav byl Bonem označen jako **MARS – mixed antagonist response syndrome**). Pro příznivý výsledek je důležité, aby MARS oscilloval kolem jakéhosi „kompromisu“, kterým je navození homeostázy. Velmi zjednodušeně lze říci, že pokud dojde k trvalé a významné převaze SIRS či CARS, resp. kompenzační rezervy organismu jsou vyčerpány, rozvíjí se sekundární MODS [8].

„Hyperaktivní“ SIRS prezentující se jako SIRS či septický šok může v extrémním případě zahubit pacienta současně s vyvolávajícím patogenem, při vysoké virulenci mikroorganismu dokonce dříve. Příkladem může být invazivní meningokokové onemocnění či pneumokoková sepe u splenektomovaných. Jednotlivé složky nativní imunity vedou k autodestrukci tkání, ale přes to nestíhají zničit vyvolávající patogen (pneumokoky se množí přímo v krevním řečišti či uvnitř fagocytů). Adaptivní specifická imunita pak vzhledem k rychlosti onemocnění nemá (s výjimkou očkováných pacientů) do procesu vůbec šanci zasáhnout [9].

Dysregulace imunitní reakce s převahou supresivní komponenty činí organismus náchylnější především k sekundárním infekčním komplikacím. Ty mohou způsobit po přechodném zlepšení stavu s odstupem cca 7–10 dní další ataku orgánových dysfunkcí, tzv. „pozdní MODS“. Mnohdy dochází k útlumu pouze určitých složek imunity (např. zhoršená opsonizace a prezentace antigenu) při současně zachovaném prozánětlivém ladění organismu. Protrahovaná kombinace imunoparalýzy a zánětu je někdy nazývána persistent inflammation-immunosuppression catabolism syndrome (PICS) [10]. Tento stav přispívá k trvalému katabolismu a postupně k rozvoji dalšího selhávání orgánových funkcí, včetně polyneuropatie a myopatie kriticky nemocných. Ztráta netukové tělesné hmoty přesahující určitou hranici je ireverzibilní a může být jedním z tanatogenních faktorů.

Reaktivita organismu je podmíněna jednak geneticky (např. častěji bývají postiženi muži a Afroameričané), jednak aktuálním zdravotním stavem a věkem nemocných (více ohroženy jsou např. děti či naopak starší populace) [11].

Zjednodušené vztahy mezi inzultem, zánětovou odezvou a MODS jsou znázorněny na **obr. 1 a 2**.

Příčiny SIRS/sepse/MODS lze orientačně rozdělit do tří oblastí:

Primární infekce mimoplicní či plicní vede k sepsi.

V současnosti je obecně převládajícím zdrojem sepse plicní záněť (cca 40–50 %, někdy i více). Intraabdominální infekce způsobují nicméně stále kolem 20 % sepsí, infekce močových cest pak asi 10 % [11, 12].

Etiologicky v období počátků antibiotické éry (do 60. let 20. století) převládaly G+ koky (*Staphylococcus aureus*, streptokoky), v období 60.–80. let dominovaly G– bakterie, poté se opět vrací G+ koky, navíc v rezistentní podobě (MRSA, koaguláza-negativní stafylokoky). V letech 2000–2010, obzvláště v zámoří, stoupá incidence zastoupení dalších rezistentních kmenů (vankomycin-rezistentní enterokoky, komunitní MRSA, G- tyčky s širokým spektrem beta laktamáz). V 10 % jsou vyvolavateli houby (z toho cca 60 % *Candida albicans*) [13]. Kolem roku 2010 se objevují opět údaje o převaze G– bakterií (až v 62 %), následují G+ mikroby (47 %) a kvasinky a plísně (19 %). Asi 60 % pacientů má pozitivní mikrobiální nález, pozitivní hemokultura bývá u 1/3 nemocných, naopak asi 1/3 pacientů mívá negativní všechna mikrobiologická vyšetření [11, 14, 15]. U části těchto nemocných lze patrně soudit na neinfekční SIRS, především u chirurgických pacientů.

Primární inzult neinfekční povahy vede k neinfekční SIRS.

Nejčastěji se jedná o fyzikální vlivy (polytraumata, popáleniny, rozsáhlé a protrahované operační výkony), primární hypoperfúze/hypoxie (šok a respirační insuficience jakékoliv etiologie), chemické trauma (intoxikace), metabolický rozvrat, gynekologicko-porodnické komplikace (HELLP syndrom, zamlklý potrat, embolie plodové vody), primární autoimunitní choroby, pankreatitidu či komplikace transfúzí (TRALI).

Kombinovaný inzult

Tento typ je poměrně častý. Typickým příkladem jsou náhlé příhody břišní (ileus, střevní ischemie). Vzhledem k účasti mikrobiální invaze je vhodnější tyto situace považovat za sepsi a tomu podříditi i terapeutické postupy (indikace antibiotik, chirurgická intervence apod.)

4.1.4 Výskyt a prognóza sepse a MODS

V lidské populaci sepse zůstává častou příčinou úmrtí (včetně případů, kdy komplikuje jinou základní chorobu) a její incidence stále narůstá. V USA je její výskyt odhadován na cca 750 000 případů ročně se vzrůstajícím trendem. Tento odhad může být ovšem ovlivněn systémem sběru dat (různé verze mezinárodní klasifikace nemocí apod.). Sepse je diagnostikována u 2 % hospitalizovaných pacientů, v intenzivní péči až v 10 %. V ostatních zemích se srovnatelnou kvalitou zdravotní péče je situace podobná [11]. K obdobným číslům došel Lagu: v roce 2003 bylo evidováno v USA 415 280 případů, v r. 2007 pak 711 736 případů.¹⁶ Aproximací je možno dojít zhruba k 19 milionům nemocných za rok po celém světě, přičemž reálný počet je pravděpodobně mnohem vyšší. To platí především pro zaostalé oblasti bez základní sociální a zdravotnické sítě [11].

Kumar a spol. porovnávali incidenci sepse v USA v letech 2000 až 2007, incidence vzrostla ze 143 případů /100 000 obyvatel/rok na 343/100 000 obyvatel/rok, při současném poklesu mortality (viz níže) [171].

Úmrtnost na septický šok se v éře před rozvojem intenzivní péče blížila 100 %. I po zavedení základní orgánové podpory zůstávala nemocniční mortalita koncem 70. letech kolem 80 %, po 30 letech se snížila zhruba na 20–40 %. Podobná čísla jsou i ve výše uvedené práci Kumara o těžké sepsi z časopisu CHEST: v r. 2000 byla mortalita těžké sepse 39,6 %, v r. 2007 27,3 %, u septického šoku klesla ze 47,1 % r. 2000 na 36,4 % r. 2007 [17].

Stran multiorgánového selhání obecně platí, že úmrtnost se zvyšuje s počtem selhaných orgánů.

Za orgán, respektive systém, jsou v tomto kontextu vesměs považovány anatomické a fyziologické celky, jejichž funkce je snadno klinicky a laboratorně detekovatelná. Jednotlivá skóre většinou zahrnují hodnocení oběhu, dýchání, CNS, ledvin, jater a hemokoagulace (viz tab. 3). Někdy bývá klasifikován ještě trávicí trakt podle pasáže a výskytu komplikací, jako je krvácení, kolitida či akalkulózní cholecystitida.

Stav mikrocirkulace včetně funkce endotelu a stupně kapilárního leaku mají jistě z hlediska patofyziologie MODS postavení mimořádně významné. Jejich rutinní vyšetřování u lůžka se nicméně většinou omezuje na sledování kapilárního návratu, tekutinové bilance a odhadu průsaku podkoží. Tyto jednoduché ukazatele mají, přes nepřesné vymezení, pro kliniku značnou výpovědní hodnotu. Mezi skórované systémy se ale většinou hodnocení mikrocirkulace neřadí.

Studie z 90. let udávají zhruba tyto hodnoty „tradičních“ orgánových dysfunkcí ve vztahu k mortalitě: 1 orgán 7 %, 2 – 26%, 3 – 50 %, 4 – 70 %, 5– 80 %, resp. 1 orgán 9 %, 4 a více 83 %. Zvyšuje-li se během onemocnění SOFA skóre, zvyšuje se i predikce mortality, při celkovém maximálním SOFA nad 15, resp. 11 je úmrtnost 90% [5, 6]. Kolem roku 2005 byla mortalita v intenzivní péči podle počtu selhaných orgánů hodnocena následovně: 1 orgán 18 %, 2 orgány 30 %, 3 orgány 50 %, 4 orgány 64 %. Při selhání 2 systémů bez klinických projevů sepse byly úmrtnost 43 %, 2 selhané systémy spolu se známkami těžké sepse měly riziko úmrtí 73 % (z toho lze s jistotou licencí usuzovat, že v prvním případě šlo o selhání způsobené spíše primárním poškozením či neinfekčním SIRS, ve druhém případě šlo o „klasický“ MODS způsobený sepsí). Rizikovými faktory nepříznivého vývoje jsou APACHE II skóre nad 20 a přítomnost ARDS se sepsí již při přijetí [15]. Výskyt a mortalitu těžké sepse a těžkého neinfekčního SIRS sledovala australsko-novozélandská studie prováděná na multidisciplinárních JIP (vstupně 3543 přijatých pacientů) [18]. Výskyt těžkého neinfekčního SIRS byl cca 28 %, těžké sepse 20 %. Nejčastěji selhanými orgánovými systémy v obou skupinách byly respirace a oběh (cca 60 %), nejčastějšími příčinami neinfekčního SIRS pooperační stav (cca 30 %), kardiovaskulární příhody včetně náhlé zástavy oběhu (celkem cca 20 %), trauma s poraněním hlavy (cca 10 %) a neinfekční plicní poškození (cca 10 %). Mortalita během pobytu na JIP pro neinfekční SIRS čítala 25 %, pro těžkou sepsi 27 %. „MODS“ byl příčinou smrti v téměř 70 % (bez konkrétní specifikace příčiny), izolované respirační selhání pouze v cca 3 %. Rizikovým faktorem úmrtí u neinfekčního SIRS byla neurologická dysfunkce. To koresponduje s faktem, že do studie byli zahrnuti pacienti s primárním neurologickým poškozením včetně úrazů.

Z hlediska postižení jednotlivých systémů je mortalita těžké sepse spojena v cca 53 % s koagulačním selháním, ve 40–45 % se selháním oběhu, CNS, jater a ledvin a v 35 % s respiračním selháním [15].

Sledujeme-li incidenci a prognózu ARDS jakožto součásti MODS, dojdeme k následujícím závěrům. Převažuje výskyt direktní ARDS (55–75 %), většinou způsobené pneumonií.¹⁹ Z indirektních extrapulmonálních příčin ARDS je nejčastější sepse s 33 %, což spolu s předchozím údajem ukazuje na velký podíl infekce při vzniku ARDS [20]. Jestliže mortalita ARDS (bez vztahu k ostatním selhaným systémům) prezentovaná v review z roku 2009 je cca 36 % u randomizovaných kontrolovaných studií a 44 % u observačních studií, pak plicní nedostatečnost se uvádí jako bezprostřední příčina smrti u pacientů s ARDS pouze v 9–19 %. Ostatní úmrtí jsou přisouzena blíže nespecifikované MOF [19, 21]. To odpovídá obdobným údajům, kdy 80 % pacientů s ARDS umírá během 2–3 týdnů většinou v důsledku „sepse“, základní choroby či dalších faktorů (VILI apod.) [22]. Částečně jde o situace, kdy je konstatována ireverzibilita vyvolávající příčiny a/nebo dalších provázejících onemocnění (např. postižení CNS) a terapie je pak převedena do paliativního modu [18].

Vztah incidence ARDS k lokalizaci infekčního fokusu sledovala např. práce z r. 2010 [23]. U pacientů přijatých do intenzivní péče a splňujících kritéria ARDS byl zjišťován výskyt infekce a výsledná mortalita. Nejčastější příčinou ARDS byla plicní infekce v 77,2 %, intraabdominální v 19,3 %, kožní a svalové flegmony v 6 %, močové infekce v 4,7 % a nezjištěný fokus byl v 2,6 %. Vícečetné ložisko bylo nalezeno u 17,7 % infekcí. Vyšší riziko rozvoje ARDS bylo u plicních než mimoplicních infekcí. Mortalita

byla nejvyšší u neznámých a kombinovaných zdrojů infekce, mezi něž byli zařazeni i pacienti s pneumonií a současně jiným fokusem (21 % pacientů).

Obecně platí, že prognózu ARDS stejně jako MODS a sepse zhoršuje stupeň a počet selhávajících systémů (včetně plic samotných). MODS event. progresse základního onemocnění jsou nejčastější příčinou smrti u obou typů ARDS.

4.1.5 Patofyziologie SIRS/sepse/MODS včetně ARDS

V následující části budou stručně popsány mechanismy, které se podílejí na postižení různých orgánových systémů (včetně plic) při dysregulované zánětové odezvě. Zdá se, že neexistuje hlavní „viník“ tohoto sekundárního poškození, ale situace se mění v čase vlivem mnoha vzájemných vazeb i terapeutických zásahů. Klinický průběh potom závisí na pořadí, síle a trvání těchto faktorů, o jejichž konkrétním významu se často můžeme pouze dohadovat. Stěžejní roli v patofyziologii SIRS/sepse/MODS hrají především složky **nativní imunity** a na ní navázaných systémů: leukocyty a s nimi spojené mediátory zánětu, hemokoagulační systém včetně destiček, kaskádové systémy (komplement, kallikrein-kininový systém, fibrinolytický-plasminový systém), proteiny akutní fáze (pentraxiny – CRP, sérový amyloidový protein, fibrinogen) a další mediátory.

Uniformní **reakce nativní imunity na infekční i neinfekční stimuly** byla objasněna objevem receptorů poznávajících cizorodé struktury (**PRRs – pattern recognition receptors**). Tyto receptory se během fylogeneze naučily rozeznávat běžné součásti patogenních mikroorganismů (MAMPs či PAMPs – microbe respektive pathogen associated molecular patterns) i součásti těla vlastních poškozených buněk (DAMPs – damage associated molecular patterns). DAMPs se uvolňují též z buněk poškozených mikroorganismy, čímž se odpověď na infekci amplifikuje. Pozn.: V literatuře se aktuálně termínem DAMPs označují všechny typy „danger“ signálů, tedy i PAMPs, původní DAMPs se označují jako alarminy (více **viz kap. 5. Patogeneze, patofyziologie ARDS**).

Reakcí DAMPs a PAMPs s PRRs je zahájena zánětlivá odpověď včetně uvolnění „preformovaných“ mediátorů (histamin, serotonin). Zároveň bývají spuštěny kaskádové systémy včetně hemokoagulace (především vnější cestou prostřednictvím tkáňového faktoru). Zánětová odezva je propojena tolika vzájemnými vazbami, že seřazení jednotlivých systémů podle jejich hierarchie je značně schematické a případ od případu zřejmě i částečně odlišné (viz neúspěchy anticytokinové léčby).

Mezi **fagocytující buňky** patří především neutrofilní granulocyty – **polymorfonukleáry (PMN) a monocyty/makrofágy**. Schopnost fagocytovat mají mezi jiným i nezralé dendritické buňky a fibroblasty. Vliv PMN na rozvoj orgánového a především plicního poškození je jistě významný. SIRS, sepse i MODS včetně ARDS se ale může rozvinout i u neutropenických pacientů. Z toho lze odvodit, že ostatní imunokompetentní buňky včetně endotelu produkují dostatek potenciálně škodlivých mediátorů. Při nedostatku PMN je zároveň těžce poškozená efektivita protiinfekční obrany. Navíc je možné, že relativní přebytek PMN v plicích se může vyskytnout i u neutropenie, bohužel spíše opět v negativním smyslu. **Monocyty-makrofágy** mají krom fagocytózy mnoho dalších funkcí v regulaci zánětlivé odpovědi (produkce TNF, IL, předkládání antigenu apod.). Jsou proto někdy považovány za ústřední složku nespecifické imunity, jak popisovala z dnešního pohledu poněkud zjednodušená **makrofágová teorie MODS** [24].

Humorální působky a mediátory jsou produkovány především imunitními buňkami, endotelem, plicním epitelem, mezotelem peritonea, fibroblasty a hepatocyty. Patří mezi ně cytokiny, chemokiny, metabolity kyseliny arachidonové, adhezivní molekuly apod.

Specifická imunita je zapojena do protiinfekční obrany později. Sekundární útlum nativní i adaptivní imunity, spojený s převahou Th1 populace T lymfocytů a syntézou antiinflamatorních mediátorů, je významnou složkou CARS. Sekundární imunoparalýza může vést k zvýšené náchylnosti k infekci (viz výše).

Fenomén hypoperfuze/reperfuze a hypoxie/reoxygenace, přítomný v různé míře i při sepsi a neinfekčním SIRS, navíc aktivuje tvorbu kyslíkových a dusíkových radikálů xanthinoxidázovou cestou nezávislou na fagocytech a dále uvolňuje některé vazoaktivní působky (mimo jiné přes angiotenzinový systém). Závažnost těchto procesů přímo souvisí s rozsahem a délkou hypoperfuze. Pokud dojde současně k hypoxii a hypoperfuzi GIT, porucha střevní bariéry následně přispívá k translokaci mikroorganismů a/nebo endotoxinu (**střevní teorie MODS**) [24]. Přídatným faktorem translokace je absence přímé kontaktní výživy střevní sliznice, porušená pasáž, změny ve složení střevní mikroflóry a zvýšení intraabdominálního tlaku. Zvýšený intraabdominální tlak dále zhoršuje prokrvení sliznice GIT a udržuje tento bludný kruh v chodu [25].

Neuroendokrinní reakce (zapojení „stresových“ hormonů, vagová regulace) a metabolická odezva jsou další důležité komponenty zodpovědné za ovlivnění průběhu dysregulované zánětlivé odpovědi.

Ústřední aktivní komponentou zánětlivé odpovědi je také **endotel** (v případě plic také **epitel**), který je hlavní poškozenou strukturou a zároveň se na všech dějích aktivně podílí. **Postižení endotelu a mikrocirkulace** vede k úniku tekutiny extravazálně (capillary leak syndrome), k poruše perfuze (edém endotelu, mikrotrombotizace) a ve výsledku k nepoměru mezi dodávkou a potřebou kyslíku ve tkáních. Míra poškození endotelu je jedním z limitujících faktorů pro přežití sepse. V **plicním parenchymu** pak výše popsané změny primárně omezují respirační funkci, a tím přispívají k systémové hypoxii, která je druhotně jedním z promotorů zánětu.

Na subcelulární úrovni je dominantní **mitochondriální dysfunkce** způsobená mj. oxidativním stresem [11]. Význam intracelulárních signálních mechanismů, genové exprese a jejich vzájemných vazeb je nepochybný, jejich podrobný popis přesahuje rámec tohoto textu (více viz kap. 5. Patogeneze ARDS).

Na systémové úrovni nutno jmenovat tzv. **teorii následného úderu (second hit)** [24]. Prvotní inzult nemusí být tak silný, aby přímo spustil těžkou SIRS/sepsi, nicméně může uvést vrozenou i adaptivní imunitu do zvýšené pohotovosti („priming“). V tomto prozánětlivě laděném prostředí pak i drobné trauma (druhotný úder) nastartuje bouřlivou reakci. Tímto následným úderem může být například nevelké krvácení, transfuzní reakce (TRALI), menší operační výkon či sekundární infekční komplikace.

Ač se klinický průběh ARDS částečně liší podle toho, zda se jedná o **ARDS direktní** (přímé, plicní – dále dARDS) či **indirektní** (nepřímé, mimoplicní – dále iARDS), v obou případech se z hlediska patofyziologického jedná o orgánovou manifestaci SIRS/sepsy a součást MODS. Částečná odlišnost pramení mimo jiné z toho, že inzultem primárně zasažené plicní struktury jsou u obou forem ARDS do jisté míry různé [26].

Zjednodušeně řečeno, u dARDS je vyvolávající noxou zasažen zpravidla nejprve epitel (s výjimkou např. embolie či kontuze) a zánět přechází na endotel, kudy se dále šíří mechanismem SIRS. Dekompartimentizovaný zánět v plicní tkáni znamená ARDS, diseminací procesu do ostatních systémů vzniká MODS. U iARDS je zdroj zánětu v jiné lokalizaci, případně přímo v krevním řečišti. Jeho následkem je SIRS a difuzní endoteliální dysfunkce. Ta způsobuje selhávání dalších systémů (MODS) včetně iARDS, přičemž plíce bývají často jedním z prvních manifestně selhaných orgánů – viz dále odd. 4.1.7.

Náchylnost plic k přímému i nepřímému poškození je dána podobně jako v systémovém měřítku genetickou predispozicí. Ta se uplatňuje například v rozsahu apoptóz (Fas receptor) nebo u rasových rozdílů (Afroameričané jsou postiženi častěji) či zvýšenou náchylností k pneumokokovým, legionelovým či virovým infekcím. Roli hrají samozřejmě i získané rizikové faktory v anamnéze (kouření, abúzus alkoholu, imunosupresivní terapie apod.) [27].

Plicní tkáň má navíc ve srovnání s ostatními orgánovými systémy jedinečné postavení [20]. Jde především o tyto faktory:

rozsah (plocha) epiteliální a endoteliální vrstvy

těsné spojení endotelu a epitelu s minimem intersticiální tkáně

vysoká hustota a malý průměr kapilární sítě (5,5 µm), což je méně než průměrná velikost PMN

množství rezidentních a rekrutabilních imunokompetentních buněk (alveolární makrofágy, snadná transmigrace PMN v husté kapilární síti)

funkce největšího tělesného filtru pro krevní průtok celého minutového -srdečního výdeje

Princip šíření (distribuce) **autoagresivního zánětu plicní tkáni** je celkem jednoduché pochopit při primárním endoteliálním postižení (všechny formy iARDS) (viz výše). Při přímém plicním inzultu s primární aktivací epitelu (pneumonie) vyvstává otázka dekompartimentizace procesu do nenapadených částí plic. Zánět se patrně může šířit *per continuitatem* a lymfatickým systémem. Vzhledem k druhotnému endoteliálnímu poškození, které je atributem ARDS, je však i na místní plicní úrovni patrně nejdůležitější intravaskulární cesta, tj. dekompartimentizace zánětu na principu SIRS/sepsy. Mediátory, PAMPs a DAMPs (včetně endotoxinu a fragmentů mikrobiálních stěn) pronikající do systémové cirkulace způsobují diseminaci zánětu nejen v plicích, ale prakticky v celém organismu. Zůstane-li tento proces v klinicky nenápadné podobě, může se dARDS manifestovat po jistou dobu jako převážně monoorgánové selhání. Pokud vznikne těžká SIRS nebo sepsy se zjevným postižením dalších „vzdálených“ systémů, jde již o sekundární multiorgánové selhání spojené obvykle s rozvojem plicního poškození.

4.1.6 Stručné zásady terapie sepsy

Obecné zásady léčby sepsy, které lze do jisté míry **aplikovat i na SIRS neinfekční etiologie**, lze nalézt v doporučeních Surviving Sepsis Campaign (SSC), jejichž poslední verze byla publikována v roce 2012 [28]. Tyto materiály vznikly konsenzuálně na podkladě syntézy poznatků z odborné literatury a názorů panelu expertů, a lze je tedy považovat za EBM postupy. Doporučení je přidělen vždy parametr vyjadřující sílu doporučení a kvalitu důkazů EBM, které za ním stojí. Tato doporučení lze nalézt na webových stránkách <http://www.survivingsepsis.org> a obsahují mimo jiné i tzv. balíčky pro léčbu sepsy (surviving sepsis campaign bundles), viz **obr. 3**. Individuální přístup k terapii je nicméně vždy vhodný.

Léčebné postupy (v reálném použití obvykle probíhající souběžně) užívané v rámci terapie sepsy lze pro přehlednost rozdělit do několika oddílů:

1. kauzální léčba
2. symptomatická podpora selhávajících orgánových systémů a prevence komplikací
3. snaha o modulaci zánětové aktivity

4.1.6.1 KAUZÁLNÍ LÉČBA

Kauzální terapií sepsy je myšleno především nalezení a eradikace zdroje infekce a podání antibiotik (ATB). Po nalezení infekčního ložiska je nutná jeho evakuace punkcí, drenáží či operačním výkonem. U neinfekčního SIRS je analogicky vhodné odstranit potenciální ložisko aktivace zánětu. Jako příklad je možno zmínit chirurgickou stabilizaci fraktur velkých kostí, byť je nutno zvážit, že „předčasná“ či příliš rozsáhlá operace může představovat následný úder bezprostředně spouštějící dysregulovaný SIRS. Pokud není původ zánětu zjevný, bývá někdy obtížné **odlišení SIRS od sepsy** a s tím související indikace k zahájení

protiinfekční léčby. Vodítkem může být kauzální souvislost v anamnéze – například po hemoragickém šoku u cévní operace nebo „čistém“ polytraumatu s plicní kontuzí je pravděpodobnější neinfekční SIRS než sepse. Za nejběžnější diferenciálně-diagnostický laboratorní marker odlišující infekční (bakteriální) etiologii od neinfekční bývá považován prokalcitonin (PCT), jeho hladina ale může být elevována i v rámci rozsáhlého traumatu nebo po operačním výkonu. V případě suspekce na infekční původ zánětu by obecně vždy měla být časně zahájena razantní empirická antibiotická terapie s následnou deeskalací. ATB by měla být podána nejlépe do 1 hodiny (golden hour) od vyslovení podezření na sepsi. Před podáním ATB by měl být odebrán materiál k mikrobiologickému vyšetření (sputum, moč, hemokultura, eventuálně další dostupný biologický materiál).

4.1.6.2 KOMPLEXNÍ SYMPTOMATICKÁ PÉČE (PODPORA SELHÁVAJÍCÍCH ORGÁNOVÝCH SYSTÉMŮ A PREVENCE KOMPLIKACÍ)

Symptomatická podpora orgánových funkcí zahrnuje obecné postupy intenzivní péče s důrazem na minimální iatrogenní poškození (například prevence VILI).

V rámci MODS je nutno zvažovat aktuální stav jednotlivých orgánových systémů z toho důvodu, že podpora jednoho orgánu často může vést ke zhoršení funkce jiného. Příkladem může být restriktivní tekutinová strategie a vyšší PEEP, jejichž užití je v případě ARDS výhodné, ale zároveň mohou narušovat gastrointestinální a renální funkce. Balancování orgánové podpory za účelem dosažení „přijatelného kompromisu“ je jedním z prvků individuálního přístupu k jednotlivým pacientům.

Stabilizace oběhu

Koncept primární oběhové stabilizace je založen především na stěžejní práci Riverse a kolektivu (2001), týkající se tzv. early goal directed therapy (EGDT) [29]. Intervence by měla být provedena do 6 hodin – viz obr. 3. Cíle vstupní agresivní resuscitace oběhu jsou: CVP 8–12 mmHg, MABP nad 65 mmHg, diuréza nad 0,5 ml/kg/h a ScvO₂ nad 70 %, pokles hladiny laktátu. EGDT koncept je ale v současnosti zpochybňován významnou recentní studií ProCESS, která rozdělila pacienty do tří skupin (1. terapie dle EGDT protokolu, 2. standardní protokolizovaná terapie bez nutnosti znalosti CVP a 3. nestandardizovaná terapie). Práce neprokázala mortalitní benefit ani v jedné ze tří skupin [30]. Z toho lze odvodit, že udávané cíle EGDT jsou pouze vodítkem, a ne závaznou hranicí, které je třeba dosáhnout za každou cenu bez ohledu na případné nežádoucí účinky (nadměrná zátěž myokardu apod.). Tento příklad je též možno zobecnit na všechna EBM doporučení: nejedná se o dogmata, ale o návody, jejichž aplikace má být přizpůsobena konkrétní klinické situaci.

Základem oběhové podpory je nadále doplnění cirkulujícího volumu a užití vazoaktivní terapie. Je-li nutná i aplikace koloidů (při větších objemech tekutin), je v současnosti mírně preferován albumin. Souvisí to mj. s kontroverzí okolo škrobových roztoků, které by u sepse neměly být podávány především pro jejich potenciální nefrotoxicitu. Jistou renesancí prodělávají též želatinové roztoky.

K zajištění dostatečného arteriálního tlaku a snížení patologické vazodilatace je v současnosti používán jako hlavní preparát noradrenalin v širokém rozmezí dávek od 0,01 do cca 2 µg/kg/min. Profit z restituce perfuzního tlaku orgánů převyšuje jeho potenciální negativní vliv na perfuzi splachniku, což se ostatně v praxi obvykle projeví obnovením diurézy. Vasopresin v dávce 1–4 j/h je používán při rezistenci šoku ke katecholaminům (doporučení SSC). Nasazuje se většinou tehdy, přesáhne-li dávka noradrenalinu hodnotu cca 1 µg/kg/min při dostatečné náplni oběhu. Hlavní indikace aplikace terlipresinu (Remestyp) jsou splachnické krvácení a hepatorenální syndrom, ale je možné jej použít při nedostupnosti vasopresinu „off-label“ i při septickém šoku. Za inotropikum první volby je, při nízké kontraktilitě a srdeční frekvenci, většinou považován dobutamin v dávce 3–10 µg/kg/min.

Podmínkou dobrých **renálních funkcí** je naplněný oběh se středním arteriálním tlakem minimálně 65–70 mmHg (u normotoničtějších) a dostatečná nabídka natria. Přetrvává-li přesto oligurie, lze podpořit diurézu furosemidem, event. v kombinaci s hydrochlorothiazidem. Včasné nasazení kontinuálních eliminačních metod je samozřejmostí.

Ventilační a oxygenační podpora

Zahrnuje opatření od běžné oxygenoterapie přes neinvazivní ventilaci po klasickou invazivní UPV až po „rescue“ postupy typu vysokofrekvenční oscilace či mimotělní oxygenace u středně těžkého a těžkého ARDS, které jsou obsahem samostatných kapitol. Z „hlediska sepse“ je vhodné zmínit, že indikací k intubaci a UPV je i vyčerpání, extrémní dechová práce, septická encefalopatie či hyperpyrexie, zvláště jsou-li spojené s tachykardií a neklidem.

Hemokoagulační rovnováha a prevence tromboembolie

Je zajištěna především opatrnou kontinuální heparinizací. Subkutánní aplikace nízkomolekulárních heparinů (LMWH) je v sepsi nevhodná pro nestandardní vstřebávání a špatnou řiditelnost účinku. Je-li podání LMWH vhodnější než nefrakcionovaný heparin, pak by měl být LMWH podáván intravenózně – největší zkušenosti jsou v tomto ohledu s enoxaparinem. Další možností je mechanická profylaxe (kompresivní kalhoty, rehabilitace). Podávání antitrombinu k nadnormálním hladinám je bez efektu na modulaci zánětu, nicméně extrémně nízké hladiny při rozvoji těžké DIC je vhodné substituovat. Čerstvě mražená plasma je obecně indikována při laboratorně a klinicky zhoršené hemostáze, zvláště před plánovanými invazivními výkony či operační revizí. Podobně substituce trombocytů závisí na konkrétní situaci (hranice pro podání destiček je u asymptomatických pacientů

většinou $\leq 10\,000$ destiček/mm³, u rizikových jedinců stran krvácení $\leq 20\,000$ destiček/mm³ a před invazivními výkony $\leq 50\,000$ destiček/mm³).

Nutriční podpora

Enterální nutrice má být zahájena co nejdříve. Přispívá k zajištění přímé výživy sliznice, podpoře peristaltiky a zlepšuje integritu střevní stěny. Podmínkou je zvládnutí šoku a vysazení vysokých dávek noradrenalinu (cca nad 0,5 µg/kg/min). Zahájení doplňkové enterální výživy i u nemocných s gastroparézou či iritací slinivky břišní je možné po zavedení nazojejunální sondy. Kontinuální jejunální výživa též pravděpodobně přináší nižší riziko mikroaspirací žaludečního obsahu, a tím i nozokomiální pneumonie (viz příslušná kapitola). Glutamin ani další imunomodulační komponenty výživy již nejsou součástí doporučení SSC 2012.

Parenterální výživa je podávána obvykle systémem All-In-One. Důraz je kladen na udržování euglykemie titrovanou infuzí inzulinu. Pro riziko absolutní hypoglykemie a relativní hypoglykemie (pacienti sedovaní s obtížně odhadnutelných reálným příkonem živin či pacienti s diabetes mellitus) je v současné době doporučované rozmezí glykemie benevolentnější (5–8 mmol/l, resp. až 5–10 mmol/l).

Řešení sekundárních infekčních komplikací

Při každém novém vzestupu teplot a zánětlivých markerů je nutno pomýšlet na nejčastější druhotné nozokomiální nákazy: bronchopneumonii, močové a katéetrové infekce, (akalkulózní) cholecystitidu a sinusitidu. Samozřejmostí je pravidelný odběr vzorků na mikrobiologické vyšetření (alespoň 3× týdně) a denní kontrola KO, CRP a PCT (případně IL-6). Při jejich vzestupu by měla následovat též výměna invazivních vstupů.

Ostatní

Paušální **korekce metabolické acidózy** bikarbonátem není doporučována. Alkalizace nad pH 7,1–7,2 nicméně zlepšuje účinnost katecholaminů, při refrakterním šoku by tedy měla být zvažována.

Farmakologická profylaxe stresového vředu inhibitory protonové pumpy, H₂ blokátory či sukralfátem je doporučována při výskytu rizikových faktorů. Kromě pozitivní anamnézy mezi ně patří: koagulopatie, kortikoterapie, protražovaná hypotenze a UPV trvající nad 48 h. Rizikové faktory by měly být průběžně přehodnocovány. Mezi potenciální nežádoucí účinky snižování kyselosti žaludečního obsahu patří jeho mikrobiální kolonizace s vyšším rizikem rozvoje aspirační pneumonie.

4.1.6.3 MOŽNOSTI IMUNOMODULACE

Názory na možnosti zásahu do systémového zánětu prodělaly v posledních desetiletích vývoj od přehnaného optimismu po určitou skepsi. Reálná situace v intenzivní péči je mnohem složitější než podmínky experimentu na zvířeti či zdravých dobrovolnících. Z obrovského množství zkoušených preparátů zde bude zmíněno jen několik do praxe uvedených léků.

Kortikosteroidy

Hydrokortison ve „stresové“ dávce 200–300 mg i.v./den, pokud možno v kontinuální infuzi, patří mezi doporučované léky v rámci SSC 2012 u těžkého šoku (s dávkou noradrenalinu nad cca 1 µg /kg/min). Kortikosteroidy svou imunomodulační (antiinflamatorní) funkcí snižují přestřelenou prozánětlivou odezvu a brání mj. endogenní nadměrné produkci oxidu dusnatého i metabolitů kyseliny arachidonové. Mají permissivní účinek na efektivitu souběžně podávaných katecholaminů, čímž často umožňují snížit jejich dávku. Upravují též absolutní i relativní adrenální insuficienci. Podávání kortikosteroidní terapie pacientům s ARDS je diskutováno v samostatném odd. **12.4.2 Glukokortikoidy a ARDS.**

Aktivovaný protein C

Jeho podání vedlo v první multicentrické studii ke snížení 28denní mortality o 6,1 % [31]. Další studie již byly méně průkazné. Po publikování PROWESS SHOCK trial v r. 2011 byla jeho výroba zastavena [28].

Zametače reaktivních radikálů (vitamin C, E, A, acetylcystein)

Vesměs se vyznačují minimem nežádoucích účinků, jejich pozitivní vliv na mortalitu zatím nebyl jednoznačně prokázán. Selen není podle SSC 2012 nadále paušálně doporučován. Perspektivní se do budoucna jeví výzkum imunomodulačních vlastností statinů (blokátory endogenní tvorby cholesterolu cestou hydroxymethylglutarylkoenzym A reduktázy – HMG-CoA reduktáza).

Ostatní

Z širokého spektra **imunostimulancií** jsou u neutropenických pacientů rutinně používány **faktory stimulující buněčné kolonie** (filgrastim, tegragastim) [32]. Při lymfopenii bývá někdy používán leukocytární lyzát (Immodin), byť jeho účinnost u sepse je sporná [33].

Methylenová modř jakožto blokátor oxidu dusnatého může být z vitální indikace zvažována u refrakterní vazoparalýzy. Ani její použití nemá nicméně oporu ve větších studiích [34].

4.1.7 Vzájemný vztah ARDS a SIRS/sepse a MODS z klinického pohledu

Vztah mezi ARDS a MODS je vzájemný, zprostředkovaný mechanismem SIRS resp. sepse. **Patogeneticky je ARDS jedním ze selhaných orgánů** v rámci MODS, ať jde o indirektní či direktní plicní poškození. ARDS lze tedy považovat za podmnožinu MODS (viz odd. 4.1.5).

Z hlediska klinické manifestace je vztah mezi SIRS/sepsí, ARDS a MODS poněkud složitější (viz obr. 4). Především direktní ARDS se může po jistou dobu prezentovat jako monoorgánové selhání, nicméně většinou již s příznaky SIRS, což je patrně hlavní mechanismus vzniku difuzního endoteliálního plicního postižení i u direktního typu ARDS. Naopak lze nalézt pacienty (zde spíše při mimoplicním inzultu), u nichž dominuje insuficience jiných systémů než plic, tj. jedná se o MODS bez ARDS. V řádu několika dnů se však obvykle plíce klinicky stanou dalším ze selhaných orgánových systémů, tj. ARDS se pak začlení jako součást MODS.

Hodnocení konkrétních situací pochopitelně závisí na tom, **jak citlivá kritéria pro jednotlivá orgánová selhání jsou aktuálně používána**. V současnosti se lze nejspíše opírat o Berlínskou definici ARDS, různá MODS skóre (SOFA, Marshallovo atd.) a parametry SIRS/sepse z r. 2001 (viz výše) [35]. Budou-li běžně k dispozici biochemické či genetické markery ke kvantifikaci rizika sepse a orgánových lézí, jak předpokládá například klasifikace PIRO, lze očekávat i přesnější náhled na aktuální klinický stav jednotlivých pacientů [4]. Hlavní možné scénáře vztahu ARDS a MODS budou stručně probrány v dalším textu.

4.1.7.1 VZTAH MODS A IARDS

Pokud dojde k rozvoji iARDS v rámci MODS, je to způsobeno systémovým zánětem při mimoplicním inzultu. Hlavním patogenetickým mechanismem je aktivace endoteliálních buněk a koagulace. Spolu s poruchou plicní vazoregulace dochází k rozvoji plicní hypertenze, hypoxemie z prohloubení ventilačně perfuzního nepoměru a dále díky rozvoji intersticiálního edému. Poté, co dojde k poškození i epiteliální výstelky, vzniká klasický nekardiální alveolární edém, kolaps alveolů a tvorba hyalinních blanek. S převahou ventilačně/perfuzní poruchy patrně souvisí situace, kdy těžká hypoxemie není provázena výrazným radiologickým nálezem. Tento stav je někdy (vzhledem k definici ARDS poněkud nelogicky) označován jako needematózní ARDS (NARDS) [36].

Pokud se rozvine „klasický“ MODS včetně ARDS (například po polytraumatu, při pankreatitidě), pak plíce bývají jedním z nejdříve postižených systémů. Je to dáno na jednu stranu jejich zranitelností per se, ale také tím, že jejich dysfunkce se obvykle klinicky velmi rychle projeví. Latence je většinou kolem 72 hodin. V řádu dnů až 2 týdnů následují ostatní orgánové soustavy (ledviny, játra, GIT apod.). Koagulace jakožto patofyziologická komponenta SIRS bývá aktivována vždy minimálně v laboratorní formě (vyšší hladina D-dimerů a fibrinogenu). Hypokoagulační fáze DIC s tvorbou hematomů a difuzním krvácením se objevuje spíše v terminální fázi MODS (u prudce probíhajícího septického šoku typu meningokokové infekce jde však o manifestaci časnou). Kombinace s produkční, ev. diluční koagulopatií není vzácná.

Oběh (opět s výjimkou fulminantní SIRS/sepse) se po primární stabilizaci často udržuje v podobě hyperkinetické cirkulace s nízkou periferní rezistencí. V dalších stadiích začíná dominovat kapilární únik, anasarka, hypovolemie a srdeční nedostatečnost. U protrahované SIRS/sepse/PICS se někdy stav vyvíjí nenápadně i několik týdnů, přičemž náhlá „nečekaná“ dekompenzace může nastat po jinak podprahovém inzultu, který funguje jako tzv. second hit (viz výše).

Plíce nebývají prvním postiženým systémem u SIRS/septického šoku mimoplicní etiologie, pokud je jeho průběh mimořádně rychlý. V tomto případě nejprve selhává oběh spolu s dalšími systémy (septická encefalopatie, oligurie, DIC, paralytický ileus). Nejčastěji jde o případy těžké sepse, kdy se pacient buďto rychle zotaví (syndrom toxického šoku, pooperační SIRS), či naopak zemře pod obrazem oběhového selhání, DIC, nekrózy nadledvinek či jaterní dystrofie (např. meningokoková sepse, gangréna střeva) [9]. Pokud pacient tento kritický stav přežije, rozvoj ARDS obvykle následuje.

V některých podobných situacích pak může perzistovat MODS bez zjevné manifestace ARDS. Spíše než o úplnou absenci ARDS jde asi i v těchto případech o časový faktor (ARDS se nestihne vyvinout do klinicky manifestní podoby). Pacienti jsou navíc z mnoha různých důvodů (i mimoplicních) často intubováni a sedováni. Index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ se počítá většinou až po intubaci, kdy je výsledek již ovlivněn automatickým vřazením určité hladiny PEEP. ARDS tak až do okamžiku smrti může zůstat pouze v „subklinické podobě“.

V rámci SIRS /septického šoku je nutno též zvažovat podíl myokardiální dysfunkce na vzniku plicního otoku. V klinické praxi se může vyskytnout řada dalších situací, například AIM komplikující sepsi, či naopak infekční komplikace kardiogenního šoku. Plicní edém má v těchto případech kombinovanou patogenezi kardiální i permeabilní. Užitečným diagnostickým nástrojem v těchto případech je echokardiografie.

4.1.7.2 VZTAH MODS A DARDS

U direktní formy ARDS inzult vyvolávající zánětlivou odpověď vychází především z plicního parenchymu (plicní ložisko zánětu). Primárně poškozenou a aktivovanou strukturou je většinou alveolární epitel. Zánět se šíří dále plicním intersticiem, lymfatickým systémem a poté krevní cestou (aktivace endotelu, fagocytů, hemokoagulace, sekrece zánětlivých mediátorů apod.). Lokální šíření

zánětu sice probíhá mechanismem SIRS, nicméně plíce mohou zůstat po jistou dobu dominantně selhaným systémem, zvláště při rozsáhlém primárním poškození (virová pneumonie). Ostatní orgány zůstávají relativně nepostížené, resp. jejich dysfunkce není detekovatelná běžnými postupy, formálně jde tedy o ARDS bez MODS. Není vyloučená ani situace, kdy pacient je přijímán s diagnózou kardiálního plicního edému a teprve po provedení komplementárních vyšetření je zjištěna plicní infekce a incipientní dARDS. Trvá-li přítomnost inzultu, který přímo ovlivňuje aktivitu SIRS/sepse, protrahovaně, případně se stupňuje jeho intenzita, pak dochází k signifikantnímu poškození **i ostatních orgánů a rozvoji MODS**. Selhávání ostatních systémů amplifikuje zánětlivou odezvu včetně zpětného dopadu na plíce (klasický circulus vitiosus je např. výše zmíněná bakteriální translokace při poruše střevní sliznice apod.). Také tkáňová hypoxie způsobená plicní insuficiencí přispívá k aktivaci zánětu a dysfunkci ostatních orgánů.

Na zhoršení průběhu ARDS a šíření zánětu v plicním i celotělovém měřítku mají vliv také mechanické a biologické dopady umělé plicní ventilace (VILI). Agresivní UPV se může podílet i na translokaci bakterií z plic, stejně tak jako na hypoperfuzi GIT a selhání střevní bariéry (viz výše). Nozokomiální pneumonie je další možnou komplikací a zároveň i příčinou ARDS, respektive jeho recidivy.

4.1.7.3 VZTAH MODS A KOMBINACE PLICNÍHO POŠKOZENÍ

Kromě výše uvedených poněkud schematických scénářů se v klinické praxi obvykle vyskytuje celá řada **smíšených stavů** (kombinace různých direktních a indirektních inzultů). Příkladem může být sterilní direktní plicní poškození při plicní kontuzi nebo aspiraci, které se komplikuje sekundární infekcí (plicní nebo mimoplicní). Ta dále způsobí sepsi a MODS. Pokud v tomto případě dochází k další progresi dechové nedostatečnosti, případně použití agresivní ventilace vede k rozvoji VILI s lokálními i systémovými důsledky, přidává se hypoperfuze GIT s poruchou střevní bariéry, a roztáčí se tak řada škodlivých zpětnovazebných kruhů. Dalším příkladem může být abdominální septický šok s rozvojem MODS (včetně iARDS), který je v dalším průběhu komplikován ventilátorovou pneumonií, eventuálně aspirací žaludečního obsahu.

4.1.8 Shrnutí

SIRS je dekompartimentizovaná systémová zánětlivá odezva na závažné inzulty neinfekční a infekční povahy
sepse je SIRS způsobený prokázanou či suspektní infekcí
sepse je syndromem se zvyšující se incidencí (USA cca 750 000 nových případů/rok)
dysregulovaná zánětlivá reakce u SIRS/sepse vede k selhávání primárně poškozených i dalších „vzdálených“ systémů, tj. multiorganové dysfunkci – MODS
ARDS vzniká stejným mechanismem jako selhání ostatních systémů
ARDS je tedy možno patofyziologicky považovat za jeden z projevů MODS
závažnost ARDS je dána centrálním postavením plic jakožto vitálně důležitého orgánu i charakterem jejich imunitní výbavy. Plíce jsou nejrozsáhlejším a nejzranitelnějším rozhraním mezi vnitřním prostředím organismu a okolní atmosférou
klinicky je vztah ARDS a MODS vzájemný:
plíce mohou být poškozeny přímým inzultem (direktní, dARDS). Vzniklá zánětlivá reakce se může dekompartimentizovat prostřednictvím SIRS/sepse na ostatní systémy do celotělové úrovně. Významnou roli v tomto procesu může hrát VILI
dysregulovaný SIRS/sepse mimoplicní etiologie vede k MODS, jehož součástí je často indirektní ARDS
z hlediska výskytu převažuje přímé plicní poškození (dARDS), přičemž hlavní příčinou je pneumonie (cca 50–70 %)
na indirektní ARDS se podílí mimoplicní sepse více než 30 %
mortalita septického šoku je stále v průměru mezi 20–40 %
pro MODS platí, že mortalita se zvyšuje s počtem selhaných orgánů. Při selhání 3 systémů dosahuje přibližně 50 %, při selhání 4 a více systémů dosahuje > 80 %
MODS je současně nejčastější příčinou smrti u ARDS, samotná hypoxemie (respirační insuficience) vede ke smrti pouze v 9–19 %.
relativně jednoduché zásady terapie sepse (jež lze aplikovat i na neinfekční SIRS) jsou shrnuty např. v doporučeních Surviving Sepsis Campaign (SSC) (www.survivingsepsis.com). Jedná se o poznatky EBM, které by měly být v rámci péče o septické pacienty dodržovány
platnost některých, původně značně fundamentálních doporučení je v současné době zpochybňována (EGDT)
terapii je vhodné individualizovat
základem terapie sepse je eliminace zánětlivého fokusu a současně razantní empirická antibiotická léčba
snaha minimalizovat VILI vede k mitigaci sekundární zánětlivé odezvy prokazatelně v plicích a pravděpodobně i v celém organismu
prevence a léčba sekundárních infekcí snižují jednak incidenci dARDS (pokud jde o VAP), jednak incidenci iARDS (pokud jde o mimoplicní komplikace jako katéetrové sepse apod.)
snaha o modulaci zánětu v systémovém měřítku (SIRS/sepse) v klinické praxi byla zatím vesměs neúspěšná
kortikosteroidní terapie: vodítkem pro její užití z pohledu sepse je těžká vazoparalýza
efekt antioxidantů typu vitamínů a N-acetylcysteinu je sporný

Literatura

Goris RJA, te Boekhorst TPA, Nuytinck JKS et al. Multiple organ failure. Generalised autodestructive inflammation? Arch Surg 1985; 120:1109–15.

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB et al.: Definition for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis. *Chest* 1992; 101: 1641–55.
- Dellinger RP, Bone RC: To SIRS with love. *Crit Care Med* 1998; 26:178–9.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al.: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definition Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250–6.
- Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F et al.: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction /failure in intensive care units: Result of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793–1800.
- Ferreira FL, Bota DP, Bross A et al.: Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001; 286(14):1754–8.
- Moreno R, Vincent J-L, Matos R et al.: The use of maximum SOFA score to quantify organ dysfunction/failure in intensive care. Results of a prospective, multicentre study. *Intensive Care Med* 1999; 25:686–96.
- Balk R: Roger C. Bone, MD and the Evolving Paradigms of Sepsis. Herwald H, Egesten A (eds): *Sepsis – Pro-Inflammatory and Anti-Inflammatory Responses*. *Contrib. Microbiol. Basel*, Karger 2011; 17:1–11.
- Kolář M: *Infekce u kriticky nemocných*. 1. vyd Praha, Galén 2008; 379s.
- Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA et al. Persistent inflammation and immunosuppression: A common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg* 2012; 72(6): 1491–501.
- Angus DC, van der Poll T: Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013;396:840–51.
- Holub M: Sepse: infekce a systémová záněťová odpověď. *Čas Lék Čes* 2007; 146:109–14.
- Kumar A, Kumar A: *Sepsis ana Septic Shock*. Gabrielli A, LayonAJ, Yu M eds.: *Civetta, Taylor and Kirby's Critical Care*. Philadelphia, Lippincot, Williams and Wilkins 2009, 855–92.
- Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323–9.
- Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL et al.: Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34(2):344–53.
- Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS et al.: Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40(3):754–61.
- Kumar G, Kumar N, Taneja A et al.: Nationwide trends of Severe Sepsis in the 21st Century (2000–20007). *Chest* 2011;140(5):1223–31.
- Dulhunty JM, Lipman J, Finfer S: Does severe non-infectious SIRS differ from severe sepsis? Results from a multi-centre Australian and New Zealand intensive care unit study. *Intensive Care Med* 2008; 34:1654–61.
- Cortes I, Peñuelas O, Esteban A: Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anesthesiol* 2012;78:343–57.
- Perl M, Lomas-Neira J, Venet F: Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. *Expert Rev Respir Med*. 2011; 5(1):115–26.
- Phua J, Badia JR, Adhikari NKJ et al.: Has Mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome Decreased over Time? A Systematic Review. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:220–27.
- Villar J, Blanco J, Zhang H et al.: Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin? *Minerva Anesthesiol* 2011;77:647–53.
- Shen ChCh, Gong MN, Zhai R et al.: The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med* 2010; 36(6): 963–70.
- Deitch EA: Multiple Organ Failure. Pathophysiology and Potential Future Therapy. *Ann Surg* 1992;216(2):117–32
- Malbrain ML, Chiumello D, Pelosi P et al.: Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in a mixed population of critically ill patients: a multiple-center epidemiological study. *Crit Care Med* 2005; 33: 315–22.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D et al.: Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 42, 48–56.
- Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012;122(8):2731–40.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al.: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368–1377.
- The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014 Mar 18.
- Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709.
- Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH et al.: 2006 update of recommendations for use of white blood cell growth factors: An evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2006;24(19):3187–205.
- Šrámek V, Dadák L, Šřouráčová M et al.: Immodin v léčbě imunoparalýzy nemocných v intenzivní péči. *Vnitř Lek*. 2007;53:954–9.
- Paciullo CA, McMahon Horner D, Hatton KW, Flynn JD: Methylene blue for the treatment of septic shock. *Pharmacotherapy* 2010;30:702–15.
- Fergusson ND, Fan E, Camporota L et al.: The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplemental material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573–82.
- Artigas A, Bernard GR, Carlet J et al.: The American-European Consensus Conference on ARDS, Part 2. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1332–47.

4.2 AKUTNÍ PANKREATITIDA A ARDS

4.2.1 Akutní pankreatitida – diagnóza, epidemiologie a etiologie

Diagnóza

Diagnóza akutní pankreatitidy vyžaduje přítomnost 2 ze 3 následujících faktorů: klinických symptomů (náhle vzniklé bolesti horní poloviny břicha velké intenzity a zvracení), trojnásobném zvýšení plasmatické koncentrace pankreatických enzymů amylázy a/nebo lipázy a potvrdující zobrazení pomocí radiodiagnostických metod [1].

Epidemiologie

Epidemiologická data týkající se akutní pankreatitidy vykazují značnou geografickou variabilitu. Incidence se v jednotlivých studiích pohybovala mezi 5,4 a 78,9/100 000 obyvatel /rok. Studie ze severní části Německa (oblast Lüneburgu) hovoří o incidenci 19,7/100 000 obyvatel/rok [2]. Nejvyšší incidence byla popsána ve Finsku a USA [3]. Relevantní data ze zemí bývalého Československa nejsou k dispozici. Rozdíly epidemiologických studií jsou dány nejen rozdíly ve výskytu cholelitiázy a užívání alkoholu, ale i způsobem získávání údajů a odlišnými klasifikacemi. Akutní pankreatitida je považována za etiologický faktor až 1/7 všech ARDS [4].

Etiologie

Velká většina (75–80 %) akutních pankreatitid je způsobena dvěma nejčastějšími činiteli – cholelitiázou na 1. místě a alkoholem na místě druhém. Cholelitiáza je příčinou AP ve 40–45 %, alkohol přibližně ve 30–35 % případů.

Dalšími méně častými etiologickými faktory jsou léky indukovaná AP (nejčastějšími v běžné klinické praxi jsou azathioprin, mesalazin, furosemid, antiepileptika), post-ERCP pankreatitida, ostatní endoskopické zákroky v oblasti dutiny břišní (např. dvoubalonová či jednobalonová enteroskopie), hypertriglyceridemie ($> 11,42$ mmol/l), akutně vzniklá hyperkalcemie, autoimunitní pankreatitida, infekční pankreatitida (viry – parotitida, HIV, CMV, virové hepatitidy, bakterie – TBC), traumatická AP, obstrukční – tumory pankreatu (karcinom, IPMN, ampulom, neuroendokrinní tumory). I v dnešní době zůstává přibližně 10–20 % v kategorii „idiopatická“ AP.

4.2.2 Průběh a tíže onemocnění

Většina pacientů má lehkou akutní pankreatitidu, již charakterizuje mírný, sebelimitující průběh onemocnění (75–85 % případů) s mortalitou pod 1 %. Těžká AP postihuje 15–25 % pacientů a má mortalitu v rozmezí 10–24 %. Revidovaná Atlantská klasifikace (původní byla z roku 1992) dělí AP nyní na 3 stupně tíže a také se tíže onemocnění nyní hodnotí ve 2 fázích – v 1. týdnu (tíže je daná event. rozvojem orgánového selhání) a v období po 1. týdnu (vyjma event. perzistujícího orgánového selhání jsou zahrnuty také lokální komplikace). Lehká AP je definována jako AP bez asociovaného orgánového selhání, lokálních či systémových komplikací. Většina pacientů nevyžaduje specifická RTG zobrazovací vyšetření (vyjma abdominální US) a je schopna propuštění do 5 dní od nástupu onemocnění. Středně těžká AP je definována přítomností přechodného orgánového selhání, lokální či systémové komplikace. Přechodné orgánové selhání je definováno časovým trváním < 48 hodin. Těžká AP je pak definována přítomností perzistujícího orgánového selhání (> 48 hodin). U většiny těchto pacientů také vznikne pankreatická nekróza. Mortalita pacientů s perzistujícím orgánovým selháním je 30 % a při současném vzniku infikované pankreatické nekrózy se ještě zdvojnásobuje [39,40]. Etiologické faktory AP nehrají významnou roli pro průběh onemocnění. Genetické faktory (mutace v genu pro kationický trypsinogen, PRSS1, mutace v genu SPINK1 kódující inhibitor trypsinu a v CFTR genu pro cystickou fibrózu) přispívají k patofyziologii nemoci [5].

Odhad průběhu onemocnění

Predikce průběhu onemocnění by byla žádoucí již při přijetí pacienta na jednotku intenzivní péče. Bohužel hodnota hyperamylazemie či hyperlipazemie je velmi špatným prognostickým faktorem. Samostatnými časnými prognostickými faktory jsou například hodnota CRP (> 150 g/l), hematokrit (neklesající hodnota > 44 %), prokalcitonin či angiopoetin-2. Míra SIRS a MODS je však spíše stanovena skórovacími systémy – např. APACHE-II či SOFA skóre (na webu jsou k dispozici kalkulátory – např. <http://www.sfar.org/scores2/sofa.html>). Dřívější skórovací systémy jako Ransonova kritéria či Imrie-Glasgow skóre vyžadovaly 48 hodin hospitalizace a v praxi se běžně nepoužívají. Zajímavým a jednoduchým, v klinické praxi použitelným je tzv. HAPS (Harmless Acute Pancreatitis Score), které používá již v době přijetí do nemocnice jen dvě laboratorní kritéria – pokud u pacientů, kteří nevykazují palpační známky peritoneálního dráždění, je při přijetí normální hodnota sérového kreatininu a normální hematokrit, je rozvoj těžké AP velmi nepravděpodobný (pozitivní prediktivní hodnota 98 %) [43]. Dalším skórovacím systémem je BISAP skóre používající 5 klinických kritérií: BUN (urea) ≥ 25 mg/dl, alterace mentálního stavu, SIRS, věk > 60 let a fluidothorax. BISAP skóre > 2 do 24 hodin od přijetí je spojeno se 7násobným rizikem orgánového selhání a 10násobným rizikem mortality [55].

Tíže akutní pankreatitidy z morfologického hlediska je pak nejpřesněji určena kontrastním (i.v.) CT vyšetřením se stanovením CTSI [6]. V současné době je však určitý odklon od paušální indikace kontrastního na pankreas zaměřeného CT/MRI vyšetření a tato vyšetření jsou prováděna pro potvrzení diagnózy v případě nejasností a v případě nelepšícího se stavu pacienta (tj. podezření na lokální komplikaci onemocnění), nejlépe po prvních 5–7 dnech onemocnění [54]. Klasická ultrasonografie břicha je považována za základní vyšetření již při přijetí k hospitalizaci.

Tabulka X.X Hodnocení akutní pankreatitidy pomocí CT severity indexu dle Balthazara

Nativní CT	Body	Kontrastní CT (i.v.) = pankreatická nekróza (% pankreatu)	Body
A = normální pankreas	0	bez nekrózy	0
B = zvětšená žláza	1	0–30 %	2
C = peripankreatický zánět	2	30–50 %	4
D = tekutina v 1 prostoru	3	≥ 50 %	6

(peritoneální/ retroperiton.)			
E = vícečetné kolekce tekutin	4		
Počet bodů	Morbidity	Mortalita (letalita)	
0–3	8 %	3 %	
4–6	35 %	6 %	
7–10	92 %	17 %	

Rizikové faktory pro těžkou AP na straně pacienta:

věk (≥ 60 let)

komorbidity (nádorová onemocnění, chronické srdeční selhání a chronická ledvinová/jaterní onemocnění)

anamnéza chronické konzumace alkoholu

obezita – BMI ≥ 30 kg/m², zvyšuje riziko těžké AP trojnásobně [41,42]

4.2.3 Léčba akutní pankreatitidy

a) Nejdůležitějším faktorem léčby AP je *udržení intravaskulárního objemu*. Intravenózní rehydratace má být časná a agresivní (pokud není kontraindikace z důvodu závažných kardiovaskulárních či renálních postižení). Retrospektivní analýzy dat ukázaly, že pacienti, kteří dostali nálož tekutin $< 3,5$ litru do 24 hodin od přijetí, měli mortalitu o 61,2 % **vyšší (???)** [7,8], přičemž neefektivnější je intervence do 12–24 hodin. Renální selhání do 48 hodin od přijetí koreluje s mortalitou (zvýšení urey v séru o 5 mg/dl zvyšuje mortalitu 2,2 \times) [8,9]. Ani dostatečná a rychlá rehydratace však nedokáže zabránit vzniku pankreatické nekrózy [10]. Nepřiměřená – excesivní tekutinová nálož však může také vést ke komplikacím (respirační selhání, abdominální kompartment syndrom). V prospektivní randomizované studii u pacientů s těžkou AP (APACHE II skóre > 14) byly porovnávány 2 režimy i.v. rehydratace. Dvěma skupinám pacientů bylo podáno 10–15 ml/kg/h či 5–10 ml/kg/h krystaloidů, dokud objemový deficit neklesl pod 2 a více z následujících 4 kritérií: TF < 120 /min, SAP 65–85 mmHg, hodinová diuréza > 1 ml/kg/h či hematokrit $< 0,35$. Respirační selhání vzniklo v 94,4 % „velkoobjemové“ skupiny vs. 65 % skupiny „méněobjemové“, přičemž vyšší byla ve „velkoobjemové“ skupině také mortalita a lokální komplikace. Pokud není možnost invazivní monitorace tekutinové deplece, je doporučena rychlost podávání infuzních roztoků v rozmezí 5–10 ml/kg/h (Evidence level 1b, EBM grade A) [11]. U těžké AP je pravděpodobně výhodnější použití krystaloidů, než koloidů. Nadměrná nálož koloidů vedla k vyšší míře renálních selhání a k poruchám koagulace [12]. Z krystaloidů je pak zřejmě výhodnější použití Ringerova laktátu, než běžného fyziologického roztoku – rozdíl ve výskytu SIRS byl až 80 % nižší u Ringerova laktátu, který má také výhodnější pH-profil, než FR1/1 při vysokoobjemovém podávání [23].

b) *Léčba bolesti*. Pacienti s AP trpí silnou viscerální bolestí. V léčbě je vhodná kombinace neopiátových analgetik s léky ovlivňujícími CNS. Neprokázaly se původní obavy z toho, že opiáty mohou negativně ovlivnit průběh AP pro jejich efekt na Oddiho sfinkter [13]. Některá centra nyní používají torakální epidurální analgezii, což vede nejen k rychlé úlevě od bolesti, ale často může zlepšit porušenou střevní mikrocirkulaci, a tedy pozitivně ovlivnit rozvoj subileózního či ileózního stavu [14].

c) *Antibiotika a probiotika*. Vzhledem k tomu, že k infekci pankreatické nekrózy (PN) u těžké AP dochází nejčastěji mezi 2. a 4. týdnem od manifestace onemocnění, a tudíž infikovaná nekróza nemá přímý vztah k ARDS, uvedeme jen několik základních faktů: profylaktické podávání ATB nesnižuje výskyt infikované PN ani mortalitu AP – není tedy paušálně doporučováno [15,16]. Podání širokospektrých ATB může navíc vést k permissivnímu efektu pro fungální pankreatické superinfekce, které významně zhoršují prognózu [17].

Probiotika byla v léčbě AP použita s cílem zabránění bakteriální translokace ze střeva – ta je považována za významný faktor vzniku infikované PN. Recentní studie z Nizozemí však u těžké AP v randomizované dvojité slepé multicentrické placebem kontrolované studii prokázala signifikantně vyšší mortalitu v léčené skupině. Probiotika tedy v současné době nemohou být doporučena u těžké AP [18].

d) *Enterální a parenterální výživa*. Pacienti s těžkou AP jsou hyperkatabolictí, časná nutriční podpora je důležitá jako prevence a léčba sekundární malnutrice. V minulosti převládala názor, že u AP je nutný postup „nic per os“ v rámci rizika stimulace exokrinní pankreatické sekrece nutrienty. Dnes je známo, že exokrinní pankreas je během (těžké) AP v klidové fázi. Enterální výživa je prokazatelně nejen bezpečná, ale vede i ke snížení komplikací udržením intestinální bariérové funkce, střevního prokrvení, a vede také ke snížení bakteriální translokace – relativní riziko infekce při nutriční podpoře enterální cestou je ve srovnání s parenterální výživou udáváno 0,47 a relativní riziko úmrtí dokonce 0,32 [19]. Enterální výživa je také mnohem bezpečnější i levnější než výživa parenterální – např. katérová sepsa se vyskytuje minimálně u 2 % pacientů i při dobré péči o centrální žilní katétr. Náklady na EV jsou 20% ve srovnání s PV [1]. I přes prodloužené vyprazdňování žaludku či paralytický ileus u AP je považováno podávání EN cestou NGS za stejně bezpečné jako podávání NJS [20,21,22].

e) Speciální léčba daná etiologií akutní pankreatitidy

Načasování akutního ERCP u biliární pankreatitidy – pacienti s těžkou biliární AP se známkami akutní cholangitidy by měli podstoupit ERCP do 24 hodin. ERCP by však nemělo být rutinně indikováno u biliární AP bez cholangitidy, neboť může vést ke zvýšení komplikací [44].

Post-ERCP pankreatitida – metaanalýza 8 randomizovaných kontrolovaných studií prokázala odds ratio 0,22 pro vznik postERCP pankreatitidy při preventivním zavedení pankreatického stentu během ERCP [45]. Slibný je také průkaz 45% redukce postERCP pankreatitidy při profylaktické aplikaci indomethacinového čípku (100 mg p.r.) těsně po ERCP u selektované (pro post-ERCP pankreatitidu) rizikové skupiny pacientů [46].

Hypertriglyceridemická AP – vstupní léčba je identická s obecnou léčbou AP, v klinické praxi je pak běžné používán inzulin, kombinovaný s heparinem či aferézou. Podání fibrátů by mělo také začít co nejdříve s cílem snížit hladiny TAG [47].

Hyperkalcemie – sporadická etiologie AP u pacientů s hyperparatyreózou a/nebo metastatickými tumory. Je nutná terapie směřující ke korekci původní příčiny hyperkalcemie v rámci prevence rekurence.

Pozn.: vzhledem k dominujícímu vztahu AP a ARDS především v úvodních fázích akutní pankreatitidy zde neuvádíme detailně metody endoskopické ani ostatní miniinvazivní a chirurgické metody při léčbě AP.

4.2.4 ARDS u akutní pankreatitidy

Plicní komplikace u AP se vyskytují v téměř 75 % případů v rozsahu od hypoxemie až k ARDS. Incidence respirační insuficience u lehké AP je pod 10 %, v případě sterlní PN dosahuje 47 % a v případě infikované nekrózy až 74 %. Plicní postižení tedy u akutní pankreatitidy představují nadále závažný problém, u těžké AP s mortalitou mezi 30 a 40 %, vyšší u starších pacientů [24]. Přibližně jedna třetina úmrtí na AP je uváděna v předhospitalizačním období a ve většině případů je spojena s ARDS [25]. Ze skupiny nepřeživších pacientů jich v 1. týdnu po přijetí zemře 35–50 % a MODS či selhání alespoň jednoho orgánového systému je příčinou většiny těchto úmrtí. ARDS je důsledkem nadměrné systémové zánětlivé odpovědi (SIRS), jejímž důsledkem je zvýšená endoteliální i epiteliální permeabilita, únik na bílkoviny bohatého exsudátu intraalveolárně a do intersticia, což má za následek poruchu oxygenace a výměny plynů [26].

ARDS je nejzávažnější a nejnebezpečnější plicní komplikací AP. Většinou se manifestuje mezi 2. a 7. dnem po vzniku onemocnění. Klinickými příznaky jsou těžká akutní dušnost a tachypnoe s extrémní hypoxemií, která je refrakterní na oxygenoterapii. Diagnostická kritéria ARDS u AP jsou stejná jako u ARDS z jiných příčin. Podle některých dat je ARDS zodpovědné za 50–90 % všech úmrtí při AP [38]. Zlepšení podpurné péče a péče o ventilaci zlepšilo v posledních dekádách výsledky léčby ARDS.

4.2.4.1 PATOFYZIOLOGICKÝ MECHANISMUS ARDS U AP

Patofyziologie ARDS a většiny dalších plicních komplikací u AP je multifaktoriální. Intracelulárními zymogeny aktivovaný trypsin poškozují plicní cévní systém a zvyšuje endoteliální permeabilitu. Aktivní cirkulující fosfolipáza A2 (PLA2) odstraňuje mastné kyseliny z fosfolipidů, přičemž jedním z hlavních komponent surfaktantu je dipalmitoylfosfatidylcholin – dochází k poškození plicního surfaktantu. Jsou popisovány 2 fáze rozvoje ARDS:

iniciální – *exsudativní fáze* během prvních 2 dní s difúzním alveolárním postižením, mikrovaskulárním poškozením, nekrózou pneumocytů typu I a influxem zánětlivých buněk a tekutiny do plicního intersticia

druhá – *fibroproliferativní fáze* (dny 3–7) se vyznačuje hyperplazií pneumocytů typu II, proliferací fibroblastů a reparačními změnami plicní tkáně [27]

Klíčovou roli zde sehrávají také prozánětlivé mediátory ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , IL-6 a IL-10, TGF β , GM-CSF, PAF, selektiny a adhezivní molekuly, komponenty komplementu C5a, substance P a chemokiny jako MCP-1). Jedním z důsledků je pak produkce reaktivních nitroso- a kyslíkových radikálů s negativním ovlivněním funkce plicního endotelu i epiteliálních buněk [28]. Neuropeptid substance P zvyšuje vaskulární permeabilitu, C5a složka komplementu je pak prozánětlivým chemoatraktantem, který v experimentálních podmínkách akcentoval plicní poškození [29]. V inflamatorních dějích hrají roli také plicní makrofágy, které se podílejí na porušení endoteliální bariéry a uvolnění matrix-metaloproteináz z mastocytů [30]. Stupeň plicního poškození pankreatitidou indukovaného ARDS je tedy dán intenzitou prozánětlivé odpovědi, resp. stupněm nerovnováhy mezi pro- a protizánětlivými pochody.

Role intestinální bariéry

U těžké AP je střevní bariéra narušena – dochází ke zvýšení střevní permeability a translokaci bakterií a toxinů ze střevního lumen [31]. Na vzniku ALI se také podílí mezenterální lymfatický systém – přerušení cévního zásobení vede ke zmírnění ALI. Přestože event. protektivní faktor není znám, jsou tato zjištění potenciální šancí na snížení poškození plic ovlivněním faktorů derivovaných ze střevního lumen [32].

4.2.4.2 TÍŽE PLICNÍHO POSTIŽENÍ U AP

Hypoxemie bez radiologických změn

Tachypnoe, mírná RAL a hypoxemie se vyskytují u téměř 2/3 hospitalizovaných pro AP během prvních 2 dní po přijetí [33]. Hlavní příčinou hypoxie je ventilačně-perfuzní nepoměr vedoucí k pravolevému plicnímu zkratu až 30 % srdečního výdeje. Všichni pacienti s těžkou AP by měli v rámci standardní léčby dostávat oxygenoterapii [34].

Hypoxemie s radiologickými změnami

a) Pleurální výpotek

Je považován za marker těžké AP. Je způsoben 2 mechanismy – transdiafragmatickou bloádou lymfatických cév či pankreatikopleurální píštělí při disrupci pankreatického vývodu či pseudocysty. Fluidothorax je zpravidla levostranný (68 %), méně často bilaterální (22 %) či jen pravostranný (10 %). Je charakterizován vysokým obsahem amylázy (až 30× vyšší koncentrace), bílkovin (> 30 g/l) a poměrem LDH (> 0,6 sérové hladiny). Léčba je zpravidla konzervativní – shodná s léčbou AP. Symptomatický fluidothorax však může vyžadovat thorakocentézu, v extrémním případě i nutnost endotracheální intubace. Při odeznění intraabdominální příčiny dochází také k regresi pleurálního výpotku. Levostranný pleurální výpotek je navíc známkou špatné prognózy [35,36]. Pokud je výpotek způsoben disrupcí pankreatického vývodu, je indikována léčba endoskopická se zavedením pankreatického stentu překlenujícího místo ruptury pankreatického vývodu.

b) Atelektáza

Je způsobena snížením množství plicního surfaktantu v důsledku produkce prozánětlivých cytokinů. $TNF\alpha$ a IL-1 mají synergní negativní inotropní efekt na kontraktilitu bránice [37].

4.2.4.3 BUDOUCNOST LÉČBY ARDS U AP

Preventivní zásah do rovnováhy mezi pro- a protizánětlivými faktory může u těžké AP v budoucnu vést ke snížení výskytu ARDS. Aplikace rekombinantního humánního aktivovaného proteinu C byla v 1 studii spojena se snížením mortality o 50 % [48,49]. Blokáda tkáňového faktoru VIIa v experimentální těžké AP vedla ke snížení ALI/ARDS, pokud byla podána v časně fázi onemocnění [50]. V největší prospektivní studii u těžké AP s použitím blokátoru destičky aktivujícího faktoru (PAF) – lexipafantu – došlo k rozvoji selhání alespoň jednoho orgánového systému u 58 % pacientů v placebové skupině a u 57 % pacientů ve skupině léčené lexipafantem. Mírně snížen byl pouze výskyt sepse a pseudocyst. Antagonismus aktivity PAF tedy sám o sobě nebyl dostačující ke snížení výskytu SIRS či ke snížení mortality u těžké AP [51]. Potenciálními dalšími terapeutickými možnostmi jsou – blokáda MCP-1, blokáda signálních cest (např. blokáda TLR4) a také blokáda heparansulfátu, který u experimentální AP agravoval systémovou zánětlivou odpověď a působil jako promotor progresu lokální do systémové zánětlivé odpovědi [52,53].

4.2.5 Shrnutí

Diagnóza AP je založena na přítomnosti 2 ze 3 klíčových bodů:

1. intenzivní bolest horní poloviny břicha
2. sérové hladiny amylázy a/nebo lipázy \geq trojnásobek normy
3. potvrzující zobrazující vyšetření

Etiologicky se až v 80 % podílí na vzniku AP cholelitiáza a alkohol.

Lehká a středně těžká AP (75–85 % všech případů) má minimální mortalitu.

Těžká AP (charakterizovaná perzistujícím orgánovým selháním > 48 h) vzniká u 15–25 % pacientů s AP a mortalita dosahuje 10–24 %.

Pro odhad průběhu onemocnění nehraje žádnou roli výše hodnot amylázy a/nebo lipázy

Z běžných laboratorních parametrů se dá tíže AP a její průběh odhadnout pomocí hodnot CRP (> 150 g/l = často těžká AP), vstupní normální hodnota hematokritu a kreatininu (HAPS skóre) vylučuje následný těžký průběh AP s pozitivní prediktivní hodnotou 98 %, dalším v praxi použitelným je tzv. BISAP skóre.

Nejvíce validovaným klinickým skórovacím systémem je APACHE-II, v běžné klinické praxi však není používán.

Při stanovení tíže onemocnění pomocí zobrazovacích metod má nejlepší výpovědní hodnotu kontrastní CT vyšetření ve správném časovém odstupu (6–7 dní) od vzniku AP se stanovením CTSI dle Balthazara.

Nejlepší prevencí orgánových komplikací (a tedy i ARDS) je intenzivní a dostatečně rychlá (během prvních 12–24 hodin) volumová resuscitace (např. 5–10 ml/kg/h).

Krystaloidy jsou v rámci tekutinové resuscitace v současné době považovány za výhodnější než koloidy, z krystaloidů pak při použití roztoku Ringerova laktátu došlo ke snížení vzniku SIRS až o 80 %.

Účinná léčba bolesti u AP patří mezi základní a neopominutelné faktory terapie AP.

V současné době nelze doporučit profylaktické podávání širokospektrých ATB v úvodních fázích onemocnění AP, rovněž u těžké AP není indikováno profylaktické podávání probiotik.

Enterální výživa u těžké AP je bezpečnější a o mnoho levnější než parenterální výživa. Její podání cestou nazogastrické sondy je považováno za pravděpodobně rovnocenné podání cestou nazoenterální sondy.

Hypoxemie se vyskytuje u 50–60 % pacientů s AP.

Hlavní příčinou hypoxemie je ventilačně-perfuzní nepoměr (V/Q) rezultující do pravolevého intrapulmonálního zkratu.

Pozdní diagnostika hypoxemie a hypovolemie u AP může být precipitujícím faktorem MODS.

Levostranný pleurální výpotek je nejen markerem AP, ale také nezávislým faktorem špatné prognózy.

Atelektáza je sekundárním následkem deficitu plicního surfaktantu. Klinický význam atelektázy je zpravidla nevýznamný.

Nejzávažnější plicní komplikací AP je ARDS s mortalitou dosahující 50 %.

Diagnostická kritéria ARDS u AP jsou shodná s obecnými diagnostickými kritérii ARDS.

Patofyziologie ARDS je komplexní a podílí se na ní řada cytokinů a enzymů.

Léčba AP/ARDS v budoucnu by mohla být založena na látkách blokujících proinflatorní a/nebo protrombofilní cytokiny a kaskády.

Literatura

- Mayerle J, Hlouschek V, Lerch MM. Current management of acute pancreatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:473–83
- Lankisch PG, Assmus C, Maisonneuve P, et al. Epidemiology of pancreatic diseases in Lüneburg county. *Pancreatology*. 2001;2:469–77.
- Banks PA, et al. Epidemiology, natural history, and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56:S226–30.
- Ge QG, Zhu X, Yao GQ et al. Epidemiological investigation on acute respiratory distress syndrome occurring in intensive care unit in Beijing from 1998 to 2003. *ZWJY*2007;19:201–204.
- Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC. Genetic testing for hereditary pancreatitis: guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001;1:405–15.
- Balthazar EJ, Freeny PC, vanSonnenberg E. Imaging and intervention in acute pancreatitis. *Radiology* 1994;193:297–306
- Gardner TB, Vege SS, Chari ST et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatology* 2009;9:770–6
- Wu BU, Conwell DL, Singh VK et al. Early hemoconcentration is associated with pancreatic necrosis only among transferred patients. *Pancreas*;39:572–6
- Wu BU, Johannes RS, Sun X et al. Early changes in blood urea nitrogen predict mortality in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;137:129–35
- Brown A, Baillargeon JD, Hughes MD, Banks PA. Can fluid resuscitation prevent pancreatic necrosis in severe acute pancreatitis? *Pancreatology* 2002;2:104–7
- Mao EQ, Tang YQ, Fei J, et al. Fluid therapy for severe acute pancreatitis in acute response stage. *Chin Med J (Eng)*2009;122:169–73
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125–39
- Thompson DR. Narcotic analgesic effects on the sphincter of Oddi: a review of the data and therapeutic implications in treating pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1266–72
- Bernhardt A, Kortgen A, Niesel H, Goertz A. Using epidural anesthesia in patients with acute pancreatitis – prospective study of 121 patients. *Anaesthesiol Reanim* 2002;27:16–22
- Dellinger EP, Tellado JM, Soto NE et al. Early antibiotic treatment for severe acute necrotizing pancreatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Surg* 2007;245:674–83.
- Isemann R, Runzi M, Kron M, et al. Prophylactic antibiotic treatment in patients with predicted severe acute pancreatitis: a placebo-controlled, double-blind trial. *Gastroenterology* 2004;126:997–1004.
- Farkas G, Marton J, Mandi Y, et al. Progress in the management and treatment of infected pancreatic necrosis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1998;228:31–7.
- Besselink MG, van Santvoort HC, Buskens E, et al. Probiotic prophylaxis in predicted severe acute pancreatitis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008;371:651–9.
- Petrov MS, Van Santvoort HC, Besselink MG et al. Enteral nutrition and the risk of mortality and infectious complications in patients with severe acute pancreatitis: a meta-analysis of randomised trials. *Arch Surg* 2008;143(11):1111–1117.
- Eatock FC, Brombacher GD, Steven A., Imrie CW, et al. Nasogastric feeding in severe acute pancreatitis may be practical and safe. *Int J Pancreatol* 2000;28:23–9.
- Kumar A, Singh N, Prakash S, et al. Early enteral nutrition in severe acute pancreatitis: a prospective randomized controlled trial comparing nasojejunal and nasogastric routes. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:431–4.
- Lecleire S, Antonietti M, Ben-Soussan E, et al. Nasojejunale feeding in patients with severe acute pancreatitis: comparison of endoscopic and self-migration tube placement. *Pancreas* 2007;35:376–8.
- Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:710–717.
- Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome: 1983–1993. *JAMA* 1995;273:306–309.
- Anderson R, Andrén-Sandberg A. Fatal acute pancreatitis. Characteristics of patients never reaching hospital. *Pancreatology* 2003;3:64–66.
- Shields CJ, Winter DC, Redmond HP. Lung injury in acute pancreatitis: mechanisms, prevention, and therapy. *Curr Opin Crit Care* 2002;8:158–163.
- Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med* 1990;11:563–619.
- Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12:7087–7096.
- Bhatia M., Mochhala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol* 2004;202:145–146.
- Punee P, Mochhala S, Bhatia M. Chemokines in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005;288:L3–15.
- Juvonen PO, Alhava EM, Takala JA. Gut permeability in patients with acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1314–18.
- Fanouf MY, Phillips AJ, Windsor JA. Mesenteric lymph: the bridge to future management of critical illness. *JOP* 2007;8:374–399.
- Ranson JH, Rifkind KM, Roses DF et al. Objective early identification of severe acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1974;61:443–451.
- Murphy D, Pack AL, Imrie CW. The mechanism of arterial hypoxia occurring in acute pancreatitis. *Q J Med* 1980;49:151–163.
- Basran GS, Ramasubramanian R, Verma R. Intrathoracic complications of acute pancreatitis. *Br J Dis Chest* 1987;81:326–331.
- Heller SJ, Noordhoek E, Tenner SM et al. Pleural effusion as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreas* 1997;15:222–225.
- Wilcox P, Osborne S, Bressler B. Monocyte inflammatory mediators impair in vitro hamster diaphragm contractility. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:462–466.
- McNaughton PD, Evan TW. Management of adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1992;339:469–472.
- Talukdar R, Vege SS. Classification of the severity of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011;106:1169–70.
- Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813–820.
- Frey C, Zhou H, Harvey DJ et al. Co-morbidity is a strong predictor of early death and multi-organ system failure among patients with acute pancreatitis. *J Gastrointest Surg* 2007;11:733–742.
- Martinez J, Johnson CD, Sanchez-Paya J et al. Obesity is a definitive risk factor for severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatology* 2006;6:206–209.
- Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K et al. The harmless acute pancreatitis score: a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:702–705.
- Folsch UR, Nitsche R, Ludtke R et al. Early ERCP and papillotomy compared with conservative treatment for acute biliary pancreatitis. The German Study Group on Acute Biliary Pancreatitis. *N Engl J Med* 1997;336:237–242.
- Choudhary A, Bechtold ML, Arif M et al. Pancreatic stents for prophylaxis against post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis and systematic review. *Gastrointest Endosc* 2011;73:275–282
- Elmunzer BJ, Scheiman JM, Lehman GA et al. A randomized trial of rectal indomethacin to prevent post-ERCP pancreatitis. *N Engl J Med* 2012;366:1414–22.

Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984–991.

Zhou MT, Cheng-Sui Ch, Bi-Cheng CH et al. Acute lung injury and ARDS in acute pancreatitis: mechanisms and potential intervention. *World J Gastroenterol* 2007;16:2094–99.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre F et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699–709.

Andersson E, Axelsson J, Pedersen LC et al. Treatment with anti-factor VIIa in acute pancreatitis in rats: blocking both coagulation and inflammation? *Scand J Gastroenterol* 2007;42:765–770.

Johnsson CD, Kingsnorth AN, Imrie CW et al. Double blind, randomised, placebo controlled study of a platelet activating factor antagonist, lexipafant, in the treatment and prevention of organ failure in predicted severe acute pancreatitis. *Gut* 2001;48:509–513.

Browne GW, Pitchumoni CS. Pathophysiology of pulmonary complications of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(44):7087–96.

Liu H, Li Y, Wang L et al. Aggravation of acute pancreatitis by heparan sulfate in mice. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:626–632.

Wu BU, Banks PA. Clinical management of patients with acute pancreatitis. *Gastroenterol* 2013;144:1272–1281.

Singh VK, Wu BU, Bollen TL et al. A prospective evaluation of the bedside index for severity of acute pancreatitis score in assessing mortality and intermediate markers of severity in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:966–971.

Pozn.: také zde je pod termínem „mortalita“ myšlena v české literatuře (přesněji) citovaná „letalita“.

4.3 POPÁLENINOVÉ TRAUMA A ARDS

4.3.1 Závažnost popáleninového traumatu

Závažnost popálení je určena faktory přímo souvisejícími s úrazem, jako je rozsah, lokalizace a hloubka popálení, ale též ostatními okolnostmi ovlivňujícími outcome pacienta, jako jsou věk, závažná onemocnění v předchorobí, přidružené úrazy a okolnosti, za kterých k úrazu došlo.

Popáleninové trauma bývá na podkladě výše uvedených faktorů klasifikováno jako lehké, těžké a kritické.

4.3.1.1 ROZSAH POPÁLENÍ

U dospělých a velkých dětí se rozsah popálení orientačně posuzuje podle tzv. pravidla devíti (**obr. 1**). Tělesný povrch je rozdělen na oblasti, které představují 9 % nebo násobek devíti. Povrch hlavy s krkem stejně jako povrch jedné horní končetiny představuje 9 % celkového povrchu těla, povrch přední plochy stejně jako zadní plochy trupu nebo jedné dolní končetiny představuje 18 %. Povrch genitálu je považován za 1 % tělesného povrchu (total body surface area – TBSA). Tímto pravidlem se nelze řídit při určování rozsahu popálení menších dětí, neboť v průběhu růstu se mění proporce těla. U novorozence představuje povrch hlavy 19 %, naopak menší je povrch dolních končetin. K určení rozsahu popálení u dětí používáme Lundův-Browderův diagram, který vztahuje proporcionalitu dětského těla k věku (**tab. 1**).

Při menším rozsahu postižení lze použít i tzv. palmární pravidlo, podle kterého plocha ruky postiženého se sevřenými prsty představuje 1 % povrchu tělního a platí pro dospělé i dětské pacienty (**obr. 1**). Rozsah popálení hraje důležitou roli při rozvoji popáleninového šoku, je hlavním prediktorem časné prognózy.

Tabulka 1 Lundův-Browderův diagram (barevnost dle vstupu)

	Věk v letech					
	1	1-4	5-9	10-14	15-18	Dospělí
Popálená část	% TBSA					
Hlava	19	17	13	11	9	7
Krk	2	2	2	2	2	2
Trup ventrálně	13	13	13	13	13	13
Trup dorzálně	13	13	13	13	13	13
Hýždě	5	5	5	5	5	5
Genitál	1	1	1	1	1	1
Obě paže	8	8	8	8	8	8
Obě	6	6	6	6	6	6

předloktí						
Obě ruce	5	5	5	5	5	5
Obě stehna	11	13	16	17	18	19
Oba bérce	10	10	11	12	13	14
Obě nohy	7	7	7	7	7	7

4.3.1.2 HLOUBKA POPÁLENÍ

Podle hloubky popálení rozlišujeme 3 stupně, přičemž 2. stupeň dělíme dále na povrchní (IIa) a hluboký (IIb stupeň) (obr. 2):

Popálení I. stupně je značně bolestivé, projevuje se erytémem, dochází k dilataci kapilár v dermis, epidermis je makroskopicky neporušená. Popálení I. stupně se hojí spontánně během několika dnů bez následků.

Popálení II. stupně je charakterizováno výskytem puchýřů. Jedná se o poškození epidermis a části dermis. Povrchnější poškození typu IIa je charakteristické reverzibilním poškozením epidermis, hojí se spontánně, obvykle do 10–14 dnů, následkem bývá změna pigmentace a koloritu kůže a s časovým odstupem může být zcela bez následků. U hlubšího popálení stupně IIb dochází k epitelizaci ze zbytků vlasových folikulů a mazových žlázek. U tohoto typu popálení dochází k zasažení hlubokých vrstev dermis, hojení bývá zdlouhavé, obvykle 21 dnů. Poměrně častým následkem tohoto typu poranění je vznik hypertrofických jizev, a proto zejména v případech protražovaného hojení je výhodnější přistoupit k chirurgickému řešení.

Popálení III. stupně odpovídá nekróze. Jedná se o ztrátu kůže v celé tloušťce. U tohoto typu popálení není možnost spontánního zhojení, jediná možnost léčby je léčba chirurgická, spočívající v excizi (nekrektomii) a dermoepidermální autotransplantaci.

Některé novější zdroje dělí popáleniny podle hloubky pouze na povrchní a hluboké. Rozdíl mezi těmito 2 kategoriemi je především ve způsobu léčby a následcích. Povrchní popáleniny se hojí spontánně s vcelku uspokojivými kosmetickými výsledky. U hlubokých popálenin je mnohdy nutná chirurgická léčba a trvalými následky bývají jizvy méně uspokojivé. Mezi povrchní popáleniny se řadí popáleniny I. a IIa. stupně, mezi hluboké všechny ostatní.

Hloubka popálení závisí nejen na teplotě noxy, která popálení způsobila, ale též na době expozice. Hloubka popálení se vyvíjí v čase a je ovlivněna řadou místních i celkových faktorů, jako je vysychání rány, infekce místní i celková, otok či poruchy cirkulace. Hloubka popálení je důležitým prediktorem pozdní prognózy.

4.3.1.3 DALŠÍ FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ZÁVAŽNOST POPÁLENÍ

Věk pacienta

Rozsáhlé popáleninové trauma ohrožuje zraněného rozvojem popáleninového šoku. Rozsah popálení podmiňující zahájení intenzivní protišokové terapie souvisí velmi úzce s věkem pacienta. U malých dětí do 2 let a u pacientů nad 70 let je šokovým rozsahem již popálení postihující 5 % TBSA, u dětí do 10 let popálení postihující 10 % povrchu tělního, pro děti 15leté 15 % povrchu těla a u zdravých dospělých popálení v rozsahu 20 % TBSA.

Lokalizace popálení

Mezi popáleniny závažné svou lokalizací řadíme popáleniny obličeje a krku, rukou, nohou, genitálu a perinea. Popálení dýchacích cest je úrazem kritickým.

Okolnosti úrazu

Mezi specifické okolnosti úrazu patří výbuch v uzavřeném prostoru pro nebezpečí inhalačního traumatu a intoxikace zplodinami hoření, tonutí v horké kapalině, při kterém je prodloužena doba expozice teplu proti běžnému polití horkou tekutinou a navíc strachem z utonutí dochází k vystupňování stresové reakce. Kritickou okolností úrazu je také elektrotrauma s potenciálním srdečním poškozením.

Přidružené úrazy a anamnéza

V neposlední řadě je závažnost termického úrazu modifikována přidruženými úrazy a anamnestickými faktory [1].

4.3.2 Inhalační trauma

Inhalační trauma představuje zhruba jednu třetinu všech těžkých popálenin, ale mortalita těchto stavů je přibližně dvojnásobná než u popálení kůže [2,3]. Kupodivu izolované inhalační trauma nemá příliš vysokou mortalitu [4]. Nejzávažnější z hlediska prognózy je kombinace rozsáhlého popálení a inhalačního traumatu. Mezi inhalační traumata řadíme tři typy úrazů:

popálení horních cest dýchacích způsobené suchým horkým plynem

poškození dolních cest dýchacích inhalací produktů hoření nebo horkou párou celkové intoxikace, nejčastěji oxidem uhelnatým a kyanidy

Diagnóza inhalačního traumatu se stanovuje obvykle na podkladě okolností úrazu, jako je hoření či výbuch v uzavřené místnosti, a na podkladě klinických známek postiženého, ke kterým řadíme chrapot, bolestivé polykání, vykašlávání sputa s příměsí sazí, může se vyskytnout stridor. Pro rozvoj ARDS je přítomnost popálení dolních cest dýchacích rizikovým faktorem.

4.3.2.1 PATOFYZIOLOGIE INHALAČNÍHO TRAUMATU

Při popálení dolních cest dýchacích dochází k poškození tracheobronchiální sliznice, které vede k chemotaxi neutrofilů a uvolnění zánětlivých mediátorů do plicního parenchymu, zejména $TNF\alpha$, IL-6, IL-8 [5]. Zánětlivá okluze terminálních bronchiolů a nekróza sliznice zvyšují citlivost dýchacích cest a plicního parenchymu k infekci. Vzniklá pneumonitida se podílí na nárůstu mortality.

Nastávají změny v plicní mikrocirkulaci, zvyšuje se lymfatický průtok, extravaskulární plicní voda se zvětšuje. Tento nárůst je úměrný trvání expozice kouři. Plicnicový tlak a plicnicová vaskulární rezistence narůstá mezi 4 a 12 hodinami po traumatu. Zároveň v prvních 24 hodinách dochází k nárůstu mikrovaskulární rezistence. Rezistence narůstá na obou stranách mikrocirkulace, ovšem k vyššímu nárůstu dochází na venulární straně plicního oběhu. Změny v mikrocirkulaci jsou významným faktorem pro tvorbu edému, avšak změny vaskulární permeability se v prvních 24 hodinách od úrazu jeví jako nejpodstatnější. V tomto období dochází ke změnám náplně lymfatických cév. V následujících 24 hodinách dochází k návratu k původním hodnotám. Postižení plicního parenchymu souvisí s depozicí neutrofilů v plicní mikrocirkulaci. Narůstá podíl extravaskulární plicní vody, dochází k peroxidaci lipidů a histologickým změnám. V plicích se zhoršuje hypoxická vazokonstrikce, klesá PaO_2/FiO_2 .

Současně dochází k progresi plicního edému, rozvoji pneumonie a ARDS. U inhalačního traumatu dochází ke zvýšené expresi indukibilní syntetázy oxidu dusného (iNOS) a hladin NO. Postižení plicních alveolů vede k bezprostřední dysfunkci surfaktantu. Z časového hlediska můžeme stav po inhalačním traumatu rozdělit na fázi časnou resuscitační neboli fázi akutní plicní insuficience, která představuje prvních 36 hodin od inzultu, dále fázi postresuscitační, tj. fázi plicního edému, která se objevuje v období mezi 36 a 96 hodinami po úrazu, a období infekční s rozvojem bronchopneumonie. Toto období nastává 3.–10. poúrazový den. U pacientů s popálením dolních cest dýchacích se bronchopneumonie rozvíjí až v 50 % [16, 34]. Vlivem toxinů obsažených v kouři dochází sekundárně k poklesu srdeční kontraktility. Pokles srdeční kontraktility se může uplatňovat na resuscitačním selhání při léčbě popálených pacientů se současným inhalačním traumatem.

4.3.2.2 DIAGNOSTIKA POPÁLENÍ DOLNÍCH CEST DÝCHACÍCH

Popálení dolních cest dýchacích se ověřuje bronchoskopicky, existují bronchoskopická kritéria ke klasifikaci stupně popálení při vstupní bronchoskopii (tab. 2) [6]. Bronchoalveolární laváž ukazuje vysokou incidenci bakteriální kontaminace, typicky G+ koky [7].

Stupeň	popálení	kritéria
Stupeň 0	bez poškození	fyzilogický nález
Stupeň I	mírné poškození	menší nebo skvrnité oblasti erytému stopy sazí
Stupeň II	středně těžké poškození	střední stupeň erytému uhlíkové usazeniny bronchorea
Stupeň III	těžké poškození	závažné zánětlivé změny s fragilitou sliznice hojně uhlíkaté usazeniny bronchorea bronchiální obstrukce
Stupeň IV	masivní poškození	odlučování sliznice nekrózy obliterace lumina

4.3.2.3 LÉČBA INHALAČNÍHO TRAUMATU

Léčba inhalačního traumatu se v podstatě neliší od standardní podpůrné a záchranné terapie.

Farmakologická terapie

Farmakologická terapie popálení dolních cest dýchacích je založena na inhalačním podávání β_2 agonistů, heparinu a N-acetylcysteinu [8]. β_2 mimetika mají bronchodilatační a částečně protizánětlivý efekt, zlepšují mukociliární funkci, redukují kapilární leak, snižují množství uvolňovaného histaminu a inhibují fosfolipázu A2. Existuje celá řada experimentálních studií potvrzujících příznivý efekt β_2 mimetik, ovšem velká klinická studie chybí [12].

Kombinace nefrakcionovaného heparinu a N-acetylcysteinu inhalačně potencuje jejich vzájemný efekt v mukolytické funkci. K terapii inhalačního traumatu existuje studie provedená na dětských pacientech s rozsáhlým popálením a inhalačním traumatem, která prokazuje signifikantní pokles incidence reintubace pro progresivní respirační selhání, nižší incidenci atelektáz a pokles mortality u skupiny, u níž byl podáván inhalačně heparin a N-acetylcystein [13]. Na podkladě této studie je u inhalačního traumatu doporučováno podání 5000 IU heparinu a 3 ml 20% N-acetylcysteinu inhalačně každé 4 hodiny po dobu 7 dnů [8].

Profylaktické podávání antibiotik u pacientů s inhalačním traumatem je dnes velmi kontroverzní. Obecně se použití antibiotik v profylaktickém podávání nedoporučuje. Jednoznačně se doporučuje cílené podávání antibiotik jako výsledek mikrobiologické surveillance dolních cest dýchacích. U pacientů s inhalačním traumatem může pouze včasná a agresivní terapie tracheobronchitidy odvrátit rozvoj pneumonie se všemi jejími důsledky [9,10].

Použití kortikosteroidů je u popálení dolních cest dýchacích vymezeno pro terapii neinfekčních pozdních komplikací [11].

Dále se uplatňují preparáty příznivě ovlivňující oxidační stres a eliminaci volných kyslíkových radikálů (vitamin E, deferoxamin).

4.3.2.4 UMĚLÁ PLICNÍ VENTILACE U INHALAČNÍHO TRAUMATU

Základním terapeutickým opatřením při inhalačním traumatu je UPV, zejména volba vhodného ventilačního režimu. Univerzální doporučení stran vhodného ventilačního režimu neexistují. Základem se jeví dodržování strategie protektivní ventilace, která snižuje riziko vzniku VILI [14]. U konvenčních režimů je vhodnější užití režimů tlakově řízených. Z moderních režimů se uplatňuje HFPV, která snižuje dechovou práci, zlepšuje oxygenaci, vede ke zlepšení očisty tracheobronchiální sliznice od obturujících odlišek predisponujících ke vzniku plicní infekce, čímž snižuje incidenci pneumonie [15]. K užití HFPV se váže několik studií. Prospektivní klinická analýza prokázala zlepšení výměny plynů a snížení špičkových tlaků [18]. Podle retrospektivní studie na 330 pacientech s inhalačním traumatem vedla ke snížení mortality [19]. Tyto studie ovšem srovnávaly HFPV s vysokoobjemovými ventilačními strategiemi.

Jsou náznaky, že použití HFOV by mohlo vést ke snížení mortality a incidence pneumonie u pacientů s inhalačním traumatem [57, 58].

APRV se v současné době jeví jako nejbezpečnější režim v prevenci VILI u pacientů s inhalačním traumatem [16].

Vliv pronační polohy na mortalitu pacientů s popálením dýchacích cest se neprojevil, došlo u nich pouze ke zlepšení oxygenace [17].

4.3.3 Popáleninový šok

Popáleninový šok je unikátní kombinací distribučního a hypovolemického šoku [24], manifestující se deplecí intravaskulárního objemu, poklesem tlaku v zaklínění, vzrůstem systémové vaskulární rezistence a snížením srdečního výdeje [25].

4.3.3.1 PATOFYZIOLOGIE POPÁLENINOVÉHO ŠOKU

Snížení srdečního výdeje je výsledkem kombinace snížení plasmatického objemu, zvýšení dotížení (afterload) a snížení srdeční kontraktility. Studie prokazují, že pokles srdeční kontraktility je způsoben cirkulujícími mediátory jako $\text{TNF}\alpha$ [26], pravděpodobně se však podílí i změny Ca^{2+} na buněčné úrovni [27].

Bezprostředně po úrazu kapilární stěna ztrácí svoji integritu a dochází ke ztrátě proteinů do intersticia [28]. Ztráta proteinů způsobí pokles intravaskulárního koloidně osmotického tlaku, čímž umožní únik tekutiny z vaskulárního řečiště [29]. Dochází k přechodnému poklesu intersticiálního tlaku způsobenému uvolněním osmoticky aktivních částic, které nasávají tekutinu z plasmatického prostoru. Vzrůstá únik tekutin do intersticia, v důsledku náhlého poklesu intersticiálního tlaku v kombinaci s nárůstem kapilární permeability pro proteiny následuje nerovnováha mezi hydrostatickým a onkotickým tlakem, která napomáhá úniku tekutiny do intersticia [30]. Výsledkem je dramatický odliv tekutin, elektrolytů a proteinů do intersticia s rovnovážným stavem intravaskulárního a intersticiálního prostoru [28]. Cirkulující plasmatický objem klesá, dochází k hemokoncentraci, rozvíjí se masivní edém, diuréza klesá a zhoršují se kardiovaskulární funkce [31].

U rozsáhlých popálení se objevuje generalizovaný edém i v nepopálených tkáních. Bylo prokázáno, že u postižení nad 50 % TBSA se v prvních 24 hodinách od úrazu přesune přibližně 50 % náhradních roztoků z řečiště do nepopálených tkání. Změny volumu se týkají všech kompartmentů, narůstá objem intersticiálního i intracelulárního prostoru na úkor plasmatického prostoru.

V buňkách dochází ke generalizovanému poklesu potenciálu membrán, který je následkem přestupu extracelulárního natria spolu s vodou do intracelulárního prostoru. Rozvíjí se intracelulární edém. Tento proces probíhá na podkladě poklesu ATPázy na buněčné membráně v důsledku hypovolemie a z toho vznikající tkáňové ischemie. Jiným faktorem ovlivňujícím transmembránové potenciály mohou být i volné mastné kyseliny, které jsou vyplavovány při úrazu i po něm. ATPáza a membránové potenciály regenerují přibližně za 24–36 hodin po úrazu, kdy se intracelulární prostor zmenšuje. Současně s tím se zvyšuje objem extracelulární tekutiny obklopující buňky, a to až na dvojnásobné hodnoty v porovnání se stavem před úrazem.

Generalizovaný edém způsobuje tkáňovou hypoxii a zvyšuje tlak ve tkáních. Vzniklá hypovolemie může být korigována masivní tekutinovou resuscitací, která však vede k progresi edému [32].

4.3.3.2 TEKUTINOVÁ RESUSCITACE POPÁLENINOVÉHO ŠOKU

Základem léčby rozsáhlého popáleninového traumatu je adekvátní tekutinová náhrada. Existuje celá řada formulí používaných k výpočtu množství podaných náhradních roztoků. Nejčastěji používanou je Parklandská formule [33], která umožňuje výpočet potřeby tekutin pro prvních 24 hodin od úrazu, kdy celkové množství náhradních roztoků se vypočte jako 4 násobek hmotnosti pacienta a procenta popálení. Polovina celkového množství se podá v prvních 8 hodinách.

Nejčastěji používaným resuscitačním roztokem je Ringerův laktát. Použití koloidů v resuscitaci popáleninového šoku se nejeví výhodnějším [59]. Existuje studie, která prokazuje pokles mortality u popálených pacientů, u nichž byl v resuscitační fázi podán albumin [60], ale rozdíl nebyl statisticky významný. Podání hypertonických roztoků pro resuscitaci popálených pacientů není rutinně používáno [61]. Čerstvá mražená plasma by u popáleninového traumatu neměla být používána jako volumoexpandér [62]. Její podání by mělo být vyhrazeno pro pacienty se současným krvácením nebo koagulopatií [63].

4.3.4 ARDS u popálených pacientů

ARDS je jednou z hlavních závažných komplikací popáleninového traumatu.

4.3.4.1 EPIDEMIOLOGIE ARDS U POPÁLENINOVÉHO TRAUMATU

ARDS se obvykle rozvíjí 7 dnů po traumatu. Podle výsledků u popálených pacientů pacienti s inhalačním traumatem mají 73% incidenci respiračního selhání a 20% incidenci ARDS, zatímco u pacientů bez inhalačního traumatu je incidence respiračního selhání 5 % a ARDS 2 % [34]. ARDS se zřídka vyvíjí u pacientů s přítomným pouze inhalačním traumatem bez povrchového postižení [35].

Analýza ARDS u rozsáhlé popálených byla provedena na 476 pacientech s rozsahem popálení nad 30 % TBSA. ARDS se vyvinul v 16,4 % mezi 5. a 11. dnem. Hlavními predisponujícími faktory byla sepse, opožděná tekutinová resuscitace a přítomnost inhalačního traumatu. Mortalita byla 21,8 %, z toho ARDS byl příčinou úmrtí ve 3,8 %, sepse v 9 % stejně jako MODS [36].

4.3.4.2 PATOFYZIOLOGIE VZNIKU ARDS VE VZTAHU K POPÁLENINÁM

U inhalačního traumatu nastává přímé poškození alveolů, což následně může vést k rozvoji primárního ARDS. Tvorba bronchiolárních zátek při popálení dolních cest dýchacích zhoršuje oxygenaci. Obstrukce části bronchiálního stromu vede k hyperinflaci nepostížených částí a zejména při použití objemově řízených ventilačních režimů dochází k nárůstu tlaků v dýchacích cestách. Výsledkem je barotrauma neobturovaných alveolů a další zhoršení oxygenace [39]. Nadměrné rozepnutí alveolů vede k sekreci proinflatorních chemokinů, zejména IL-8, který je hlavním chemotaktickým faktorem pro neutrofilů. IL-8 je odpovědný za plicní poškození při inhalačním traumatu [40]. Po popálení dýchacích cest se objevují v bronchiálním stromu zátky tvořené z fibrinu, neutrofilů a buněčného detritu, jejich následkem vznikají atelektázy. Fibrinolytická aktivita BAL u ARDS je snížena. Fibrin zhoršuje funkci surfaktantu [41], navíc fibrin a fibrinogen poskytují prostor pro adhezi proinflatorních buněk odpovědných za tkáňové postižení [42].

Při rozsáhlém popálení s rozvojem popáleninového šoku vzniká nebezpečí rozvoje sekundárního ARDS. Bylo dokázáno, že permeabilita kapilární stěny v plicním řečišti u pacientů bez popálení dýchacích cest dramaticky nevrůstá.

U kombinovaného popálení dochází k destrukci alveolokapilární membrány současně ze dvou stran:

v důsledku porušení plicní mikrocirkulace u popáleninového šoku

destrukcí alveolární výstelky chemickými noxami z inhalovaného kouře

V plicní tkáni narůstá IL-1 [37]. Dochází k translokaci bakteriálního endotoxinu střední stěnou do systémového oběhu, IL-1 a endotoxin aktivují NF- κ B, který indukuje syntézu iNOS. Výsledkem je nadprodukce NO a syntéza superoxidu O_2^- . NO hraje důležitou roli v patogenezi stavů, jež mohou být komplikovány rozvojem ARDS. Ve vysoké koncentraci se NO stává potenciálním proinflatorním a cytotoxickým faktorem reagujícím se superoxidem za vzniku ONOO⁻ (peroxynitridu), který může poškozovat alveolární kapilární membránu. Tvorba NO v plicích vede ke zrušení hypoxické vazokonstrikce [38], nastává vazodilatace neventilovaných či málo ventilovaných okrků plic, a výsledkem je vznik ventilačně/perfuzního nepoměru.

4.3.4.3 PREVENCE VZNIKU ARDS U POPÁLENÝCH PACIENTŮ

Navzdory dlouholetému vývoji léčby ARDS je většina pacientů dosud závislá na ventilační podpoře do doby, než dojde k reparaci alveolárního epitelu, úpravě kapilární permeability a zhojení plic. Základní strategií v prevenci rozvoje ARDS je dodržování pravidel protektivní ventilace [44].

Studie provedená u popálených dětí prokázala, že použití protektivní ventilace bylo spojeno se snížením incidence VILI a úmrtí spojených s respirací [45]. Podstatným pro výpočet dechového objemu u popálených pacientů je užití ideální váhy a ne váhy aktuální, která může být v důsledku masivní tekutinové resuscitace a rozvoje generalizovaného edému výrazně vyšší.

K dalším preventivním opatřením lze zařadit časnou a adekvátní tekutinovou resuscitaci, individualizovanou dle klinického stavu pacienta a diurézy, optimalizovanou na podkladě hemodynamického monitorování. Stran bilance tekutin a hemodynamického monitoringu existuje práce, která prokazuje zlepšení intenzivní terapie u těžce popálených pacientů s inhalačním traumatem při použití hemodynamického monitoringu. Pozitivní efekt byl prokázán i v rámci prevence rozvoje ARDS [23]. Restrikce tekutin jako prevence budoucí tvorby edému u popálených pacientů zlepšuje přežití [43]. V retrospektivní studii více než 2000 traumatologických pacientů byla zjištěna zvýšená incidence pozdního ARDS v souvislosti se zvýšeným volumem podaných tekutin a podaných transfuzí [21]. Neexistují ovšem data týkající se samostatně pacientů s izolovaným inhalačním traumatem.

Podstatná v prevenci rozvoje ARDS u těžce popálených pacientů a pacientů se současným inhalačním traumatem je důsledná toaleta dýchacích cest. Ke zlepšení toalety dýchacích cest u pacientů s inhalačním traumatem a pacientů s předpokládanou delší dobou UPV je doporučeno provést tracheostomii. Je-li tracheostomie indikována, její provedení by mělo být co nejčasnější. O výhodách provedení perkutánní dilatační tracheostomie oproti konvenční u popálených pacientů existuje studie, která prokazuje nižší incidenci infekce tracheostomie a pulmonální sepse ve prospěch méně invazivní metody [46]. Kontroverzní je provedení tracheostomie v popálené tkáni, které zvyšuje riziko infekce dýchacích cest.

Ačkoliv kriticky nemocní pacienti jsou predisponováni k nežádoucím důsledkům anemie, právě u nich se výrazně projevují nežádoucí účinky transfuzí. Jedná se především o infekce, imunosupresi a poruchy mikrocirkulace [47]. U rozsáhleji popálených pacientů dochází k masivnímu poklesu hemoglobinu zejména v souvislosti s opakovanými operačními výkony. Podání četných erytrocytárních přípravků těmto pacientům je nezbytné, je však třeba řídit se pravidly racionální hemoterapie a zejména minimalizovat krevní ztráty. Vhodná je suplementace železa po dobu hospitalizace. Pro popálené pacienty není jednoznačně stanovena hodnota univerzálního transfuzního triggeru, udávají se hodnoty mezi 60 a 80 g/l [64] a liší se mezi jednotlivými popáleninovými centry, ale též individuálně pro jednotlivé pacienty. Podstatnými faktory pro indikaci transfuze jsou mimo jiné věk, rozsah popálení, potřeba operačních zákroků, přítomnost ARDS, sepse a srdeční ischemie [65].

K preventivním opatřením ARDS řadíme i prevenci sepse, časnou detekci a cílenou léčbu infekčních komplikací a adekvátní nutriční.

4.3.4.4 TERAPIE ROZVINUTÉHO ARDS U PACIENTŮ S POPÁLENINOVÝM TRAUMATEM

Ventilační terapie

Pro pacienty s ARDS je protektivní ventilace základem terapie. Neexistují však žádné prospektivní randomizované studie zaměřené výhradně na popálené pacienty.

Z nekonvenčních způsobů UPV se u popálených pacientů s ARDS jeví slibným APRV, ale ani u tohoto režimu randomizované prospektivní studie neexistují. Obdobně ani snížení rizika barotraumatů redukcí dechového objemu nebylo u popálených pacientů a pacientů s inhalačním traumatem prokázáno. V každém případě použití UPV s nízkými dechovými objemy je u pacientů s ARDS standardem. Existuje několik studií zaměřených na použití APRV u pacientů s ARDS, existují i zprávy věnující se problematice popálených pacientů [66].

Z dalších metod se může uplatnit HFPV, která taktéž vede ke snížení plicních tlaků a zabránění nadměrné alveolární distenze. HFOV je popisována jako rescue terapie v těžkých případech ARDS, a to i u popálených pacientů [67].

O použití ECMO u popálených pacientů s ARDS a pacientů s inhalačním traumatem byly publikovány zprávy z několika center, tyto však mají charakter spíše neoficiálních kazuistik [54].

Využití pronační polohy u popálených pacientů má svá úskalí. Ačkoli se jedná o jednoduchou a levnou metodu vedoucí v časném průběhu ARDS ke zlepšení oxygenačního indexu [55], pro popálené pacienty neexistují žádné klinické studie. Existuje relativní kontraindikace použití pronační polohy u pacientů s popálením a výrazným otokem hlavy a krku pro extrémní nebezpečí extubace a následného velmi obtížného zajištění dýchacích cest.

Inhalace NO může být použita u popálených pacientů s těžkým ARDS, u kterých selhala konvenční ventilační podpora. Použití u těchto pacientů je bezpečné [6], avšak řada studií k průkazu pozitivního efektu NO zatím selhala.

Podpůrná a rescue ventilační terapie ARDS u popálených pacientů odpovídá léčbě jiných kriticky nemocných chirurgických pacientů.

Farmakologická terapie

Použití kortikosteroidů v léčbě popálených je potenciálně problematické negativním působením KST na hojení ran. Existují však informace, že časně, nízce až středně dávkované KST u pacientů s těžkým ARDS, trvajícím 14–21 dní, mohou snižovat morbiditu i mortalitu bez nárůstu nežádoucích účinků [57]. Na zvířecím modelu bylo prokázáno, že na rozdíl od hydrokortisonu a dexamethasonu methylprednisolon významně snižuje hojení ran a nezhoršuje [58]. U pacientů s těžkým ARDS by methylprednisolon měl být podáván ke snížení morbidity a mortality.

4.3.5 Diskuze

4.3.5.1 KONTROVERZE TEKUTINOVÉ RESUSCITACE U PACIENTŮ S INHALAČNÍM TRAUMATEM

Tekutinová resuscitace u pacientů s inhalačním traumatem je stále debatována. Při současném popálení dýchacích cest se navyšuje potřeba tekutin proti popáleným pacientům bez popálení dýchacích cest [20], u kombinovaného popálení se navyšuje potřeba náhradních roztoků proti Parklandské formuli v průměru o 44 % [68]. Protože tyto stavy inklinují již primárně ke vzniku plicního edému, může být podání obrovského množství krystaloidů rizikové, je nezbytná individualizace terapie dle klinického stavu pacienta. Mezi nejčastěji zmiňované parametry patří hodinová diuréza [69] a tradiční vitální funkce jako akce srdeční a střední arteriální tlak [70]. U kombinovaného popálení se jeví výhodnou individualizaci terapie dle monitorování hemodynamických parametrů. Větší výtečnost má užití dynamických parametrů proti statickým [22].

4.3.5.2 SEKUNDÁRNÍ INFEKCE U POPÁLENINOVÉHO TRAUMATU

U pacientů s rozsáhlým popálením je rozvoj infekce hlavním potenciálním problémem. Po mnoho let přijatí popálení pacienti dostávali profylaktickou antibiotickou terapii proti G+ infekcím, což vedlo k rozšíření G mikroorganismů a zejména kvasinkových infekcí. Současné studie prokázaly, že profylaktické podání antibiotik u popálených pacientů by mělo být kontraindikované [71]. Samozřejmě léčba infekce na podkladě klinického stavu a bakteriologického nálezu je nezbytná. Nejčastějším místem infekce je popálená plocha. Prevencí a současně léčbou je správné ošetřování rány, používání lokálních antimikrobiálních prostředků [72] a časná chirurgická léčba.

Pneumonie zvyšuje mortalitu popálených pacientů o 40 % a u kombinovaného popálení vede rozvoj pneumonie k 60% nárůstu mortality. Přítomnost inhalačního traumatu je predisponujícím faktorem pro rozvoj pneumonie [73]. V případě inhalačního traumatu se doporučuje cílené podávání antibiotik dle mikrobiologických výsledků (viz léčba inhalačního traumatu).

4.3.5.3 RACIONÁLNÍ HEMOTERAPIE, REDUKCE POTŘEBY TRANSFUZÍ U POPÁLENÝCH PACIENTŮ

V současné době již neplatí tradiční indikace transfuze při poklesu hemoglobinu pod 100 g/l a poklesu hematokritu pod 30 %. Pro dospělé popálené pacienty existují data doporučující restriktivní přístup k podávání krevních transfuzí. Z tohoto úhlu pohledu je u popálených pacientů nezbytné minimalizovat krevní ztráty a nutnost podání transfuzí. Snížení výskytu anemie a potřeby transfuzí podáním erythropoetinu rozsáhle popáleným pacientům prospektivní studie nepotvrdila [51]. Podle multicentrické studie provedené na pacientech ICU TRICC (Transfusion Requirements in Critical Care) byl zjištěn významný rozdíl ve snížení nemocniční mortality, srdečních komplikací a orgánové dysfunkce ve prospěch restriktivní skupiny, u níž byl stanoven cíl hemoglobinu 70–80 g/l. Pro popálené pacienty existuje 6 měsíční studie prováděná na 14 pacientech přijatých na Popáleninové centrum, kteří byli transfundováni při poklesu hemoglobinu pod 60 g/l. Tito pacienti byli retrospektivně srovnáváni s nonrestriktivní skupinou 38 pacientů, u kterých se hodnoty hemoglobinu pohybovaly v rozmezí 95–100 g/l. Nebyl zjištěn rozdíl v délce hospitalizace [48]. Ačkoliv studie má značné limity zejména svým retrospektivním charakterem a inadekvátním počtem pacientů, je prvním krokem k restriktivní transfuzní politice u popálených pacientů. Ke zjištění aktuální transfuzní praxe u popálených s rozsahem 20 % nebo větším [49] byla po dobu 1 roku sbírána data z 21 různých popáleninových pracovišť. Transfuze byly aplikovány při poklesu Hb na $93,5 \pm 8$ g/l. Mortalita souvisela s počtem transfundovaných jednotek, každá transfuzní jednotka zvýšila riziko infekce o 11 %. V retrospektivní studii prováděné na 227 rozsáhle popálených dětech byla prokázána zvýšená incidence sepse a mortality u pacientů, kteří obdrželi více než 20 transfuzních jednotek [50].

4.3.6 Shrnutí

závažnost popáleninového traumatu je dána celou řadou faktorů, zejména rozsahem, hloubkou popálení a přítomností inhalačního traumatu

pacienti s rozsáhlým popálením jsou rizikovou skupinou pro rozvoj ARDS, zejména je-li současně přítomno inhalační trauma
specifická prevence pro rozvoj ARDS u popálených neexistuje, základem se jeví včasná a adekvátní tekutinová resuscitace optimalizovaná dle hemodynamických parametrů, zachování zásad účelné hemoterapie a v případě použití UPV dodržení konceptu protektivní ventilace

základem terapie ARDS u popálených pacientů je protektivní ventilace

pro pacienty s popálením a výrazným otokem hlavy a krku existuje relativní kontraindikace použití pronační polohy pro extrémní nebezpečí extubace a následného velmi obtížného zajištění dýchacích cest

podpůrná a rescue terapie ARDS u popálených pacientů odpovídá léčbě jiných kriticky nemocných chirurgických pacientů podání kortikosteroidů u popálených pacientů je poměrně diskutabilní, pro pacienty s těžkým ARDS se jeví vhodné podání methylprednisolonu

Literatura

- Königová R a spol. Komplexní léčba popálenin. Grada Publishing, 1999, 39–45
- Rue LW 3rd, Cioffi WG, Mason AD, et al. Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surg* 2001;128:772
- Muller MJ, Pegg SP, Rule MR. Determinants of death following burn injury. *Br J Surg* 2001;88:583,
- Hantson P, Butera R, Clemessy JL, et al. Early complications and value of initial clinical and paraclinical observations in victims of smoke inhalation without burns. *Chest* 1997;111:671
- Drost AC, Bursleson DG, Cioffi WG Jr, Mason AD Jr, Pruit BA Jr. Plasma cytokines after thermal injury and their relations to infection. *Ann Surg* 1993;8: 74–8
- Endorf FW, Gamelli RL. Inhalation injury, pulmonary perturbation and fluid resuscitation. *J Burn Care Res* 2007;28:80
- Mosier MJ, Gamelli RL, Halzer MM. Microbial contamination in burn patients undergoing urgent intubation as part of their early airway management. *J Burn Care Res* 2008;29:304
- Toon MH, Mybauer MO, Greenwood JE, Mybauer DM, Fraser JF. Management of acute smoke inhalation Injury. *Crit Care and Resusc* 2010;12:53–61
- Desai MH, Rutan RL, Herndon DN. Managing smoke inhalation. *Intens Postgrad Med* 1989;86:69–76
- Sheridan RL. Airway management and respiratory care the burn patient. *Ant Anesthesiol Clin* 38, 2000;3:129–145
- Valová M, Königová R, Brož L, Vajtr D. Early and late complications of inhalation injury. *Annals of Burns and Fire Disasters* 17, 2004;1: 16–20
- Herndon D. *Total Burn Care*. Saunders, 2nd ed. 2004. p. 248–61.
- Desai HM, Mlcak R, Richardson J et al. Reduction in mortality in pediatric patients with inhalation injury with aerolized heparin/N-acetyl-cystine therapy. *J Burn Care Rehabil* 1998;19:210–12
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with low tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342:1301–8
- Murakami K, Traber DL. Pathophysiological basis of smoke inhalation injury. *News Physiol Sci* 2003;18:125–9
- Lipový B, Řihová H, Kaloudová Y, Jonášek M, Suchánek I, Gregorová N, Brychta P. Inhaláční trauma – historie, současnost a budoucnost. *Otorinolaryng a Foniatri* 60,2011;1:51–57
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Effect of prone position on survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568–73
- Carman B, Cahill T, Warden G, McCall J. A prospective, randomized comparison of the volume diffusive respirator vs conventional ventilation for ventilation of burned children. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:444–8
- Rue LW, Cioffi WG, Mason AD, et al. Improved survival of burned patients with inhalation injury. *Arch Surg* 1993;128: 772–8
- Traber DL, Herndon DN, Enkhabaatar P, et al. The pathophysiology of inhalation injury. In: Herndon DN, ed. *Total Burn Care*. 3rd ed. London: Saunders, 2007;248–61
- Plurad D, Martin M, Green D, et al. The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma* 2007;63: 1–7
- Maybauer DM, Traber DL, Radermacher P, et al. Treatment strategies for acute smoke inhalation injury. *Anaesthesist* 2006;55:980–2, 984–8
- Tarassenki M, Petrachkov S, Samarev A. Importance of non-invasive monitoring for prevention of ARDS in patients with severe inhalation injury. 2008, European Respiratory Society
- Ipaktchi K, Arbabi S. Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006;34:239–44
- Csontos C, Foldi V, Fischer T, et al. Factors affecting fluid recruitment on the first day after severe burn trauma. *ANZ J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:795–804
- Mass DL, White J, Horton J. IL-1 β and IL-6 act synergistically with TNF- α to alter cardiac contractile function after burn trauma. *Shock* 2002;18:360–66
- Lee MA, Ytani A, Sambol JT, et al. Role of gut-lymph factors in the induction of burn induced and trauma-shock-induced acute heart failure. *Int J Clin Exp Med* 2008;29:56–63
- Warden GD. Burn shock resuscitation. *World J Surg* 1992; 16:16–23
- Arns KS. Trends in burn resuscitation: Shifting the focus from fluids to adequate endpoint monitoring, edema control, and adjuvant therapies. *Crit Care Nurs Clin N Am* 2004;16:75–98
- Demling RH. The burn edema process. Current concepts. *J Burn Care Rehabil* 2005;26:207–227
- Mitra B, Fitzgerald M, Cameron P, et al. Fluid resuscitation in major burns. *ANZ J Surg* 2006; 76:35–38
- Ahrns KS, Harkins DR: Initial resuscitation after burn injury: Therapies, strategies, and controversies. *AACN Clin Issue* 1999; 10:46–60
- Holm C, Mayr M, Tegeler J, et al. A clinical randomized study on the effects of invasive monitoring on burn shock resuscitation. *Burns* 2004;30:798–807
- Darling GE, Keresteci MA, Ibanez D, et al. Pulmonary complications in inhalation injuries with associated cutaneous burn. *J Trauma* 1996;40:83
- Tasaki O, Goodwin CW, Saitoh D, et al. Effect of burns on inhalation injury. *J Trauma* 1997;43:603
- Soejima K, Traber LD, Schmalstieg FC., et al. Role of nitric oxide in vascular permeability after combined burns and smoke inhalation injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:745–752
- Traber DL, Traber LD, Sakurai H. Pulmonary vascular changes seen with acute lung injury role of the bronchial circulation. *Jpn Burn Inj* 2000; 24:233–246
- Marshall BE, Hanson CW, Frasch F, Marshall C. Role of hypoxic pulmonary vasoconstriction in pulmonary gas exchange and blood flow distribution. *Intensive Care Med* 1994;20:379–389
- Dreyfuss D, Martin-Lefevre L, Saumon G. Hyperinflation-induced lung injury during alveolar flooding in rats: effect of perfluorocarbon instillation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1752–1757
- Enkhabaatar P, Traber DL. Pathophysiology of acute lung injury in combined burn and smoke inhalation injury *Clin Sci* 2004;107:137–143
- Seeger W, Stohr G, Wolf HR, Neuhofer H. Alteration of surfactant function due to protein leakage: special interaction with fibrin monomer. *J Appl Physiol*, 1985;58:326–338
- Belangan GJ. The pulmonary physician in critical care: The pathogenesis of ALI/ARDS. *Thorax* 2002;57:540–546
- Rosenberg AL, Dechert RE, Park PK, et al. NIH NHLBI ARDS Network Review of large clinical series: association of cumulative fluid balance of outcome in acute lung injury: a retrospective review of the ARDSnet tidal volume study cohort. *J Intensive Care Med* 2009;24:35
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–54
- Sheridan RL, Macmurek RM, McEttrick MM, et al. Permissive hypercapnia as a ventilatory strategy in burned children: effect on barotrauma, pneumonia, and mortality. *J Trauma* 1995;39: 854
- Gravvanis AI, Tsoutsos DA, Ionomou TG, et al. Percutaneous versus conventional tracheostomy in burned patients with inhalation injury. *World J Surg* 2005;29:1571
- Alvarez G, Hebert PC, Szick S. Debate: transfusing to normal hemoglobin levels will not improve outcome. *Crit Care* 2001;5(2):56–63
- Sittig KM, Deich EA. Blood transfusion: for the thermally injured or for doctor? *J Trauma* 1994;36(3): 369–72
- Palmieri TL, Caruso DM, Foster KN, et al. Impact of blood transfusion on outcome after major burn injury: a multicenter study. *Crit Care Med* 2006;34:1602–7
- Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, et al. Blood transfusion are associated with increased risk for development of sepsis in severely burned pediatric patients. *Crit Care Med* 2007;35:579–83
- Still JM Jr, Belcher K, Law EJ, et al. A double-blinded prospective evaluation of recombinant human erythropoietin in acutely burned patients. *J Trauma* 1995;38:233
- Repe P, Van Bos R, Van Loey K, et al. High frequency percussive ventilation in burn patients: hemodynamic and gas Exchange. *Burns* 2003;29:603

- Cartotto R, Ellis S, Gomez M, et al. High frequency oscillatory ventilation in burn patients with acute respiratory distress syndrome. *Burns* 2004;30:453–63
- Patton ML, Simone MR, Kraut JD, et al. Successful utilization of ECMO to treat an adult burn patient with ARDS. *Burns* 1998;24: 566
- Protti A, Chiumello D, Cressoni M, et al. Relationship between gas exchange response to prone position and lung recruitability during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2009;35:1011
- Sheriden RL, Zapol WM, Ritz RH, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in acutely burned children with profound respiratory failure. *Surgery* 1999;126:856
- Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute respiratory distress syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2009;37: 1594
- Dostal GH, Gamelli RL. The differential effect of corticosteroids on wound disruption strength in mice. *Arch Surg* 1990;125: 636
- Forod L, Fodor A, Ramon Y, et al: Controversies in fluid resuscitation for burn management: Literature review and our experience. *injury, Int J Care Injured* 2006;37: 374–76
- Cochran A, Morris SE, Edelman LS, et al: Burn patient characteristics and outcomes following resuscitation with albumin. *Burns* 2007;33: 25–30
- Ipakhtchi K, Arbabi S: Advances in burn critical care. *Crit Care Med* 2006;34: 239–44
- Berger MM, Bernath MA, Chiléro RL: Resuscitation, anaesthesia and analgesia of the burned patient. *Curr Opin Anaesthesiol* 2001; 14: 431–35
- Pham TN, Cancio LC, Gibran NS: American Burn Association Practice Guidelines Burn Shock Resuscitation: *J Burn Care Res* 2008;29: 257–66
- Curinga G, Jain A, Feldman M, Prosciak M, Philips B, Milner S. Red blood cell transfusion following burn. *Burns* 2011; 37: 742–52
- Palmieri TL, Greenhalgh DG, Blood transfusion in burns: what do we do? *J Burn Care Rehabil* 2004; 25: 71–5
- Putensen C, Zech S, Wrigge H, et al. Long-term effects of spontaneous breathing during ventilation support in patients with acute lung injury. *Am J Res Crit Care Med* 2001; 164: 43–9
- Cartotto R, Ellis S, Gomez M, et al. High frequency oscillatory ventilation in burn patients with acute respiratory distress syndrome. *Burns* 2004;30: 453–63
- Navar PD, Saffle JR, Warden GD. Effect of inhalation injury on fluid resuscitation requirements after thermal injury. *Am J Surg* 1985; 150: 716–2066
- Greenhalgh DG. Burn resuscitation. *J Burn Care Res* 2007;28: 555–65
- Ahrns KS, Harkins DR: Initial resuscitation after burn injury: Therapies, strategies, and controversies. *AACN Clin Issue* 1999; 10:46–6032
- Durtschi MB, Orgain C, Counts GW, et al. A prospective study of prophylactic penicilin in acutely burned hospitalized patients. *J Trauma* 1982; 22:11
- Rose JK, Herndon DN: Advances in the treatment of burn patients. *Burns* 1997; 23 (Suppl 1): S19–S26
- Mlcak RP, Suman OE, Herndon DN. Respiratory management of inhalation injury. *Burns* 2007;33(1):2–13.

4.4 PNEUMONIE A ARDS

Michal Holub, Jan Máca

Úvod

Pneumonie představuje v celosvětovém měřítku jedno z nejčastějších infekčních onemocnění, které je spojeno s vysokou morbiditou i mortalitou. Podle údajů Světové zdravotnické organizace ročně zemřou na pneumonii na celém světě 3 až 4 miliony lidí, přičemž nejvyšší riziko úmrtí mají malé děti a senioři. Celkově je pak pneumonie třetí nejčastější příčinou smrti a je na prvním místě v příčinách úmrtí na infekční choroby [1]. Průměrná smrtnost pneumonie se pohybuje kolem 8 %, významně nižší je u ambulantních pacientů (< 3 %), a naopak vyšší než průměrnou smrtnost má pneumonie u hospitalizovaných nemocných, kterých zemře přibližně 5–12 % [2, 3]. Podstatně vyšší smrtnost je zaznamenána u nemocných s pneumonií, kteří jsou na umělé plicní ventilaci (přibližně 25 %), a až 50% smrtnost mají pacienti s pneumonií, kteří vyžadují podávání katecholaminů [3], a také pacienti s různými formami závažné imunokompromitace.

Definice a dělení

Jedna z prvních definicí pocházející z roku 1901, jejímž autorem je William Osler, charakterizovala pneumonii jako infekci alveolů s nahromaděním zánětlivých buněk a sekretů, což způsobuje poruchu výměny plynů [4]. V současnosti je pneumonie definována jako akutní zánět v oblasti respiračních bronchiolů, alveolárních struktur a plicního intersticia. Zásadní odlišnosti panují v případě diagnostických kritérií pneumonie. Zatímco v USA je nejdůležitější detekce nového infiltrátu na skiagramu hrudníku a klinické nálezy včetně poslechového nálezu chrůpků, horečky či vykašlávání sputa se berou jen za pomocné, v Evropě se právě klinické příznaky považují za nejdůležitější [5]. Za pravděpodobný případ pneumonie v našich podmínkách lze tedy považovat nález čerstvého infiltrátu na skiagramu hrudníku, který provází nejméně dva příznaky infekce respiračního traktu, jimiž jsou nejčastěji kašel, dušnost, bolest na hrudníku, horečka a charakteristický poslechový nález.

Orientační dělení

Pneumonie lze podle místa svého vzniku (což do jisté míry předurčuje spektrum mikrobiálních původců, a tím i závažnost a prognózu onemocnění) v zásadě rozdělit na čtyři skupiny:

- komunitní pneumonie (KP, community acquired pneumonia – CAP)
- nozokomiální pneumonie (hospital acquired pneumonia – HAP, ventilator associated pneumonia – VAP)
- pneumonie imunokompromitovaných pacientů (pneumonia in immunocompromised host – PIH)
- pneumonie v ústavech sociální péče (social house pneumonia – SHP)

Vzhledem ke stoupající průměrné délce života a s tím spojenému zvyšování výskytu chronických onemocnění se diskutuje i o čtvrté skupině pneumonií, které postihují osoby vyššího věku a chronicky nemocné mající častý kontakt s nemocničním prostředím (health-care associated pneumonia – HCAP). Jde o velmi heterogenní skupinu pacientů, což dobře dokumentuje studie u hemodialyzovaných nemocných. Tato ukázala na nízké riziko těžkého průběhu pneumonie u pacientů zařazených v pravidelném hemodialyzačním programu, kteří neměli žádný další rizikový faktor HCAP. Naopak dlouhodobý pobyt hemodialyzovaných pacientů v domech s pečovatelskou službou znamenal významně zvýšené riziko těžkého průběhu pneumonie [6].

Další text bude věnován prvním třem typům pneumonií (4.4.1. CAP, 4.4.2. HAP a 4.4.3. PIIH). Bude popsána jejich klinická charakteristika, terapie a také jejich vztah k ARDS. Pneumonie jsou nejčastějším inzultem vedoucím ke vzniku a rozvoji tzv. přímé formy ARDS (synonymum: direktní, pulmonální, primární).

Literatura

- Lopez AD, Murray CC. The global burden of disease, 1990–2020. *Nat Med* 1998;4(11):1241–3.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Introduction to Table V. Premature deaths, monthly mortality, and monthly physician contacts – United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1997;46(24):556–61.
- Fernandez JF, Sibila O, Restrepo MI. Predicting ICU admission in community-acquired pneumonia: clinical scores and biomarkers. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012;5(4):445–58.
- Osler W: *The Principles and Practice of Medicine*, edn 4. New York: Appelton; 1901:108.
- Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections – full version. *Clin Microbiol Infect* 2011;17 Suppl 6:E1–59.
- Taylor SP, Taylor BT. Health care-associated pneumonia in haemodialysis patients: clinical outcomes in patients treated with narrow versus broad spectrum antibiotic therapy. *Respirology* 2013;18(2):364–8.

4.4.1 Komunitní pneumonie a ARDS

Michal Holub

4.4.1.1 EPIDEMIOLOGIE

Výskyt KP není v České republice přesně sledován a je pouze monitorován výskyt akutních respiračních infekcí. Je odhadováno, že se u nás ročně vyskytne 100 000 až 150 000 případů pneumonií, které vedou ke 20 000 hospitalizací. Mortalita pneumonie se v našich podmínkách předpokládá v rozmezí 20–30 zemřelých na 100 000 obyvatel [7]. Přesnější incidenci KP u nás lze odhadovat podle situace v sousedních zemích, kdy například ve studii provedené v Německu byla zjištěna incidence KP vedoucí k hospitalizaci mezi 275–296 případy na 100 000 obyvatel za rok. K zajímavým výsledkům této observační studie patřilo, že riziko úmrtí sledovaných nemocných úzce korelovalo s tíží KP a také to, že pouze necelých 16 % hospitalizovaných pacientů bylo ventilováno [8].

4.4.1.2 ETIOLOGIE KP A JEJÍ VZTAH K ARDS

Etiologická diagnóza je stanovena maximálně u 50 % pacientů s KP [9]. Předpokládá se, že celosvětově je na prvním místě mezi původci KP *Streptococcus pneumoniae*, následovaný *Haemophilus influenzae* a *Mycoplasma pneumoniae*. *Legionella pneumophila*, což je obávaný patogen způsobující velmi těžké KP komplikované často multiorganovým selháním, je detekována poměrně vzácně. Častými původci KP nejsou ani viry, které podle různých odhadů způsobují pouze 1 až 10 % případů KP. V zimních měsících je nejčastější příčinou virových KP virus chřipky, který je odpovědný až za 70 % případů.

Bakterie

Nejčastějším původcem bakteriální KP je pneumokok (*S. pneumoniae*). U této bakterie se v posledních letech velmi intenzivně sleduje citlivost k antibiotikům, která je u nás stále velmi dobrá. Vzhledem k významu časné a správné antibiotické terapie pro prognózu pneumokokové pneumonie je důležité sledování rezistence *S. pneumoniae* k beta-laktamovým antibiotikům. Jako hranice pro účinnou terapii penicilinem byla stanovena hodnota minimální inhibiční koncentrace (MIC) < 2 mg/l [10]. Asociace pneumokokové pneumonie s rozvojem ARDS byla poprvé popsána v roce 1983 u skupiny 10 nemocných s touto diagnózou [11]. Je zajímavé, že pacienti s ARDS byli mladí (medián věku byl 33 let) a často měli leukopenii. Ve studii Torrese et al., ve které bylo sledováno 92 imunokompetentních pacientů s respiračním selháním při KP, jejímž nejčastějším původcem byl pneumokok, se ARDS vyskytl u 25 % nemocných [12]. Relativně vzácnou příčinou těžké bakteriální KP imunokompetentních pacientů je *Staphylococcus aureus*. Stafylokoková infekce často nasedá na poškozený epitel dolních dýchacích cest po virové infekci a bývá vyvolána methicilin-rezistentním *S. aureus* (MRSA). Pokud *S. aureus* současně produkuje tzv. Pantonův-Valentinův leukocidin, může způsobit nekrotizující pneumonii a ARDS, které mají až 75% smrtelnost. Další extracelulární bakterie, jako je *H. influenzae* nebo *Klebsiella pneumoniae* jsou u zdravých dospělých v komunitním prostředí velmi vzácnou příčinou těžké KP komplikované rozvojem ARDS.

Další důležitá skupina bakteriálních původců KP je označována jako atypické mikroorganismy, přičemž hlavními zástupci jsou mykoplasmata, legionely a chlamydie. V novějších studiích, jejichž výsledky byly převážně založeny na využití metod detekce bakteriální DNA pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) nebo případně na průkazu bakteriálních antigenů, byl zjištěn výskyt mykoplastů u 6,8 %, legionel u 3,4 % a chlamydií jen u 0,9 % případů KP [13–15]. V již zmiňované studii Torrese et al. byla na druhém místě mezi původci těžké KP zjištěna *L. pneumophila*, o níž je známo, že závažné průběhy infekce způsobuje především u imunokompromitovaných pacientů. V dostupné literatuře jsou popsány jednotlivé případy legionelové pneumonie komplikované rozvojem ARDS, jako je například kazuistika pacienta s revmatoidní artritidou léčenou nesteroidními antirevmatiky [16] Těžké pneumonie vyvolané *M. pneumoniae* jsou vzácné a jen zřídka vedou k rozvoji ARDS [17].

V našich podmínkách raritní příčinou těžké pneumonie i ARDS je *Mycobacterium tuberculosis*, které způsobuje pneumonie označované jako specifické [18].

Viry

Mezi nejdůležitější viry, schopné vyvolat těžkou KP imunokompetentních pacientů komplikovanou ARDS, patří virus chřipky, respirační syncytiální virus (RSV), lidský metapneumovirus (hMPV), některé koronaviry a hantaviry Nového světa [19]. Ve vztahu k rozvoji ARDS se jako nejvýznamnější v současné době jeví virus pandemické chřipky A označovaný pH1N1, ale těžkou chřipkovou pneumonií komplikovanou respiračním selháním mohou vyvolat i běžné sezonní chřipkové viry H3N2, H1N1 a virus chřipky B. Přestože je infekce RSV asociována především s KP u dětských pacientů, i v dospělém věku je popisována jako častá příčina virových pneumonií s incidencí mezi 2–15 % KP. V minulosti byla značná pozornost věnována koronaviru označovanému SARS-CoV a viru ptačí chřipky A H5N1. Vyhodnocení pandemie SARS, která proběhla v letech 2002 a 2003, ukázalo na vysokou agresivitu SARS-CoV ve vztahu k plicní tkáni, což se odráží v téměř 25% výskytu akutního respiračního selhání a 9,6% smrtelnosti této infekce [20, 21]. V současné době vzbuzují velké obavy dva nedávno objevené respirační viry, které způsobují těžkou KP. Jde o koronavirus označovaný MERS-CoV, který byl poprvé detekován v červnu 2012 v Saúdské Arábii a virus chřipky A H7N9, který byl zjištěn v březnu 2013 v Číně. Ze sledování nemocných s KP vyvolanou MERS-CoV je patrný její těžký průběh, vysoký výskyt multiorganového selhání včetně ARDS a renální insuficience a celkově vysoká smrtelnost této infekce přesahující 50 %. Zdá se však, že infekce vyvolaná MERS-CoV přednostně postihuje starší, imunosuprimované a polymorbidní osoby [22]. Je vhodné zmínit, že chřipková pneumonie může být komplikována sekundární bakteriální infekcí (nejčastěji pneumokokovou), a i to, že těžké virové pneumonie mohou být vyvolány dvěma viry současně. Duální virové infekce plic jsou významně těžší než infekce vyvolané jedním respiračním virem a je známo, že jsou často provázeny respiračním selháním i vyšší smrtelností. Hypotetickou možností je importování tzv. hantavirového plicního syndromu (HPS), který se sporadicky vyskytuje v Severní a Jižní Americe [23]. Tato infekce má vysokou smrtelnost pohybující se přibližně mezi 25 až 40 %. Příznaky HPS jsou v počátku podobné chřipce. Po 5 dnech trvání onemocnění však často dochází k dramatickému zhoršení stavu pacienta, rozvoji difuzního nekardiálního plicního edému, případně k hypotenzi a šoku.

Plísně

V našich podmínkách je nutné v rámci diferenciální diagnostiky KP imunokompetentních pacientů zvažovat i některé plísně. V literatuře jsou totiž popsány ojedinělé případy invazivní plicní aspergilózy s fatálním průběhem u imunokompetentních mladých osob [24]. Pro komplexnost této kapitoly je potřeba zmínit i možnost importu invazivních plísní z velmi suchých oblastí, jako je například jih USA. V těchto oblastech se vyskytují invazivní plísně *Blastomyces dermatitidis* a *Histoplasma capsulatum*, které mohou vzácně způsobit těžkou KP komplikovanou ARDS i u imunokompetentních nemocných [25, 26].

4.4.1.3 DIAGNOSTIKA

Na prvním místě diagnostických postupů je pečlivé klinické vyšetření, které je zaměřeno na celkový stav pacienta, vitální funkce (především na dechovou frekvenci, vědomí, krevní tlak a saturaci krve kyslíkem) a fyzikální nálezy na plicích. Nezastupitelnou roli v diagnostice KP má předozadní RTG snímek hrudníku, důležitá je i boční projekce (**obr. 1–7**). Je dobře známo, že RTG vyšetření plic není 100% senzitivní, a při negativním nálezu při současných klinických známkách pneumonie je proto doporučováno snímek za 24 až 48 hodin zopakovat. Další zobrazovací metodou, kterou lze využít, je počítačová tomografie s vysokým rozlišením (HRCT).

V rychlé diagnostice KP se běžně využívá vyšetření nespecifických ukazatelů zánětu, jako jsou krevní obraz a diferenciální krevní obraz, C reaktivní protein (CRP) a prokalcitonin (PCT). Pro bakteriální etiologii KP svědčí leukocytóza, neutrofilie, lymfopenie, elevace CRP a PCT.

Bakteriální KP může provázet také neutropenie či vysoká leukocytóza, které však spíše než pro etiologii svědčí pro nepříznivou prognózu [27]. Ve studii slovinských autorů byla zjištěna velmi dobrá senzitivita zvýšených sérových hladin PCT ve vztahu k predikci KP vyvolané pneumokoky. Naopak nízká sérová hladina PCT v této studii svědčila pro KP vyvolanou atypickými patogeny [28]. Za vylučující bakteriální etiologii infekce dolních dýchacích cest se většinou považuje sérová hladina PCT < 0,5 ng/ml [29]. Vysoká sérová hladina PCT také může zpřesnit odhad těžkého průběhu KP [3]. Naopak příznivou prognózu KP naznačuje nižší sérová hladina CRP (< 100 mg/l).

U virových KP jsou při nekomplikovaném průběhu sérové hladiny CRP a PCT nízké, v krevním obraze bývá lymfocytóza. Při těžké virové KP komplikované ARDS však může být přítomno významné zvýšení sérové koncentrace CRP a PCT i bez přítomnosti bakteriální superinfekce, což bylo popsáno u některých případech pandemické chřipky pH1N1 [30, 31]. Ačkoliv jsou virové pneumonie většinou doprovázeny neutropenií a lymfocytózou, pneumonie vyvolaná virem chřipky pH1N1 nebo SARS-CoV je často provázena lymfopenií [31, 32]. Z dalších běžně dostupných nespecifických ukazatelů zánětu stojí za zmínku vysoká hladina D dimerů (> 2000 ng/ml), která úzce koreluje se zvýšenou smrtelností KP [3].

Mikrobiologické vyšetření u případů KP zahrnuje kultivaci sputa, broncho-alveolární tekutiny, aspirátu, hrudního výpotku a případně hemokulturu. Problém s hodnocením výsledku kultivace sputa spočívá v jeho časté kontaminaci bakteriální flórou z horních dýchacích cest. Hemokultivační vyšetření u pacientů s KP má nízkou senzitivitu, která se pohybuje mezi 10 až 20 %. Z dalších přímých diagnostických metod má význam detekce antigenu *L. pneumophila* v moči, která má téměř 90% senzitivitu.

Touto metodou je detekován antigen *L. pneumophila* sérotyp 1, jenž je odpovědný za 90 % případů legionelové pneumonie. Antigen lze v klinických vzorcích detekovat i v případě viru chřipky A i B a RSV.

V diagnostice KP lze také využít PCR, případně PCR v reálném čase (-RT-PCR), která může pomoci detekovat etiologické agens ve stěrech ze zadní stěny nazofaryngu, ve sputu, bronchoalveolární tekutině, aspirátu, hrudním výpotku a případně i v krvi. RT-PCR je senzitivní a specifická diagnostická metoda a lze ji využít pro detekci DNA bakterií i RNA respiračních virů. Zajímavou novinkou je stanovení počtu kopií bakteriální DNA, což lze využít k odhadu prognózy KP. Dosud provedené studie nasvědčují tomu, že vysoká hladina DNA *S. pneumoniae* ($\geq 10^3$ kopií/ml) v krvi úzce koreluje s nepříznivou prognózou pneumokokové pneumonie, rozvojem šoku a nutností umělé plicní ventilace [3, 27].

Metody nepřímé diagnostiky, které většinou spočívají v průkazu protilátek, lze využít u legionelové, mykoplasmové, chlamydiové, chřipkové i další virové pneumonie. Tyto metody lze spolehlivě využít především k retrospektivnímu stanovení etiologické diagnózy KP, přičemž jako spolehlivý indikátor prodělané infekce se jeví čtyř- a vícenásobný vzestup titru specifických protilátek ve třídě IgG ve vyšetření párových vzorků séra. Za spolehlivé sérologické metody využitelné ke stanovení etiologické diagnózy KP se považují komplement-fixační reakce a enzymoimunoeseje, jako je například metoda ELISA.

4.4.1.4 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA KP

V diferenciální diagnostice KP je potřeba zvažovat městnavé srdeční selhání, nádory plic, plicní infarkt, infiltráty způsobené neinfekční plicní chorobou nebo systémovými onemocněními, jako je například Wegenerova granulomatóza, kolagenózy a další.

4.4.1.5 STRATIFIKACE RIZIKA

Důležitou součástí základního klinického a laboratorního vyšetření nemocných s KP je stratifikace rizika, která napomáhá správnému rozhodnutí o přijetí pacienta k hospitalizaci či o jeho včasném umístění do intermediární nebo intenzivní péče. Rozhodnutí o místě péče je velmi důležité, neboť významně ovlivňuje další prognózu. Je známo, že přibližně 10 % pacientů přijatých do zdravotnického zařízení s KP vyžaduje intenzivní péči. Vyšší riziko komplikací i úmrtí na KP (a tedy i nutnost intenzivní péče) lze předpokládat u nemocných vyššího věku a v případě četných a závažných komorbidit. Roli hraje i místo pobytu nemocného před přijetím k hospitalizaci, neboť je prokázáno, že pacienti přicházející z domovů pro seniory mají významně vyšší riziko úmrtí na KP [33]. Z metaanalýzy publikované v roce 1996 vyplynulo 11 nepříznivých prognostických faktorů KP, které zahrnovaly: mužské pohlaví, pleurální bolest, hypotermii, hypotenzi, tachypnoe, diabetes, nádorová onemocnění, neurologické choroby, bakteriemií, leukopenií a přítomnost mnohočetných plicních infiltrátů [34]. Za další rizikové faktory těžkého průběhu KP lze považovat chronickou obstrukční plicní nemoc (COPD), alkoholismus, renální selhání, ischemickou chorobu srdeční, chronická onemocnění jater a předchozí léčbu antibiotiky [3].

Pro objektivizaci klinického rozhodování o úrovni poskytnuté péče byly vyvinuty prognostické skórovací systémy, jako jsou například skóre CURB-65, SMART-COP, 2007 ATS/IDSA score a další [3]. Nevýhodou těchto skórovacích systémů je nutnost provedení některých laboratorních vyšetření, což vyhodnocení rizik zpomaluje. Z tohoto důvodu je kladen důraz na jednoduché klinické skórovací systémy, které nevyžadují laboratorní odběry. Příkladem může být skórovací systém CRB-65 (**tab. 1 – chybí**), který se využívá především pro rozhodnutí o přijetí pacienta s KP k hospitalizaci [33]. Velmi důležitá je však také stratifikace rizika již hospitalizovaných nemocných, protože až 50 % pacientů s KP vyžadujících hospitalizaci na JIP je původně přijato na standardní oddělení. Pro posouzení nutnosti intenzivní péče lze například využít systém 2007 ATS/IDSA score (**tab. 2 – chybí**). Pro rozhodnutí o přesunu do intenzivní péče stačí přítomnost jednoho velkého kritéria, jako je přítomnost septického šoku nebo nutnost umělé plicní ventilace (stejný význam má i přítomnost tří malých kritérií). Podobně lze využít systému SMART-COP, který má poměrně velmi dobrou senzitivitu při vyhledávání nemocných se zvýšeným rizikem kardiálního nebo respiračního selhání (**tab. 3 – chybí**). Za hodnotu, která dobře označuje toto riziko, lze považovat 3 body.

Celkově lze konstatovat, že skórovací systémy jsou hodnoceny pozitivně při posuzování velkých souborů nemocných, ale mají významná omezení v konkrétních případech. Například použití skórovacího systému SMART-COP by mohlo vést k tomu, že až 15 % nemocných mladších 50 let by nebylo přesunuto do intenzivní péče, ačkoliv by vyžadovali umělou plicní ventilaci nebo oběhovou podporu katecholaminy. V současné době tedy není žádný ze skórovacích systémů KP jednoznačně upřednostňován, i když se zdá, že nejlepších výsledků lze dosáhnout při použití skórovacího systému 2007 ATS/IDSA score [3]. Na druhou stranu někteří autoři považují za vhodnější systém SMART-COP, protože je jednodušší než systém 2007 ATS/IDSA [35]. Je však jasné, že současné skórovací systémy KP nemohou nahradit pečlivé klinické zhodnocení stavu pacienta.

4.4.1.6 LÉČBA

Základem léčby KP je odpovídající antimikrobiální terapie, která je založena na nejpravděpodobnější etiologii infekce. V počátku se volí tzv. empirická terapie, jejímž podkladem je kvalifikovaný klinický odhad etiologie infekce, která je důležitá vedle zhodnocení specifických klinických a laboratorních nálezů. Významná je i znalost epidemiologické anamnézy pacienta, ve které jsou důležité tyto údaje:

místo předchozího pobytu nemocného (např. dům s pečovatelskou službou)

časté kontakty s nemocničním prostředím (HCAP)
cestování (např. do zemí s vysokým výskytem rezistence *S. pneumoniae* k penicilinu)
pobyt v klimatizovaných prostorách (*L. pneumophila*)
intravenózní abúzus drog (stafylokoková pneumonie)
kontakt s nemocným s akutní respirační infekcí (chřipka, RSV)

Obecně je nejlepší v případě podezření na bakteriální KP zvolit antibiotika s co nejužším spektrem účinku, zacílená na nejpravděpodobnějšího původce.

Při podezření na pneumokokovou pneumonii je vhodné preferovat intravenózní penicilin (benzylpenicilin) v dávce 2–3 mil. jednotek 4× denně. Alternativu (např. u alergiků) představují cefalosporiny 3. generace (ceftriaxon 4 g 2× denně i.v.). Hemofilovou pneumonii je možné léčit intravenózně podávanými cefalosporiny 2. generace (cefuroxim 2–3 g 2× denně). Těžká legionelová pneumonie se většinou léčí kombinací antibiotik, přičemž základem je intravenózní klarithromycin (0,5–1 g 2× denně), který je možné kombinovat s intravenózně podávaným ciprofloxacinem (400–600 mg 2× denně) nebo případně perorálně podávaným rifampicinem (600 mg 1× denně). Podezření na stafylokokovou etiologii KP nutí k podání protistafylokokových antibiotik (oxacilin 2–3 g 4× denně i.v.), pokud je jejím vyvolavatelem MRSA, je nutné podat vankomycin (1–2 g 2× denně i.v.).

Chřipku lze léčit perorálním oseltamivirem, který je možné u kriticky nemocných podávat v dávce 150–300 mg 1× denně [36]. Alternativu oseltamiviru představuje inhalační zanamivir nebo intravenózní peramivir [37]. Obecně platí, že tato virostatika zlepšují prognózu chřipky, trvání symptomů a vylučování viru, a to zvláště pokud jsou podána do 48 hodin od počátku potíží. Pro léčbu těžké pneumonie se používá ribavirin v aerosolové formě u malých dětí, který nelze u dospělých obecně doporučit, i když jsou zaznamenány případy úspěšného použití tohoto preparátu [38]. Pro léčbu metapneumovirové, koronavirové a hantavirové infekce plic nejsou schválena žádná virostatika.

V posledních letech přibývá důkazů, že pacienti s těžkou KP mají lepší prognózu v případě, že jsou léčeni kombinací antibiotik. Při porovnání terapeutického výsledku u pacientů léčených pro těžkou KP monoterapií oproti nemocným léčeným kombinací antibiotik byla mortalita pacientů na monoterapii až 6× vyšší [27]. Důvodů, které mohou vést k tomuto dramatickému rozdílu v prognóze, je celá řada. Ukazuje se, že až 1/3 pacientů s pneumokokovou pneumonií je současně infikována atypickými patogeny. Dalším vysvětlením může být protizáněťový efekt makrolidů, které jsou nejčastěji podávaným doplňkem léčby beta-laktamovými antibiotiky. Makrolidová antibiotika rovněž mohou redukovat produkci mikrobiálních faktorů virulence a mohou omezovat rychlý rozpad bakterií, který způsobuje současně podávané beta-laktamové antibiotikum. Je nutné zdůraznit, že dnešní úroveň poznání podporuje podávání makrolidů společně s beta-laktamovými antibiotiky především u pacientů s těžkým průběhem KP, kteří jsou v riziku rozvoje septického šoku, a rovněž pacientům vyžadujícím umělou plicní ventilaci [27].

V péči o pacienty s těžkým průběhem KP, případně komplikovaným rozvojem ARDS, má důležité místo profylaxe trombotických komplikací, dostatečná oxygenace, adekvátní rehydratace a kontrola glykemie. Zatím nerozhodnutou otázkou zůstává podávání kortikosteroidů, jejichž benefit byl zatím prokázán jen v malých souborech nemocných s KP.

4.4.1.7 KOMPLIKACE

Nejčastější časnou komplikací KP je akutní respirační insuficience, která může vést až k rozvoji ARDS. K dalším komplikacím KP patří abscesy, empyém, pyopneumothorax a atelektáza. Nejdůležitější systémovou komplikací KP je septický šok spojený s rozvojem multiorgánového selhání, jehož součástí může být i ARDS. Je však potřeba zdůraznit, že KP je komplikována celou řadou neinfekčních chorob, které jsou odpovědné až za 50 % všech komplikací. Jde především o akutní srdeční selhání, infarkt myokardu, tromboembolické příhody, aspiraci a dekompenzaci chronických metabolických chorob.

Pozdní komplikace KP jsou podceňovány, a to i přes jejich nespornou důležitost. Například ve studii Kaplana et al. bylo pozorováno, že roční úmrtnost pacientů po KP je až 2,5× vyšší než u stejně starých osob. Přesný důvod, který vede k vyšší úmrtnosti nemocných po KP, nebyl v uvedené studii zjištěn [39]. Silná korelace mezi akutní respirační infekcí a infarktem myokardu je však dobře známa. Možnou patofyziologickou příčinou této asociace může být vliv zánětu, který destabilizuje aterosklerotické pláty a vytváří prokoagulační stav. Zdá se tedy být velmi pravděpodobné, že těžká KP je odpovědná za progresi kardiovaskulárních chorob i v dlouhodobějším horizontu [27].

4.4.1.8 SHRNUTÍ

komunitní pneumonie (KP) je významnou příčinou morbidit a mortality a patří mezi nejčastější infekční nemoci nejčastějšími původci KP u nás jsou pneumokoky, hemofily, mykoplasmata a virus chřipky; vzácnějšími původci KP jsou legionely, stafylokoky, klebsiely, respirační syncytiální virus a lidský metapneumovirus komunitní pneumonie bývá komplikována ARDS, a to zvláště pokud je vyvolána pneumokoky (*S. pneumoniae*), legionelou, toxickým kmenem zlatého stafylokoků (produkuje Pantonův-Valentinův leukocidin) a virem chřipky základní diagnostická kritéria pneumonie zahrnují nález nového infiltrátu na skiagramu hrudníku, provázený současnou přítomností horečky, poslechového nálezu chrůpků, kašle, dušnosti a bolesti na hrudníku v rychlé laboratorní diagnostice pneumonie se využívají nespecifické ukazatele zánětu jako je počet leukocytů, jejich diferenciální rozpočet, procento tyčů a sérové koncentrace C-reaktivního proteinu a prokalcitoninu

etiologická diagnostika bakteriální KP je založena na detekci bakterií v hemokultuře, případně na detekci jejich DNA v biologických vzorcích (sputum, aspirát, výpotek nebo krev); spolehlivá je i detekce legionelového antigenu v moči

etiologická diagnostika virové pneumonie spočívá v detekci virové nukleové kyseliny v biologických vzorcích (sputum, aspirát, bronchoalveolární tekutina, výpotek nebo vzácně krev); možná je detekce antigenů virů – chřipky, RSV, adenovirů (nazofaryngeální stěr, sputum, bronchoalveolární tekutina nebo aspirát)

empirická antibiotická terapie vychází z klinického odhadu možné etiologie pneumonie; optimální je podávání antibiotik s úzkým spektrem účinku, jako je například penicilin při podezření na pneumokokovou etiologii pneumonie

cílená antibiotická terapie vychází z výsledků mikrobiologických testů a je zaměřena na konkrétní patogen

schválená virostatická terapie pro dospělé je běžně dostupná zatím pouze pro léčbu chřipkové pneumonie (oseltamivir, zanamivir a peramivir)

při péči o pacienty s pneumonií je důležitá stratifikace rizika, lze využít například skórovací systémy CRB-65 (pro rozhodnutí o hospitalizaci), 2007 ATS/IDSA score nebo SMART-COP (pro rozhodnutí o přesunu do intenzivní péče)

časné komplikace pneumonie zahrnují respirační selhání, ARDS, septický šok, infarkt myokardu a rozvoj plicních abscesů, atelektáz a pyopneumothorax

Literatura

- Sedláček D. Infekce plic. In: Beneš J (ed.). Infekční lékařství. Praha: Galén; 2009, 420–430.
- Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on community-acquired pneumonia in 388 406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. *Thorax* 2009;64(12):1062–9.
- Metlay JP, Schulz R, Li YH, et al. Influence of age on symptoms at presentation in patients with community-acquired pneumonia. *Arch Intern Med* 1997;157(13):1453–9.
- Yu VL, Chiou CC, Feldman C, et al. An international prospective study of pneumococcal bacteremia: correlation with in vitro resistance, antibiotics administered, and clinical outcome. *Clin Infect Dis* 2003;37(2):230–7.
- Fruchtman SM, Gombert ME, Lyons HA. Adult respiratory distress syndrome as a cause of death in pneumococcal pneumonia. Report of ten cases. *Chest* 1983;83(4):598–601.
- Torres A, Serra-Batlles J, Ferrer A, et al. Severe community-acquired pneumonia. Epidemiology and prognostic factors. *Am Rev Respir Dis* 1991;144(2):312–8.
- von Baum H, Welte T, Marre R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia revisited within the German Competence Network for Community-acquired pneumonia (CAPNETZ). *BMC Infect Dis* 2009;9:62.
- von Baum H, Ewig S, Marre R, et al. Community-acquired *Legionella* pneumonia: new insights from the German competence network for community acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2008;46(9):1356–64.
- Wellinghausen N, Straube E, Freidank H, et al. Low prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in adults with community-acquired pneumonia. *Int J Med Microbiol* 2006;296(7):485–91.
- Chang CC, Chung CL, Huang CL, et al. Legionnaires' disease in a patient with rheumatoid arthritis. *J Microbiol Immunol Infect* 2001;34(1):76–8.
- Radisic M, Torn A, Gutierrez P, et al. Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000;31(6):1507–11.
- Kim JY, Park YB, Kim YS, et al. Miliary tuberculosis and acute respiratory distress syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003;7(4):359–64.
- Falsey AR, Walsh EE. Viral pneumonia in older adults. *Clin Infect Dis* 2006;42(4):518–24.
- Wang JT, Chang SC. Severe acute respiratory syndrome. *Curr Opin Infect Dis* 2004;17(2):143–8.
- Lew TW, Kwek TK, Tai D, et al. Acute respiratory distress syndrome in critically ill patients with severe acute respiratory syndrome. *JAMA*. 2003;290(3):374–80.
- Balkhair A, Al Maamari K, Alawi FB. The Struggle Against MERS-CoV (The Novel Coronavirus). *Oman Med J* 2013;28(4):226–7.
- Hartline J, Mierek C, Knutson T, et al. Hantavirus infection in North America: a clinical review. *Am J Emerg Med* 2013;31(6):978–82.
- Pathak V, Rendon ISH, Ciubotaru RL. Invasive pulmonary aspergillosis in an immunocompetent patient. *Respiratory Medicine* 2011; 105–6
- Lahm T, Neese S, Thornburg AT, et al. Corticosteroids for blastomycosis-induced ARDS: a report of two patients and review of the literature. *Chest*. 2008;133(6):1478–80.
- Arsura EL, Kilgore WB. Miliary coccidioidomycosis in the immunocompetent. *Chest* 2000;117(2):404–9.
- Waterer GW, Rello J, Wunderink RG. Management of community-acquired pneumonia in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(2):157–64.
- Beović B, Kreft S, Osredkar J, et al. Serum procalcitonin levels in patients with mild community-acquired pneumonia. *Clin Microbiol Infect* 2005;11(12):1050–1.
- Holub M, Rozsypal H, Chalupa P. Procalcitonin: spolehlivý ukazatel pro diagnostiku a monitorování průběhu bakteriální infekce. *Klin mikrobiol inf lék* 2008;14(6):201–8.
- Kumar TC, Shivakumar NS, Deepak TS, et al. H1N1-infected Patients in ICU and Their Clinical Outcome. *N Am J Med Sci* 2012;4(9):394–8.
- Džupová O, Havlíčková M, Helcl M, et al. Pacienti s pandemickou chřipkou A (H1N1) 2009 v intenzivní péči. *Anest intenziv Med* 2010;21(5):251–257.
- Booth CM, Matukas LM, Tomlinson GA, et al. Clinical features and short-term outcomes of 144 patients with SARS in the greater Toronto area. *JAMA*. 2003;289(21):2801–9.
- Suttorp N, Welte T, Marre R (eds). *Community-acquired pneumonia*. 1st ed. Basel-Boston-Berlin: Birkhäuser Verlag; 2007.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134–41.
- Beneš J, Džupová O, Blechová Z, et al. Skórovací systémy hodnotící prognózu komunitních pneumonií. *Vnitř. Léč* 2012;58(5):357–64.
- Rodríguez A, Díaz E, Martín-Loeches I, et al. Impact of early oseltamivir treatment on outcome in critically ill patients with 2009 pandemic influenza A. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(5):1140–9.
- Olson MG. Clinical use of approved influenza antivirals: therapy and prophylaxis. *Influenza Other Respi Viruses*. 2013;7 Suppl 1:7–13.
- Luo YH, Huang CY, Yang KY, et al. Inhaled ribavirin therapy in adult respiratory syncytial virus-induced acute respiratory distress syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(6):315–7.
- Kaplan V, Clermont G, Griffin MF, et al. Pneumonia: still the old man's friend? *Arch Intern Med* 2003;163(3):317–23.

Seznam obrazové dokumentace

- Obr. 1** CAP – Pneumokoková – lobární
- Obr. 2** CAP – Pneumokoková – alární
- Obr. 3** CAP – Stafylokoková
- Obr. 4** CAP – Legionelová
- Obr. 5** CAP – Chlamydiová

Obr. 6 CAP – Mykoplazmová

Obr. 7 CAP – Chřipková

Tabulka 1 Parametry skórovacího systému CURB-65 a CRB-65

Tabulka 2 Kritéria těžké pneumonie podle skórovacího systému 2007 ATS/IDSA

Tabulka 3 Kritéria těžké pneumonie podle skórovacího systému SMART-COP

4.4.2 Nozokomiální pneumonie ve vztahu k ARDS (HAP/VAP)

Josef Závada, CSc.

4.4.2.1 ÚVOD

Nozokomiální (nemocniční) pneumonie, v anglosaské literatuře označovaná jako HAP (hospital-acquired pneumonia), je definována jako pneumonie vzniklá za více než 48 hodin od počátku hospitalizace [1].

Z praktického hlediska ji lze rozdělit na časnou (do 5 dnů od hospitalizace) a pozdní (5 a více dní od počátku hospitalizace) – oba typy se liší především možnými vyvolavateli. Časný typ většinou způsobuje tzv. „divoká“ mikrobiální flóra podobně jako u komunitních onemocnění, případně vlastní kolonizující podmíněné patogeny s předpokládanou relativně dobrou citlivostí na antimikrobiální látky. U *pozdního typu* lze naopak předpokládat vyšší výskyt vyselektovaných kmenů, z nichž některé patří mezi vysloveně multirezistentní mikroorganismy (MDR – multi-drug resistant) [1, 2].

Podobné spektrum mikroorganismů jako u pozdní HAP ohrožuje obecně osoby přicházející opakovaně do styku se zdravotnickými službami (např. chronicky dialyzované, onkologicky léčené, sledované pro závažné chronické choroby, podstupující opakované chirurgické výkony apod.). Mezi ohrožené patří též skupiny pacientů LDN, obyvatel pečovatelských ústavů a pacientů v domácí ošetrovatelské péči, zvláště na infuzní terapii. Za riziko je též považována hospitalizace minimálně dvoudenní a/nebo léčba antibiotiky v posledních 90 dnech, zranění v posledních 30 dnech a kontakt se členem rodiny osídleným MDR [1, 3].

Pro plicní infekci postihující tuto heterogenní populaci je používán termín HCAP (health-care associated pneumonia).

Podskupinu nemocničních pneumonií specifickou pro intenzivní/resuscitační péči tvoří pneumonie uměle ventilovaných (VAP – ventilator-associated pneumonia), která vzniká za 48–72 hodin od zahájení invazivní umělé plicní ventilace (UPV). I zde bývá odlišována časná (do 5 dnů od přijetí) a pozdní (od 5. dne) fáze onemocnění [1, 2, 3].

Jakousi podmnožinou spojující všechny výše zmíněné skupiny pacientů jsou imunokompromitovaní nemocní, jimž je věnován samostatný oddíl **4.4.3 Pneumonie u imunokompromitovaných pacientů**.

4.4.2.2 EPIDEMIOLOGIE NEMOCNIČNÍCH PNEUMONIÍ

HAP tvoří 25–27 % nozokomiálních infekcí. Její incidence se odhaduje na 5–10 případů/1000 pacientů přijatých do nemocnice [3]. UPV zvyšuje riziko HAP 6–20násobně. VAP tvoří 80–86 % z celkového počtu HAP, přičemž jde o nejčastější nozokomiální infekci na JIP [4, 5].

VAP postihuje zhruba 10–30 % ventilovaných pacientů. Nejméně častá je v kardiochirurgii (cca 8 %), u traumatologických nemocných se údaje liší (od 5,6 po 22 %), což patrně souvisí i s průměrnou dobou ventilace. Smíšená populace kriticky nemocných je zatížena touto komplikací v cca 24 %, pacienti s CMP až v 80 % [4].

Riziko vzniku VAP stoupá obecně s dobou UPV: incidence činí cca 1 % za den ventilace (tj. do 1 měsíce VAP prodělá v průměru až 30 % nemocných na ventilátoru). Jindy se uvádí incidence 3 %/den prvních 5 dní UPV, 2 %/den pro 6.–10. den UPV a 1 %/den od 11. dne UPV. Podle toho by výskyt VAP během ventilace stoupal nelineárně a s dobou trvání UPV by se aktuální relativní riziko spíše snižovalo. Tento fakt mj. odpovídá údajím, že až 1/2 VAP začíná během prvních dnů UPV (zhruba do 8.–10. dne) [4]. To do jisté míry též koresponduje s informacemi o dlouhodobé intenzivní péči (obdoba našich OCHRIP), u níž je výskyt VAP mnohem menší než u pacientů v „akutní“ intenzivní péči [6]. Jako důvod lze spekulovat nad pozitivním vlivem tracheostomie, normálního p.o. příjmu a vyšší hybností, již je část těchto pacientů schopná. Možná je i souvislost s fenoménem „kolonizační rezistence“ (dlouhodobě ventilovaní nemocní mívají dolní dýchací cesty (DDC) kolonizovány potenciálními patogeny, které již u nich nevyvolávají zánětlivou reakci).

Minimálně v 1/3 případů je ARDS spojená s pneumonií, a to vzájemně: VAP je uváděna jako komplikace ARDS v 34 %, naopak pneumonie, včetně komunitní pneumonie (KP), je nejčastější příčinou ARDS (až v cca 50–55 %). Dle některých statistik se VAP vyskytuje až v 55 % ARDS. Vznik HAP u ARDS často znamená second hit a počátek MODS [7, 8, 9].

Mezi rizikové faktory vzniku HAP/VAP v předchorobí (krom stavů spojených s výskytem HCAP) lze počítat kouření, abúzus alkoholu či jiných návykových látek, chronickou obstrukční plicní nemoc (CHOPN), diabetes mellitus (DM), kortikoterapii, onemocnění CNS či kariézní chrup apod. [4].

4.4.2.3 VYVOLAVATELÉ

Časnou HAP/VAP vyvolávají často potenciálně virulentnější, ale na antibiotika citlivější kmeny, jejichž spektrum je obecně bližší vyvolavatelům KP. Lze sem zařadit pneumokoky, methicilin-senzitivní stafylokoky, hemofily, citlivé druhy enterobakterií atd.

Za pozdní HAP/VAP jsou spíše zodpovědné vyselektované MDR patogeny endogenní i exogenní (od ostatních nemocných a/nebo personálu). Podobně jako u HCAP jde často o polymikrobiální infekce.

Z G⁻ bakterií převažuje *Pseudomonas aeruginosa* (PSAE), *Acinetobacter Baumannii*, *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas*, *Klebsiella sp.*, *E. coli*.

G⁺ patogeny jsou zastoupeny zlatými stafylokoky včetně methicilin-rezistentních (MRSA), enterokoky včetně vankomycin-rezistentních, pneumokoky i ostatními streptokoky. Dále je nutno vzhledem k rostoucí incidenci zvažovat kvasinkové či jiné mykotické infekce.

Určité specifické situace někdy „přitahují“ typické kombinace patogenů: např. u aspirace při ileózním stavu či u infikované atelektázy lze očekávat G⁻ a anaerobní bakterie, eventuálně s účastí *Candida albicans*. Pro ARDS je typická PSAE. Abscesy jsou v 60–80 % vyvolány anaeroby (rody *Bacteroides*, mikroaerofilní streptokoky, fusobakterie) v kombinaci s G⁺ koky a klebsielami. HCAP pacientů s chronickým plicním onemocněním mohou vyvolat plísň, pro cystickou fibrózu je charakteristický výskyt PSAE či výše zmíněná *B. cepacia* [2, 10, 11].

Specifickou problematiku pak představuje podskupina PIIH, kdy je nutné pátrat cíleně po patogenech jako *Pneumocystis jirovecii*, CMV, *Aspergillus sp.* apod. – **viz samostatnou kapitolu.**

4.4.2.4 PROGNÓZA HAP/VAP

Mortalita* HAP je vysoká, dosahuje asi 33–55 %, některé prameny uvádějí až 76 %. Z hlediska hospitalizované populace tvoří dokonce 60 % všech úmrtí na nemocniční infekce. Podobně úmrtnost HCAP je udávána v širokém rozmezí mezi 5 a 40 % [4, 5].

Zatímco pacienti s tzv. „čistou“ ARDS přežívají v 60–70 %, u ARDS komplikované VAP je přežití uváděno někdy pouze v 12 % [12,13].

* *Pozn.* V textu je v souladu s ostatními kapitolami a anglosaskou literaturou používán termín mortalita odpovídající českému pojmu „smrtnost“ (letalita), tj. počet úmrtí v souvislosti s daným onemocněním.

4.4.2.5 PATOGENEZE HAP/VAP

Zjednodušeně řečeno, pro rozvoj nemocničních a příbuzných pneumonií jsou klíčové tyto faktory [4, 5, 10]:

Ztráta lokálních obranných mechanismů. Sem lze zahrnout známé jevy jako:

porucha clearance bronchiálního sekretu včetně snížení funkce řasinkového epitelu a kašle

porucha funkce některých složek slizniční imunity (fibronektin, lyzozym, slizniční imunoglobuliny, alveolární makrofágy a recruitment dalších imunitních buněk včetně neutrofilních granulocytů a T lymfocytů apod.)

insuficience laryngu: porucha vědomí, porucha polykání atd. Orotracheální a nazotracheální intubace (OTI, NTI) jsou sice dokonalou ochranou proti masivní aspiraci, umožní ale vniknutí cizího obsahu do oblasti mezi glottis a těsnicí manžetou, kolem níž může v malých množstvích zatékat dále do DDC

Fenomén kolonizace polykacích, horních, poté dolních dýchacích cest (HDC, DDC), což platí pro většinu G⁻ nákaz, přičemž PSAE je schopna kolonizovat u intubovaných přímo DDC. Pravděpodobně nečastější je gastrická cesta, kdy 20–40 % G⁻ mikroorganismů nejprve osídí žaludek. Přídavným faktorem je v tomto případě pravděpodobně pH žaludečního obsahu nad 2–4, což nastává např. při přímé (ne jejunální) gastrické výživě a podávání antacid.

Selekce multirezistentních endogenních i exogenních potenciálních patogenů, především vlivem předešlé neadekvátní antibiotické léčby

Celkové faktory: charakter základního onemocnění a komplikujících chorob, chronická i aktuální terapie (kortikosteroidy, cytostatika, imunosupresiva atd.), imunodeficience včetně přestřelené sekundární protizánětlivé odezvy (CARS).

Na rozvoji HAP obecně se podílí i řada dalších jevů, velmi často v kombinacích:

Hypostatický mechanismus (retence sekretu a městnání v dependentních partiích plic) je typický pro imobilní pacienty chirurgických, interních či geronto-psychiatrických oddělení, LDN apod. Jeho rozvoji se bohužel nedá mnohdy zabránit ani při nejlepší ošetrovatelské péči (která navíc, jak známo, není vždy samozřejmostí). Významně se podílí selhání expektorace a vznik obstrukčních či kompresivních atelektáz. Jsou-li tyto komplikace včas řešeny bronchoskopickou toaletou, případně punkcí fluidothoraxu, lze ještě rozvoji vlastní bronchopneumonie často efektivně zabránit. Při indikaci těchto pacientů do intenzivní péče by nicméně měla být v potaz brána dosavadní kvalita jejich života a potenciální reverzibilita a závažnost základního a přidružených onemocnění.

Zjevná aspirace žaludečního obsahu, krve a/nebo hnisu při operačních a instrumentálních výkonech, přičemž kyselá aspirace vyvolává přímou plicní formu ARDS (**viz odd. 4.5 Aspirace a ARDS**).

Úvod do celkové anestezie s plným žaludkem či u ileózních stavů je známým rizikovým faktorem, nicméně mnohem závažnější jsou situace, kdy drobnější výkon je prováděn u nestabilních a/nebo sedovaných pacientů s nezajištěnými DDC. Typickým příkladem je např. fibroskopie při krvácení do GIT či biliární obstrukci. Rizikové jsou též operace v oblasti ORL či stomatochirurgie, spojené navíc často s obtížnou intubací, která sama o sobě může být zdrojem traumatu a krvácení.

Tichá aspirace může nastat u nemocných s hraničním vědomím (GCS kolem 10), a poruchou polykání (bulbární a pseudobulbární syndromy) bez zajištění DDC. Opakovaná drobná regurgitace může mít podobně jako u VAP inaparentní „sukcesivní“ průběh. Tato situace může bohužel nastat i v prostředí intenzivní péče. Riziková je např. protrahovaná neinvazivní ventilace (NIV), jsou-li pacienti vyčerpaní či naopak neklidní, a proto více sedovaní.

Hematogenní cesta z jiných lokalizací je relativně vzácná, ale možná, např. v případě septických embolizací či některých virových infekcí (CMV, varicella) [4].

Přímá infekce po penetrujících poraněních (včetně iatrogenních) či jako komplikace operačních a endoskopických výkonů tvoří též menšinu případů. Zdrojem zánětu může být i infikovaný septovaný hemothorax. U tupých poranění nutno pomýšlet na infekci kontuzních ložisek [4, 5].

Specifika VAP byla částečně zmíněna v úvodu tohoto oddílu (kolonizace HDC i DDC, ztráta fyziologických obranných mechanismů) [1, 5].

Jako hlavní je všeobecně přijímaná teorie mikroaspirací, resp. zatékání minimálního množství infikovaného sekretu z hypofaryngu a oblasti pod hlasivkami kolem obturační manžety endotracheální rourky (ETR) nebo tracheostomické kanyly (TSK) dále do DDC (**obr. 1**). Nízkotlaké těsnící manžety ETR a TSK sice snižují riziko ischemie tracheální sliznice, při nafouknutí nicméně někdy vytvářejí drobné záhyby. Těmi může tekutý obsah hromadící se v oblasti laryngu pronikat dále, o čemž je možno se přesvědčit jednoduchým pokusem (viz **obr. 2**). **Tracheální intubace** zvyšuje výskyt VAP 7–21× [4]. Její nevýhoda oproti tracheostomii je pravděpodobně do jisté míry způsobena tím, že přímo vede k inkompetenci laryngu včetně hrtanové příklopky a pro její toleranci je nutná hlubší analgesie.

Časná **tracheostomie** (do 7 dní) podle některých autorů sice nesnižuje výskyt pneumonie ani mortalitu, nicméně zkracuje pobyt na jednotce intenzivní péče (JIP) i dobu UPV. Známé výhody TS jsou jednodušší „weaning“ od UPV, snazší a rychlejší možnost odtlumení s možností intenzivní rehabilitace, zlepšení toalety HDC i DDC, možnost p.o. příjmu apod. [14]. Některé práce snížení incidence VAP zmiňují [6]. Možným mechanismem je zlepšená suficience laryngu (epiglottis a hlasívek), které nejsou otevřené jako při tracheální intubaci (viz výše). Je nutno si nicméně uvědomit, že ze své podstaty je tracheostomie (včetně PDTs) mnohem invazivnějším výkonem než běžná orotracheální intubace (OTI), a proto rizika komplikací jsou reálná. Preference časná TS proto musí být zvažována přísně individuálně. Na ETR i TSK může přerůst biofilm složený z hlenu a potenciálních patogenů. Zkoušeny jsou proto pomůcky s baktericidní příměsí (stříbro). U pacientů primárně s inkompetencí glottis riziko z nezajištěných DC (např. výše zmíněná aspirace) převažuje pochopitelně rizika OTI.

Mezi potenciálními zdroji infekce patří i paranazální dutiny. V tomto kontextu je nutno jako rizikové vnímat nazotracheální intubaci (NTI) a používání nazogastrických sond (NGS). Zatímco dlouhodobá NTI je málo frekventní, použití NGS je v intenzivní péči časté. Volba co nejtencí použitelné pomůcky a/nebo střídání nosních průduchů by tedy měly být součástí standardní péče.

4.4.2.6 VZTAH ARDS A HAP/VAP

Kauzalita mezi ARDS a pneumonií je vzájemná. Pneumonie a sepse jsou nejčastější příčiny ARDS. Pokud byli pacienti s ARDS na JIP rozdělení podle základního onemocnění, až 77 % pacientů mělo direktní poškození plic při pneumonii, u 21 % byla navíc zjištěna infekce jiného systému. Pacienti s kombinací pneumonie a mimoplicní sepse měli též nejvyšší 60denní mortalitu – 45 % oproti cca 37 % při izolované pneumonii [13].

Schematicky lze odlišit tři scénáře vztahu mezi HAP/VAP a ARDS:

a) HAP/VAP je komplikací původní ARDS. Direktní ARDS (dARDS) je přitom většinou samo o sobě způsobeno primární plicní infekcí (v tomto případě komunitní), indirektní ARDS (iARDS) může být zapříčiněno neinfekčním SIRS či mimoplicní sepsí (viz kapitolu 5 Patogeneze ARDS a odd. 4.1 Sepse, SIRS a multiorgánové selhání ve vztahu k ARDS) Tato situace, kdy původně sterilní ARDS je komplikováno vznikem HAP/VAP, by měla být lépe rozpoznatelná a uchopitelná než situace opačná. V tomto případě se lze mj. opřít o diagnostická kritéria uvedená níže v dalším textu.

b) HAP/VAP jako příčina ARDS v rámci jiného základního onemocnění (např. exacerbace CHOPN). Z hlediska celého organismu pak HAP představuje komplikaci vyvolávající choroby a často druhotný inzult, který spouští MODS, resp. jeho recidivu (včetně rozvoje ARDS). V této situaci, kdy ARDS vzniká v důsledku plicní infekce (komunitní nebo HAP/VAP) je možno zvažovat dva hlavní mechanismy:

dekompartmentalizace zánětu z původně napadené části plic je hranicí pro ARDS a ve vztahu k jiným systémům pak hranicí pro sepsi [8].

deregulace zároveň způsobí, že zánět v plicích je přestřelený a pokračuje i po likvidaci infekčních agens. Nabízí se zde např. hrubá analogie s meningokokovou sepsí, kdy šokové změny setrvačnosti progredují i po eliminaci patogena [10].

c) Kombinace obou dějů v různém pořadí, přičemž každé „kolo“ (1. HAP → 1. ARDS → 2. HAP → 2. ARDS atd.) snižuje reálné šance pacienta na přežití [5].

Hranice mezi pneumonií a ARDS je obecně velice neostrá a je otázkou, zda v praxi je vůbec možné ji přesně vymezit. Její alespoň přibližné určení je však důležité přinejmenším pro nasazení či naopak deescalaci antibiotické léčby [15,16]. Za podmínky vyloučení dalších příčin zhoršených plicních funkcí (viz odd. 7.2 Diferenciální diagnostika) může jako jisté vodítko v posouzení rozdílu mezi ARDS a pneumonií posloužit výčet uvedených znaků [8,17]:

a) zhoršování plicních funkcí (PaO₂/FiO₂, poddajnost) při současném poklesu zánětlivých markerů svědčí pro převahu ARDS

- b) zhoršování plicních funkcí při současném ústupu hnisavé sekrece a opakovaném negativním mikrobiologickém nálezu svědčí pro převahu ARDS
- c) nový vznik ground glass a vzdušných bronchogramů na RTG/CT napovídající rozvoji difuzního postižení svědčí pro převahu ARDS
- d) známky nekardiálního edému jsou odrazem rozvoje kapilárního leaku, tedy ARDS. Množství lze odhadnout např. podle obrazu „komet“ při hrudní sonografii
- e) nález hnisavé sekrece ev. bronchiálních obturací při bronchoskopii ukazuje spíše na bronchopneumonii a dystelektázy, hemoragická zánětlivá sliznice pak na tracheobronchitidu, především jedná-li se o lokalizovaný proces. Ložiska konsolidace u VAP při ARDS mívají někdy dependentní „dystelektatický“ charakter, a reagují tedy na pronaci
- f) zvyšování hodnot hladin prozánětlivých markerů v krvi při současném nástupu hnisavé sekrece a pozitivním mikrobiologickém nálezu jsou spíše výrazem infekce

Hlavní důvody náchylnosti plic k VAP/HAP u ARDS jsou následující:

- a) existují zde obecná rizika OTI a UPV, která bývá obvykle protrahovaná (viz výše)
- b) strukturální poškození tkáně iniciálním inzultem
- b) strukturální poškození tkáně cestou VILI
- c) přítomnost dysregulovaného zánětu v plicním parenchymu (redukováná schopnost obrany a naopak sklon k větší autodestrukci plicní tkáně)
- d) edém plic bohatý na proteiny a přítomnost hyalinních blanek v rámci ARDS jsou živným médiem pro infekci

4.4.2.7 DIAGNÓZA HAP/VAP

Diagnóza HAP (i VAP a HCAP) se opírá se o **následující známky**: 48 hodin od hospitalizace (v případě VAP 48 hod od ETI/TS a zahájení UPV) se objeví nový infiltrát na RTG nebo stávající nález progreduje. Současně se vyskytnou alespoň dva další příznaky: purulentní sputum, teplota nad 38 °C nebo pod 36,5 °C, leukocytóza/leukopenie a ev. pozitivní kultivace z dolních dýchacích cest (viz níže) [1, 3].

Odběr vzorků z DDC je možno provést několika metodami:

nejjednodušší, ale nejméně přesná je *necílená aspirace (odsátí)* či *necílený bronchoalveolární výplach* přes ETR či TSK.

cílená BAL získaná pomocí flexibilní bronchoskopie (FBSK). FBSK lze provést i při NIV přes masku v topické anestezii a/nebo lehké sedaci propofolem, cestou ETR by FOB při podezření na zánět měla být samozřejmostí. Relativní kontraindikací FOB u pacientů na mechanické ventilaci je kritické respirační selhání s nutností udržení vysokého PEEP

stěr provedený *krytým kartáčkem* (protected specimen brush – PSB) bývá považován za nejpřesnější vzhledem k tomu, že kontaminace z vyšších etáží dýchacích cest je minimální. Limitem metody je pravděpodobně do jisté míry její cena a v podmínkách ČR i dostupnost.

transthorakální nebo transbronchiální punkce je též výtěžná, zvláště pro účely diferenciální diagnózy. Vzhledem k rizikům (krvácení, PNO) ale u ventilovaných pacientů není běžná.

Z hlediska **hodnocení získaných vzorků** se parametry liší podle výše uvedených metod odběru. Pro necílený bronchiální výplach, resp. odsáté sputum se za hranici pozitivního mikrobiologického nálezu většinou považuje hodnota $\geq 10^6$ mikroorganismů formujících kolonie (colony forming units – CFU)/ml. Pro cílený BAL (FOB) je hranice 10^4 CFU/ml, pro PSB 10^3 CFU/ml [3, 16].

Stran posouzení zánětlivé odezvy (a tím odlišení kolonizace od infekce) se posuzuje množství dalších buněk ve vzorku. Za signifikantní se považuje **koncentrace leukocytů** (neutrofilních granulocytů) > 25 v zorném poli mikroskopu, resp. při semikvantitativním hodnocení množství $\geq +++^4$.

K určení původce je krom klasické kultivace čím dál častěji využívána technika **RT-PCR** vyšetření, **sérologie** a určování **specifických antigenů** v séru, moči, ev. BAL (pneumokoky, legionelly, kandidy apod.).

Laboratorní vyšetření KO je běžně doplňováno o další zánětlivé markery, nejčastěji CRP a PCT. Jejich vzájemný poměr a trendy mohou být také jistým vodítkem: např. výrazná leukocytóza (přes 20 000/ μ l) s neutrofilii při relativně nízkém PCT je typická pro mykotické infekce. PCT sice reaguje typicky především na těžké bakteriální infekce, jeho elevace však může být způsobena i závažnými neinfekčními inzulty (např. protrahovaným šokem a hypoxií). Proto je důležité výše zmíněné sledování jeho trendu v závislosti na klinickém vývoji a ostatních parametrech.

Kromě **rtg S+P** je v současnosti stále dostupnější sonografické vyšetření u lůžka. Je-li pacient schopen transportu, CT s vysokým rozlišením (HRCT) je nejpřínosnějším (nejpřesnějším) zobrazovacím vyšetřením.

Hranice mezi ARDS a pneumonickým nálezem na rtg S+P bývá neostrá, což vyplývá již ze vzájemného patogenetického vztahu ARDS a pneumonie (viz výše). Jisté empirické odlišení je možné podle vývoje nálezu: pneumonický infiltrát se mění pomaleji a je více „rezistentní“ na recruitment manévry (RM) či polohování (např. pronace), než zastření způsobené nevzdušností (edémem a kolapsem) v rámci ARDS. U difuzních procesů je RM také méně účinný v případě intersticiálního infekčního postižení (např. u CMV pneumonie) než u změn způsobených „samotným“ ARDS.

Ke stratifikaci rizika, respektive ke zvýšení validity diagnózy HAP/VAP včetně indikace empirické ATB terapie je možno použít některé ze **skórovacích systémů**, např. klinické skóre plicní infekce (Clinical pulmonary infectin score, CPIS) (**tab. 1**). Pokud je hodnota CPIS ≤ 6 , je diagnóza VAP méně pravděpodobná [18].

Tabulka 1 Klinické skóre plicní infekce (Clinical pulmonary infection score, CPIS) (upraveno podle Luyt et al. [18])

Body	0	1	2
tracheální sekrece	nehojná	hojná	purulentní
infiltrát na RTG	není	difuzní nebo skvrnitý	lokalizovaný
tělesná teplota (°C)	36,1–38,4	38,5–39	≤ 36, > 39
počet leukocytů v KO (10 ⁹ /mm ³)	4–11	11	nezralé formy
PaO ₂ /FiO ₂	> 240, nebo dg ARDS		< 240 bez dg ARDS
mikrobiologický nález	žádný nebo malý	středně velký nebo velký	

4.4.2.8 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Kromě odlišení ARDS od pneumonie diskutované výše přicházejí v úvahu další stavy, které je možné za HAP/VAP zaměnit. Podobně jako u ARDS je rozdíl v klinickém obraze mnohdy malý a některé jednotky mohou s pneumonií souviset, případně jí předcházet (dystelektázy, tracheobronchitida). Výčet hlavních dif. dg. možností a jejich charakteristik je uveden dále.

Kolonizace: nemá příslušnou zánětlivou odezvu, a to jak lokální, tak celkovou (u ARDS spojeném se SIRS/sepsí mimoplicního původu je odlišení podle celkových známek zánětu pochopitelně obtížné)

Tracheobronchitida. V dif. dg. má stále významné postavení RTG, kdy purulentní sputum spolu s teplotou ev. dalšími známkami zánětu je provázeno absencí infiltrátu. Užitečná je FOB, která krom diagnostiky může toaletou DC přispět k zlepšení ventilačních parametrů. I zde je možné někdy odlišení již pohledem a porovnáním s rtg obrazem: při volném bronchiálním stromu a současně významném parenchymálním radiologickém nálezů je dg. pneumonie (včetně intersticiální např. cytomegalovirové) pravděpodobná. Hojná hlenohnisavá difuzní sekrece a překrvená bronchiální sliznice bez radiologického korelátu naopak svědčí spíše pro tracheobronchitidu. Hnisem zalité bronchy až do periferie s odpovídajícím rtg nálezem konsolidací jsou typické pro purulentní bronchopneumonii.

časná tracheobronchitida způsobená komunitními patogeny je často součástí dekompenzace CHOPN

pozdní nozokomiální tracheobronchitida při UPV má incidenci v řádu 10 % podobně jako VAP. Názory na její léčbu ATB jsou nejednoznačné [4, 5]. Je-li nicméně provázena systémovou odezvou a/nebo zhoršuje významně plicní funkce, ATB terapie by měla být zvážena

Atelektázy: lze odlišit pomocí zobrazovacích metod (CT, sono), event. FOB (při přítomnosti zátek v bronchiálním stromu, které lze někdy odsát i naslepo spolu s polohováním). Dojde-li po toaletě DDC k „vyčištění“, rtg obrazu, pak šlo pravděpodobně o atelektázy

Fluidothorax: v dif. dg. se opět uplatní zobrazovací metody (CT, sono). Významný výpotek s kompresí okolní tkáně a/nebo snižující celkovou poddajnost respiračního systému, je nutno vypunktovat, zvláště u pacientů hraničně ventilovatelných.

Plicní embolie (PE): PE provází obvykle náhlé zhoršení respiračních parametrů (což ale může nastat i při akutním vzniku hlenových zátek, PNO apod.). Typická je kombinace poklesu SpO₂ a EtCO₂ resp. nárůst rozdílu EtCO₂/PaCO₂ spolu s elevací CVP. Echokardiograficky jsou patrné známky přetížení pravé komory, k verifikaci diagnózy je v současnosti většinou prováděno angio-CT. Vyšetření hemokoagulace (D-dimery) nemá u pacientů se SIRS/sepsí prakticky žádnou výpovědní hodnotu.

Ložisko jiné infekce: zdroj sekundární nozokomiální sepse při nejasném nálezů na plicích je nutno hledat zároveň ve všech dalších typických lokalizacích: intravazální vstupy (viz níže), močový trakt, paranazální dutiny a především oblast břicha (cholecystitida, kolitida, peritonitida, ileus atd.).

Nádorová infiltrace, popř. progresu základního onkologického onemocnění (hemoblastózy, autoimunní onemocnění apod.): k dif. dg. kromě trendu zánětlivých markerů, mikrobiologického a ev. imunologického vyšetření napomůže HRCT, případně transthorakální či transbronchiální biopsie.

Jiná příčina zhoršení plicních funkcí: jde o širokou škálu možných komplikací jako například městnavé levostranné srdeční selhání, dekompenzaci asthma bronchiale či CHOPN, lékové poškození (cytostatika, amiodaron), akutní idiopatickou intersticiální pneumonii apod. (viz též [kap. 7.2. Diferenciální diagnostika](#)).

4.4.2.9 TERAPIE

U pacientů s ARDS vzniklou na podkladě HAP/VAP, a stejně tak i u ARDS, které je HAP/VAP komplikováno, se užívá obecně akceptovaná terapie pro ARDS jiné etiologie (viz kap. 12. **Terapie ARDS**). Je-li HAP/VAP příčinou či naopak následkem těžké sepse nebo septického šoku, měla by být zároveň aplikována doporučení pro terapii sepse [19].

Stran péče o samotné plíce je zásadní především časné nasazení razantní **anti-mikrobiální léčby**, dále se mohou využít i opatření zmíněná výše v rámci diagnostiky (např. toaleta DDC), či níže v rámci prevence (fyzioterapie) [4,5,20].

Při vysoké suspekci na infekci by měla být volena **empirická terapie s následnou deeskalací**, přičemž stav by měl být přehodnocován nejméně každých 48 hodin. ATB mohou být pak zcela vysazena, vyloučí-li se infekční příčina stavu. Před podáním ATB je podobně jako u sepse nutné odebrat hemokulturu a pokusit se získat vzorek sputa, ev. dalších materiálů (moč, sekret z rány atd.). Je třeba respektovat farmakodynamické a farmakokinetické vlastnosti jednotlivých ATB (např. aminoglykosidy podávat v jedné denní dávce s kontrolou hladiny před podáním, vankomycin naopak pokud možno kontinuálně dávkovačem atd.), ev. kombinovat i.v. podání s aplikací do DDC nebulizací (kolistin, amfotericin B) a, pokud možno, i měřit jejich hladiny. Při potvrzené infekci je vhodná doba ATB terapie průměrně 7–8 dní (u PSAE až 10–14 dní).

Výběr antibiotik se řídí podle klinického stavu a anamnézy pacienta. Následující údaje vycházejí z doporučení American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA) pro komunitní a nemocniční pneumonie, modifikované u nás např. Jakubcem a spol. [1,2,3].

u časné HAP/VAP lze předpokládat podobnost vyvolávajícího patogenu jako u komunitní pneumonie. Proto je na prvním místě vhodný výběr betalaktamového ATB (amoxicilin-klavulanát, ampicilin-sulbaktam, cefotaxim, ceftriaxon), makrolidového ATB (klarithromycin, azithromycin), fluorochinolonu (ciprofloxacin, levofloxacin), nebo cotrimoxazolu. Při vyšším riziku (např. dle CPIS) volíme kombinaci, nabízí se nejčastěji dvojice betalaktam + fluorochinolon, ev. betalaktam + makrolid

u pozdní HAP/VAP či HCAP lze často předpokládat přítomnost MDR patogenu včetně PSAE. Proto bývá součástí léčby „antipseudomonádový“ cefalosporin (ceftazidim, cefepim) nebo karbapenem (imipenem, meropenem), případně piperacilin-tazobaktam buď jako monoterapie, nebo v kombinaci. Při kombinaci přichází v úvahu nejčastěji spojení s aminoglykosidem (amikacin) nebo s fluorochinolonem, který je šetrnější při renální insuficienci. Při podezření na MRSA nebo enterokoky je možno posílit léčbu o vankomycin ev. linezolid. Dle konkrétní klinické a epidemiologické situace lze někdy předpokládat i mykotické agens (např. GIT déle hospitalizovaných nemocných je relativně často osídlen kandidou).

Jako příklad souhrnných doporučení je v **tab. 2** uvedena modifikovaná **strategie ATB léčby podle autorů ze španělské**

Tarragony [21].

Tabulka 2 Zásady ATB léčby VAP (upraveno podle tzv. Tarragona strategy) [21]

ATB nasadit co nejdříve

Empirický výběr ATB řídit podle:

- typu předchozí hospitalizace, event. ambulantní péče
- trvání UPV
- předchozí ATB léčby
-

základního onemocnění a komorbidit (např. u CHOPN kombinace včetně antipseudomonádového ATB)

Upřesnění ATB léčby lze urychlit přímým mikroskopickým vyšetřením v barvení dle Grama event. Giemsky, případně použitím PCR diagnostiky

ATB kombinace by měla být co nejdříve deeskalována, čímž se omezí výskyt rezistence mikroorganismů

U pacientů s GCS ≤ 8 je častým vyvolavatelem citlivý *S. aureus*

Vankomycin by měl být používán v první linii léčby uvážlivě
Kolonizace DDC *C. albicans* u nerizikových pacientů není důvodem k antivykovické terapii*

Protrahovaná aplikace ATB není prevencí recidiv VAP (zvláště u PSAE se jedná většinou o dlouhodobou kolonizaci)

Doporučení mají být přizpůsobena lokálním podmínkám (spektrum pacientů, epidemiologická situace)

* Pozn. aut.: nález kandid z více lokalit (DC, moč, stolice), zvláště u imunosuprimovaných nemocných a/nebo s odpovídající odezvou v CRP a leukocytech je důvodem ke zvážení antivykovické léčby.

4.4.2.10 PREVENCE

Obecně lze shrnout, že se jedná o snahu vyloučit či alespoň zmírnit efekt výše zmíněných rizikových faktorů. Často jde o delikátní vyvažování benefitu oproti riziku, zvláště jde-li zároveň o ochranu mimoplicních orgánových soustav. Výhody té či oné metody nejsou zcela jednoznačné. Pokud jde o široce přijímané postupy s validitou EBM, jde vesměs o konsenzuální doporučení ATS z r. 2005 a Surviving sepsis campaign (SSC), případně další [1, 19, 22, 23].

Hlavní body prevence VAP jsou následující:

Běžná protiepidemiologická opatření včetně hygieny rukou (používání alkoholových antiseptik), izolace rizikových pacientů, mikrobiologické surveillance včetně „osídlení“ jednotlivých pacientů i oddělení. Mikrobiologický screening dlouhodobě ventilovaných je vhodné provádět 3× týdně, rtg S+P 2× týdně, zánětlivé markery (alespoň KO + CRP, ev. PCT) pak vyšetřovat denně. Při vzestupu teploty a zánětlivých parametrů vyměnit invazivní vstupy (mj. v rámci dif. dg.), při zhoršení oxygenačních parametrů a/nebo novém rtg nálezů provést FOB toaletu DDC s cílenou BAL.

Preference NIV dle tolerance pacienta a stupně dechové nedostatečnosti. Obzvláštní pozornost je vhodné věnovat pacientům oslabeným a s předpokladem dlouhodobé UPV (imunosuprese, CHOPN). CAVE: NIV u vyčerpaného, oběhově nestabilního, neklidného či naopak sedovaného pacienta přináší riziko zvýšené spotřeby O₂, hypoxie a nakonec aspirace, čímž výsledek je zcela kontraproduktivní!

Co nejdříve zahájit odvykání od UPV či alespoň přechod na spontánní ventilační režim (ASV, PSV). To souvisí s přísnou strategií indikace užití svalové relaxace a adekvátní sedace.

Odvykání od UPV (weaning) a extubace by samozřejmě měly odpovídat reálným šancím pacienta; reintubace bývá velmi často vynucena vyčerpáním pacienta, selháním expektorace se vznikem dystelektáz, ev. mikroaspirací. Benefit časné extubace je pak zmařen. Reintubaci se lze někdy vyhnout intermitentní NIV a toaletou DC včetně cíleného laryngoskopického odsávání z hypofaryngu a trachey.

Při perspektivě delší ventilace zvážit časné provedení tracheostomie.

Toaleta DÚ a hypofaryngu několikrát denně spolu s používáním dezinficiencí (chlorhexidin – Corsodyl apod.). Speciální ETR či TSK umožňující odsávat obsah subglotické části průdušnice nad těsnicí manžetou jsou též považovány za efektivní.

Pokud možno preferovat orotracheální intubaci před nazotracheální. Není-li možná časná extubace (např. po rozsáhlých výkonech v DÚ či kolemčelistních zánětech), zvážit přeitubování ústy pomocí videolaryngoskopu/fibroskopu či časnou TS. V případě nazogastrické sondy volit kompromis mezi dostatečnou šířkou nutnou k dekompresi žaludku a ponecháním volného prostoru v nosním průduchu k derivaci sekretu z paranazálních dutin. Silná NGS přispívá též k inkompetenci kardií, čímž usnadňuje regurgitaci žaludečního obsahu.

Efektivita TSK s baktericidním povrchem je předmětem výzkumu.

Kontrola tlaku těsnicí manžety by měla být prováděna alespoň 2× denně. Tlak v manžetě je vhodné udržovat v rozmezí mezi 20 a 25 mmHg, resp. minimální tak, aby v závislosti na vrcholovém inspiračním tlaku nedocházelo k úniku vzduchu (metoda minimal seal).

Ač kondenzovaná vlhkost v hadicích ventilátoru může představovat zdroj mikrobiálních agens, užití pouze pasivních zvlhčovačů není všeobecně doporučováno. Ke zvlhčování se nicméně v současnosti často používají minisoustavy typu „booster“ spolu s bakteriálním filtrem, umístěné před Y spojkou okruhu. Množství kondenzátu je tím minimalizováno, horká ploténka zvlhčovače je snad i jistým baktericidním prvkem.

Pro toaletu DDC by měly být preferovány uzavřené odsávací systémy. V indikovaných případech (jsou-li nutné tenké či zahnuté odsávací cévky) může být nicméně rozpojování okruhu tolerováno.

Poloha s elevací trupu 30–45° je všeobecně doporučena.

Fyzioterapie a rehabilitace zaměřená na toaletu DDC a prevenci atelektáz je samozřejmostí.

Enterální nutrice obecně zvyšuje riziko VAP mechanismem regurgitace žaludečního obsahu, je však používána pro její celkově převažující výhody (udržuje funkci GIT včetně integrity střevní bariéry, snižuje výskyt intrahepatální cholestázy apod.).

Z hlediska bezpečnosti se zdá výhodnější jejunální či alespoň duodenální aplikace (menší průměr sondy, menší distenze žaludku).

Používá-li se nazogastrická sonda, pak by měl být dodržován intermitentní režim s pauzami, kdy je sonda ponechána na spád a další porce výživy je přízpůsobena aktuálním odpadům z NGS. Použití prokinetik (metoklopramid) přichází v úvahu s přihlédnutím k potenciálním nežádoucím účinkům (extrapyramidový syndrom).

Prevence stresového vředu (viz doporučení SSC a ATS). Nutno zvažovat vždy riziko oproti benefitu a v úvahu brát i místní epidemiologickou situaci (výskyt VAP a infekcí *Cl. difficile*). V úvahu dnes přichází sukralfát, H₂ blokátory a inhibitory protonové pumpy (IPP). Ač není jednoznačné, že sukralfát výskyt VAP snižuje (a naopak jeho účinnost ve srovnání s IPP a H₂ blokátory je pravděpodobně nižší), bývá na některých pracovištích preferován u pacientů s nízkým rizikem rozvoje vředu. U pacientů výrazně ohrožených gastrointestinálním krvácením (přítomnost koagulopatie, kortikoterapie, dlouhodobé UPV, protrahované hypotenze) jsou patrně neúčinnější IPP.

Zatímco orální antiseptika, tj. SOD (selective oral decontamination – bod 5) lze považovat za obecně přijatelná, resp. bez výrazného rizika, rutinní používání SDD (selective digestive decontamination) vzhledem k riziku přerůstání MDR patogenů zůstává kontroverzní.

Souhrn

Nozokomiální pneumonie (HAP) je nejčastější nemocniční infekcí, vyskytuje se u 5–10 pacientů z 1000 hospitalizovaných. Je definovaná jako pneumonie vzniklá za více než 48 hodin od hospitalizace. VAP tvoří podskupinu HAP vzniklou během UPV

v intenzivní péči. VAP je nejčastější nemocniční nákazou na JIP, zahrnuje až 80 % HAP. UPV a intubace zvyšují riziko vzniku HAP až 20×.

HAP/VAP může být příčinou či naopak komplikací ARDS, obě situace významně zhoršují prognózu ARDS.

Oba typy (HAP i VAP) se dělí na časnou infekci (vzniklou do 5 dnů od hospitalizace, resp. zahájení UPV) a pozdní, vzniklou po 5 dnech.

Dělení na časnou a pozdní HAP/VAP má praktický význam. Etiologická agens časných infekcí jsou bližší komunitní pneumonie, na pozdních pneumoniích se častěji podílejí multirezistentní (MDR) patogeny.

Tzv. health-care associated pneumonia (HCAP) postihuje heterogenní skupinu pacientů přicházející často do styku se zdravotnickými službami. Mikrobiální spektrum je v těchto případech bližší spíše pozdní HAP včetně výskytu MDR patogenů.

Základní diagnostická kritéria pneumonie zahrnují nález nového či progredujícího infiltrátu na skiagramu hrudníku, provázený současnou přítomností alespoň dvou dalších příznaků (horečky či hypotermie, purulentní sekrece, zhoršení respiračních funkcí a leukocytózy či leukopenie). Ke stratifikaci tíže stavu se užívají některá skóre (např. CPIS).

V laboratorní diagnostice pneumonie se využívají nespecifické ukazatele zánětu jako počet leukocytů v KO včetně jejich diferenciálního rozpočtu a sérové koncentrace CRP a PCT.

Současně je u všech nemocných v kritickém stavu nutné pátrat po jiném možném zdroji infekce včetně invazivních vstupů.

Etiologická diagnostika HAP je založena na detekci bakterií, případně jejich DNA pomocí PCR v biologických vzorcích (sputum, aspirát, výpotek nebo krev); spolehlivá je i detekce některých antigenů v moči, krvi či sputu.

Problémem může být získání validních vzorků z DDC, nejčastěji je používána necílená tracheobronchiální aspirace, přesnější je cílená BAL pomocí fibroskopu, ev. stěr pomocí chráněného kartáčku.

Empirická antibiotická terapie vychází z klinického odhadu možné etiologie pneumonie; u časných HAP/VAP je předpoklad citlivějších komunitních patogenů, u pozdní HAP pak spíše výskyt MDR patogenů.

Deescalace a zacílení antibiotické terapie vychází z výsledků mikrobiologických vyšetření. Přehodnocování stavu by mělo být prováděno nejméně každé dva dny, ale pokud možno častěji, zvláště jsou-li k dispozici nové výsledky. Pokud je vyloučena infekční příčina zhoršení stavu, ATB mohou být po 48 h vysazena, jinak se obvykle cílená ATB terapie ponechává týden, v případě PSAE až 14 dní.

Mezi obecná preventivní opatření patří hygienický režim na oddělení včetně dezinfekce rukou lihovými antiseptiky a mikrobiologická surveillance ohrožených pacientů, doplněná i o pravidelný screening laboratorních markerů zánětu.

Prevence VAP spočívá především v přísné indikaci intubace a zahájení UPV, resp. v pokusech o rychlé odvykání od ventilátoru. Protahování NIV až do vyčerpání pacienta a/nebo předčasná extubace mohou být nicméně kontraproduktivní pro riziko aspirace, selhání expektorace apod.

Literatura

- Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-associated Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:388–416.
- Mandell, LA, Wunderink, RG, Anzueto, A. et al. IDSA/ATS Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clin Infect Dis.* 2007;44:27–72.
- Jakubec P, Kolek V, Horák M. Diagnostika a léčba těžké pneumonie Standard léčebného plánu CEESTAH (Central and Eastern European Society of Technology in Health Care) <http://www.pneumologie.cz/>
- Leroy OY, Alfonari S: Respiratory infections in the ICU. In: Gabrielli A, LayonAJ, Yu M, editors. Civetta, Taylor and Kirby's Critical Care. Philadelphia, Lippincot, Williams and Wilkins; 2009. p. 1651–73.
- Mehta RM, Niederman MS: Acute infectious pneumonia. In: Irwin RS, Rippe JM, editors. Irwin and Rippe's Intensive Care Medicine, 6th ed. Lippincot, Williams and Wilkins 2008, 822–47.
- Walkey AJ, Reardon CC, Sulis CA et al. Epidemiology of Ventilator-Associated Pneumonia in a Long-Term Acute Care Hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2009; 30:319–24.
- Villar J, Blanco J, Zhang H et al. Ventilator-induced lung injury and sepsis: two sides of the same coin? *Minerva Anestesiol* 2011;77:647–53.
- Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 42, 48s–56s.
- Perl M, Lomas-Neira J, Venet F. Pathogenesis of indirect (secondary) acute lung injury. *Expert Rev Respir Med.* 2011; 5(1): 115–26.
- Kolář M. Infekce u kriticky nemocných. 1. vyd Praha, Galén 2008; 379s.
- Park RD: The microbiology of ventilator-associated pneumonia. *Respir Care* 2005; 50(6):742–63.
- Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA: The acute respiratory distress syndrome *J Clin Invest.* 2012;122(8):2731–40.
- Shen ChCh, Gong MN, Zhai R et al. The influence of infection sites on development and mortality of ARDS. *Intensive Care Med* 2010; 36(6): 963–70.
- Ho HC, Yu M. Indications for and management of tracheostomy. In: Gabrielli A, LayonAJ, Yu M, editors. Civetta, Taylor and Kirby's Critical Care. Philadelphia, Lippincot, Williams and Wilkins 2009, 2057–60.
- Cortes I, Peñuelas O, Esteban A. Acute respiratory distress syndrome: evaluation and management. *Minerva Anestesiol* 2012;78:343–57.
- Fagon J-Y, Chastre J. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in ALI/ARDS patients. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 42, 77s–83s.
- Fergusson ND, Fan E, Camporota L et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplemental material. *Intensive Care Med* 2012; 38: 1573–82.
- Luyt CE, Chastre J, Fagon JY. Value of the clinical pulmonary infection score for the identification and management of ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 2004; 30: 844–852.
- Dellinger RP, Levy MM, Callet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41(2):580–637.
- Aarts MA, Hancock JN, Heyland D, et al. Empiric antibiotic therapy for suspected ventilator-associated pneumonia: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med.* 2008;36:108–17.
- Bodí M, Ardanuy C, Olona M, et al. Therapy of ventilator-associated pneumonia: the Tarragona strategy. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7(1): 32–33.
- Chastre J. Conference Summary: Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* 2005; 50(7): 975–83.
- Hess DR, et al. Care of the Ventilator Circuit and Its Relation to Ventilator-Associated Pneumonia. *Respir Care* 2003;48(9):869–79

Obř. 1 Hromadění sekretu nad obturační manžetou ETR (z archivu MUDr. Michala Otáhala, KARIM VFN Praha)

4.5 ASPIRACE A ARDS

4.5.1 Obecný úvod

Aspirace a jeho klinická manifestace – plicní aspirační syndrom (PAS) – patří mezi závažnou jednotku zvyšující morbiditu a mortalitu pacientů v přednemocniční a nemocniční péči. Patří k nezávislým rizikovým faktorům vzniku a rozvoje tzv. přímé formy ARDS. Závažnost aspirace závisí nejen na typu a množství aspirovaného materiálu, ale také na časovém faktoru (akutní aspirace versus chronické opakované aspirace a tzv. mikroaspirace) a aktuálním stavu respirační obranyschopnosti pacienta (zachovalý kašlací reflex, stav vědomí, imunitní reaktivita, přidružená respirační a nerespirační onemocnění apod.). V klinické praxi se depistáž a aktivní diagnostika PAS obvykle zanedbávají a také z tohoto důvodu bývá terapie často suboptimální.

4.5.2 Definice, terminologie a obecné rozdělení PAS

Aspiraci lze definovat jako inhalaci (vdechnutí) cizorodého materiálu do dýchacích cest (za hlasové vazy). Různé množství a povaha aspirovaného materiálu ovlivňují závažnost výsledného plicního poškození. Sterilní zánět vyvolaný aspirací kyselého žaludečního obsahu bývá terminologicky označován jako **aspirační pneumonitida** (tzv. Mendelsonův syndrom), zatímco infikovaný plicní zánět se nazývá **aspirační pneumonie**. Rozlišení mezi oběma formami plicního postižení je obtížné. Aspirační pneumonie se může rozvinout jako sekundární infekční komplikace aspirační pneumonitidy, ale může vzniknout i při aspiraci materiálu, který již primárně obsahuje patogenní mikroorganismy (například při kolonizaci trávicího traktu).

Další popisovanou formou aspiračního postižení DC je **difúzní aspirační bronchiolitida** vznikající v rámci skrytých (okultních) aspirací u starších pacientů s poruchou jícnové motility, dysfagií nebo refluxní chorobou jícnu (GERD). Oproti výše uvedeným formám PAS jde o mírně odlišnou jednotku, charakterizovanou bronchiolární inflamací při rekurentní aspiraci potravy a rtg nálezem fenoménu tree-in-bud (regionální nebo diseminované nodulární stíny a ložiska zvýšené transparence), prezentující se často nočními exacerbacemi [Marik 2011, Matsue].

PAS lze také orientačně rozdělit dle typu aspirovaného materiálu:

- cizorodý materiál (voda při tonutí, tuhá či tekutá potrava z orofaryngu, bakterie, apod.)
- endogenní materiál (kyselá žaludeční tekutina, krev)
- kombinace (kyselá žaludeční tekutina + potrava)

4.5.3 Epidemiologie a rizikové faktory aspiračního syndromu, vztah k ARDS

V roce 1946 byla publikována práce Mendelsova a kol., která sledovala více než 44 tisíc těhotných pacientek podstupujících celkovou anestezii etherem. Pacientky nebyly lačné a v průběhu výkonu neměly invazivně zajištěny dýchací cesty. Výskyt aspirace byl pozorován v 1 z 667 výkonů, několik pacientek mělo závažné zhoršení klinického stavu (plicní poškození), které se ve většině případů zlepšilo do 24–36 hodin po aspiraci [Mendelson].

Reálnou incidenci aspirace není možné jednoznačně určit, protože existuje velké množství mikroaspirací a menších asymptomatických aspirací a také aspirací beze svědků (unwitnessed). Je odhadováno, že až polovina všech dospělých ve spánku pravidelně aspiruje malé množství orofaryngeálního sekretu. Za předpokladu, že je zachovalý mukocilární transport, kašlací reflex a jsou fungující imunitní mechanismy, je tato malá bakteriální zátěž nízcí virulentními kmeny jen minimálně riziková. Častější výskyt aspirace je u kriticky nemocných pacientů s poruchou vědomí, bez zajištění DC (kraniotraumata, cévní mozkové příhody, intoxikace alkoholem a léky apod.), s traumatem a s dalšími přidruženými onemocněními (gastroezofageální reflux, poruchy polykacího aktu – bulbární syndrom, orofaryngeální a jícnové patologie apod.). Mimo intenzivní péči je rizikovým faktorem arteficiální porucha vědomí v rámci úvodu do celkové anestezie, kdy se vyskytuje jako komplikace přibližně v 1 případě z 3–8 tisíc případů s mortalitou přibližně 1 : 125 000 [Marik 2001, Warner, Sakai].

Bylo prokázáno, že stupeň poruchy vědomí (měřením GCS) přímo úměrně koreluje s rizikem PAS [Adnet]. Stručný přehled rizikových faktorů pro PAS viz **tab. 1**. Odhaduje se, že v USA je až 600 000 pacientů ročně nově postiženo různými formami neurologicky podmíněné dysfagie (CMP, morbus Parkinson apod.). Aspirační pneumonie je u těchto pacientů hlavní příčinou úmrtí (**Diagnosis and treatment of swallowing disorders**).

Tabulka 1 Rizikové faktory pro aspirační plicní poškození

Onemocnění GIT	
organické poruchy jícnové motility	nádory, cizí těleso, striktury...

neuromuskulární (funkční) poruchy jícnové motility	achalázie, myastenie, tyreotoxikóza, diabetická neuropatie...
jícnové divertikly	
gastroezofageální refluxní nemoc	
gastroparéza	
pylorostenóza	
nízká acidita žaludeční kyseliny	poléková, atrofická gastritida
ileózní stavy	
Poruchy vědomí	
analgosedace/sedace	akutní, elektivní
intoxikace	alkohol, léky
traumatické poškození mozku	
epilepsie	
cévní mozkové příhody	
různé encefalopatie	uremická, jaterní, hypo/hyperglykemická, zánětlivá...
Omezení dýchacího a polykacího reflexu	
bulbární syndrom/paralýza	
cizí materiál v orofaryngu a jícnu	zavedená nazogastrická, nazoduodenální sonda
orofaryngitidy	
nádorová onemocnění	
Léky	
anticholinergika	
nitráty	
inhibitory fosfodiesterázy	
blokátory Ca ²⁺ kanálu	
sympatomimetika	
Ostatní	
vysoký věk	laryngeální inkompetence

významná obezita	
porod	
Kombinace	

Obě jednotky (aspirační pneumonitida i aspirační pneumonie) představují riziko rozvoje ARDS. Uvádí se, že přibližně 1/3 pacientů s aspirační pneumonitidou má těžký průběh onemocnění spojený s rozvojem ARDS [Warner, Britto]. ARDS asociovaný s aspirační pneumonitidou má mortalitu cca 30 % a je zodpovědný za až 20 % všech úmrtí spojených s podáním celkové anestezie. Dále byla vyslovena hypotéza, že řada případů tzv. idiopatické plicní fibrózy je vyvolána chronickými mikroaspiracemi [Raghavendran 2012]. Aspirační pneumonie je příčinou 5–15 % CAP [Moine] zvláště u pacientů vyššího věku. Měření hladiny pepsinu jako markeru aspirace v bronchoalveolární laváži bylo prokázáno, že alespoň jedna aspirace proběhla až u 88,8 % pacientů v kritické péči, kterým byla podávána sondová enterální výživa [Metheny].

Mezi rizikové faktory přechodu do postaspirační pneumonie patří orofaryn-geální kolonizace patogenem (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* apod.) a pravděpodobně i porucha přirozené bronchiální imunity a dalších obranných mechanismů sliznice DC (porucha mukociliárního transportu, atrofická bronchitida, sicca syndrom, chronická respirační onemocnění, apod.).

4.5.4 Klinická symptomatologie

Klinická symptomatologie aspiračního syndromu (AS) se může výrazně lišit dle množství a charakteru aspirátu od lehké subklinické až po těžkou formu s respirační insuficiencí a ARDS. Warner a kol. sledovali 67 pacientů po aspiraci v rámci celkové anestezie: 42 z nich nemělo žádnou plicní symptomatologii, 13 vyžadovalo mechanickou ventilaci po dobu delší než 6 hodin a celkem 4 z nich zemřeli [Warner].

U spontánně ventilujících pacientů bez zajištění dýchacích cest a zachovalými obrannými reflexy jde ve většině případů o náhle vzniklý kašel (většinou suchý, může být i produktivní). Kašel může být provázen dysfonií a při těžším průběhu dušností, někdy až stridorem při laryngospasmu, hypoxemií, cyanózou a hypotenzí. Při chemickém podráždění tracheobronchiální sliznice může být přítomna náhle vzniklá retrosternální bolest, kvalitou spíše pálivá, ostrá, bez typické propagace (diferenciální dg. stenokardie).

U mechanicky ventilovaných pacientů s poruchou vědomí dochází především ke změnám mechaniky plicní ventilace (pokles plicní poddajnosti a zvýšená rezistence DC), bronchospasmu a poruše oxygenace.

Přestože jsou DC mechanicky ventilovaných pacientů invazivně zajištěny, dochází k mikroaspiracím z orofaryngu (netěsnost obturační manžety tracheální/tracheostomické rourky). Symptomatologie mikroaspirací může být značně variabilní – od asymptomatického průběhu až po rozvoj ventilátorové pneumonie (VAP) provázené febriliemi, novými nebo progredujícími infiltráty na rtg plic a změnou charakteru sputa.

Akutními komplikacemi jsou vznik náhlé těžké obstrukce DC s rizikem asfyxie, výše zmíněný bronchospasmus a následný rozvoj ARDS. Za chronické následky lze považovat sekundární bakteriální superinfekce, rozvoj plicního abscesu, chronické fibroproliferativní změny plicního parenchymu.

4.5.5 Patogenetické aspekty různých forem PAS

(Raghavendran 2012)

Aspirovaný materiál je většinou tekutého charakteru, v řadě případů jsou ale přítomny také tuhé částice (např. potrava). Složení a množství aspirátu významně ovlivňuje rozsah a míru plicního poškození (včetně vzniku ARDS). Průběh onemocnění lze orientačně patofyziologicky rozdělit na dvě fáze:

fáze aktivace obranných reflexů DC: kašel, bronchospasmus (sekundy a minuty po aspiraci)

fáze inflamatorní: charakterizovaná rozvojem zánětlivého plicního poškození (4–6 hodin po aspiraci)

Patogeneze PAS byly podrobně zkoumány jen na experimentální úrovni:

Aspirace kyseliny chlorovodíkové (HCl): V preklinické studii na zvířecím modelu (krysy) bylo zjištěno, že HCl (fyziologický roztok a HCl s pH = 1,25) vyvolává po kontaktu s respiračním epitelem DC bifázickou reakci. Primárně dojde ke stimulaci kapsaicin-senzitivních neuronů a přímému leptavému (žiravému) efektu na epitelální buňky (minuty). V další fázi (4–6 hodin) dochází k poruše mikrovaskulární integrity, k neutrofilní zánětlivé infiltraci, dále k tvorbě plicního edému a poruše funkce endogenního surfaktantu [Grimbert, Kennedy]. Dochází k vzestupu sérových a lokálních (BALF) hladin některých časných cytokinů (tumor necrosis factor α – TNF α) a CXC chemokinů (IL-8, macrophage inflammatory protein – MIP-2, cytokine-induced neutrophil chemoattractant – CINC-11), následně také ke zvýšení hladin volných radikálů (oxidantů), proteináz, eikosanoidů [Goldman] a k aktivaci komplementu (role v modulaci systémové odpovědi na aspiraci) [Nishizawa].

Aspirace potravy (částice): K výzkumu aspirace potravy se v experimentu užívají tzv. small non-acidified gastric particles (SNAP), které jsou připraveny z obsahu žaludku hlodavců ($\bar{R} < 10 \mu\text{m}$). Po instilaci těchto částic do DC se objeví po 4–6 hodinách neutrofilní infiltrace bez přítomnosti plicního edému. Po 48 hodinách pak dochází ke granulomatózní reakci. Je přítomna i elevace výše uvedených markerů ($\text{TNF}\alpha$, MIP-2, CINC-1) [Knight] a zároveň byla prokázána vyšší hladina monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), který hraje roli u vrozené imunitní reakce při tvorbě granulomů [Flory].

Kombinace aspirace HCl a SNAP: Na aspiračním modelu bylo prokázáno, že kombinací obou dvou výše zmíněných inzultů (two-hit model) dochází k většímu efektu, než ke kterému by došlo součtem efektů každého inzultu zvlášť. Jinými slovy: pokud se k nějakému inzultu přidá další, jeho výsledný efekt je větší než jen aditivní [Knight, Rotta]. Při experimentálním užití tzv. CASP (kombinace HCl a SNAP) byly prokázány výrazně vyšší hladiny albuminu v BALF (albumin jako marker – surrogate – míry zvýšení alveolokapilární permeability). Zároveň je výraznější pokles oxygenace ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$), až do závažnosti odpovídající vzniklému ARDS (už po 24 hodinách). Obdobná situace je i u inflamatorní odpovědi v podobě leukocytární infiltrace plicního parenchymu a produkce cytokinů a chemokinů v BALF (CINC-1, MCP-1). U CASP modelu byla zároveň zjištěna i elevace hladiny IL-10 (zánět modulující cytokin), což bylo spolu s hladinou MCP-1 významným prediktorem závažnosti plicního poškození [Knight].

4.5.6 Diagnostika

Prozatím neexistuje obecně akceptovaný zlatý standard diagnostiky PAS. Odebrání cílené anamnézy je často nemožné a stanovení definitivní diagnózy se uzavírá obvykle až per exclusionem po vyloučení akutního srdečního selhání s plicním edémem, akutní plicní embolizace, VAP/HAP, CAP apod.

Na JIP je třeba na PAS myslet zejména v podmínkách jinak nevysvětlitelného zhoršení (exacerbace) klinické symptomatologie (kašel, hypoxemie – viz výše) spojené s rozvojem nejasného patologického nálezu na rtg plic u pacientů s predisponujícím onemocněním (rizikovým faktorem) pro aspiraci. Nález částic potravy, obsahu dutiny ústní nebo žaludku v dýchacích cestách při flexibilní bronchoskopii diagnózu aspirace potvrzuje.

Predilekční místa pro šíření aspirátu v plicním parenchymu jsou především dependentní oblasti u pacientů v supinační poloze, popřípadě vzhledem k anatomii bronchiálního stromu jde u pacientů v sedě či stoje o pravé plicní křídlo bazálně vzhledem k mírnějšímu úhlu odstupu pravého hlavního bronchu z tracheální linie (obr. 1).

Na aspirační pneumonii je třeba myslet při perzistující leukocytóze, febrilii a nálezu infiltrativních změn na rtg plic vzniklých v průběhu 48 hodin po aspiraci. Za definitivní potvrzení diagnózy pneumonie je považován pozitivní mikrobiologický záchyt patogenů v signifikantním množství ($> 10^4$ CFU v BALF a $> 10^3$ u chráněného odběru kartáčkem – PSB) [Kollef].

Ke stanovení typu (kyselina, kyselina + částičky potravy) a závažnosti aspirace se také nabízí možnost stanovení hladiny některých biomarkerů nebo jejich panelů [Raghavendran 2012]. Je velké množství markerů, které by mohly přinést odpověď na základní problém rozlišení infekční povahy postaspiračního plicního postižení. Většina se užívá i v diagnostice infekčních plicních a systémových onemocnění (CAP, VAP, sepe apod.). Stručný výčet biomarkerů je uveden v tab. 2.

Tabulka 2 Potenciální biomarkery aspirační pneumonie

Marker	Lokalizace	Diagnostický význam	Vztah k aspiraci
sTREM-1 (Triggering receptor expressed on myeloid cells-1)	sérum, BALF, moč, CSF	marker infekční etiologie (sepe vs SIRS)	nelze užít samostatně k rozlišení infekčního a neinfekčního systémového zánětu, tedy ani aspirační pneumonitidy od pneumonie
CRP (C reaktivní protein)	sérum	jednoduše vyšetřitelný a dostupný, nespecifický marker zánětu	nelze užít k rozlišení aspirační pneumonitidy od pneumonie

PCT (prokalcitonin)	sérum	jednoduše vyšetřitelný a dostupný marker zejména bakteriálního zánětu	nespecifický – vyšší hladiny u pneumonitidy až po ještě vyšší u pneumonie, dynamika hladiny PCT po aspiraci pomáhá v predikci klinického výsledku [El-Solh], možnost zpřesnění diagnostiky aspirace gastrického obsahu [Pusch]
pepsin	BALF	jednoduché stanovení, není standardizace jeho interpretace	je detekovatelný jen krátkou dobu, vyšší hladiny u pacientů, u kterých se následně rozvine pneumonie [Metheny]
sRAGE (solubilní receptor for advanced glycation endproducts)	sérum	marker poškození pneumocytů I typu [Uchida], vyšší hladiny u ARDS a sepse [Bopp]	netestován u aspirace
makrofágy vyplněné lipidy (lipid laden macrophage)	BALF	semikvantitativní vyšetření	nespecifický pro aspiraci gastrického obsahu [Parameswaran]
endotelin-1 nebo jeho prekurzor	sérum	marker CAP, korelace s tíží a mortalitou [Schuetz]	netestován u aspirace
PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1)	BALF	marker míry fibrinolýzy	možnost predikce vzniku ARDS po gastrické aspiraci

4.5.7 Terapie PAS

Rychlé stanovení diagnózy spojené se zahájením terapie je nezbytnou podmínkou pozitivního ovlivnění průběhu onemocnění, jeho závažnosti a konečného výsledku. Časné nasazení terapie hraje důležitou roli i v redukci rizika rozvoje ARDS. Na volbu primární terapie má stěžejní vliv rozlišení mezi aspirační pneumonitidou (podpurná terapie) a pneumonií (ATB + podpurná terapie). V klinické praxi je to ale často obtížné, a proto se doporučuje především klást důraz na iniciační zhodnocení klinické symptomatologie a následné důsledné sledování tíže průběhu vlastního onemocnění.

Lze doporučit některá obecná opatření:

- řešení rizikového faktoru – snaha o limitaci dysfagie (změna složení a konzistence potravy, nalezení optimální polohy pacienta při příjmu potravy a ve spánku, speciální fyzioterapie s návikem polykání), zlepšení orální hygieny
- preventivní a podpurná terapie u rizikových pacientů
 - zajištění specifické polohy pacienta (jedná se o tzv. stabilizovanou polohu na boku s hlavou natočenou na stranu, popřípadě polosed až 45°C)
 - odsátí obsahu z dutiny ústní a nosohltanu, odstranění cizího materiálu (dentální protézy, potrava apod.)
 - zajištění nazogastrické sondy/gastrostomie (PEG) k derivaci reziduálního žaludečního obsahu a k podávání enterální nutrice

- minimalizace podávání sedativních léků, vyvarování se léků s anticholinergní aktivitou a antihistaminik (tyto léky vedou k redukcí tekutosti GIT sekrece a ztěžují průběh polykání)
- c) mechanická ventilace
protektivní mechanická ventilace
indikace k intubaci je komplexní, zahrnuje zhodnocení aktuálního stavu neurologických funkcí (stav vědomí), dále stupeň poruchy oxygenace a hemodynamický stav
při aspiraci většího množství tuhých částic je vhodné intubaci provést časne k usnadnění následné flexibilní bronchoskopie
- d) cílená diagnosticko-terapeutická bronchoskopická intervence (BSK)
cizí těleso: BSK je indikována k extrakci, odsátí materiálu
tekutý materiál: vzhledem k tomu, že tekutina velice často zateče rychle mimo dosah endoskopu, není rutinní provádění aspirace nebo laváže (modifikovaný BAL, BAL) doporučeno. Při laváži hrozí riziko zhoršení respiračních funkcí (pokles plicní poddajnosti a oxygenace), eventuálně roznesení aspirovaného materiálu i do nepostižených oblastí
endoskopický odběr materiálu k mikrobiologickému vyšetření k usnadnění optimalizace ATB strategie
- e) ATB – vzhledem k obtížnému rozlišení chemické pneumonitidy od infekční pneumonie je doporučováno užití ATB dle obdobné strategie jako u VAP:
nenasazovat ATB preventivně
sporné je nasazení ATB hned po aspiraci, i když pacient má febrilie, leukocytózu a infiltrativní změny na rtg plic – riziko selekce více rezistentních bakteriálních kmenů u jinak nekomplikované pneumonitidy
nasadit ATB v případě obstrukce GIT pasáže, při kolonizaci žaludečního obsahu a pokud trvá rentgenologický obraz infiltrátů více než 48 hodin
použít širokospektré ATB dle místa vzniku pneumonie (přednemocniční versus nemocniční), dle aktuální délky hospitalizace (komunitní versus nozokomiální flóra) a dle lokální mikrobiologické situace (skladba patogenů a aktuální ATB rezistence)
po 48–72 hodinách následná deescalace popř. vysazení ATB – dle výsledků mikrobiologického vyšetření (kvantitativní kultury), klinického průběhu a výsledků biochemického vyšetření
ATB s anaerobním spektrem jsou doporučována v přítomnosti nekrotizující pneumonie, u rozvoje plicního abscesu nebo u závažných stomatologických infekčních nemocí [Marik 1999]
- f) kortikosteroidní terapie je pro svůj imunomodulační a antifibroproliferativní efekt potenciálně benefiální, ale v obecné klinické praxi spíše není doporučována pro absenci kvalitních důkazů o prospěšnosti kortikoidů a vyšší riziko gramnegativní pneumonie při jejich podávání [Wolfe]. Nicméně prokazatelný benefit prolongovaného podávání nízkých až středních dávek kortikosteroidní terapie u pacientů s ARDS [Tang] povede pravděpodobně k přehodnocení tohoto postoje
- g) ACE inhibitory – ACEI – blokují degradaci neurotransmiteru substance P, který hraje důležitou roli v nervové regulaci kašle a polykání. U populace pacientů po CMP vedlo podání ACEI k redukcí incidence aspirační pneumonie [Arai] a u obecné populace pacientů v Spojeném království bylo podávání ACEI spojeno s redukcí rizika komunitní pneumonie [Myles]
- h) jiné farmakologické intervence zahrnující užití β 2-agonistů, pentoxifyllinu, ω -3 mastných kyselin, blokády neutrofil-destičkové interakce (P-selektin) vedly v experimentu k redukcí postaspiračního plicního poškození [Zarbrock, Terao, Pawlik 2009, Pawlik 2005]. V humánní medicíně prozatím jejich efekt extenzivně testován nebyl a jejich užití lze zvážit jen u nejtěžších forem PAS

4.5.8 Aspirační ARDS a EMB

Existuje jen malé množství randomizovaných klinických prací, které se zabývaly výzkumem aspiračního poškození plicního parenchymu v humánní medicíně. Naopak preklinické práce a modely jsou časté a lze z nich získat relativně velké množství informací o patofyziologii aspiračního plicního poškození [Raghavendran 2012]. Některé z těchto prací byly zmíněny průběžně v textu.

4.5.9 Diskuze

PAS je u kriticky nemocných častým jevem a je třeba na tuto možnost neustále myslet a aktivně se snažit vyhledávat a sledovat pacienty v riziku.

Řada pacientů je přijata k hospitalizaci primárně z důvodu aspirace, jiní ji zase prodělají jako závažnou komplikaci přidruženou k základnímu onemocnění. Velký vliv na míru výsledného plicního poškození má složení aspirátu (kyselina vs kyselina + částičky potravy). Onemocnění pak může probíhat v podstatě v širokém intervalu symptomatologie – od inaparentního průběhu až po dramatický obraz těžkého kašle, bronchospasmu, nebo až asfyxie při obstrukci velkých DC a v pozdějším období pak rozvojem ARDS. Tento fakt poněkud komplikuje diagnostické možnosti v obecné klinické praxi. Dalším problémem při stanovení diagnózy je stav, kdy aspirace proběhla beze svědků. Tato diagnostická nejistota bývá nižší pouze v případech, kdy došlo k aspiraci před svědky, jsou specifické klinické příznaky (kašel, retrosternální bolest apod.) a je přímo detekovatelná přítomnost aspirátu v DC, popřípadě slizniční změny při bronchoskopickém vyšetření (známky poškození bronchiální sliznice – zarudnutí, změna charakteru sputa apod.).

U pacientů na umělé plicní ventilaci je nejčastější a nejzákeřnější formou aspirace tzv. mikroaspirace. Ta se vyznačuje postupným a opakovaným zatékáním malého množství mikrobiologicky vysoce rizikového stagnačního odpadu kolem

obturačního balonku orotracheální kanyly (OTR) případně tracheostomické kanyly. Stav může vést se zvýšeným rizikem k rozvoji tracheobronchitidy, popřípadě až pneumonie (HAP/VAP).

Řada experimentálních prací zkoumajících direktní formu ARDS je prováděna na zvířecím modelu intratracheální aplikací HCl. Patogenetické aspekty PAS jsou také z tohoto důvodu studovány převážně preklinicky. Recentní literatura zabývající se humánní medicínou je sporadická a doposud není zcela objasněna řada klinicko-patologických souvislostí. Jedná se například o problematiku rozdílu mezi pneumonií vzniklou na podkladě iniciální primární aspirace patogenů (aspirační bakteriální pneumonie) a pneumonií vzniklou na bázi sekundární superinfekce (HAP/VAP). Prokázáno je, že aspirace nekontaminovaného kyselého žaludečního odpadu snižuje lokální imunitní reaktivitu, a tím zvyšuje riziko superinfekce.

Ve vztahu k ARDS není nadále vyřešena otázka zpřesnění predikovatelnosti přechodu aspiračního plicního poškození až do podoby ARDS. Slibným by mohlo být sekvenční měření inhibitoru aktivátoru plasminogenu (PAI-1) v BALF [El Sohl 2006].

Žaludeční obsah je díky velice nízkému pH obvykle sterilní. Pokud jsou pacienti léčeni medikací zvyšující pH (například blokátory protonové pumpy, H₂ blokery, antacida), mají enterální výživu nebo obstrukci pasáže GIT, zvyšuje se riziko bakteriální, zejména G- kontaminace. V této situaci je případná aspirace s vyšším rizikem závažnějšího průběhu. Pokud dojde k aspiraci čisté žaludeční tekutiny, je k vyvolání pneumonitidy potřebné, aby její pH bylo pod 2,5. Pokud jsou součástí žaludečního obsahu i částice potravy, k vyvolání plicního poškození stačí i pH nad 2,5 [Marik 2011].

Stran ATB terapie panuje nadále značná nejednotnost. Řada lékařů nasazuje ATB mimo doporučení už preventivně v situaci, kdy ještě nejsou známky bakteriální pneumonie. Podání ATB se zaměřením na anaerobní flóru by se mělo zvážit v situaci, kdy je přítomna střevní obstrukce (ileus tenké i tlusté kličky, gastroparéza) nebo prokázána bakteriální kolonizace GIT. Důležitá je včasnost nasazení.

4.5.10 Shrnutí

plicní aspirační syndrom (PAS) zvyšuje morbiditu a mortalitu pacientů v přednemocniční a nemocniční péči je nezávislým rizikovým faktorem pro rozvoj přímé formy ARDS

aspirace je definována jako inhalace cizorodého materiálu do dýchacích cest (za hlasové vazy)

má dvě základní formy:

aspirační pneumonitida (tzv. Mendelsonův syndrom) je sterilní plicní zánět vyvolaný například aspirací kyselého žaludečního obsahu

aspirační pneumonie je infikovaný plicní zánět

rozdílení mezi oběma formami plicního poškození je obtížné a obě jednotky představují riziko rozvoje ARDS

výskyt aspirace u celkové anestezie: 1 na 3–8 tisíc případů, mortalita přibližně 1 : 125 000

ARDS asociovaný s aspirační pneumonitidou má mortalitu 30 % a je zodpovědný za až 20 % všech úmrtí spojených s podáním celkové anestezie (odhad)

častější výskyt aspirací je u kriticky nemocných pacientů s poruchou vědomí

klinická symptomatologie a také rozsah a míra plicního poškození se liší dle množství a charakteru aspirátu

ve většině případů jde o náhle vzniklý kašel a dysfonii, retrosternální bolest

při těžším průběhu pak bývá dušnost, hypoxemie, cyanóza a hypotenze

u mechanicky ventilovaných pacientů dochází ke změnám mechaniky ventilace a poruše oxygenace

průběh PAS lze orientačně rozdělit na dvě fáze:

aktivace obranných reflexů DC (sekundy a minuty po aspiraci)

inflamatorní: rozvoj zánětlivého plicního poškození (4–6 hodin po aspiraci)

neexistuje obecně akceptovaný zlatý standard diagnostiky PAS

diagnóza je obvykle per exclusionem

na aspirační pneumonii je třeba myslet při perzistující leukocytóze, febriliích a nálezu plicních rtg infiltrátů vzniklých během 48 hodin po aspiraci

za definitivní potvrzení diagnózy pneumonie je považován pozitivní mikrobiologický záchyt

včasné zahájení terapie je nezbytnou podmínkou pozitivního ovlivnění závažnosti průběhu onemocnění

terapie AS:

a) řešení rizikového faktoru

b) preventivní opatření: poloha pacienta, odstranění cizího materiálu z orofaryngu, zajištění nazogastrické sondy/gastrostomie, minimalizace podávání sedativních léků

c) mechanická ventilace

d) cílená diagnosticko-terapeutická bronchoskopická intervence (BSK)

e) ATB dle obdobné strategie jako u VAP

f) kortikosteroidní terapie: její role není prozatím jednoznačně stanovena

recentní literatura zabývající se humánní medicínou je sporadická

Literatura

Marik PE. Pulmonary aspiration syndromes. *Curr Opin Pulm Med* 2011; 17:148–154

Matsuse T, Oka T, Kida K, et al. Importance of diffuse aspiration bronchiolitis caused by chronic occult aspiration in the elderly. *Chest* 1996; 110:1289–1293.

Mendelson CL. The aspiration of stomach contents into the lungs during obstetric anesthesia. *Am J Obstet Gynecol* 1946; 52:191–205.

Marik PE. Aspiration pneumonitis and aspiration pneumonia. *N Engl J Med*. 2001; 344(9):665–671

- Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1993; 78(1):56–62
- Sakai T, Planinsic RM, Quinlan JJ, et al. The incidence and outcome of perioperative pulmonary aspiration in a university hospital: a 4-year retrospective analysis. *Anesth Analg* 2006; 103:941–947.
- Adnet F, Baud F. Relation between Glasgow Coma Scale and aspiration pneumonia [letter]. *Lancet* 1996; 348:123–124
- Diagnosis and treatment of swallowing disorders (dysphagia) in acute care stroke. Patients summary; 1999. Agency for Healthcare Policy and Research (<http://www.ahrp.gov/clinic/dysphsum.htm>).
- Moine P, Vercken JP, Chevret S, et al. Severe community-acquired pneumonia: etiology, epidemiology, and prognosis factors. *Chest* 1994; 105:1487–1495.
- Metheny NA, Clouse RE, Chang YH, et al. Tracheobronchial aspiration of gastric contents in critically ill tube-fed patients: frequency, outcomes, and risk factors. *Crit Care Med*. 2006; 34(4):1007–1015
- Warner MA, Warner ME, Weber JG. Clinical significance of pulmonary aspiration during the perioperative period. *Anesthesiology*. 1993; 78(1):56–62.
- Britto J, Demling RH. Aspiration lung injury. *New Horiz*. 1993; 1(3):435–439
- Raghavendran K, Nemzek J, Napolitano LM, et al. Aspiration-Induced lung injury. *Crit Care Med*. 2012 April ; 39(4): 818–826
- Kennedy TP, Johnson KJ, Kunkel RG, et al. Acute acid aspiration lung injury in the rat: biphasic pathogenesis. *Anesth Analg*. 1989; 69(1):87–92.
- Grimbert FA, Parker JC, Taylor AE. Increased pulmonary vascular permeability following acid aspiration. *J Appl Physiol*. 1981; 51(2):335–345.
- Goldman G, Welbourn R, Klausner JM, et al. Neutrophil accumulations due to pulmonary thromboxane synthesis mediate acid aspiration injury. *J Appl Physiol*. 1991; 70(4):1511–1517.
- Nishizawa H, Yamada H, Miyazaki H, et al. Soluble complement receptor type 1 inhibited the systemic organ injury caused by acid instillation into a lung. *Anesthesiology*. 1996; 85(5):1120–1128
- Knight PR, Davidson BA, Nader ND, et al. Progressive, severe lung injury secondary to the interaction of insults in gastric aspiration. *Exp Lung Res*. 2004; 30:535–557
- Flory CM, Jones ML, Warren JS. Pulmonary granuloma formation in the rat is partially dependent on monocyte chemoattractant protein 1. *Lab Invest*. 1993; 69(4):396–404.
- Rotta AT, Shiley KT, Davidson BA, et al. Gastric acid and particulate aspiration injury inhibits pulmonary bacterial clearance. *Crit Care Med*. 2004; 32:747–754
- Kollef MH, Bock KR, Richards RD, et al. The safety and diagnostic accuracy of minibronchoalveolar lavage in patients with suspected ventilator-associated pneumonia. *Ann Intern Med*. 1995; 122:743–748
- Marik PE, Careau P. The role of anaerobes in patients with ventilator-associated pneumonia and aspiration pneumonia: a prospective study. *Chest*. 1999; 115(1):178–183.
- Wolfe JE, Bone RC, Ruth WE. Effects of corticosteroids in the treatment of patients with gastric aspiration. *Am J Med*. 1977; 63(5):719–722.
- Tang BM, Craig JC, EslickGD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and metaanalysis. *Crit Care Med* 2009; 37:1595–1603
- Arai T, Yasuda Y, Takaya T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists, and pneumonia in elderly hypertensive patients with stroke. *Chest* 2001; 119:660–661.
- Myles PR, Hubbard RB, McKeever TM, et al. Risk of community-acquired pneumonia and the use of statins, ace inhibitors and gastric acid suppressants: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Safety* 2009; 18:269–275.
- Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest* 2006; 116:3211–3219.
- Terao Y, Nakamura T, Morooka H, et al. Effect of cyclooxygenase-2 inhibitor pretreatment on gas exchange after hydrochloric acid aspiration in rats. *J Anesth* 2005; 19:257–259.
- Pawlik MT, Schreyer AG, Ittner KP, et al. Early treatment with pentoxifylline reduces lung injury induced by acid aspiration in rats. *Chest* 2005; 127:613–621.
- Pawlik MT, Schubert T, Hopf S, et al. The effects of fenoterol inhalation after acid aspiration-induced lung injury. *Anesth Analg* 2009; 109:143–150.
- El-Solh AA, Vora H, Knight PR 3rd, et al. Diagnostic use of serum procalcitonin levels in pulmonary aspiration syndromes. *Crit Care Med*. 2011 Jun;39(6):1251–6.
- Pusch F, Wildling E, Freitag H, et al. Procalcitonin as a diagnostic marker in patients with aspiration after closed head injury. *Wien Klin Wochenschr*. 2001; 113(17–18):676–680.
- Parameswaran K, Anvari M, Efthimiadis A, et al. Lipid-laden macrophages in induced sputum are a marker of oropharyngeal reflux and possible gastric aspiration. *Eur Respir J*. 2000; 16(6):1119–1122.
- Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, et al. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(9):1008–1015.
- Bopp C, Hofer S, Weitz J, et al. sRAGE is elevated in septic patients and associated with patients outcome. *J Surg Res*. 2008; 147(1):79–83.
- Schuetz P, Stolz D, Mueller B, et al. Endothelin-1 precursor peptides correlate with severity of disease and outcome in patients with community acquired pneumonia. *BMC Infect Dis*. 2008;8:22.
- El Solh AA, Bhora M, Pineda L, et al. Alveolar plasminogen activator inhibitor-1 predicts ARDS in aspiration pneumonitis *Intensive Care Med* (2006) 32:110–115

Obrazová dokumentace

Obr. 1 Anatomie větvení proximální části bronchiálního stromu – predispozice pro lokalizaci aspirace

4.6 TRAUMA A ARDS

Peter Sklienka

4.6.1 Úvod a základní klasifikace

Úrazy představují ve vyspělých zemích nejčastější příčinu úmrtí v populaci mezi 1 a 45 lety. Epidemiologická data uvádějí, že celosvětově incidence závažných úrazů stoupá a následkům úrazů podlehne 16 000 lidí denně [*Lecke*].

Z časového hlediska lze úmrtí následkem úrazu rozdělit na:

okamžitá, ke kterým dochází při poraněních neslučitelných se životem

časná, v řádu hodin po úrazu, kdy příčinou smrti bývá nejčastěji neošetřitelné krvácení anebo rozvoj maligního edému mozku

pozdní, v řádu dnů až měsíců, způsobené především rozvojem sepse a syndromu multiorgánového selhávání (MODS – multiorgan dysfunction syndrome)

Frekventní součástí MODS bývá i nejzávažnější forma akutního respiračního selhání – syndrom akutní respirační tísně (ARDS – acute respiratory distress syndrome).

Z hlediska **mechanismu úrazu** lze traumata rozdělit na tupá a penetrující. Ve vyspělých zemích (v neválečných zónách) je predominance tupých traumat, která jsou taktéž častější příčinou vzniku syndromu multiorgánového selhávání a ARDS [Dewar].

Podle **rozsahu poranění** se traumata klasifikují jako:

izolované – v případě poranění pouze jednoho orgánu nebo anatomického regionu

sdužené poranění – v případě poranění vícero orgánů anebo regionů

polytrauma – v případě přítomnosti kombinace závažnějších poranění

Polytrauma je definováno jako současné poranění dvou anebo více orgánových systémů, kdy postižení alespoň jednoho z nich a/nebo kombinace těchto poranění ohrožují základní životní funkce. Ke stanovení anatomického rozsahu poranění se používá několik skórovacích systémů, ze kterých je v současné době preferován skórovací systém ISS (Injury Severity Score). Skórování vychází z hodnocení rozsahu poranění pro jednotlivé anatomické oblasti těla (AIS – Abbreviated Injury Score) a výsledné ISS je počítáno z mocnin tří nejzávažněji postižených regionů. Jako polytrauma označujeme úrazy s ISS > 15, za kritické polytrauma jsou považovány úrazy s ISS > 25. Ke zhodnocení rozsahu poranění v oblasti hrudníku se nejčastěji používá hodnocení AIS pro oblast hrudníku a nitrohrudních orgánů (AIS_{thorax} resp. AIS_{chest}); nevýhodou tohoto skórovacího systému je hodnocení výhradně anatomického rozsahu poranění. Ze skórovacích systémů zahrnujících kromě anatomického rozsahu poranění i míru dekompenzace fyziologických parametrů, má nejvyšší prediktivní hodnotu ve vztahu k rozvoji ARDS, délce umělé plicní ventilace (UPV) i mortalitě hodnocení Thoracic Trauma Severity Score (TTSS) (**tab. 1**) [Pape, Mommsen, Aukema].

Tabulka 1 Thoracic Trauma Severity Score (TTSS)

Stupeň	p _a O ₂ /F _i O ₂	Zlomená žebra	Kontuze	Pleurální prostor	Věk	Body
0	> 400	0	žádná	bez postižení	< 30	0
I	300–400	1–3	1 lalok	pneumotorax	30–41	1
II	200–300	3–6	1 lalok bilaterálně anebo 2 laloky unilaterálně	Hemotorax hemopneumothorax unilaterálně	42–54	2
III	150–200	> 3 bilaterálně	< 2 laloky bilaterálně	hemothorax hemopneumothorax bilaterálně	55–70	3
IV	< 150	vlající hrudník	> 2 laloky oboustranně	tenzní pneumothorax	>70	5

Popis: Thoracic Trauma Severity Score (TTSS) dle Papeho [cit]. Výsledné skóre vznikne součtem bodů pro jednotlivé kategorie (rozsah 0–25 bodů).

4.6.2 Epidemiologie ARDS ve vztahu k traumatu

Epidemiologické údaje o výskytu ARDS následkem úrazu se často významně liší. Hlavními důvody jsou kritéria aplikovaná při hodnocení závažnosti úrazu a vliv použité definice pro ARDS. Zatímco u široké populace obětí úrazu přijatých do lůžkové péče byl pozorován výskyt ARDS pouze u 0,5 % pacientů, incidence stoupala na 2,9 % u pacientů s poraněním dvou anatomických regionů a až na 10,2 % při poranění tří regionů (White). Ve studiích sledujících výskyt ARDS pouze u pacientů se závažnějšími poraněními (indikační kritéria: hospitalizace na lůžku intenzivní péče, ISS > 16 respektive 25, umělá plicní ventilace, hemoragický šok apod.) je popisována incidence ARDS od 4,3 až po 41 % (Navarrete-Navarro JCC 01, ICM 01, ICC 06, Durham, Edens, Heffernan, Holena, Hudson, Martin, Recinos, Shah, Treggiari, Watkins). Dalším důležitým faktorem ovlivňujícím výskyt ARDS jsou různá kritéria používaná pro definici akutního respiračního selhání a ARDS, a taktéž metodika

studie – vyšší incidence je udávána u studií prospektivních (kdy jsou kritéria pro zařazení pacienta do sledované skupiny hodnocena denně v průběhu hospitalizace) než u studií retrospektivních [Martin].

Incidence pouřazového ARDS má v dlouhodobém časovém horizontu klesající tendenci [Durham, Martin, Sauaia]. Za hlavní důvod snižujícího se výskytu je považován nižší výskyt pouřazového syndromu multiorgánové dysfunkce (viz níže). I přes klesající incidenci pouřazového ARDS zůstává trauma nadále po sepsi a pneumonii nejčastější příčinou ARDS a 7–30 % všech případů ARDS vzniká následkem úrazů [Hudson, ARDSnet, Bakowitz, Bersten, Calfee, Eberhard, Garber, Rubenfeld, Stapleton, Valta, Villar]. Závažné poranění bylo identifikováno jako významný rizikový faktor rozvoje ARDS a je součástí modelů a algoritmů užívaných k predikci rozvoje ARDS [Hudson, Elie-Turenne, Gajic AJRCCM 2011, Hou, Hoyt, Trillo-Alvarez].

Pouřazové ARDS se typicky rozvíjí v časovém intervalu 24–96 hodin od inzultu. Časná forma vzniká do 48 hodin od úrazu, je způsobena excesivní proinflamatorní reakcí a je asociována především s rozsahem krevní ztráty a intenzitou šoku. Respirační systém bývá často prvním nebo jediným selhávajícím orgánem. Pozdní forma, vznikající více než 48 hodin od úrazu, vzniká především následkem protrahovaného zánětu, infekcí a septických epizod. Vyskytuje se zejména v kontextu rozvinutého MODS. Incidence časná a pozdní formy je přibližně identická, klinický průběh bývá ale odlišný. Časná forma má benignější průběh, kratší dobu umělé plicní ventilace i kratší dobu hospitalizace, a taktéž nižší mortalitu [Eberhard, Ciesla, Croce 99, Dicker, Maier, Moore].

4.6.3 Demografické faktory

Pacienti s pouřazovým ARDS bývají signifikantně mladší a mají menší počet komorbidit v porovnání s pacienty s ARDS jiné etiologie. V populaci pacientů se závažným úrazem věk pozitivně koreluje s predikcí ARDS, a to především jeho pozdní formy. Pacienti, u kterých se rozvine pouřazové ARDS, mívají významně vyšší hodnoty prediktivních skórovacích systémů (APACHE II, APACHE III), což odráží jak míru inzultu, tak i věk a komorbidity pacienta [Durham, Holena, Eberhard, Martin, Miller 02, Navarrete-Navarro 06, Shah, Watkins, Geiger, Wutzler]. Vyšší věk a komorbidity jsou spojeny nejen s vyšší incidencí ARDS, ale jsou i nezávislým prediktorem mortality. Rizikovým faktorem rozvoje ARDS je taktéž obezita (vyjádřena hodnotou BMI – body mass index). Nekonzistentní data jsou stran predispozice dle pohlaví; v absolutním počtu je ale pouřazový ARDS častější u mužské populace v důsledku vyšší incidence závažných úrazů. Spíše než pohlaví samotné má význam aktuální hormonální profil, kdy nízká hladina testosteronu a naopak vysoká hladina estradiolu byly rizikovým faktorem ARDS u obou pohlaví [Heffernan]. Podíl genetické predispozice je pravděpodobně univerzálním faktorem podílejícím se na pouřazovém průběhu, přesné mechanismy a rizikové genetické faktory zatím nebyly nalezeny.

4.6.4 Anatomický rozsah poranění

Anatomický rozsah poranění kvantifikovaný skórovacími systémy nebo dle počtu postižených anatomických regionů je v přímé korelaci s incidencí ARDS [Bakowitz, Durham, Eberhard, Holena, Hudson, Martin, Miller, Navarrete-Navarro 06, Recinos, Treggiari, Watkins, White, Wutzler]. Retrospektivní analýzy identifikovaly pro rozvoj ARDS kritickou hodnotu v nejpoužívanějším skórovacím systému na úrovni ISS 25, respektive 28 bodů (Holena, Miller). Pacienti s poraněním centrálního nervového systému s anatomickým poraněním AIShead > 2 nebo iniciální poruchou vědomí s Glasgow Coma Scale (GCS) < 8 mají vyšší riziko rozvoje ARDS [Geiger, Miller, Recinos, White], vyšší incidence ARDS je pozorována i v koincidenci s poraněním míchy [Veeravaghu]. Naopak rozvoj plicního postižení je spojený s horším neurologickým výsledkem léčby pacientů se závažným kraniocerebrálním poraněním (Holland). Jednoznačnou korelaci ale nelze prokázat mezi ARDS a poraněním orgánů dutiny břišní, a taktéž ani ve vztahu k poranění pánve a končetinového skeletu.

Poranění hrudníku je významným prediktivním faktorem pro rozvoj ARDS a také pro morbiditu a mortalitu asociovanou s ARDS [Pape, Aukema, Gajic, Hou, Edens, Holena, Watkins, Eberhard, Geiger, Mommsen, Navarrete-Navarro 06, Wutzler, Battle, Brun-Buisson, Strumwasser].

4.6.5 Patofyziologické aspekty potraumatického ARDS

Patofyziologie pouřazového ARDS je komplexní a kombinují se v ní děje a faktory vyplývající z individuality pacienta, mechanismu úrazu, a zásadním způsobem též efekt terapeutických intervencí. Rozsáhlé trauma je závažným zásahem do anatomické integrity organismu a způsobuje významnou dekompenzaci fyziologických funkcí. Oba tyto faktory jsou spouštěčem komplexní odpovědi organismu na inzult včetně aktivace imunitní odpovědi. V této imunologicky vulnerabilní fázi je organismus vysoce vnímavý k dalším inzultům („second hit“), na které může reagovat dysregulací imunitní odpovědi probíhající pod obrazem agravované systémové prozánětlivé (proinflamatorní) reakce, anebo naopak pozdějším rozvojem imunosuprese. Mnohé terapeutické intervence prováděné ve vulnerabilní fázi se mohou uplatňovat jako second hit potencovat mechanismy imunitní odpovědi a zvyšovat riziko rozvoje ARDS (obr. 1). Tento fakt vedl v posledních desetiletích ke změnám paradigmatu v přístupu k některým terapeutickým intervencím s cílem minimalizovat jejich potenciálně negativní dopad na průběh potraumatického stavu.

Výsadní postavení v patofyziologii poúrazového ARDS má **přímé poranění plicní tkáně** – lacerace a především pak plicní kontuze (viz níže), které jsou nezávislým prediktorem rozvoje ARDS s definovanou přímou závislostí mezi rozsahem kontuzí a incidencí a mortalitou ARDS [Miller, Strumwasser, Becher, Cohn, Dinh, Hauser].

4.6.6 Přímé poranění hrudníku a plicní tkáně

Rozsah anatomického poranění hrudníku je v korelaci s incidencí a závažností poúrazových respiračních komplikací včetně rozvoje ARDS (viz výše). Za závažné **prediktivní faktory respiračních komplikací** jsou považována poranění svědčící pro vysokoenergetické trauma anebo působení vektoru síly přímo na oblast hrudníku. Mezi ně patří:

počet a lokalizace zlomenin žebér (zlomeniny na více místech vedoucí k instabilitě hrudní stěny a syndromu vlajícího hrudníku)
fraktury lopatky a sternu
hemothorax
pneumothorax s perzistujícím významným únikem vzduchu, tenzní pneumothorax
lacerace plicní tkáně
kontuze plicní tkáně

Pokud jsou uvedené patologické změny přítomné oboustranně, riziko se dále zvyšuje [Pape].

4.6.6.1 KONTUZE PLIC

Kontuze plic jsou popisovány u 15–52 % pacientů s polytraumatem anebo izolovaným tupým poraněním hrudníku. Jejich incidence a rozsah jsou závislé na mechanismu úrazu a absorbované energii při úrazu. Nejčastější příčinou kontuze plicní tkáně jsou u civilních traumat dopravní nehody s přímým působením nárazu na oblast hrudníku a pády, při kterých dochází k prudké deceleraci orgánů včetně plic. Při vojenských operacích je nejčastější příčinou kontuze plic působení tlakové vlny následkem výbuchu a poranění projektily o vysoké rychlosti [Gayzik, O'Connor].

Z **fyzikálního** hlediska je vznik kontuzí podmíněn jak přímým působením mechanické síly na oblast hrudníku, tak akcelerací respektive decelerací plicní tkáně vznikající při nárazech, pádech, působení tlakové vlny a působením dalších zevních faktorů. Mezi okrsky plicní tkáně s různou densitou dochází ke vzniku a působení střižných sil, s následným porušením a disrupcí fyziologického rozhraní vzduchové a tekutinové vrstvy v alveolech.

V **histologickém** obrazu těmto procesům odpovídá již bezprostředně po úrazu nález mnohočetného drobného krvácení do postižené plicní tkáně, s rychlým rozvojem (cca 1–2 h po úrazu) intersticiálního edému a infiltrací monocytů a neutrofilů do poraněné tkáně. V dalším průběhu (prvních 24 hodin) v poraněném parenchymu progreduje edém. Paralelně dochází k akumulaci buněk vrozené imunitní odpovědi, erytrocytů, bílkovin i fibrinu, nejdříve v intersticiu a poté i v alveolech. Po 48 hodinách jsou plicní sklípky vyplněny fibrinem a tkáňovým detritem s nahromaděním neutrofilů a monocytů, dále narůstá intersticiální edém, hodnota extravaskulární plicní vody je zvýšená, plicní lymfatické kapiláry jsou dilatovány [cit] V alveolech dále dochází k alteracím ve složení surfaktantu, které korelují se stupněm hypoxemie i rozvojem orgánových dysfunkcí [Cohn, Hauser, Hubert]. Histopatologické změny vznikající následkem kontuzí se zásadním způsobem uplatňují v patofyziologii poúrazového respiračního selhávání a ARDS. Dochází ke zvýšení alveolárního mrtvého prostoru a prodloužení difuzní dráhy pro kyslík i oxid uhličitý. Zvyšuje se plicní zkrat i plicní vaskulární rezistence. Porucha funkce surfaktantu predisponuje k rozvoji atelektáz a dalšímu poklesu plicní poddajnosti, zhoršování zkratu i výměny plynů. Klinickým korelátem uvedených procesů jsou hypoxemie, hyperkapnie a zvýšení dechové práce. Tyto faktory jsou nejen příčinou obrazu akutního respiračního selhání, ale i častou příčinou aplikace kyslíku ve vyšší frakci a nastavování parametrů umělé plicní ventilace predisponujících pro rozvoj ventilací indukovaného plicního postižení (VILI – ventilator-induced lung injury) [Dicker]. Vyplnění alveolů transudátem a detritem a zhoršená clearance respiračního systému jsou mechanismy predisponující pro rozvoj infekcí dýchacího traktu, které jsou hlavní příčinou pozdních forem ARDS [Antonelli, Croce 01, Janus].

Polytraumatizovaní pacienti, u kterých se rozvinul ARDS, měli v bronchoalveolární laváži provedené bezprostředně po přijetí do nemocnice zjištěny vysoké hodnoty proinflamatorního cytokinu interleukin 8 (IL-8) a taktéž zvýšenou migrační aktivitu neutrofilů ve směru koncentračního gradientu IL-8 [Donnelly, Pallister]. Na zvířecích modelech izolovaného poranění (kontuze) plic byly časně po inzultu prokázány v bronchoalveolární laváži elevované hodnoty proinflamatorních cytokinů v korelaci s pozdějším histologickým nálezem akumulace neutrofilů a monocytů v plicním parenchymu, i s následným zvýšením aktivity myeloperoxidázy v plicní tkáni [Liener, Raghavendran, Seitz 10]. Mediátory produkované aktivovanými alveolárními makrofágy po izolovaném tupém poranění hrudníku indukují apoptózu alveolárních pneumocytů II. typu, rezultující v poruchu tvorby a funkce surfaktantu [Seitz 08].

4.6.6.2 SYSTÉMOVÉ KONSEKVENCE PŘÍMÉHO PORANĚNÍ PLIC

Poranění hrudníku a plic vede nejen k lokální zánětlivé odpovědi, ale i k aktivaci **systémové inflamatorní odpovědi**. Hodnoty proinflamatorního cytokinu interleukinu-6 (IL-6) bývají u pacientů s poraněním hrudníku již za hodinu po úrazu významně vyšší než u pacientů bez známek poranění v hrudní oblasti [Strecker]. Pacienti s kontuzemi plic mají vyšší plasmatické hodnoty

klíčových mediátorů inflamatorní odpovědi organismu ($\text{TNF}\alpha$, IL-6 a IL-10), korelující s rozsahem anatomického poranění hrudníku [Liu].

Poraněná plicní tkáň je tedy sama zdrojem mediátorů zánětu, nicméně ARDS následkem úrazu se může rozvinout i bez přímého poranění plicní tkáně. Rozsah celkového anatomického poranění definovaný hodnotou ISS a přítomnost plicních kontuzí jsou faktory, které se u pacientů se závažným úrazem vzájemně potencují v agravaci zánětlivé odpovědi a následném syndromu multiorgánového selhávání [Maier, Perl].

Přímé poranění plicní tkáně tedy vede ke zvýšené incidenci ARDS z těchto důvodů:

přímý vznik respirační insuficience
indukce lokálních zápalových mechanismů
agravace systémové zápalové odpovědi
zvýšené riziko iatrogenního poškození plicní tkáně hyperoxií a umělou plicní ventilací
predispozice ke vzniku infekcí dýchacího traktu

Obr. 2 Vztah přímého plicního poranění a vzniku ARDS

4.6.7 Vztah mezi rozsahem traumatu a ARDS

Rozsáhlé poranění vede kromě zásahu do anatomické integrity organismu i k závažným dekompenzacím základních fyziologických funkcí. Přímá poranění centrálního nervového systému, respiračního anebo kardiovaskulárního systému jsou příčinou obrazu selhávání základních životních funkcí. Rozsáhlá krevní ztráta, hypotermie, rozvoj kompartment-syndromu a další faktory mohou vést ke vzniku šoku a tkáňové hypoxie i k ischemicko-reperfuznímu poškození, které se řadí k nejvýznamnějším spouštěčům komplexní odpovědi organismu na inzult. Klinické a laboratorní atributy šoku (protrahovaná hypotenze, elevované hodnoty laktátu, deficit bazí, nízký tkáňový parciální tlak kyslíku) byly identifikovány jako silné prediktivní faktory rozvoje ARDS i dalších orgánových dysfunkcí [Durham, Eberhard, Miller, Recinos, Watkins, White, Ferguson, Rixen 05]. Tkáňová hypoxie, charakterizovaná přítomností metabolické acidózy a laktatemí, je u traumatu asociována s vyššími hodnotami prozánětlivých mediátorů a s vyšší incidencí především časné formy poúrazového ARDS [Rixen 00]. Aplikace masivního převodu tekutin a krevních derivátů ke korekci šoku s následným rozvojem ARDS byly podstatou staršího označení ARDS – „šoková plíce“. Nízký srdeční výdej v časné poúrazové fázi a nízká dodávka kyslíku (DO_2) jsou spojeny s vyššími hodnotami prozánětlivých cytokinů a předcházejí rozvoji ARDS [Meade]. Kromě přímého negativního působení tkáňové hypoxie na úrovni buněčného metabolismu je i skutečnost, že hypoxie je silným induktorem imunitní odpovědi, a tím dále zvyšuje riziko rozvoje orgánových dysfunkcí.

4.6.8 Second hits

4.6.8.1 TEKUTINOVÁ RESUSCITACE

Tekutinová terapie je základním léčebným postupem v resuscitaci hypovolemického šoku. S ním spojená protrahovaná hypotenze, deficit bazí, elevace hladiny laktátu i další atributy tkáňové hypoxie jsou rizikovými faktory pro vznik ARDS. Na druhou stranu, množství tekutin (především krystaloidních roztoků, ale i koloidních přípravků) podaných v časné poúrazové fázi bylo identifikováno jako nezávislý prediktor rozvoje multiorgánového selhání a ARDS [Eberhard, Edens, Navarrete-Navarro 06, Martin, Wutzler, Kahl, Neal]. Zavedení protokolů zaměřených na časnou zástavu krvácení je spojeno s nižším množstvím podaných krystaloidů a redukcí plicních komplikací [Campion]. Korelace příjmu tekutin a rozvoje plicních komplikací souvisí se zvýšenou permeabilitou cévní stěny, ke které dochází v prvních hodinách po úrazu [Gosling, Pallister 01, Pallister 97].

4.6.8.2 TRANSFUZNÍ PŘÍPRAVKY

Aplikace **transfuzních přípravků**, především erytrocytárních koncentrátů (packed red blood cells – PRBC) a čerstvé mražené plasmy (fresh frozen plasma – FFP), je statisticky významným faktorem spolupodmiňujícím rozvoj ARDS u polytraumatizovaných pacientů. Rizikovým faktorem je podání již jedné transfuzní jednotky, riziko rozvoje ARDS stoupá v závislosti na množství podaných transfuzních přípravků, kdy každá jednotka PRBC podávaná v průběhu prvních 24 hodin po úrazu zvyšuje riziko ARDS o 7 %. Podávání transfuzí v postakutní fázi je též spojeno s vyšším rizikem ARDS [Edens, Holena, Hudson, Geiger, Miller 02, Watkins, Chaiwat, Croce 05, Gong, Silverboard]. Nejvyšší riziko indukce závažných plicních komplikací je spojeno s aplikací plazmy ženských dárkyň, která obsahuje nejvíce protilátek proti neutrofilům a antigenům. Transfuze trombocytů jako rizikový faktor ARDS byla identifikována pouze v jedné studii [Edens].

V patofyziologii rozvoje poúrazového ARDS spojeného s podáním transfuzních přípravků se dle současných poznatků nejvíce uplatňují mechanismy spojené s rozvojem TRALI (viz příslušná kapitola). Podání transfuzních přípravků má dále imunosupresivní efekt (TRIM – transfusion-related immunomodulation) spolupodmiňující rozvoj infekčních komplikací včetně ventilátorových pneumonií v pozdějších fázích po úrazu. Na rozvoji respiračního selhání se může podílet transfuzí indukované objemové přetížení (TACO – transfusion-associated circulatory overload).

4.6.8.3 UMĚLÁ PLICNÍ VENTILACE

Plíce postižené přímým mechanickým inzultem a/nebo excesivní systémovou zánětlivou odpovědí po závažném úrazu představují predisponovaný terén pro uplatnění mechanismů VILI. Prospektivní multicentrická observační studie více než 5000 pacientů ventilovaných déle než 12 hodin registrovala trauma jako příčinu respirační insuficience v 7,9 % všech případů (*Esteban*). Z pacientů, kteří při zahájení umělé plicní ventilace neměli známky ARDS, se u 6,2 % ARDS rozvinul v dalším průběhu umělé plicní ventilace a úrazová etiologie byla identifikována jako rizikový faktor pro rozvoj ARDS. Jako nezávislé prediktory rozvoje ARDS byly identifikovány vysoký dechový objem (V_t), vysoký tlak na vrcholu inspiria (PIP) a vysoký pozitivní tlak na konci expira (PEEP) [*Gajic 05*].

Na agravaci plicního postižení až do obrazu ARDS se, kromě mechanismů VILI, může podílet postižení plicní tkáně hyperoxií (HALI – hyperoxic acute lung injury) při aplikaci kyslíku ve vysoké koncentraci, které vyvolává obraz alveolity s tvorbou hyalinních membrán, rozvojem hemoragického plicního edému a vznik resorpčních atelektáz [*Kallet*]. Zhoršení plicních funkcí závislosti na hodnotě aplikovaného FiO_2 a celkové době aplikace [*Rachmale*].

Dodržení parametrů protektivní UPV u pacientů bez přítomných známek ARDS (s významným zastoupením polytraumatizovaných subjektů v citovaných publikacích) signifikantně snižuje incidenci následního rozvoje ARDS [*Determann, Gajic 04, Serpa neto*]. Ve studiích, primárně popisujících benefit protektivní UPV u pacientů s rozvinutým ARDS, bylo významné zastoupení pacientů traumatické etiologie (9–22,2 %). V subpopulaci traumatických pacientů byl benefit protektivní UPV zachován [*Villar, Eisner*].

4.6.8.4 SYNDROM TUKOVÉ EMBOLIE (VÍCE VIZ ODD. 4.7 TUKOVÁ EMBOLIE)

Embolizace tukových částic z kostní dřeně se vyskytuje u více než 90 % pacientů se závažným poraněním; klinické projevy syndromu tukové embolie (FES – fat embolism syndrome) jsou nicméně udávány jen u cca 0,25–2,5 % pacientů se závažným poraněním. Zdrojem tukových částic jsou zejména neošetřené fraktury dlouhých kostí a fraktury pánve. Syndrom tukové embolie může mít obraz inaparentního, klinicky nevýznamného průběhu až po rozvoj fatálních komplikací včetně ARDS. Incidence klinicky závažných forem má klesající trend, který souvisí s rozvojem operačních technik a zavedením strategie definitivního ošetření všech poranění v časně poúrazové fázi (ETC – „early total care“) s následnou časnou mobilizací. Koncept ETC, zavedený v 70. až 90. letech minulého století, vedl k signifikantnímu snížení incidence poúrazového ARDS. V patofyziologii ARDS se tuková embolie uplatňuje okluzí plicních kapilár s následným uvolněním volných mastných kyselin, které jsou hydrolyzovány lipoproteinovou lipázou na toxické substance poškozující endotel plicní vaskulatury. Dochází k rozvoji histopatologických změn typických pro ARDS se zvýšením permeability cévní stěny, tvorbou alveolárního plicního edému a inaktivací molekul surfaktantu. Tuková embolie způsobuje v plicích stejnou sekvenci změn jako podání kyseliny olejové používané v experimentálních modelech navození obrazu ARDS.

4.6.8.5 OPERAČNÍ VÝKONY

Chirurgická intervence se v patofyziologii poúrazového ARDS uplatňuje několika zásadními mechanismy. Operační intervence může vést ke zvýšeným krevním ztrátám, zvýšeným tepelným ztrátám a prohloubení koagulopatie [*Bilkovski, Waibel*]. Intenzita vzniklého fyziologického stresu je úměrná krevní ztrátě a je vyjádřena inflamatorní odpovědí s elevací hodnot cytokinů IL-6 a IL-8 [*Pape 2008*]. Intervence v dřeňové dutině dlouhých kostí vede ke zvýšení nitrodřeňového tlaku a následné intravazaci komponent kostní dřeně včetně tukových částic. V průběhu instrumentace v dřeňové dutině kostí dochází jak ke vzestupu nitrodřeňového tlaku, tak k vzestupu hodnot IL-6 přímo v kostní dřeni s následným zvýšením jeho plasmatické hodnoty [*Giannoudis 99, Giannoudis 06, Kröpfl, Pape 00*]. Intenzita zánětlivé odpovědi závisí i od použité operační techniky – je výrazně vyšší při nitrodřeňové osteosyntéze dlouhých kostí než při zevní fixaci (*Pape 03*). Míra vzniklého inzultu je závislá i od aktuálního metabolického a hemodynamického profilu v průběhu operačního výkonu, neboť pacienti vykazující klinicky stabilní hemodynamické parametry (nicméně s intraoperačně přítomnými laboratorními známkami šoku), mají vyšší incidenci plicních komplikací a orgánových dysfunkcí [*Crowl, Grey, Morshed*]. Jestliže je operační výkon načasován do fáze kulminující systémové zánětlivé odpovědi, dochází k prohlubování známek SIRS a rozvoji orgánových dysfunkcí [*Harwood, Nast-Kolb, Waydhas*].

Mechanický stres tkání, krevní ztráta, hypotermie a tkáňová hypoxie při operačním výkonu mohou tedy významně potencovat zánětlivou odpověď organismu. Hyperstimulace imunitního systému indukovaná operačními intervencemi je jedním z faktorů podílejících se na rozvoji syndromu multiorgánového selhání, včetně selhání respiračního systému.

4.6.8.6 PNEUMONIE A SEPSE

Infekční komplikace a sepse se podílejí především na vzniku pozdních forem ARDS, které se rozvíjejí v časovém úseku > 48 hodin od inzultu a bývají častěji součástí syndromu multiorgánové dysfunkce. Vzájemný vztah ARDS a pneumonie (nejčastější infekční komplikace asociovaná s ARDS) je bipolární. Kombinace pneumonie a ARDS se vyskytuje u 12–48 % pacientů po traumatu. Přibližně stejné je rozložení případů, kdy pneumonie je vyvolávajícím faktorem ARDS, a situací, kdy pneumonie

nasedá na již přítomný ARDS [Eberhard, Navarrete-Navarro 2001, Recinos, Navarrete-Navarro ICM 2000]. Predisponujícími faktory pro rozvoj pneumonie jsou: rozsah anatomického poranění, přítomnost přímého poranění plic (především kontuzí), nízké iniciační GCS a umělá plicní ventilace. Infekce dýchacího traktu se rozvine u více než 50 % pacientů s diagnostikovanými kontuzemi [Cohn, Hubert].

Ventilátorová pneumonie (ventilation associated pneumonia – VAP) má u pacientů po traumatu signifikantně vyšší incidenci – 11,4 dnů VAP/1000 dnů na UPV, než u pacientů s jiným základním onemocněním – 3,7 až 4,0/1000 dnů UPV, a je spojena se signifikantním vzestupem mortality [Magnotti, Minei 06]. Mortalita pacientů s rozvinutou VAP je nižší u pacientů s úrazovou etiologií, což je podmíněno nižším věkem a nižší frekvencí závažných komorbidit u obětí úrazu v porovnání s VAP na podkladě jiného základního onemocnění [Magret].

Obr. 3 Patofyziologie pouřazového ARDS

4.6.9 Diagnostika

4.6.9.1 ZOBRAZOVACÍ METODY

Vzhledem k tomu, že pouřazové ARDS se vyskytuje v přímé korelaci s celkovým anatomickým rozsahem poranění i s rozsahem poranění v oblasti hrudníku, je precizní diagnostika základním kamenem komplexní péče o pacienta se závažnými poraněními.

Prostý rentgenový (RTG) snímek hrudníku byl považován za diagnostický standard poranění hrudníku. Při hodnocení RTG snímku plic je ale časté nepřesné zobrazení anebo přehlédnutí závažných poranění a 2–5 % pacientů s negativním RTG nálezem může mít přítomná poranění hrudníku vyžadující urgentní terapeutickou intervenci [Hauser, Brink, Elmali, Livingston, Peters, Traub, Trupka]. Zcela nedostatečná je senzitivita i specifita rentgenového snímku ve vztahu k diagnostice kontuzí plic; rentgenový obraz kontuzí se vyvíjí po 4–6 hodinách a na iniciačních snímcích bývají kontuze zachyceny v méně než polovině případů (Cohn, Pape 2000). Zobrazení kontuzí plic na RTG snímcích pořízených dříve než 24 hodin od inzultu svědčí pro rozsáhlé a závažné poranění, s pozitivní prediktivní hodnotou ve vztahu k rozvoji ARDS i mortality [Dinh, Livingston, Cobanoglu].

Vzhledem k široké dostupnosti, vysoké senzitivitě i specifitě se standardem diagnostiky u pacientů se závažnými poraněními stalo CT vyšetření. Vysoce senzitivní je CT především ve vztahu k zobrazení kontuzí, kdy rozsah kontuzí na CT nálezu má prediktivní vztah k rozvoji akutního respiračního selhání, ARDS, pneumonie i mortality, a taktéž k nutnosti zahájení UPV [Miller 2001, Strumwasser, de Moya, Mizushima, Sangster].

Ultrazvuk má v diagnostice plicních kontuzí relativně vysokou senzitivitu i specifitu. Vzhledem k limitacím metody, především u pacientů s pleurálními afekcemi, a vzhledem k široké dostupnosti a vyšší výtěžnosti CT vyšetření, které by mělo být provedeno u každého pacienta se závažným úrazem, by vyšetření ultrazvukem mělo být rezervováno pro situaci, kdy je CT vyšetření nedostupné, anebo klinický stav pacienta neumožňuje transport na CT vyšetření (Kreuter, Reissig).

4.6.9.2 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

Identifikace patofyziologických procesů podílejících se na vzniku ARDS otevřela pole v oblasti laboratorní diagnostiky. Studie na malých populacích pacientů determinovaly pozitivní prediktivní hodnotu plasmatických hladin markerů zánětlivé odpovědi (IL-1 β , IL-1ra, IL-6, IL-8, IL-10, deriváty kyseliny arachidonové, myeloperoxidáza, prokolagen-peptid III), markerů endoteliální aktivity a koagulopatie (angiopoetin-2, L-selektin, tkáňový faktor, hodnota trombocytů), markerů alveolárního epiteliálního poškození (RAGE, surfaktant protein-D) (Strecker, Fremont, Raymondos, Rivkind, Rivkind, Roumen, Stengel). Přetrvávající vysoké plasmatické hodnoty markerů inflamatorní odpovědi korelují s rozvojem pozdních forem ARDS a MODS (Raymondos). Pacienti s ARDS po úrazu mají v porovnání s ARDS jiné etiologie nižší hodnoty markerů endoteliálního a alveolárního epiteliálního poškození (Calfee, Eisner 03, McClintock 08, Moss).

Ve vyšetření bronchoalveolární laváže jsou markery probíhající zánětlivé odpovědi přítomny již v řádu několika hodin po úrazu, jejich hodnoty korelují s pozdějším rozvojem ARDS (Donnelly).

Vzhledem k malým souborům v citovaných publikacích a místy nekonzistentním výsledkům není v současné době možné doporučit žádný z uvedených laboratorních parametrů k validní diagnostice pouřazového ARDS.

4.6.10 Klinický význam

Rozvoj ARDS zásadním způsobem ovlivňuje klinický průběh a celkový výsledek léčby pacienta se závažným poraněním. Doba hospitalizace na lůžku intenzivní péče, celková délka hospitalizace, trvání umělé plicní ventilace i frekvence výskytu nozokomiální pneumonie a dalších závažných komplikací jsou významně vyšší u polytraumatizovaných pacientů s ARDS než u pacientů, u kterých se syndrom respirační tísně nerozvine [Durham, Eberhard, Fremont, Martin, Treggiari, Salim]. Aditivní náklady na léčbu vzniklého ARDS zvyšují celkové náklady za hospitalizaci o 30–90 % a celkově je výsledná finanční kalkulace léčby polytraumatizovaného pacienta s ARDS uváděna v rozmezí 224 000–267 000 USD [Recinos, Salim, Treggiari].

Nejzávažnějším následkem vzniklého akutního syndromu respirační tísně je zvýšení úmrtnosti pacientů s ARDS, jež se u polytraumatizovaných pacientů s ARDS udává v rozmezí 8–56 %. V porovnání s ARDS jiné etiologie je pouřazový ARDS spojený s nižší mortalitou; příčinou jsou především demografické faktory, kdy pacienti s polytraumatem bývají mladší a jsou zatíženi nižším počtem závažných komorbidit (chronické kardiální, respirační a renální onemocnění; diabetes mellitus; imunodeficitní stavy respektive chronická imunosupresivní medikace). Pacienti s ARDS následkem úrazu mívají nižší koincidence selhání dalších orgánů než pacienti s ARDS jiné etiologie [Eisner 01].

4.6.11 Diskuze

Časový interval mezi úrazem a rozvojem ARDS, znalost patofyziologických mechanismů a rizikových faktorů rozvoje pouřazového ARDS otevírají otázku možností efektivní prevence a léčby. Ačkoliv jsou závažné úrazy ve vyspělém světě relativně časté, z hlediska medicíny založené na důkazech jsou data o efektivitě postupů v prevenci ARDS značně limitována. Hlavními příčinami jsou:

iniciální pouřazová fáze bývá charakterizována mnohdy dramatickým průběhem s nutností okamžitých terapeutických intervencí
nesourodost sledovaných skupin pacientů při použití různých kritérií k definici respiračního selhání a ARDS
nejednotné použití skórovacích kritérií pro zhodnocení anatomického rozsahu poranění
různé definice pro stejné nozologické jednotky (např. pro definici šoku – od protrahované hypotenze, laktatemie, deficitu bazí, srdečního výdeje, tkáňového parciálního tlaku kyslíku apod.)

různé definice pro hodnocení efektu terapeutických intervencí (např. hodnocení vlivu transfuzí od binárního parametru „transfuze podána: ano/ne“ až po definice vztahující se k přesnému počtu a typu transfuzních přípravků)

Akutní respirační selhání je nejčastější izolovanou orgánovou dysfunkcí rozvíjející se následkem úrazu. Vyskytuje se u 80–100 % selhání dvou a více orgánů, nejčastěji v koincidence s hemodynamickou dysfunkcí. Rozvoj ARDS zpravidla předchází rozvoji dalších orgánových dysfunkcí v řádu 12–72 hodin, a závažnost plicní dysfunkce koreluje s následným počtem selhávajících orgánů [cit]. **Preventivní a terapeutické intervence nelze tedy vztahovat striktně k prevenci plicní dysfunkce a ARDS, ale je nutné je chápat v kontextu komplexní péče o pacienta s kritickým poraněním.**

V rozmezí let 2005–2009 byla publikována doporučení pracovní skupiny „Inflammation and the Host Response to Injury“, zaměřena na problematiku úrazů především ve vztahu k deskripci imunologických procesů probíhajících po závažném úrazu. Standardní operační postupy byly definovány v oblasti umělé plicní ventilace, ventilátorové pneumonie, resuscitace šoku, transfuzní terapie, sedace a analgetizace po dobu UPV, kontroly glykemie, aplikace antibiotické terapie, nutriční podpory, prevence tromboembolických komplikací, i definice a prevence komplikací u pacientů po traumatu. Na základě vyhodnocení údajů více než 1000 pacientů z databáze vyplynulo, že ve sledovaném období došlo při aplikaci standardních postupů k signifikantnímu poklesu incidence pozdního syndromu multiorgánového selhávání, včetně selhávání respiračního systému, i k poklesu mortality [Cuschieri, Minei 2012]. Klesající incidence i mortalita pouřazového MODS i ARDS jsou popisovány i v dalších relevantních studiích [Dewar 09, Durham, Martin, Navarrete-Navarro ICM 01, Sauaia, Ciesla 05, Dewar 13].

V patofyziologii rozvoje pouřazového ARDS se významnou mírou uplatňují mechanismy spojené s odpovědí organismu na inzult. Terapeutické intervence standardně indikované po závažném úrazu mají kromě terapeutického efektu i výrazný potenciál modulovat probíhající imunitní odpověď organismu, a mohou se tak stát faktorem podílejícím se na rozvoji ARDS i dalších orgánových dysfunkcí.

Tekutinová terapie je základním postupem v resuscitaci traumaticko-hemoragického šoku. Množství tekutin podaných ke korekci hemodynamických parametrů i k eliminaci tkáňové hypoxie je v první řadě odrazem iniciální míry fyziologického inzultu a šoku. Nadměrné množství podaných infuzních roztoků, především v situaci, kdy ještě nebylo definitivně ošetřeno krvácení, prohlubuje hypotermii, koagulopatii, a může tak vést k dalším krevním ztrátám vedoucím k nutnosti podávání dalších tekutin („cyklická hyperresuscitace“). Pozitivní korelace mezi incidencí ARDS a množstvím podaných tekutin, především krystaloidů, nastoluje nutnost precizního stanovení cílů hemodynamické resuscitace v terénu probíhající systémové zánětlivé odpovědi se zvýšenou permeabilitou kapilární stěny. Pokles incidence a mortality pouřazového ARDS je dáván do souvislosti s racionální tekutinovou terapií [Campion, Kahl, Navarrete-Navarro 06].

Vztah mezi množstvím podaných **transfuzních přípravků** a incidencí ARDS taktéž reflektuje míru vzniklého inzultu. Množství podaných transfuzních přípravků ale zůstává asociováno s incidencí ARDS a mortalitou i po zohlednění závažnosti šoku [Malone]. Současná doporučení pro léčbu pacientů s pokračujícím krvácením proto kladou důraz na časné zastavení krvácení a racionalizaci transfuzní terapie [Spahn]. Vzhledem k tomu, že kauzální léčbou hemoragického šoku je zástava krvácení, je racionální vedení terapie transfuzními přípravky s cílem doplnění koagulačních faktorů a úpravy koagulačních parametrů („hemostatická resuscitace“). Traumatická koagulopatie je přítomna u 25–30 % obětí závažných úrazů již při iniciálním vyšetření [Spahn]. Racionální transfuzní terapie a hemostatická resuscitace spočívající ve zvýšeném poměru podávané FFP (případně i trombocytárních koncentrátů) k ostatním tekutinám snižuje nutnost dalšího podávání masivní tekutinové terapie včetně transfuzních přípravků a může tak redukovat incidenci pouřazového ARDS [Bhangu, Brown, Johansson 10, Johansson 12, Kautza, Lustenberger, Plurad 07, Shatz].

Rutinní aplikace principů **protektivní plicní ventilace** je faktorem, který je spojen s poklesem mortality pacientů s ARDS [Petrucci]. Studie popisující benefit protektivní ventilace u ARDS zahrnovaly významné zastoupení pacientů traumatické etiologie (9–22,2 %). Pozitivní efekt protektivní UPV byl v subpopulaci traumatických pacientů zachován.

Přímé poranění hrudníku a plic, především plicní kontuze, je spojeno se zhoršením výměny plynů, poklesem oxygenace, zvýšením plicního zkratu, zhoršením mechanických vlastností plic, poklesem plicní poddajnosti a vzestupem dechové práce. Pokles poddajnosti je faktorem asociovaným s aplikací vyšších inspiračních tlaků, zhoršená oxygenace a hypoxemie jsou příčinou aplikace kyslíku ve vyšších frakcích. Poranění plic je tak paradoxně predisponujícím momentem pro aplikaci „neprotektivní“ ventilace, která indikuje a agravuje mechanismy ventilací a hyperoxií asociovaného plicního postižení (VILI resp. HALI). Aplikace postupů protektivní ventilace u pacientů bez přítomných známek ARDS (včetně subpopulace pacientů s úrazovou etiologií) významně snižuje incidenci rozvoje ARDS [Serpa neto, Gajic 04, Determann]. Pokles incidence a mortality pouřazového ARDS je dáván do souvislosti právě se zavedením postupů protektivní UPV do standardní péče o pacienty se závažným úrazem [Edens, Kahl, Martin, Navarrete-Navarro ICM 01, Plurad 07].

V indikovaných případech lehčích forem respiračního selhávání lze u pacientů s poraněním hrudníku zvážit časnou neinvazivní ventilační podporu (NIV – noninvasive ventilation), která může být efektivní v prevenci intubace a je spojena s kratší dobou hospitalizace (Duggal). Rozhodnutí o indikaci k NIV závisí nejen na rozsahu a typu poranění (především hrudníku), ale také na stupni dechové nedostatečnosti a celkovém klinickém stavu.

Chirurgické intervence jsou nezbytným, často život zachraňujícím postupem v péči o polytraumatizované pacienty. Operační výkon je významným stimulem inflamatorní odpovědi organismu. Strategie včasného a definitivního chirurgického řešení všech poranění (ETC – early total care), včetně poranění skeletu, byla v minulosti vnímána jako postup efektivní ve snižování morbidit i mortality polytraumatizovaných pacientů. Za hlavní faktor odpovědný za snížení výskytu těchto komplikací (především respiračních) byla udávána snížená incidence tukové embolie. Snaha o časně definitivní chirurgické ošetření všech anatomických poranění však může vést k pokračujícím krevním ztrátám, zhoršování koagulační poruchy, prolongované hypotermii a prohlubování tkáňové hypoxie. Identifikace těchto rizikových faktorů, asociovaných s chirurgickými intervencemi, vedla k rozvoji konceptu „damage control surgery“ (DCS), který je charakterizován postupy vedoucími k minimalizaci chirurgického inzultu. V rámci DCS se u pacientů hemodynamicky nestabilních, vyžadujících masivní tekutinovou a transfuzní terapii, s klinickými anebo laboratorními korelátory přetrvávající tkáňové hypoxie, těžkou hypotermií a koagulopatií anebo s nestabilním intrakraniálním nálezem, provádějí v bezprostřední pouřazové fázi pouze výkony život zachraňující – tj. směřující k zástavě krvácení a dekompresi tělních dutin [Spahn, Gebhard, Flohe, Stahel]. Výkony, které nemají potenciál bezprostřední záchrany života, nebo prevence život ohrožujících komplikací, se odkládají do doby úpravy fyziologických funkcí. Vzhledem k tomu, že v dalších dnech od úrazu se rozvíjí imunologicky vulnerabilní období, kdy organismus na inzult může reagovat přestřelenou proinflamatorní anebo naopak imunosupresivní odpovědí, je při plánování operačních výkonů nezbytné pečlivé zhodnocení aktuálního stavu a všech rizik i benefitů vyplývajících z provedení nebo naopak odložení intervence (obr. 4????odkaz???)

Obr. 4 ???

Zavedení principů ETC respektive DCS do péče o pacienty se závažnými poraněními je jedním z kofaktorů klesající incidence a mortality pouřazového ARDS. Definitivní řešení všech anatomických postižení se v akutní fázi provádí pouze u pacientů se stabilními vitálními funkcemi. Benefit ETC u stabilizovaných pacientů spočívá ve snížení incidence tukové embolie. Naopak, u pacientů v závažném stavu je benefit DCS podmíněn redukcí rozsahu fyziologického inzultu.

Snížené používání totální **parenterální výživy** (PEN) v časně pouřazové periodě je asociované s nižší incidencí ARDS; podstatou je pravděpodobně kombinace benefitů časně enterální výživy a snížení rizik spojených s aplikací PEN, především nadměrného přívodu glukózy a následné hyperglykemie [Navarrete-Navarro 01, Plurad 08].

4.6.12 Shrnutí

úrazy jsou ve vyspělých zemích nejčastější příčinou úmrtí populace v rozmezí 1–40 let

úrazy jsou druhou nejčastější příčinou ARDS, představují až 30 % všech identifikovaných případů

incidence ARDS u pacientů se závažným poraněním má klesající trend, v závislosti na použitých kritériích je udávána v rozmezí 4–40 %

mortalita pacientů s pouřazovým ARDS má klesající trend, dominantně podmíněný nižší incidencí syndromu multiorgánového selhání

rozvoj ARDS u pacientů po úrazu je spojený se zvýšenými ekonomickými náklady, delší dobou hospitalizace a především vyšší mortalitou než u pacientů bez přítomného ARDS

rizikové faktory pro rozvoj ARDS zahrnují demografické faktory (věk, komorbidity) a faktory asociované s úrazem (celkový anatomický rozsah poranění, rozsah a závažnost poranění hrudníku, dekompenzace fyziologických funkcí)

v patofyziologii hrají dominantní roli mechanismy lokální i systémové odpovědi organismu na inzult, které mohou být zásadně modulovány efektem terapeutických intervencí

dle časového průběhu lze pouřazový ARDS rozdělit na formu časnou vyvíjející se do 48 hodin od úrazu a formu pozdní vyvíjející se po 48 hodinách

časná forma je asociovaná spíše s rozsahem fyziologického inzultu, tekutinovou a transfúzní terapií. Často se vyskytuje jako první anebo jediná orgánová dysfunkce a její průběh je klinicky příznivější. Pozdní forma je asociovaná převážně s infekcí a sepsí, vyskytuje se spíše v rámci syndromu multiorgánové dysfunkce a má vyšší mortalitu

důkladná diagnostika všech poranění, především v oblasti hrudníku, je základním předpokladem efektivní prevence póurazového ARDS

RTG hrudníku nemá dostatečnou výtěžnost k zobrazení všech poranění, včetně závažných poranění vyžadujících okamžitou intervenci. Standardem diagnostiky poranění hrudníku je CT vyšetření, které má vysokou specifitu i senzitivitu ve vztahu ke všem poraněním v oblasti hrudníku a umožňuje i kvantifikovat rozsah plicních kontuzí

rozsah poranění hrudníku, především plicních kontuzí, je v přímé korelaci s incidencí a závažností póurazového ARDS nejvyšší prediktivní hodnotu ve vztahu k rozvoji ARDS má Thoracic Trauma Severity Score (TTSS), kombinující rozsah anatomického poranění hrudníku a fyziologické parametry respirační insuficience

incidence ARDS je v přímé korelaci s faktory definujícími rozsah krevní ztráty a vzniklé tkáňové hypoxie

incidence ARDS je v přímé korelaci s množstvím aplikovaných tekutin i transfúzních přípravků. Racionální tekutinová a transfúzní terapie jsou základní postupy v prevenci póurazového ARDS

definitivní chirurgické ošetření anatomických poranění je indikované u pacientů se stabilizovanými vitálními funkcemi, bez známek koagulopatie a šoku

postupy „damage control surgery“ (DCS), kdy se v akutní fázi provádějí pouze výkony život zachraňující, jsou vyhrazeny pro pacienty hemodynamicky nestabilní, se známkami šoku, těžké koagulopatie, hypotermie a se závažným intrakraniálním poraněním

pokles incidence a mortality póurazového ARDS je v souvislosti se zavedením principů protektivní umělé plicní ventilace

neinvazivní ventilační podpora v indikovaných případech může být efektivní v prevenci intubace i snížení morbidity a mortality pacientů s poraněním hrudníku a lehčí formou respirační insuficience

aplikace standardizovaných terapeutických postupů (algoritmů) intenzivní péče o pacienty se závažným úrazem je asociovaná s nižší incidencí orgánových selhání včetně selhání respiračního systému

Literatura

- Lecky FE, Bouamra O, Woodford M et al., Epidemiology of Polytrauma, in: H.-C. Pape et al., Damage Control Management in the Polytrauma Patient, Springer 2010, 13–23
- Dewar D, Moore FA, Moore EE, et al., Postinjury multiple organ failure. *Injury*. 2009 Sep;40(9):912–8
- Butcher N, Balogh ZJ. The definition of polytrauma: the need for international consensus. *Injury*. 2009 Nov;40 Suppl 4:S12–22
- Butcher N, Balogh ZJ. AIS>2 in at least two body regions: a potential new anatomical definition of polytrauma. *Injury*. 2012 Feb;43(2):196–9
- Pape HC, Remmers D, Rice J et al., Appraisal of early evaluation of blunt chest trauma: development of a standardized scoring system for initial clinical decision making. *J Trauma*. 2000 Sep;49(3):496–504.
- Mommsen P, Zeckey C, Andruszkow H et al, Comparison of different thoracic trauma scoring systems in regards to prediction of post-traumatic complications and outcome in blunt chest trauma. *J Surg Res*. 2012 Jul;176(1):239–47.
- Aukema TS, Beenen L, Hietbrink F et al. Validation of the Thorax Trauma Severity Score for mortality and its value for the development of acute respiratory distress syndrome. *Open Access Emergency Medicine* 2011;3:49–53
- White TO, Jenkins PJ, Smith RD et al. The epidemiology of posttraumatic adult respiratory distress syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 2004 Nov;86-A(11):2366–76.
- Navarrete-Navarro P, Rodriguez A, Reynolds N. Adult respiratory distress syndrome among blunt and penetrating trauma patients: demographics, mortality, and resource utilization over 8 years. *J Crit Care*. 2001 Jun;16(2):47–53.
- Navarrete-Navarro P, Rodriguez A, Reynolds N et al., Acute respiratory distress syndrome among trauma patients: trends in ICU mortality, risk factors, complications and resource utilization. *Intensive Care Med*. 2001 Jul;27(7):1133–40.
- Navarrete-Navarro P, Rivera-Fernández R, Rincón-Ferrari MD et al. Early markers of acute respiratory distress syndrome development in severe trauma patients. *J Crit Care*. 2006 Sep;21(3):253–8.
- Durham RM, Moran JJ, Mazuski JE et al., Multiple organ failure in trauma patients. *J Trauma*. 2003 Oct;55(4):608–16
- Edens JW, Chung KK, Pamplin JC et al. Predictors of early acute lung injury at a combat support hospital: a prospective observational study. *J Trauma*. 2010 Jul;69 Suppl 1:S81–6
- Heffernan DS, Dossett LA, Lightfoot MA et al. Gender and acute respiratory distress syndrome in critically injured adults: a prospective study. *J Trauma*. 2011 Oct;71(4):878–83
- Holena DN, Netzer G, Localio R et al. The association of early transfusion with acute lung injury in patients with severe injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012 Oct;73(4):825–31
- Hudson LD, Milberg JA, Anardi D et al. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Feb;151(2 Pt 1):293–301
- Martin M, Salim A, Murray J et al. The decreasing incidence and mortality of acute respiratory distress syndrome after injury: a 5-year observational study. *J Trauma*. 2005 Nov;59(5):1107–13
- Recinos G, DuBose JJ, Teixeira PG et al. ACS trauma centre designation and outcomes of post-traumatic ARDS: NTDB analysis and implications for trauma quality improvement. *Injury*. 2009 Aug;40(8):856–9
- Shah CV, Localio AR, Lanken PN et al. The impact of development of acute lung injury on hospital mortality in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2008 Aug;36(8):2309–15
- Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP et al. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med*. 2004 Feb;32(2):327–31
- Watkins TR, Nathens AB, Cooke CR et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: development and validation of a predictive model. *Crit Care Med*. 2012 Aug;40(8):2295–303
- Sauaia A, Moore EE, Johnson JL et al. Temporal trends of postinjury multiple-organ failure: Still resource intensive, morbid, and lethal. *J Trauma Acute Care Surg*. 2014 Mar;76(3):582–93
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: 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;342:1301–1308
- Bakowitz M, Bruns B, McCunn M. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in the injured patient. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2012 Aug 10;20:54
- Bersten AD, Edibam C, Hunt T. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Feb 15;165(4):443–8

Calfee CS, Eisner MD, Ware LB et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med.* 2007 Oct;35(10):2243–50

Garber BG, Hébert PC, Yelle JD et al. Adult respiratory distress syndrome: a systemic overview of incidence and risk factors. *Crit Care Med.* 1996 Apr;24(4):687–95.

Rubinfeld GD, Herridge MS. Epidemiology and outcomes of acute lung injury. *Chest.* 2007 Feb;131(2):554–62

Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005 Aug;128(2):525–32

Valta P, Uusaro A, Nunes S et al. Acute respiratory distress syndrome: frequency, clinical course, and costs of care. *Crit Care Med.* 1999 Nov;27(11):2367–74

Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006 May;34(5):1311–8

Elie-Turenne MC, Hou PC, Mitani et al. Lung injury prediction score for the emergency department: first step towards prevention in patients at risk. *Int J Emerg Med.* 2012 Sep 3;5(1):3

Gajic O, Dabbagh O, Park PK et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):462–70

Hou PC, Elie-Turenne MC, Mitani A et al. Towards prevention of acute lung injury: frequency and outcomes of emergency department patients at-risk – a multicenter cohort study. *Int J Emerg Med.* 2012 May 27;5(1):22

Hoyt DB, Simons RK, Winchell RJ et al. A risk analysis of pulmonary complications following major trauma. *J Trauma.* 1993 Oct;35(4):524–31

Trillo-Alvarez C, Cartin-Ceba R, Kor DJ et al. Acute lung injury prediction score: derivation and validation in a population-based sample. *Eur Respir J.* 2011 Mar;37(3):604–9.

Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL et al. Decreased progression of postinjury lung dysfunction to the acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Surgery.* 2006 Oct;140(4):640–7

Croce MA, Fabian TC, Davis KA, et al. Early and late acute respiratory distress syndrome: two distinct clinical entities. *J Trauma.* 1999 Mar;46(3):361–6

Dicker RA, Morabito DJ, Pittet JF et al. Acute respiratory distress syndrome criteria in trauma patients: why the definitions do not work. *J Trauma.* 2004 Sep;57(3):522–6

Moore FA, Moore EE, Read RA. Postinjury multiple organ failure: role of extrathoracic injury and sepsis in adult respiratory distress syndrome. *New Horiz.* 1993 Nov;1(4):538–49.

Geiger EV, Lustenberger T, Wutzler S et al. Predictors of pulmonary failure following severe trauma: a trauma registry-based analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013 Apr 22;21:34

Wutzler S, Wafaisade A, Maegele M et al. Lung Organ Failure Score (LOFS): probability of severe pulmonary organ failure after multiple injuries including chest trauma. *Injury.* 2012 Sep;43(9):1507–12

Maier B, Lefering R, Lehnert M et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock* 2007 Dec;28(6):668–674

Veeravagu A, Jiang B, Rincon F et al. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury in patients with vertebral column fracture(s) and spinal cord injury: a nationwide inpatient sample study. *Spinal Cord.* 2013 Jun;51(6):461–5

Holland MC, Mackersie RC, Morabito D et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma.* 2003 Jul;55(1):106–11

Battle CE, Hutchings H, Evans PA et al. Risk factors that predict mortality in patients with blunt chest wall trauma: a systematic review and meta-analysis. *Injury.* 2012 Jan;43(1):8–17

Brun-Buisson C, Minelli C, Bertolini G et al. Epidemiology and outcome of acute lung injury in European intensive care units. Results from the ALIVE study. *Intensive Care Med.* 2004 Jan;30(1):51–61

Strumwasser A, Chu E, Yeung L et al. A novel CT volume index score correlates with outcomes in polytrauma patients with pulmonary contusion. *J Surg Res.* 2011 Oct;170(2):280–5

Becher RD, Colonna AL, Enniss TM et al. An innovative approach to predict the development of adult respiratory distress syndrome in patients with blunt trauma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Nov;73(5):1229–35. doi: 10.1097/TA.0b013e31825b2124.

Cohn SM, Dubose JJ. Pulmonary contusion: an update on recent advances in clinical management. *World J Surg.* 2010 Aug;34(8):1959–70

Dinh Michael, Brzozowski Michael, Kiss Alex et al. The Prognostic Significance of Pulmonary Contusions on Initial Chest Radiographs in Blunt Trauma Patients. *Eur J Trauma Emerg Surg* 2008;34:148–53

Hauser CJ, Livingston DH. Pulmonary contusion and flail chest. in: *Current Therapy of Trauma and Surgical Critical Care.* Elsevier Sciences 2008

Gayzik FS, Martin RS, Gabler HC et al. Characterization of crash-induced thoracic loading resulting in pulmonary contusion. *J Trauma.* 2009 Mar;66(3):840–9

O'Connor JV, Kufera JA, Kerns TJ et al. Crash and occupant predictors of pulmonary contusion. *J Trauma.* 2009 Apr;66(4):1091–5

Hubert A, Pritchard D. I. Bruner. Pulmonary contusions. *Trauma Reporsts.* Volume 12, Number 6, Nov/Dec 2011

Antonelli M, Moro ML, Capelli O et al. Risk factors for early onset pneumonia in trauma patients. *Chest.* 1994 Jan;105(1):224–8.

Croce MA, Fabian TC, Waddle-Smith L et al. Identification of early predictors for post-traumatic pneumonia. *Am Surg.* 2001 Feb;67(2):105–10

Janus TJ, Vaughan-Sarrazin MS, Baker LJ et al. Predictors of pneumonia in trauma patients with pulmonary contusion. *J Trauma Nurs.* 2012 Jul-Sep;19(3):139–47

Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups *Lancet.* 1993 Mar 13;341(8846):643–7.

Pallister I, Dent C, Topley N. Increased neutrophil migratory activity after major trauma: a factor in the etiology of acute respiratory distress syndrome? *Crit Care Med.* 2002 Aug;30(8):1717–21

Liener UC, Perl M, Huber-Lang MS et al. Is the function of alveolar macrophages altered following blunt chest trauma? *Langenbecks Arch Surg.* 2011 Feb;396(2):251–9

Raghavendran K, Notter R, Davidson BA, et al. Lung contusion: inflammatory mechanisms and interaction with other injuries. *Shock* 2009;32(2):122–130.

Seitz DH, Niesler U, Palmer A et al. Blunt chest trauma induces mediator-dependent monocyte migration to the lung. *Crit Care Med.* 2010 Sep;38(9):1852–9

Seitz DH, Perl M, Mangold S et al. Pulmonary contusion induces alveolar type 2 epithelial cell apoptosis: role of alveolar macrophages and neutrophils. *Shock.* 2008 Nov;30(5):537–44

Strecker W, Gebhard F, Rager J et al. Interleukin-6 (IL-6) – an Early Marker of Chest Trauma. *European Journal of Trauma* April 2002, Volume 28, Issue 2, pp 75–84

Liu K, Liu J, Wu S. Association of dynamic changes in serum cytokine levels with the severity of injury in patients suffering from closed chest traumas complicated with pulmonary contusions. *Exp Ther Med.* 2011 May;2(3):563–567.

Maier M, Geiger E, Wutzler S et al. Role of lung contusions on posttraumatic inflammatory response and organ dysfunction in traumatized patients. *European Journal of Trauma & Emergency Surgery.* 2009;35(5):463–9.

Perl M, Gebhard F, Brückner UB et al. Pulmonary contusion causes impairment of macrophage and lymphocyte immune functions and increases mortality associated with a subsequent septic challenge. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1351–8

Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Clinical risk conditions for acute lung injury in the intensive care unit and hospital ward: a prospective observational study. *Crit Care.* 2007;11(5):R96Rixen D, Siegel JH. Bench-to-bedside review: oxygen debt and its metabolic correlates as quantifiers of the severity of hemorrhagic and post-traumatic shock. *Crit Care.* 2005 Oct 5;9(5):441–53

Rixen D, Siegel JH. Metabolic correlates of oxygen debt predict posttrauma early acute respiratory distress syndrome and the related cytokine response. *J Trauma.* 2000 Sep;49(3):392–403.

Meade P, Shoemaker WC, Donnelly TJ, Temporal patterns of hemodynamics, oxygen transport, cytokine activity, and complement activity in the development of adult respiratory distress syndrome after severe injury. *J Trauma.* 1994 May;36(5):651–7.

Kahl JE, Calvo RY, Sise MJ et al. The changing nature of death on the trauma service. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Aug;75(2):195–201

Neal MD, Hoffman MK, Cuschieri J et al. Crystalloid to packed red blood cell transfusion ratio in the massively transfused patient: when a little goes a long way. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Apr;72(4):892–8

Campion EM, Pritts TA, Dorlac WC et al. Implementation of a military-derived damage-control resuscitation strategy in a civilian trauma center decreases acute hypoxia in massively transfused patients. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Volume 75, Number 2, Supplement 2

Gosling P, Sanghera K, Dickson G. Generalized vascular permeability and pulmonary function in patients following serious trauma. *J Trauma.* 1994 Apr;36(4):477–81

Pallister I, Dent C, Wise CC et al. Early post-traumatic acute respiratory distress syndrome and albumin excretion rate: a prospective evaluation of a 'point-of-care' predictive test. *Injury.* 2001 Apr;32(3):177–81

Pallister I, Gosling P, Alpar K et al. Prediction of posttraumatic adult respiratory distress syndrome by albumin excretion rate eight hours after admission. *J Trauma.* 1997 Jun;42(6):1056–61

Chaiwat O, Lang JD, Vavilala MS et al. Early packed red blood cell transfusion and acute respiratory distress syndrome after trauma. *Anesthesiology.* 2009 Feb;110(2):351–60.

Croce MA, Tolley EA, Claridge JA et al. Transfusions result in pulmonary morbidity and death after a moderate degree of injury. *J Trauma.* 2005 Jul;59(1):19–23

Gong MN, Thompson BT, Williams P et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med.* 2005 Jun;33(6):1191–8.

Silverboard H, Aisiku I, Martin GS et al. The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma.* 2005 Sep;59(3):717–23

Esteban A, Anzueto A, Frutos F et al. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. *JAMA.* 2002 Jan 16;287(3):345–55

Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A et al. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005 Jul;31(7):922–6

Kallet RH, Matthay MA. Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care.* 2013 Jan;58(1):123–41

Rachmale S, Li G, Wilson G et al. Practice of excessive F(1O₂) and effect on pulmonary outcomes in mechanically ventilated patients with acute lung injury. *Respir Care.* 2012 Nov;57(11):1887–93

Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: a preventive randomized controlled trial. *Crit Care.* 2010;14(1):R1

Gajic O, Dara SI, Mendez JL et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004 Sep;32(9):1817–24

Serpa Neto A, Nagtzaam L, Schultz MJ Ventilation with lower tidal volumes for critically ill patients without the acute respiratory distress syndrome: a systematic translational review and meta-analysis. *Curr Opin Crit Care.* 2014 Feb;20(1):25–32

Eisner MD, Thompson T, Hudson LD et al. Efficacy of low tidal volume ventilation in patients with different clinical risk factors for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jul 15;164(2):231–6

Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM et al. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Dec;10(6):529–38.

Waibel BH, Rotondo MM. Damage control surgery: it's evolution over the last 20 years. *Rev Col Bras Cir.* 2012 Jul-Aug;39(4):314–21

Pape HC, Griensven MV, Hildebrand FF et al. Systemic inflammatory response after extremity or truncal fracture operations. *J Trauma.* 2008 Dec;65(6):1379–84.

Giannoudis PV, Smith RM, Bellamy MC et al. Stimulation of the inflammatory system by reamed and unreamed nailing of femoral fractures. An analysis of the second hit. *J Bone Joint Surg Br.* 1999 Mar;81(2):356–61

Giannoudis PV, Dinopoulos H, Chalidis B et al. Surgical stress response. *Injury.* 2006 Dec;37 Suppl 5:S3–9.

Kröpfl A, Davies J, Berger U et al. Intramedullary pressure and bone marrow fat extravasation in reamed and unreamed femoral nailing. *J Orthop Res.* 1999 Mar;17(2):261–8

Pape HC, Schmidt RE, Rice J et al. Biochemical changes after trauma and skeletal surgery of the lower extremity: quantification of the operative burden. *Crit Care Med.* 2000 Oct; 28(10):3441–8

Pape HC, Grimme K, Van Griensven M et al. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF Study Group. *J Trauma.* 2003 Jul;55(1):7–13.

Crowl AC, Young JS, Kahler DM et al. Occult hypoperfusion is associated with increased morbidity in patients undergoing early femur fracture fixation. *J Trauma.* 2000 Feb;48(2):260–7

Grey B, Rodseth RN, Muckart DJ et al. Early fracture stabilisation in the presence of subclinical hypoperfusion. *Injury.* 2013 Feb;44(2):217–20

Morshed S, Corrales LA, Lin K et al. Femoral nailing during serum bicarbonate-defined hypo-perfusion predicts pulmonary organ dysfunction in multi-system trauma patients. *Injury.* 2011 Jul;42(7):643–9

Harwood PJ, Giannoudis PV, van Griensven M, et al. Alterations in the systemic inflammatory response after early total care and damage control procedures for femoral shaft fracture in severely injured patients. *J Trauma.* 2005 Mar;58(3):446–52

Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C et al. Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries. *J Trauma.* 1997 Mar;42(3):446–54

Waydhas C, Nast-Kolb D, Trupka A et al. Posttraumatic inflammatory response, secondary operations, and late multiple organ failure. *J Trauma.* 1996 Apr;40(4):624–30

Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R et al. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med.* 2000 Nov;26(11):1624–9.

Minei JP, Nathens AB, West M et al. Inflammation and the Host Response to Injury, a Large-Scale Collaborative Project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. II. Guidelines for prevention, diagnosis and treatment of ventilator-associated pneumonia (VAP) in the trauma patient. *J Trauma.* 2006 May;60(5):1106–13

Magnotti LJ, Croce MA, Fabian TC. Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death? *Surg Infect (Larchmt)* 2004 Fall;5(3):237–42

Magret M, Amaya-Villar R, Garnacho J et al. Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAPstudy. *J Trauma.* 2010 Oct;69(4):849–54

Brink M, Kool DR, Dekker HM et al. Predictors of abnormal chest CT after blunt trauma: a critical appraisal of the literature. *Clin Radiol.* 2009 Mar;64(3):272–83

Elmali M, Baydin A, Nural MS Lung parenchymal injury and its frequency in blunt thoracic trauma: the diagnostic value of chest radiography and thoracic CT. *Diagn Interv Radiol.* 2007 Dec;13(4):179–82

Livingston DH, Shogan B, John P et al. CT diagnosis of Rib fractures and the prediction of acute respiratory failure. *J Trauma.* 2008 Apr;64(4):905–11

Peters S, Nicolas V, Heyer CM. Multidetector computed tomography-spectrum of blunt chest wall and lung injuries in polytraumatized patients. *Clin Radiol.* 2010 Apr;65(4):333–8.

Traub M, Stevenson M, McEvoy S et al. The use of chest computed tomography versus chest X-ray in patients with major blunt trauma. *Injury.* 2007 Jan;38(1):43–7

Trupka A, Waydhas C, Hallfeldt KK et al. Value of thoracic computed tomography in the first assessment of severely injured patients with blunt chest trauma: results of a prospective study. *J Trauma.* 1997 Sep;43(3):405–11

Cobanoglu U, Melek M, Edime Y et al., Chest radiography diagnosis of pulmonary contusion is associated with increased morbidity and mortality. *Ind J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 26: 24–29

de Moya MA, Manolakaki D, Chang Y et al. Blunt pulmonary contusion: admission computed tomography scan predicts mechanical ventilation. *J Trauma.* 2011 Dec;71(6):1543–7

Mizushima Y, Hiraide A, Shimazu T. Changes in contused lung volume and oxygenation in patients with pulmonary parenchymal injury after blunt chest trauma. *Am J Emerg Med.* 2000 Jul;18(4):385–9

- Sangster GP, González-Beicos A, Carbo AI et al. Blunt traumatic injuries of the lung parenchyma, pleura, thoracic wall, and intrathoracic airways: multidetector computer tomography imaging findings. *Emerg Radiol.* 2007 Oct;14(5):297–310
- Kreuter M, Mathis G. Emergency ultrasound of the chest. *Crit Care Med.* 2011 Apr;39(4):839–45.
- Reissig A, Copetti R, Kroegel C. Current role of emergency ultrasound of the chest. *Respiration.* 2014;87(2):89–97.
- Fremont RD, Koyama T, Calfee CS et al. Acute lung injury in patients with traumatic injuries: utility of a panel of biomarkers for diagnosis and pathogenesis. *J Trauma.* 2010 May;68(5):1121–7
- Rivkind AI, Siegel JH, Guadalupi P et al. Sequential patterns of eicosanoid, platelet, and neutrophil interactions in the evolution of the fulminant post-traumatic adult respiratory distress syndrome. *Ann Surg.* 1989 Sep;210(3):355–72
- Rivkind AI, Siegel JH, Littleton M et al. Neutrophil oxidative burst activation and the pattern of respiratory physiologic abnormalities in the fulminant post-traumatic adult respiratory distress syndrome. *Circ Shock.* 1991 Jan;33(1):48–62
- Raymondos K, Martin MU, Schmudlach T et al. Early alveolar and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury.* 2012 Feb;43(2):189–95
- Stengel D, Bauwens K, Keh D et al. Prognostic value of an early soluble L-selectin (sCD62L) assay for risk assessment in blunt multiple trauma: a metaanalysis. *Clin Chem.* 2005 Jan;51(1):16–24
- Eisner MD, Parsons P, Matthay MA. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax.* 2003 Nov;58(11):983–8.
- McClintock D, Zhuo H, Wickersham N et al. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care.* 2008;12(2):R41
- Moss M, Gillespie MK, Ackerson L. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care Med.* 1996 Nov;24(11):1782–6
- Salim A, Martin M, Constantinou C et al. Acute respiratory distress syndrome in the trauma intensive care unit: Morbid but not mortal. *Arch Surg.* 2006 Jul;141(7):655–8
- Cuschieri J, Johnson JL, Sperry J et al. Benchmarking outcomes in the critically injured trauma patient and the effect of implementing standard operating procedures. *Ann Surg.* 2012 May;255(5):993–9
- Minei JP, Cuschieri J, Sperry J et al. The changing pattern and implications of multiple organ failure after blunt injury with hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 2012 Apr;40(4):1129–35
- Ciesla DJ, Moore EE, Johnson JL et al. A 12-year prospective study of postinjury multiple organ failure: has anything changed? *Arch Surg.* 2005 May;140(5):432–8
- Dewar DC, Tarrant SM, King KL et al. Changes in the epidemiology and prediction of multiple-organ failure after injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2013 Mar;74(3):774–9
- Malone DL, Dunne J, Tracy JK et al. Blood transfusion, independent of shock severity, is associated with worse outcome in trauma. *J Trauma.* 2003 May;54(5):898–905
- Spahn DR, Bouillon B, Cerny V et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care.* 2013 Apr 19;17(2):R76
- Bhangu A, Nepogodiev D, Doughty H et al. Meta-analysis of plasma to red blood cell ratios and mortality in massive blood transfusions for trauma. *Injury.* 2013 Dec;44(12):1693–9
- Brown JB, Cohen MJ, Minei JP et al. Debunking the survival bias myth: characterization of mortality during the initial 24 hours for patients requiring massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Aug;73(2):358–64
- Johansson PI, Stensballe J. Hemostatic resuscitation for massive bleeding: the paradigm of plasma and platelets -a review of the current literature. *Transfusion.* 2010 Mar;50(3):701–10
- Johansson PI, Oliveri RS, Ostrowski SR et al. Hemostatic resuscitation with plasma and platelets in trauma. *J Emerg Trauma Shock.* 2012 Apr;5(2):120–5
- Kautza BC, Cohen MJ, Cuschieri J et al. Changes in massive transfusion over time: an early shift in the right direction? *J Trauma Acute Care Surg.* 2012 Jan;72(1):106–11
- Lustenberger T, Frischknecht A, Brüesch M et al. Blood component ratios in massively transfused, blunt trauma patients – a time-dependent covariate analysis. *J Trauma.* 2011 Nov;71(5):1144–50
- Plurad D, Martin M, Green D et al. The decreasing incidence of late posttraumatic acute respiratory distress syndrome: the potential role of lung protective ventilation and conservative transfusion practice. *J Trauma.* 2007 Jul;63(1):1–7
- Shaz BH, Dente CJ, Nicholas J et al. Increased number of coagulation products in relationship to red blood cell products transfused improves mortality in trauma patients. *Transfusion.* 2010 Feb;50(2):493–500
- Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2
- Duggal A, Perez P, Golan E et al. Safety and efficacy of noninvasive ventilation in patients with blunt chest trauma: a systematic review. *Crit Care.* 2013 Jul 22;17(4):R142
- Gebhard F, Huber-Lang M: Polytrauma – pathophysiology and management principles. *Langenbecks Arch Surgery* (2008) 393:825–831
- Flohé S, Flohé SB, Schade FU, Waydhas C: Immune response of severely injured patients – influence of surgical intervention and therapeutic impact. *Langenbecks Arch Surgery* (2007) 392:639–648.
- Stahel PF, Flierl MA, Moore EE: „Metabolic staging“ after major trauma – a guide for clinical decision making? *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine* 2010, 18:34
- Plurad D, Green D, Inaba K et al. A 6-year review of total parenteral nutrition use and association with late-onset acute respiratory distress syndrome among ventilated trauma victims. *Injury.* 2009 May;40(5):511–5

Obrazová dokumentace

Obr. 1 Schéma odpovědi organismu na inzult

Legenda: Dysregulovaná imunitní odpověď organismu je dominantním faktorem rozvoje ARDS. Jako „second hit“ (červené šipky) způsobující dysregulaci se uplatňují i terapeutické intervence.

Obr. 2 Vztah přímého plicního poškození a vzniku ARDS

Legenda: Po poranění plicní tkáně dochází k lokální zánětlivé reakci i systémové propagaci zánětu. Dochází ke konsolidaci postižené tkáně, zvyšuje se plicní zkrat, poddajnost plic klesá. Poraněná plicní tkáň je rizikovým faktorem pro rozvoj infekce, predisponuje k VILI i HALI.

Obr. 3 Patofyziologie rozvoje pórůrazového ARDS

Legenda: bez popisu

Obr. 4 ????? bude???? nebo v textu jiný obrázek????

4.7 TUKOVÁ EMBOLIE

Peter Sklienka

4.7.1 Obecný úvod a historie

Syndrom tukové embolie (FES – fat embolism syndrome) je onemocnění vyskytující se převážně následkem úrazů postihujících především dlouhé kosti a skelet pánve. Standardní průběh FES zahrnuje rozvoj akutního respiračního selhání, v nejtěžších případech probíhajícího pod obrazem syndromu akutní respirační tísně (ARDS – acute respiratory distress syndrome).

Model tukové embolie byl v experimentu poprvé popsán již v 17. století po nitrožilní aplikaci mléka; v 19. století byl po intravenózní aplikaci olejové emulze zvířeti popsán rozvoj plicního edému s histopatologickým korelátem obstrukce malých cév tukovými částicemi. V klinické medicíně byl syndrom tukové embolie definován poprvé Zenkerem v roce 1862, kdy u pacienta, který zemřel následkem rozsáhlého tupého poranění, byly při pitvě nalezeny tukové částice v plicních kapilárách. V roce 1865 Wagner popsal korelaci mezi patologicko-anatomickým nálezem tukové embolie a poraněním kostěného skeletu a v roce 1873 Van Bergmann poprvé popsal klinickou diagnózu syndromu tukové embolie [Talbot, Akhtar].

4.7.2 Definice

Tuková embolie je charakterizována přítomností tukových částic v mikrocirkulaci plic a/nebo jiných orgánů. Průběh prosté tukové embolie může probíhat od forem zcela inaparentních, bez vyjádření jakýchkoliv klinických příznaků, až po vyjádření závažných anatomických a funkčních deficitů postižených orgánů.

Syndrom tukové embolie je definován jako závažná klinická manifestace následků embolizace tukových částic do mikrocirkulace především v tkáni plic, centrálního nevvového systému a kůže [Akhtar].

4.7.3 Etiologie a epidemiologie

Příčiny rozvoje syndromu tukové embolie lze přehledně rozdělit na (viz tab. 1):

1. predisponující faktory podmíněné individualitou pacienta
2. faktory asociované s úrazy
3. faktory neúrazového původu

Absolutní většina případů FES (více než 95 %) vzniká následkem úrazu.

4.7.3.1 PREDISPONUJÍCÍ FAKTORY

Z hlediska **predisponujících faktorů** se syndrom tukové embolie častěji vyskytuje u mužů, což je podmíněno faktem, že muži jsou častěji oběmi závažných úrazů. Z hlediska věku je výskyt tukové embolie nejčastější ve věkové skupině 10–40 let, kdy je v kostní dřeni nejvyšší zastoupení tukové tkáně. V rozvoji FES se pravděpodobně uplatňují genetické faktory (anatomické a funkční zkratky cévního řečiště, predispozice k hyperkoagulačním stavům, poruchy a odchylky v lipidovém metabolismu), komorbidity (onkologická onemocnění, diabetes mellitus, onemocnění jater, koagulopatie, hematologická onemocnění a další) a chronicky užívaná medikace (hypolipidemika, farmaka ovlivňující koagulaci, kortikoidy, hormonální antikoncepce a další), i když jejich význam není v současné době striktně definován.

4.7.3.2 FAKTORY ASOCIOVANÉ S ÚRAZEM

Úrazová etiologie se v rozvoji syndromu tukové embolie uplatňuje u více než 95 % identifikovaných případů [Gupta].

Embolizace tukových částic z kostní dřene se vyskytuje u více než 90 % pacientů se závažným poraněním; nicméně klinické projevy **syndromu tukové embolie** jsou udávány jen u cca 0,25–2,5 % pacientů se závažnějším poraněním. Faktory vzniku FES asociované s úrazem lze dále dělit na faktory vyplývající z mechanismu úrazu a faktory iatrogenní podmíněné působením terapeutických intervencí

a) Mechanismus úrazu. Nejčastějšími úrazy spojenými s tukovou embolií jsou poranění dlouhých kostí a poranění kostního skeletu v dolní polovině těla, tedy fraktury pánve, femuru, humeru a tibie. Poranění menších kostí končetinového skeletu, poranění kostí páteře a lbi, a poranění měkkých tkání se v etiologii FES uplatňují v menší míře. Pravděpodobnost rozvoje FES stoupá s počtem zlomených dlouhých kostí. Riziko je vyšší, pokud jsou závažné fraktury lokalizovány v dolní části těla, dále při oboustranné lokalizaci fraktur a při paralelním poranění plic. Zavřené zlomeniny bývají s rozvojem FES spojeny častěji než zlomeniny otevřené, pravděpodobně v důsledku vzniku vyššího nitrodřeňového tlaku i vyšší pravděpodobnosti opakovaného drobného mechanického poškozování při vzájemných pohybech poraněných fragmentů.

Tukové částice se uvolňují do krevního oběhu při paralelním poranění dřeňové dutiny obsahující tukovou tkáň a drobných cév v jejím okolí. Poranění v oblasti diafýzy dlouhých kostí jsou proto častěji asociována s tukovou embolií, než poranění v oblasti krčku, kde se tuková tkáň prakticky nenachází.

Přítomnost tukových částic v krevním oběhu je detekována u 50–95 % poranění pánve a dlouhých kostí [Gupta, Talbot, Habashi]. Ke klinické manifestaci tukové embolie ovšem dochází jen u signifikantně nižšího počtu pacientů (viz výše). Incidence syndromu tukové embolie se v literatuře liší v závislosti na populaci pacientů (rozsah poranění), kritériích zvolených k definici FES a v závislosti na metodice sběru dat (vyšší incidence je popisována ve studiích prospektivních než při retrospektivní analýze údajů). Retrospektivní analýzy rozsáhlých souborů udávají incidenci FES < 1 %, v populacích pacientů sledovaných v reálném čase je incidence udávána 11 %. Studie zabývající se identifikováním známek FES u pacientů zemřelých následkem úrazu prokazují histopatologický korelát FES až ve 20–50 % [Akhtar, Mellor, Talbot]. Klinická manifestace syndromu tukové embolie tedy představuje pouze fenomén špičky ledovce za normálních okolností značně frekventního výskytu tukové embolie vznikající následkem úrazu.

b) Iatrogenní faktory. Nejzásadnější roli v rozvoji FES má z iatrogenních faktorů správné časování a technika operačních intervencí. Rozvoj strategie operačního řešení fraktur bezprostředně po úrazu (ETC – early total care) v 70. a 80. letech minulého století byl následován poklesem výskytu syndromu tukové embolie, a naopak konzervativní přístup a odložení operačního řešení bylo identifikováno jako faktor predisponující pro závažné respirační komplikace včetně rozvoje FES v následku opakovaných drobných pohybů poraněných kostních fragmentů s uvolňováním tukových částic. [Joynt, White, Mellor, Akhtar, Charash *WE J trauma* 94, Behrman *SW J Trauma* 90, Johnson *KD, J Trauma* 85]. Operační intervence jsou na druhou stranu taktéž rizikovým faktorem tukové embolie, neboť při instrumentaci v dřevěné dutině dlouhých kostí (především při nitrodřeňové osteosyntéze) dochází k více než desetinásobnému zvýšení nitrodřeňového tlaku [Akhtar, Mellor, Habashi]. Na tukové částice v kostní dřeni tak působí výrazný tlakový gradient mezi kostní dření a otevřenými poraněnými cévami v okolí zlomeniny.

4.7.3.3 NEÚRAZOVÁ ETIOLOGIE

Neúrazové příčiny syndromu tukové embolie jsou zastoupeny méně než 5 % všech popisovaných případů. Zatímco u úrazového FES je zřejmý hlavní vyvolávající moment, v případech neúrazového FES se většinou uplatňuje kombinace více faktorů, kdy stoupá význam pacientských vlivů, komorbid a chronické medikace. Literární zmínky o příčinách neúrazových FES jsou spíše raritní, přehledně jsou shrnuty v **tabulce 1**.

Tabulka 1 Faktory zvyšující riziko rozvoje syndromu tukové embolie

Demografické faktory	Mužské pohlaví Věk 10–40 let Genetická predispozice
Mechanismus a rozsah úrazu	Paralelní poranění plic Poranění dlouhých kostí Poranění pánve Mnohočetné zlomeniny, oboustranné zlomeniny, zavřené zlomeniny
Pouřazové iatrogenní vlivy	Časová prodleva ve stabilizaci fraktur dlouhých kostí Operační technika
Komorbidity	Popáleniny Bone tumor lysis Pankreatitida DM Sickle cell hemoglobinpatie Infekce kostí a měkkých tkání Alcohol fatty liver
Léky	Aplikace tukových emulzí intravenózně (parenterální výživa, propofol) Carbon tetrachloride poisoning Dlouhodobá aplikace kortikosteroidů Cyklosporin A
Neúrazové iatrogenní faktory	Transplantace kostní dřene Odběr kostní dřene Liposukce Extrakorporální cirkulace Ortopedické operace Intraoseální infuze Lymfografie

4.7.4 Patofyziologie FES

4.7.4.1 MECHANICKÁ TEORIE

Ke vzniku klinického obrazu syndromu tukové embolie dochází dle mechanické teorie prostým zneprůchodněním kapilár tukovými částicemi. K uvolňování tukových částic do cévního řečiště dochází nejčastěji následkem vyššího nitrodřeňového tlaku v poraněných kostech anebo tukové tkáni a při opakovaných drobných pohybech poraněných fragmentů, kdy tukové částice pronikají do otevřených poraněných drobných cév v okolí. Předilekčním místem pro záchyt embolů a vznik drobných infarktů jsou tak plíce, které vzhledem k anatomii cévního řečiště slouží jako fyziologický krevní filtr. Výskyt klinických projevů v jiných orgánech (centrální nervový systém, ledviny, kůže, sítnice i další) mechanická teorie zdůvodňuje především možností průniku tukových částic přes patentní foramen ovale při zvýšeném tlaku v pravé síni. Vzhledem k tomu, že patentní foramen ovale se vyskytuje pouze u 15–25 % populace a vzhledem k tomu, že mimoplicní příznaky syndromu tukové embolie byly popsány i u pacientů bez prokázaného patentního foramen ovale, předpokládá mechanická teorie dále možnost pasáže tukových částic plicními i mimoplicními zkraty a dále průnik deformovaných tukových částic při zvýšeném tlakovém gradientu následkem vzniklé plicní hypertenze [Akhtar, Gupta, Mellor].

4.7.4.2 BIOCHEMICKÁ TEORIE

Biochemická teorie vysvětluje rozvoj FES, především závažného respiračního selhání probíhajícího často pod obrazem ARDS, intenzivním metabolismem tukových částic a vznikem toxických metabolitů indukujících zánětlivé změny v plicní tkáni. Tukové částice uvolňované do systémové cirkulace jsou (podobně jako většina cirkulujících molekul tukového charakteru) neutrální povahy. V krevním oběhu dochází k hydrolyzaci těchto tukových částic na volné mastné kyseliny včetně derivátů kyseliny arachidonové, které mají jak přímý toxický účinek, tak silný proinflamatorní potenciál. Uvolněné volné mastné kyseliny indukují lokální zánětlivé změny a tak způsobují aktivaci endotelu podobnou vaskulitidě. Účinek volných mastných kyselin na plicní tkáň je podobný účinku kyseliny olejové aplikované v experimentech simulujících navození ARDS.

Zvýšená proinflamatorní aktivita, především zvýšené hodnoty C-reaktivního proteinu, zvyšuje **aglutinaci** lipoproteinů a chylomikronů (které mají průměr cca 1mm) do shluků tukových částic o průměru 10–40 mm, které jsou pak následně vychytávány v mikrocirkulaci a hydrolyzovány. **Hydrolyza** tukových částic je též zvýšená, především následkem aktivity lipáz včetně fosfolipázy A2, k jejíž elevaci na násobky normálních hodnot dochází u většiny pacientů po rozsáhlých úrazech. Zvýšení aktivity fosfolipázy má prediktivní hodnotu ve vztahu k pozdějšímu rozvoji respiračních komplikací, včetně ARDS [Uhl, Rae].

4.7.4.3 KOMPLEXNÍ TEORIE

V patofyziologii FES se nesporně uplatňuje mechanická obstrukce drobných cév a kapilár tukovými částicemi; nicméně časový interval mezi uvolněním tukových částic a rozvojem symptomů (viz níže) svědčí pro významnou roli biochemických změn s tvorbou toxických volných mastných kyselin (včetně derivátů kyseliny arachidonové), indukujících jak lokální inflamatorní změny, tak systémovou aktivaci endotelu. Aktivovaný endotel, aktivovaný komplement a trombocyty způsobují na úrovni mikrocirkulace drobné trombotizace zachytávající tukové částice, a tak se stávají dalším faktorem zvyšujícím riziko FES. Mechanismy systémové zánětlivé odpovědi agravují aglutinaci tukových částic do větších komplexů, snáze zachytávaných v mikrocirkulaci, zvýšená aktivita hydrolytických enzymů (především fosfolipázy A2) dále potencuje tvorbu volných mastných kyselin s mediátorovým potenciálem.

Obr. 1 Komplexní teorie vzniku FES (pouze naskenované schéma, definitivní podoba po domluvě s grafikem)

4.7.5 Klinický obraz

Klinické příznaky syndromu tukové embolie se typicky rozvíjejí v časovém intervalu 12–72 hodin od vyvolávajícího inzultu. Diagnóza je vzhledem k nespecifickým klinickým a laboratorním známkám často určena pouze na základě vyloučení jiných příčin těchto příznaků, anebo – u fatálně probíhajících případů – na základě sekčního histopatologického nálezu. FES se projevuje jako multisystémové onemocnění s dominujícími příznaky postižení **dýchacího systému, centrálního nervového systému, kůže a sliznic**.

Respirační symptomatologie je přítomna u 75–95 % pacientů a je většinou prvním i vedoucím příznakem onemocnění. Charakteristický je nástup dyspnoe, tachypnoe a hypoxemie; intenzita příznaků může kolísat od lehkého průběhu nevyžadujícího terapeutickou incidenci až po obraz akutní respirační insuficience s nutností ventilační podpory – zahájení umělé plicní ventilace je indikované u více než 50 % pacientů s poúrazovým FES. Nejtěžší formy probíhají pod typickým obrazem ARDS. V případě těžkého fulminantního průběhu může dojít následkem závažné plicní hypertenze k rozvoji hemodynamických komplikací, odpovídajících obrazu akutního cor pulmonale.

Neurologická symptomatologie je druhou nejčastější manifestací FES a vyskytuje se u 50–80 % pacientů. Příznaky jsou opět nespecifické, častější je obraz generalizovaného postižení centrálního nervového systému a intenzita příznaků může kolísat

od somnolence přes obraz neklidu, zmatenosti až po rozvoj generalizovaných křečových nebo komatózních stavů. Méně častá bývá fokální neurologická symptomatologie probíhající pod obrazem parciálních křečových záchvatů, hemiparézy, afázie, vizuálních poruch, apraxie apod. Neurologické deficity vzniklé při FES nemají tendenci zlepšovat se v závislosti na úpravě hodnot krevních plynů, nicméně v dlouhodobém časovém horizontu (dny až týdny) dochází v naprosté většině případů k úplné restituci neurologických funkcí.

Kožní a slizniční projevy FES se vyskytují u 30–60 % pacientů, a k jejich rozvoji může dojít v odstupu až 2–3 dnů po objevení se respiračních a neurologických symptomů. Typicky nacházíme petechie v oblasti obličeje, krku, axily a horní části trupu; v oblasti sliznic se petechie nacházejí nejčastěji na spojivkách a na sliznici dutiny ústní. Kožní projevy mají tendenci spontánně ustupovat v období 7 dnů od jejich rozvoje.

K postižení **kardiovaskulárního aparátu** dochází především následkem plicní hypertenze při embolizacích v oblasti plicních kapilár a jejich následné vazokonstrikci; průběh může být dramatický pod obrazem akutního cor pulmonale. V lehčích případech bývá průběh FES spojen s tachykardií, uvolněné tukové metabolity (především deriváty kyseliny arachidonové) mají i přímé kardiodepresivní účinky. Aktivovaná koagulační kaskáda může imitovat průběh **diseminované intravaskulární koagulopatie**. Častým nálezem – u 50–70 % pacientů – bývají jinak nevysvětlitelná **trombocytopenie** (< 150 000 a/nebo pokles o 50 % oproti hodnotám před rozvojem FES) a **anemie** (pokles hladiny hemoglobinu o 20 % oproti hodnotám před rozvojem FES).

Postižení **ledvin** v rámci FES je méně časté, probíhá pod obrazem lipidurie, hematurie a proteinurie; v těžších případech se rozvíjí obraz akutního postižení ledvin (AKI – acute kidney injury).

V oční **sítnici** způsobují tukové emboly a jejich metabolity rozvoj Purtscherovy retinopatie (makulární edém, hemoragie a exsudáty difúzně v sítnici), která může být provázena nespecifickým zrakovým postižením.

Vzestup **teploty** bývá častým průvodním jevem FES a je podmíněný působením derivátů kyseliny arachidonové.

4.7.6 Diagnostika

Vzhledem k nespecifickým symptomům FES se diagnostika opírá o klinický obraz a diferenciální diagnostiku s vyloučením jiných příčin respirační, neurologické i kožní symptomatologie; vyšetření zobrazovací a laboratorní též nejsou specifická a mají spíše doplňkový charakter.

4.7.6.1 ZOBRAZOVACÍ METODY

Změny na prostém **rentgenovém snímku (RTG) plic** jsou v korelaci se závažností dysfunkce respiračního systému, přičemž až u 30 % pacientů může být prostý RTG snímek bez nálezu zásadních patologických změn, především v časných fázích onemocnění. Maximum změn bývá vyjádřeno až po 12–24 hodinách od rozvoje symptomatologie. U lehčích forem nacházíme oboustranná obláčkovitá zastínění, u těžších forem s konsolidací plicní tkáně jsou na RTG difúzní oboustranné skvrnitě infiltráty, přecházející až do obrazu „sněhové bouře“.

Nález na **CT plic** je charakterizován přítomností opacit charakteru mléčného skla a zesílením interlobulárního septa. Centrilobulárně a subpleurálně bývají patrné okrsky alveolárního edému, mikrohemoragií a zánětlivé reaktivní zóny.

Ventilačně-perfúzní plicní scan s nálezem mnohočetných subsegmentárních defektů perfúze svědčí pro přítomnost drobných embolů v plicní tkáni, vyšetření může být pozitivní i při negativních nálezech na RTG a CT plic.

CT mozku má nízkou výtežnost, neboť bývá často negativní i v případech výrazné neurologické symptomatologie. V případě pozitivního nálezu nacházíme obraz drobných tečkovitých hemoragií. Při podezření na postižení centrálního nervového systému způsobené syndromem tukové embolie je diagnostickou metodou volby **nukleární magnetická rezonance (NMR)**, která prokazuje mnohočetné drobné hyperdenzní okrsky, difúzně v bílé hmotě mozkové, bazálních gangliích, corpus callosum, periventrikulárně a v mozečkových hemisférách.

4.7.6.2 LABORATORNÍ DIAGNOSTIKA

V **krevním obraze** dochází u velké části pacientů k náhlému, jinak nevysvětlitelnému poklesu hodnot trombocytů a hemoglobinu. Změny v **koagulačních parametrech** jsou nekonstantní a nespecifické, většinou jsou překryty paralelně probíhající posttraumatickou koagulopatií anebo změnami v rámci probíhající diseminované intravaskulární koagulopatie. **Biochemické** hodnoty cholesterolu, triglyceridů i jiných tukových částic se závažností FES nekorelují a nejsou v diagnostice přínosné. Hodnoty lipáz mohou být zvýšené, následkem vazby vápníku na volné mastné kyseliny může docházet k hypokalcemii, nicméně ani tato vyšetření vzhledem ke své nízké specifitě i senzitivitě nejsou pro klinickou praxi výtežná.

Průkaz tukových částic v moči, sputu a makrofázích ze sputa jsou taktéž vyšetřením s nízkou specifitou i senzitivitou, a v klinické praxi tedy nevyužitelnou.

4.7.6.3 DIAGNOSTICKÉ A SKÓROVACÍ SYSTÉMY

Vzhledem k nespecifickým klinickým i laboratorním příznakům FES jsou v klinické praxi používané skórovací systémy založené na kombinaci klinických a laboratorních parametrů. Nejpoužívanější jsou Gurdova kritéria (**tab. 2**) a Schonfeldova kritéria („fat embolism index“) (**tab. 3**).

Tabulka 2 Gurdova kritéria – ke stanovení diagnózy FES je nutné splnění 1 hlavního kritéria a minimálně 4 kritérií vedlejších

Hlavní kritéria
akutní respirační insuficience, hypoxemie = $p_aO_2 < 60$ mmHg při $F_{I}O_2$ 0,4
neurologická symptomatologie nevysvětlitelná hypoxemií
petechie v predilekčních místech
Vedlejší kritéria
tachykardie > 110–120/min
teplota > 38,5 °C
poškození sítnice (petechie a/nebo embolie)
náhlý pokles trombocytů a/nebo hemoglobinu bez jiné příčiny
přítomnost tukových částic v moči
přítomnost tukových částic ve sputu
zvýšená sedimentace
oligurie nebo anurie

Tabulka 3 Schonfeldova kritéria („fat embolism index“) – ke stanovení diagnózy je nutné dosažení skóre > 5

Petechie	5 bodů
Difúzní alveolární infiltráty na RTG	4 body
Hypoxemie – $p_aO_2 < 9,3$ kPa	3 body
Teplota (> 38 C°)	1 bod
Tachykardie > 120/min	1 bod
Tachypnoe > 30/min	1 bod

4.7.7 Prevence a terapie

Prevence FES spočívá v identifikování a zhodnocení rizikových faktorů (**viz odd. 4.7.7.2**), optimalizaci postupů chirurgické péče především o pacienty s poraněním dlouhých kostí a pánve, a ve farmakologických intervencích.

4.7.7.1 CHIRURGICKÉ INTERVENCE

Správné načasování a technika chirurgických intervencí jsou základním kamenem prevence FES. Konzervativní postup a odložení osteosyntézy poraněných dlouhých kostí zvyšují riziko uvolňování tukových částic do cirkulace a zvyšují incidenci syndromu tukové embolie (*White*). Vzhledem k tomu, že tuková embolie vzniká v souvislosti se zvyšováním nitrodřeňového tlaku, je předpoklad nižší incidence při použití operačních technik bez předvrtání dřeňové dutiny, které vedou k menšímu vzestupu nitrodřeňového tlaku v porovnání s operačními technikami s předvrtáním dřeňové dutiny [*Joynt*]. Klinické studie a jejich metaanalýzy nicméně nepotvrdily lepší klinický výsledek léčby ve smyslu redukce uvolňování tukových částic periprocedurálně, nižší incidence ARDS anebo mortality pro vybraný druh operační techniky u fraktur dlouhých kostí [*Coles, Duan, Shepherd, Canadian, White*]. Zavedení „drenážního“ otvoru do dutiny kosti před zahájením nitrodřeňové manipulace, a proplach a odsátí obsahu dřeňové dutiny před zahájením této manipulace snižují nitrodřeňový tlak i množství uvolňovaných tukových částic. Efekt ve smyslu redukce výskytu FES ovšem nebyl prokázán. Zevní osteosyntéza je alternativou fixace zlomenin u pacientů s vysokým rizikem tukové embolie a v rámci strategie „damage control surgery“ u pacientů se závažnými mnohočetnými poraněními. Použití turniketů perioperačně se nedoporučuje z důvodu rizika náhlých fatálních komplikací rizika následkem masivní embolie po uvolnění turniketu [*Joynt, White*].

4.7.7.2 FARMAKOLOGICKÁ PREVENCE A TERAPIE

Kortikosteroidy jsou farmaka vykazující významnou škálu terapeutických účinků s potenciálně pozitivním účinkem v prevenci a terapii FES. Analýza klinických studií popisujících účinek kortikosteroidů konstatuje signifikantně nižší incidenci FES u pacientů, kterým byly profylakticky podávány kortikosteroidy; metodologické nedostatky ve studiích nicméně neposkytují dostatečné argumenty pro doporučení rutinní aplikace kortikosteroidů v rámci prevence a terapie FES [Sen, Bederman].

Literární zmínky o dalších farmakologických možnostech prevence a terapie syndromu tukové embolie (**heparin, albumin, hypertonické krystaloidní roztoky, kyselina acetylsalicylová, N-acetylcystein** a další) jsou raritní, pocházejí z historických pramenů, nebo z experimentálních studií a žádnou z nich nelze jednoznačně doporučit pro klinické použití.

Terapie rozvinutého syndromu tukové embolie tedy spočívá v **symptomatické podpoře selhávajících orgánů**, především respiračního systému. Těžké formy FES probíhají pod obrazem akutního respiračního selhání až ARDS a přibližně u 50 % pacientů je nutné zahájení umělé plicní ventilace.

4.7.8 Prognóza FES

K uvolnění tukových částic do systémové cirkulace dochází u více než 90 % pacientů s poraněním dlouhých kostí, klinické příznaky syndromu tukové embolie se však rozvíjejí jen u méně než 10 % těchto pacientů. Klinický průběh inaparentních a lehkých forem tukové embolie bývá samolimitující, u většiny pacientů dochází při symptomatické terapii k plné úpravě respiračních, neurologických a případně i renálních funkcí, k vymizení kožních a slizničních projevů i k úpravě laboratorních parametrů krevního obrazu. Nejtěžší formy probíhají pod obrazem syndromu multiorgánové dysfunkce včetně ARDS, cor pulmonale a závažných neurologických deficitů, vzácněji se rozvíjí akutní renální dysfunkce. Rozvoj dlouhodobých komplikací ve smyslu chronického respiračního selhávání, chronického selhávání ledvin a neurologických deficitů je vzácný a je asociován právě se syndromem multiorgánové dysfunkce. Mortalita následkem syndromu tukové embolie je udávána v rozmezí 5–20 % [Gupta, Joynt, Akhtar].

4.7.9 Diskuze

Syndrom tukové embolie je manifestací klinických projevů vyvolaných embolizací tukových částic do mikrocirkulace především v oblasti plic, kůže a centrálního nervového systému. Nejčastější příčinou FES jsou úrazy, především zlomeniny dlouhých kostí a páneve; neúrazové mechanismy FES jsou vzácné. Vzhledem k nespecifickým příznakům, nejednotným kritériím a častému překrývání symptomů s jinými nozologickými jednotkami jsou incidence, morbidita i mortalita FES udávány v širokých rozmezích. Stanovení diagnózy FES je proto ve většině případů postaveno na přítomnosti klinických známek postižení respiračního systému, centrálního nervového systému a výsevu kožních a slizničních petechií. Zároveň je nutno vyloučit jiné příčiny respiračního selhání a neurologického deficitu. V klinické praxi není možné striktně oddělit ARDS vzniklé následkem FES od ARDS s podílem jiné etiologie, především u pacientů s mnohočetnými poraněními je etiologie respiračního selhání multifaktoriální a tuková embolie může být jak spouštěčem, tak epifenomenem rozvoje ARDS.

V patofyziologii FES jsou popisovány dva mechanismy a jejich kombinace. Podle mechanické teorie je příčinou rozvoje FES mechanická obstrukce kapilár tukovými částicemi. Tato teorie nepodává uspokojivé vysvětlení pozorovaného jevu opoždění klinických známek 24–72 hodin od inzultu. Podle chemické teorie je příčinou rozvoje syndromu prozánětlivé a toxické působení volných mastných kyselin vznikajících hydrolyzou uvolněných tukových částic. V patofyziologii syndromu tukové embolie se pravděpodobně uplatňují oba mechanismy, kdy po mechanické obstrukci kapilár tukovými částicemi dochází k jejich rychlé hydrolyze aktivovanými lipázami a uvolněné volné mastné kyseliny se dále uplatňují jak indukci lokálních zápalových změn, tak v iniciaci a potenciaci systémové zápalové odpovědi. Kombinace obou mechanismů vysvětluje typické nálezy zobrazovacích vyšetření (CT plic, ventilačně-perfuzní scan plic, nukleární magnetická rezonance mozku), kde se kombinují změny typické pro drobné embolie a změny charakteristické pro lokální zápalové mechanismy.

Prevence rozvoje FES spočívá v identifikaci rizikových faktorů, správném načasování operačních intervencí a šetrné operační technice. Zavedení strategie časného, definitivního ošetření všech poranění – včetně poranění skeletu dlouhých kostí – vedlo v 70. letech 20. století ke snížení incidence syndromu tukové embolie. Tato strategie je vhodná pro pacienty s izolovaným postižením dlouhých kostí nebo pro pacienty s mnohočetnými poraněními, která ale nejsou spojena se závažným šokem a koagulopatií. Předoperační příprava zaměřená na korekci klinických a laboratorních známek šoku snižuje riziko respiračních komplikací včetně ARDS u pacientů podstupujících definitivní osteosyntézu dlouhých kostí [O'Toole].

U pacientů s mnohočetnými poraněními a s rozvinutými známkami šoku a koagulopatií, u pacientů s poraněním hrudníku a plic, a také u pacientů s poraněním centrálního nervového systému, je vhodnější postup „damage control surgery“, při kterém se v časně poúrazové fázi omezují operační intervence na výkony život zachraňující – tedy výkony směřující k zástavě krvácení a dekompresi anatomických tělesných dutin (viz kapitola „Polytrauma“).

Terapie syndromu tukové embolie je symptomatická, založená na adekvátní podpoře selhávajících orgánů. Vzhledem k nespecifitě příznaků, neexistující kauzální terapii a nedostatku důkazů o efektivitě farmakologických intervencí v prevenci

a léčbě FES je časné rozpoznání především respiračního selhávání a časné zahájení terapeutických intervencí včetně umělé plicní ventilace v indikovaných případech základním léčebným opatřením.

4.7.10 Shrnutí

syndrom tukové embolie (FES – fat embolism syndrome) je onemocnění s nespecifickým klinickým a laboratorním nálezem, vyskytující se převážně následkem úrazů s poraněním dlouhých kostí a pánve (více než 95 % všech případů FES) klinický obraz je charakterizován rozvojem akutní respirační insuficience, nespecifické neurologické symptomatologie a výsevem petechií na kůži obličeje, krku, axil a horní části hrudníku i na sliznicích dutiny ústní a spojivek nejtěžší formy respiračního selhání v rámci syndromu tukové embolie probíhají pod obrazem ARDS diagnostika se opírá o klinické příznaky, vyloučení jiných možných příčin respiračního selhávání a neurologického deficitu a o zobrazovací vyšetření – CT plic, ventilačně-perfuzní scan plic a nukleární magnetická rezonance mozku laboratorní diagnostika je nespecifická, nejčastějším nálezem je pokles trombocytů a pokles hladin hemoglobinu bez jiné vysvětlující příčiny prevence FES úrazové etiologie spočívá v časné osteosyntéze zlomenin skeletu a šetrné operační technice. U pacientů s mnohočetnými poraněními a s přítomnými známkami šoku, hypokoagulace, s poraněním plic a poraněním mozku je preferována strategie „damage control surgery“ terapie syndromu tukové embolie je symptomatická, založená na podpoře selhávajících orgánů, u více než 50 % pacientů je indikované zahájení umělé plicní ventilace ve většině případů FES dochází k úpravě všech klinických a laboratorních funkcí v průběhu několika dnů. Zvýšená morbidita je asociovaná s těžkými formami postižení dýchacího a centrálního nervového systému, může se rozvíjet syndrom multiorgánové dysfunkce mortalita FES je udávána v rozmezí 5–20 %

Literatura

- Talbot M, Schemitsch EH. Fat embolism syndrome: history, definition, epidemiology. *Injury*. 2006 Oct;37 Suppl 4:S3–7. Erratum in: *Injury*. 2007 Oct;38(10):1224.
- Akhtar S. Fat embolism. *Anesthesiol Clin*. 2009 Sep;27(3):533–50
- Gupta A, Reily CS. Fat embolism. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2007; 7:5
- Habashi NM, Andrews PL, Scalea TM. Therapeutic aspects of fat embolism syndrome. *Injury*. 2006 Oct;37 Suppl 4:68–73.
- Mellor A, Soni N. Fat embolism. *Anaesthesia*. 2001 Feb;56(2):145–54.
- Joynt GM, Li ST, Wai KM, Yap F. Fat embolism syndrome. *Crit Care and Shock* (2008) 11 : 83–93
- White T, Petrisor BA, Bhandari M. Prevention of fat embolism syndrome. *Injury*. 2006 Oct;37 Suppl 4:S59–67. Review. Erratum in: *Injury*. 2007 Oct;38(10):1224
- Behrman SW, Fabian TC, Kudsk KA, et al. Improved outcome with femur fractures: early vs delayed fixation. *J Trauma*. 1990 Jul;30(7):792–7.
- Charash WE, Fabian TC, Croce MA. Delayed surgical fixation of femur fractures is a risk factor for pulmonary failure independent of thoracic trauma. *J Trauma*. 1994 Oct;37(4):667–72
- Johnson KD, Cadambi A, Seibert GB. Incidence of adult respiratory distress syndrome in patients with multiple musculoskeletal injuries: effect of early operative stabilization of fractures. *J Trauma*. 1985 May;25(5):375–84.
- Uhl W, Büchler M, Nevalainen TJ, et al. Serum phospholipase A2 in patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1990 Oct;30(10):1285–90.
- Rae D, Porter J, Beechey-Newman N, Sumar N, et al. Type 1 phospholipase A2 propeptide in acute lung injury. *Lancet*. 1994 Nov 26;344(8935):1472–3.
- Coles RE, Clements FM, Lardenoye JW, et al. Transesophageal echocardiography in quantification of emboli during femoral nailing: reamed versus unreamed techniques. *J South Orthop Assoc*. 2000 Summer;9(2):98–104.
- Duan X, Li T, Mohammed AQ, et al. Reamed intramedullary nailing versus unreamed intramedullary nailing for shaft fracture of femur: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011 Oct;131(10):1445–52.
- Shepherd LE, Shean CJ, Gelalis ID, et al. Prospective randomized study of reamed versus unreamed femoral intramedullary nailing: an assessment of procedures. *J Orthop Trauma*. 2001 Jan;15(1):28–32.
- Canadian Orthopaedic Trauma Society. Reamed versus unreamed intramedullary nailing of the femur: comparison of the rate of ARDS in multiple injured patients. *J Orthop Trauma*. 2006 Jul;20(6):384–7.
- Bederman SS, Bhandari M, McKee MD, et al. Do corticosteroids reduce the risk of fat embolism syndrome in patients with long-bone fractures? A meta-analysis. *Can J Surg*. 2009 Oct; 52(5):386–93.
- Sen RK, Tripathy SK, Krishnan V. Role of corticosteroid as a prophylactic measure in fat embolism syndrome: a literature review. *Musculoskelet Surg*. 2012 Jun;96(1):1–8
- O'Toole RV, O'Brien M, Scalea TM, et al. Resuscitation before stabilization of femoral fractures limits acute respiratory distress syndrome in patients with multiple traumatic injuries despite low use of damage control orthopedics. *J Trauma*. 2009 Nov;67(5):1013–21.

4.8 KARDIOPULMONÁLNÍ BYPASS (MIMOTĚLNÍ OBĚH) A ARDS

Radim Brát

4.8.1 Úvod

Aplikace kardiopulmonálního bypassu (v kardiochirurgii je častěji používán pojem mimotělní oběh – MTO) je stále jedním ze základních předpokladů provádění výkonů na srdci a velkých cévách. Díky rozvoji kardiochirurgie v posledních desetiletích došlo k výraznému nárůstu počtu těchto výkonů nejen v ČR, ale rovněž v celosvětovém měřítku. Přestože od svého zavedení v roce 1953 prošla vlastní technika mimotělního oběhu dramatickým vývojem, stále se jedná o výrazně nefyziologický způsob zajištění

krevního oběhu. I přes veškeré dosavadní pokroky v intraoperační a pooperační péči, je MTO spojen s řadou rizik. Jedním z nich je vznik plicního poškození.

K určitému plicnímu poškození dochází u každého nemocného, který byl napojen na MTO (1). Přestože je u většiny pacientů operovaných za použití MTO postižení plic natolik malé, že se klinicky nemanifestuje, u některých dochází až k rozvoji ARDS. Frekvence tohoto závažného postižení se v literatuře udává v rozmezí 0,4–2 % (2), přičemž mortalita se pohybuje v rozmezí 30–70 % (3). Vznik ARDS při výkonu v MTO je obtížně predikovatelný. Za rizikové faktory se považuje: věk nad 60 let, celkové množství krve proteklé mimotělním oběhem nad 300 litrů, kouření, akutní výkon, předoperačně dušnost NYHA III–IV, nízký srdeční výdej, ejekční frakce levé komory srdeční pod 40 % a přítomnost systémové hypertenze (4).

4.8.2 Patofyziologie akutního poškození plic při MTO

Příčina poškození plic při MTO je multifaktoriální a v řadě aspektů nedostatečně objasněná. V literatuře lze nalézt řadu protichůdných názorů a hypotéz. Aktivace akutní fáze reakce na mimotělní oběh je nesmírně komplexní proces, který začíná probíhat v různých časových odstupech od začátku mimotělního oběhu a je iniciován celou řadou spouštěčů (5). Na průběhu této reakce se pak podílí řada mediátorů. Reakce organismu na výkon v mimotělním oběhu je humorální i buněčná. Humorální a buněčná reakce jsou navíc navzájem propojené a regulované (**obr. 1**). V následujícím textu budou shrnuty základní poznatky z patofyziologie ARDS u nemocných operovaných za použití MTO se snahou o jejich didaktické rozčlenění.

a) Kontakt s cizorodým povrchem a role komplementu

Základním specifickým mimotělního oběhu je masivní kontakt krve s cizorodým povrchem. Jedná se nejenom o povrch hadicového setu, ale především o kontakt s membránou oxygenátoru, jejíž povrch je kolem 2,5 m². Při průtocích kolem 5 l/min je tedy míra kontaktu krve s cizorodým povrchem extrémní. V důsledku tohoto kontaktu aktivní forma faktoru XII konvertuje prekallikrein na kallikrein a aktivuje vnitřní koagulační kaskádu, která vede k formování trombinu. Je rovněž aktivován systém komplementu. Umělý povrch setu pro mimotělní oběh neobsahuje endoteliální buňky, které normálně omezují aktivaci faktoru C3. Stimulace tvorby kallikreinu a aktivace faktoru C3 a C5 vede ke vzniku tzv. anafylatoxinů (C3a a C5a), které mají prochemotaktickou aktivitu (5). Tím řídí přestup neutrofilů a mononukleárních fagocytů do místa tkáňového poškození, zvyšují přilnavost neutrofilů k cévní stěně a vedou ke vzniku neutrofilových mikroagregátů. Rovněž stimulují tvorbu reaktivních forem kyslíku – volných kyslíkových radikálů, které poté hrají důležitou roli v destrukci alveolokapilární membrány. Anafylatoxiny rovněž vedou k uvolňování širokého spektra mediátorů zánětu včetně histaminu (z žírných buněk).

b) Cytokiny

Aktivace komplementu mimo jiné indukuje syntézu prozánětlivých cytokinů. Ty jsou produkovány především leukocyty, ale v poslední době se ukazuje, že mohou být produkovány i jinými řadami krevních elementů, např. destičkami (6), ale také nekrevními elementy jako dendritickými buňkami, endoteliálními a epiteliálními buňkami, buňkami hladkého svalstva, fibroblasty apod. V důsledku mimotělního oběhu dochází ke zvýšení hladiny prozánětlivých cytokinů, především tumor necrosis faktoru α (TNF α) a interleukinů 6 a 8 (IL-6 a IL-8) (7). V experimentech na krysách TNF α výrazně zvyšuje permeabilitu cév a způsobuje poruchu cévní bariéry v plicích, jejímž důsledkem je zvýšení obsahu vody v plicích a porucha oxygenace (8).

c) Endotoxiny

V řadě studií (9) byla prokázána přítomnost endotoxinů v krvi pacientů, kteří podstoupili výkon v mimotělním oběhu. Bakteriální lipopolysacharid uvolňující se z G- bakterií se váže na lipopolysacharid binding protein (LPB) a přes proteiny CD14 a MD2 aktivuje TLR4 (podrobněji viz kapitola o patofyziologii ARDS).

d) Oxid dusnatý

Prozánětlivé cytokiny a endotoxiny mohou zvyšovat tvorbu oxidu dusnatého prostřednictvím inducibilní syntázy oxidu dusnatého (iNOS). Oxid dusnatý se podílí na vzniku vazodilatace a zvyšuje permeabilitu cévní stěny. Bylo prokázáno, že TNF α , mimo jiné, také zvyšuje aktivitu iNOS, a tím poškozuje alveolokapilární membránu, a naopak selektivní inhibice iNOS brání vzniku poškození této membrány (8).

e) Ischemie

Mimotělní oběh a ischemická srdeční zástava v průběhu kardiochirurgických operací přes veškeré pokroky v peroperační ochraně myokardu vždy znamenají určitý stupeň hypoxie v srdečním svalstvu a jeho ischemii. Rovněž výrazné omezení průtoku krve pulmonálním řečištěm vede i k hypoperfuzi plic. Bylo prokázáno, že obojí je významným prozánětlivým stimulem, který prostřednictvím komplementu, histaminu, cytokinů a trombinu vede výše popsaným mechanismem k poškození alveolokapilární membrány.

f) Buněčná odpověď

V průběhu mimotělního oběhu dochází rovněž k aktivaci buněčných součástí krve. Buněčná aktivace je způsobena jednak mechanickým kontaktem krve se setem pro mimotělní oběh, jednak produkty humorální části nespecifické zánětlivé reakce.

Ve vztahu k poškození plic je nejvýznamnější aktivace neutrofilů, které jsou aktivovány komplementem, kallikreinem, $\text{TNF}\alpha$, destičkovým aktivátorem a řadou dalších mediátorů. Po aktivaci neutrofilů dochází k jejich přesunu do místa největší aktivace komplementu. V případě běžné zánětlivé reakce bývají tímto místem poškozené tkáně, ale v souvislosti s mimotělním oběhem se jedná i o vliv na složení krve. Hlavním negativním efektem aktivace neutrofilů je jejich adheze k endotelu a transmigrace do plicní tkáně a produkce cytotoxických látek, především volných kyslíkových radikálů, proteolytických látek a lyzozomálních enzymů. To vše vede ve svém důsledku ke zvýšení cévní propustnosti a poškození alveolokapilární membrány a vzniku ARDS.

4.8.3 Možnosti prevence vzniku poškození plic při MTO

K určitému stupni plicního poškození dochází i při nekomplikovaném výkonu v mimotělním oběhu a také jeho mechanismy jsou v základních rysech známy. Navzdory těmto skutečnostem jsou možnosti prevence vzniku tohoto poškození relativně limitované a jsou předmětem diskuzí v odborné literatuře. Nespecifická zánětlivá reakce jako odpověď organismu na mimotělní oběh hraje v poškození plic zásadní roli. Proto většina opatření, která mají snížit negativní dopad mimotělního oběhu na funkci plic, je zaměřena právě na snížení této nespecifické zánětlivé reakce. V následujícím textu uvádíme základní možnosti, které je možno použít ke snížení negativního dopadu mimotělního oběhu na plicní funkci.

4.8.3.1 POUŽITÍ SPECIÁLNÍCH POVRCHŮ SETŮ PRO MTO

Jak bylo uvedeno výše, nejvýznamnějším faktorem při vzniku nespecifické zánětlivé reakce při výkonech v mimotělním oběhu je kontakt krve s cizorodým povrchem. Z toho vyplývá, že materiál, se kterým přichází krev do styku, hraje klíčovou roli. Proto se pro výrobu setů pro mimotělní oběh používá speciální povrchová úprava (coating), která má za úkol snížit negativní dopady kontaktu krve s cizorodým povrchem. Nejčastěji se používá heparin, poly-2-methoxyethyl akrylát, syntetický protein nebo fosforylcholin (10). Největší zkušenosti jsou s heparinovým coatingem a je to také v praxi nejčastěji používaný způsob povrchové úpravy setů. Principem této povrchové úpravy je napodobit endotel, který obsahuje heparin sulfát. Řada klinických studií prokázala příznivý efekt heparinového coatingu na index $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (11), plicní vaskulární rezistenci (12) a redukcii zkratů v plicích (13). Byly rovněž publikovány práce, které prokázaly rozdíl v hladinách IL-2, IL-6, IL-10, $\text{TNF}\alpha$, CRP a D-dimerů ve prospěch setů s heparinovým coatingem (14). Na druhou stranu tyto práce neprokázaly vliv povrchové úpravy na dobu intubace a dobu pobytu pacienta na JIP.

4.8.3.2 DEPLECE LEUKOCYTŮ

Buněčná odpověď a především aktivace neutrofilů hrají v nespecifické zánětlivé reakci významnou roli. Proto deplece leukocytů speciálními filtry by mohla snížit zánětlivou odpověď organismu. V klinických studiích byla vyzkoušena řada takovýchto filtrů a výsledky jsou protichůdné. Byla prokázána snížená hladina IL-8 (15), volných kyslíkových radikálů (16) a snížení počtu cirkulujících neutrofilů (17). Na druhou stranu zatím chybí jednoznačná data, která by ve smyslu EBM prokázala klinicky signifikantní benefit použití těchto speciálních filtrů a podpořila jejich používání v rutinní praxi. Za zajímavé lze považovat zjištění Warrena et al., který ve své práci mimo jiné prokázal, že filtry sice signifikantně nesnižují počty cirkulujících leukocytů, ale přednostně odstraňují aktivované leukocyty (18).

4.8.3.3 PEROPERAČNÍ ULTRAFILTRACE

Peroperační ultrafiltrace se v kardiochirurgii používá především k odstranění nadbytečného objemu tekutin v důsledku náplně setu pro MTO. Provádí se pomocí hemokoncentrátorů, které se začlení do okruhu mimotělního oběhu. Nejčastěji se používají hemokoncentrátory složené z dutých vláken s povrchem $0,25\text{--}0,6\text{ m}^2$. S jejich pomocí můžeme odfiltrovat až 180 ml ultrafiltrátu/min. Redukuje se tak pooperační otok a dochází mimo jiné ke zlepšení oxygenace v pooperačním období. Ačkoliv hlavní výhodou ultrafiltrace je vzestup onkotického tlaku, který brání rozvoji intersticiálního plicního edému (10), byl v literatuře popsán také pozitivní efekt na nespecifickou zánětlivou reakci. Byl prokázán pokles IL-6, IL-8 a rovněž bylo prokázáno zlepšení statické i dynamické plicní poddajnosti, nicméně tento efekt byl pozorován pouze v prvních 6 hodinách po operaci a nevedl ke klinicky signifikantnímu rozdílu (19).

4.8.3.4 HEMODILUCE

Při použití mimotělního oběhu musíme set pro mimotělní oběh naplnit asi 2000 ml tekutiny. Vzhledem k tomu, že se dnes prakticky nikdy k náplni nepoužívá krev, dojde po spuštění mimotělního oběhu a promísení pacientovy krve a náplně setu k hemodiluci. Určitý stupeň hemodiluce je žádoucí, protože zlepšuje tkáňovou perfuzi. Za optimální hematokrit se v průběhu MTO udávají hodnoty v rozmezí $0,20\text{--}0,25$ (20). Při větší míře hemodiluce již vzniká intersticiální edém, který vede k orgánovému poškození včetně poškození plic. Existuje řada způsobů jak eliminovat nadměrnou hemodiluci, aniž bychom museli podávat krevní deriváty. Mezi nejdůležitější patří používání tzv. autotransfuzního přístroje (cell-saveru). Pomocí něho můžeme odsávat krev z operačního pole nejen v době plné heparinizace, ale také ve fázích, kdy pacient není ještě (nebo už)

heparinizován. Odsátá krev je filtry zbavena koagul, následně je přístrojem promyta a pacientovi se vrací erytrocytární koncentrát. Další možností jak se vyhnout přílišné hemodiluci je používat k pooperační ochraně myokardu krevní kardioplegii místo kardioplegie krystalické. Krevní kardioplegie je roztok složený ze 4 dílů pacientovy oxygenované krve a jednoho dílu koncentrovaného krystalického kardioplegického roztoku. Kromě lepší pooperační ochrany myokardu tato krevní kardioplegie také znamená menší přísun krystaloidů, a tím menší míru hemodiluce. Jak bylo uvedeno výše, největší podíl na hemodiluci má náplň setu pro mimotělní oběh. Proto jsou na některých pracovištích používány tzv. miniaturizované mimotělní oběhy, u kterých náplň činí pouze 800 ml místo obvyklých 2000 ml. Na druhou stranu tyto miniaturizované mimotělní oběhy mají některé nevýhody a bezpečnostní rizika. Podrobnější rozbor problematiky miniaturizovaných mimotělních oběhů však přesahuje náplň této publikace.

4.8.3.5 ODSÁVÁNÍ Z OPERAČNÍHO POLE

Jedním ze specifíků operačních výkonů v mimotělním oběhu je skutečnost, že po dobu mimotělního oběhu je odsávána krev z operačního pole a je za pomoci přístroje pro MTO znovu vracena do krevního oběhu, čímž se výrazně redukuje krevní ztráta v průběhu operačního výkonu. Na rozdíl od autotransfuzního přístroje však odsávaná krev není nijak upravována a je do krevního oběhu vracena v takovém složení, v jakém je z operačního pole odsávána. Podmínkou tedy je, aby byl pacient plně heparinizovaný, což je však samozřejmě potřebné také pro vlastní průběh MTO. Rovněž musíme dbát na to, abychom do přístroje pro mimotělní oběh neodsávali lavážovou tekutinu nebo fyziologický roztok používaný k topickému chlazení srdce, protože jinak by mohlo dojít k výrazné hemodiluci. Avšak retransfuze krve z operačního pole má také svá negativa. Jedná se o krev, která byla v kontaktu s tkáněmi pacienta, a bylo prokázáno, že vyvolává zánětlivou reakci, která mimo jiné také poškozuje plicní funkce. Míra této reakce je závislá na dávce retransfundované krve (21). Existuje několik způsobů jak redukovat negativní dopad odsávání krve z operačního pole. Protože míra aktivace zánětlivé reakce je přímo úměrná času, po který je odsávaná krev v kontaktu s tkáněmi, je potřeba tento čas zkracovat pravidelným odsáváním krve z operačního pole. Dalším faktorem, který zvyšuje zánětlivou reakci, je kontakt krve se vzduchem. Proto nastavení sání by mělo být takové, aby se zbytečně s krví neodsával vzduch, který se potom v odsávacím systému s krví mísí a zvyšuje míru kontaktu krve se vzduchem. V experimentálních studiích bylo prokázáno, že krev odsávaná z operačního pole v průběhu výkonu v mimotělním oběhu je aktivována tkáňovým aktivátorem plasminogenu (t-PA). Proto je některými autory doporučována lokální aplikace aprotininu do operačního pole za účelem snížení hyperfibrinolýzy. Lokální aplikace aprotininu do operačního pole však není všeobecně uznávaná a v klinické praxi většinou není používána.

4.8.3.6 KONTINUÁLNÍ PLICNÍ VENTILACE V PRŮBĚHU MTO

V průběhu MTO je výměna plynů zajišťována oxygenátorem. Z hlediska výměny plynů tedy není nutná plicní ventilace a apnoe rovněž zlepšuje operatérovi podmínky v operačním poli. Avšak existují také literární údaje, že apnoe a kolaps plic po dobu MTO může být jedním z faktorů, který se podílí na vzniku ARDS v pooperačním období. Proto byl studován vliv nejrůznějších ventilačních režimů i užití pouze kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP) v průběhu MTO. Některé práce prokázaly pozitivní vliv CPAP na funkci plic v pooperačním období (22) nebo pozitivní efekt kontinuální ventilace dechovým objemem 5 ml/kg v průběhu MTO (23), avšak většina randomizovaných studií tento pozitivní efekt nepotvrdila. Rovněž nebyl prokázán rozdíl v permeabilitě alveolokapilární membrány mezi ventilovanými a neventilovanými pacienty.

4.8.3.7 PŘÍDATNÁ PERFUZE PLIC

Protože v průběhu MTO není plicní řečiště perfundováno cestou arteria pulmonalis a jejích větví, je perfuze plic plně závislá na perfuzi bronchiálního arteriálního řečiště. Bylo prokázáno, že v průběhu MTO klesá rovněž průtok bronchiálním řečištěm (24). Kuratani et al. prokázal, že v průběhu totálního mimotělního oběhu dochází k poklesu plicní perfuze na 11 % a poklesu adenosintrifosfátu (ATP) v plicích na 50 % v porovnání se stavem před zahájením MTO. Parciální mimotělní oběh snižuje plicní perfuzi pouze na 41 % a nemá vliv na ATP v plicích (25). Z těchto údajů vychází úvaha, že přídatná perfuze plic může redukovat poškození plic v průběhu MTO.

Prvním způsobem jak zajistit adekvátní perfuzi plic v průběhu MTO je použití biventrikulárního bypassu bez použití oxygenátoru, kdy je výměna plynů zajišťována v plicích. Schéma zapojení biventrikulárního bypassu viz **obr. 2**. Systém funguje tak, že jedno čerpadlo nahrazuje pravou komoru a čerpá krev z pravé síně do plicnice a druhé čerpadlo nahrazuje levou komoru a čerpá krev z levé síně do aorty. K výměně plynů dochází v plicích, které nejsou vyřazeny z cirkulace. V podstatě se jedná o systém, který se používá při střednědobé nebo dlouhodobé biventrikulární srdeční podpoře. Tento způsob byl používán v počátcích kardiochirurgie na přelomu 50. a 60. let minulého století. V 90. letech byla na zvířecích modelech prokázána menší zánětlivá reakce a lepší ventilační parametry při použití tohoto způsobu, avšak širšímu použití brání komplikovanost metody, kdy negativa jednoznačně převažují nad pozitivním vlivem na ventilační funkce (26).

Druhým způsobem jak zajistit perfuzi plic v průběhu MTO je zavedení přídatné bolusové perfuze plic nebo kontinuální perfuze plic separátní pumpou při průtoku 35 ml/min. V experimentálních pracích byl prokázán efekt na IL-1, IL-6, TNF α a řadu dalších mediátorů a rovněž byl prokázán pozitivní efekt na pooperační ventilační funkce (27, 28). Ochrana plic v průběhu MTO

může ještě být zlepšena perfuzí plic protektivními roztoky různého složení. Jedná se v podstatě o období kardioplegických roztoků a někteří autoři tuto metodu nazývají pneumoplegie (29).

Všechny metody přídatné perfuze plic jsou však v současné době na úrovni experimentů na zvířatech a zatím chybí jednoznačná data, která by dávala důvod k jejich rutinnímu klinickému použití.

4.8.3.8 FARMAKOLOGICKÉ OVLIVNĚNÍ

Negativní vliv MTO na plicní funkce lze snížit rovněž farmakologicky. V úvahu přicházejí nejčastěji následující skupiny farmak: Kortikoidy. Je prokázáno, že kortikoidy podané před MTO snižují uvolňování prozánětlivých cytokinů IL-6, IL-8 a $TNF\alpha$ a zároveň snižují hladinu IL-10, který má protizánětlivý efekt (30). Rovněž bylo prokázáno, že kortikoidy snižují expresi CD11b neutrofilů (31, 32). Avšak chybí EBM data, která by jednoznačně prokazovala klinicky signifikantní efekt podání kortikoidů před zahájením MTO na pooperační plicní funkce. Přesto jsou kortikoidy na některých kardiochirurgických pracovištích z této indikace podávány (10). Aprotinin. Rovněž aprotinin snižuje hladiny IL-8 a $TNF\alpha$ (33). Proto někteří autoři přidávají aprotinin do náplně MTO především u transplantací srdce a reportují menší poškození ventilačních funkcí v pooperačním období (34). Ostatní. Podle některých autorů by v budoucnu použití monoklonálních protilátek proti cytokinům mohlo vést ke snížení zánětlivé reakce a poškození plic v průběhu MTO. Podobně nahrazení heparinu jinými preparáty, např. hirudinem by teoreticky mohlo snížit negativní efekt heparinu, resp. aktivaci komplementu při vyvazování heparinu protaminem.

4.8.4 Shrnutí

k určitému stupni poškození plic dochází u každého nemocného, který byl napojen na MTO
vznik ARDS při výkonu v MTO je těžko predikovatelný, za rizikové faktory se považuje:

- věk nad 60 let
- celkové množství krve proteklé mimotělním oběhem nad 300 litrů
- kouření
- akutní výkon
- předoperačně dušnost NYHA III–IV
- nízký srdeční výdej
- ejekční frakce levé komory srdeční pod 40 %
- systémová hypertenze

příčina poškození plic při MTO je multifaktoriální a podílí se na ní:

- kontakt s cizorodým povrchem a komplement
- cytokiny
- endotoxiny
- oxid dusnatý
- ischemie
- buněčná odpověď

základní možnosti, které je možno použít ke snížení negativního dopadu mimotělního oběhu na plicní funkce, jsou:

- použití speciálních povrchů setů pro MTO
- deplece leukocytů za použití speciálních filtrů
- ultrafiltrace
- adekvátní míra hemodiluce
- správný způsob odsávání z operačního pole

k redukci poškození plic je možno také zvážit (použití je ovšem pro nedostatek důkazů diskutabilní):

- kontinuální ventilace v průběhu MTO
- přídatná perfuze plic
- farmakologické ovlivnění kortikoidy, aprotininem event. monoklonálními protilátkami

Literatura

- Lonský V. Změny ve funkci některých orgánů během mimotělního oběhu. In Lonský V. Mimotělní oběh v klinické praxi. Grada 2004. 101–110.
- Wynne R, Botti M: Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *American Journal of Critical Care*. 2004;13:384–393.
- Kaul TK, Fields BL, Riggins LS, et al: Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence, prophylaxis and management. *J Cardiovasc Surg* 1998; 39,6:777–781.
- Milot J, Perron J, Lacasse Y, et al: Incidence and predictors of ARDS after cardiac surgery. *CHEST* 2001; 119:884–888.
- Paparella D, Yau TM, Young E: Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 21 (2002) 232–244.
- Soslau G, Morgan DA, Jaffe JA, et al: Cytokine mRNA expression in human platelets and a megakaryocytic cell line and cytokine modulation of platelet function. *Cytokine* 1997;9:405–411.
- Donnelly RP, Freeman SL, Hayes MP. Inhibition of IL-10 expression by IFN-gamma up-regulates transcription of TNF-alpha in human monocytes. *J Immunol* 1995;155:1420–1427.
- Worrall NK, Chang K, Lejeune WS, et al: TNF- α causes reversible in vivo systemic vascular barrier dysfunction via NO-dependent and -independent mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:H2565–H2574.
- Riddington DW, Venkatesh B, Boivin CM, et al: Intestinal permeability, gastrin intramucosal pH, and systemic endotoxemia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Am Med Assoc* 1996;275:1007–1012.

- Apostolakis E, Koletsis E, Baikoussis NG, et al: Strategies to prevent intraoperative lung injury during cardiopulmonary bypass. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2010, 5:1–9.
- Ranucci M, Cirri S, Conti D, et al: Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996, 61:76–81.
- de Vroege R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, et al: The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 2004, 98:1586–94.
- Wan S, LeClerc JL, Antoine M, et al: Heparin-coated circuits reduce myocardial injury in heart or heart-lung transplantation: a prospective, randomized study. *Ann Thorac Surg* 1999, 68:1230–5.
- Nollert G, Schwabenland I, Maktav D, et al: Miniaturized cardiopulmonary bypass in coronary artery bypass surgery: marginal impact on inflammation and coagulation but loss of safety margins. *Ann Thorac Surg* 2005, 80:2326–32.
- Bando K, Pillai R, Cameron DE, et al: Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990, 99:873–7.
- Sheppard SV: Mechanisms and technical aspects of leukocyte depletion. *Leukocyte Depletion in Cardiac Surgery and Cardiology*. Karger Matheis G, Moritz A, Scholz M 2002, 16–32.
- Johnson D, Thomson D, Mycyk T, et al: Depletion of neutrophils by filter during aortocoronary bypass surgery transiently improves postoperative cardiorespiratory status. *Chest* 1995, 107:1253–9.
- Warren O, Alexiou C, Massey R, et al: The effects of various leukocyte filtration strategies in cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2007, 31:665–76.
- Mahmoud AB, Burhani MS, Hannef AA, et al: Effect of modified ultrafiltration on pulmonary function after cardiopulmonary bypass. *Chest* 2005, 128:3447–53.
- Lonský V. Hemodiluce: náplň systému pro mimotělní oběh. In Lonský V. *Mimotělní oběh v klinické praxi*. Grada 2004. 87–93.
- de Haan J, Boonstra PW, Monnick SH, et al: Retransfusion of suctioned blood during cardiopulmonary bypass impairs hemostasis. *Ann Thorac Surg* 1995, 59:901–7.
- Ishikawa S, Ohtaki A, Takahashi T, et al: PEEP therapy for patients with pleurotomy during coronary artery bypass grafting. *J Card Surg* 2000, 15:175–8.
- John L, Ervine I: A study assessing the potential benefit of continued ventilation during cardiopulmonary bypass. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery* 2008, 7:14–17.
- Schlensak C, Doenst T, Preusser S, et al: Cardiopulmonary bypass reduction of bronchial blood flow: a potential mechanism for lung injury in a neonatal pig model. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 1199–205.
- Kuratani T, Matsuda H, Sawa Y, et al. Experimental study in a rabbit model of ischemiareperfusion lung injury during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103: 564–8.
- Suzuki T: Additional lung-protective perfusion techniques during cardiopulmonary bypass. (*Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 16: 150–155.
- Siepe M, Goebel U, Mecklenburg A, et al. Pulsatile pulmonary perfusion during cardiopulmonary bypass reduces the pulmonary inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 115–22.
- Gabriel EA, Locali RF, Matsuoka PK, et al. Lung perfusion during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: is it necessary? *Interact CardioVasc Thorac Surg* 2008; 7: 1089–95.
- Wei B, Liu Y, Wang Q, et al. Lung perfusion with protective solution relieves lung injury in corrections of Tetralogy of Fallot. *Ann Thorac Surg* 2004; 77: 918–24.
- Wan S, LeClerc JL, Vincent JL: Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies. *Chest* 1997, 112:676–92.
- Hall RI, Smith MS, Rucker G: The systemic inflammatory response to cardiopulmonary bypass: pathophysiological, therapeutic, and pharmacological considerations. *Anesth Analg* 1997, 85:766–82.
- Tassani P, Richter JA, Barankay A, et al: Does high-dose methylprednisolone in aprotinin-treated patients attenuate the systemic inflammatory response during coronary artery bypass grafting procedures? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1999, 13:165–72.
- Hill GE, Pohorecki R, Alonso A, et al: Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1996, 83:696–700.
- Prendergast TW, Furukawa S, Beyer AJ et al: Defining the role of aprotinin in heart transplantation. *Ann Thorac Surg* 1996, 62:670–4.

Obř. 1 Schematické znázornění inflamatorní reakce na MTO, Paparella a kol. (2002)

Obř. 2 Schéma biventrikulárního bypassu – prosím překreslit a popisky v češtině

4.9 TRALI (TRANSFUSION-RELATED ACUTE LUNG INJURY), AKUTNÍ PLICNÍ POSTIŽENÍ V SOUVISLOSTI S TRANSFUZÍ KREVNÍCH DERIVÁTŮ

Úvod

Trendem posledních let je zvyšování spotřeby krevních derivátů na jednotkách intenzivní péče. Důvodů je hned několik: zvyšující se průměrný věk kriticky nemocné populace s vyšší frekvencí přidružených chronických onemocnění, souběžné zvyšování náročnosti různých terapeutických zákroků (např. rozsáhlejší chirurgické operační výkony provázené výraznějšími krevními ztrátami), zvyšování úrovně kauzální i podpůrné terapie s prodlužováním doby hospitalizace, a tím i zvyšující se počet případů „chronické“ intenzivní péče s častějším výskytem sekundární anemizace. V posledních letech je doporučována maximální racionalizace indikací podání krevních transfuzí s cílem snížení počtu aplikací.

S užíváním krevních derivátů souvisí i riziko komplikací, k nimž patří relativně málo časté, ale přesto důležité plicní poškození – transfusion related acute lung injury (TRALI).

Historie, epidemiologie a rozdělení TRALI

Obraz respirační tísně odpovídající TRALI byl popsán poprvé v 50. letech minulého století. Syndrom byl v té době označován jako alergický plicní edém, hypersenzitivní nebo leukoaglutinační reakce. Termín TRALI byl poté navržen specificky pro klinicko-patologickou jednotku, projevující se jako plicní edém komplikující podání krevní transfuze [1]. Až do roku 2004 nebyla stanovena konsenzuální diagnostická kritéria, což do té doby vedlo k nízkému zachytu (podhodnocení výskytu) syndromu v klinické praxi.

V současnosti jsou popisovány dvě základní formy TRALI (tab. 1). První je tzv. klasická forma TRALI, jejíž definice byla stanovena na pokladě konsenzuální konference [2] a aktivity pracovní skupiny National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)

[1, 2]. Později byla definována druhá jednotka, tzv. opožděná forma TRALI, která se od klasické formy odlišuje v několika aspektech týkajících se zejména časové souvislosti vzniku, odpovědi na terapii a prognózy [3], viz níže. Kanadský konsenzuální panel autorů z roku 2004 definoval u klasické formy kritéria pro dvě klinicko-patologické jednotky (tab. 2) [7]:

TRALI

možná („possible“) TRALI

Tabulka 1 Rozdíly mezi klasickou a opožděnou formou TRALI [3]

	Klasické TRALI (TRALI, possible TRALI)	Opožděné TRALI (delayed TRALI)
vztah k podání transfuze	do 6 hodin	6–72 hodin
rizikové kofaktory	bez	sepsy, trauma, popáleniny
nejpravděpodobnější patofyziologický mechanismus	na protilátkách závislý, two hit model	bioaktivní mediátory, two-hit model
počet TU	obvykle 1	mnohočetné
epidemiologie	relativně nízká	vyšší
	1 : 432 pro trombocyty z plné krve až po 1 : 557 000 pro erytrocytární TU	40–57 % při masivních krevních převodech
	8 % na JIP	5–25 % na JIP
febrilie	časté	málo časté
nástup	rychlý (minuty, hodiny)	pomalejší (hodiny)
interval do zlepšení	v průběhu 48–96 hodin	pomaleji
výsledek	často kompletní restituce	možnost rozvoje fibroproliferativního ARDS
letalita	5–10 %	35–45 %
místo (hospitalizace)	často mimo JIP	převážně na JIP

TU – transportní jednotka

Tato kritéria jsou rozšířenou modifikací původní definice vytvořené pracovní skupinou NHLBI.

Tabulka 2 Klasifikace klasické formy TRALI 2004 [Goldman et al, 2005]

TRALI	Possible TRALI
1. ALI	1. ALI
a) akutní vznik	2. bez preexistujícího ALI před transfuzí
b) hypoxemie	3. v průběhu 6 hodin

		od transfuze
nastavení výzkumné	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 spO ₂ pod 90 % při FiO ₂ 0,21	4. vztah kY alternativnímu rizikovému faktoru pro ALI
nastavení klinické	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 spO ₂ pod 90 % při FiO ₂ 0,21 nebo jiné klinické známky hypoxemie	
c) bilaterální infiltráty na rtg plic		
d) bez známek levostrané síňové hypertenze		
2. bez preexistujícího ALI před transfuzí		
3. v průběhu 6 hodin od transfuze		
4. bez vztahu k alternativnímu rizikovému faktoru pro ALI		

4.9.1 Klasická forma TRALI

Typická TRALI je klinicko-patologický syndrom, který byl definován NHLBI jako nové akutní plicní poškození (acute lung injury – ALI), které vznikne náhle, v průběhu prvních 6 hodin od podání alogenní transfuzní jednotky (transfusion unit – TU) a zároveň není souvislost s jiným rizikovým faktorem pro vznik ALI (aspirace, pneumonie, inhalace toxických látek, těžká sepe, šok, trauma, popáleninové trauma, kardiopulmonální bypass, předávkování léky apod.) [3, 4]. Krevní transfuze je tedy jedinou identifikovatelnou příčinou respirační tísně.

Klinicky se klasická TRALI projevuje jako akutně vzniklá a rychle se zhoršující dušnost, jejímž podkladem je nekardiální plicní edém. Otok se může rozvinout již v průběhu podávání TU, ale nejčastěji se jedná o interval 1–2 hodin od podání. Syndrom bývá obvykle spojen s horečkou a systémovou arteriální hypotenzí. Ve většině popsanych případů došlo ke klinickému zlepšení v průběhu 48–96 hodin, raritně se ale stalo, že hypoxemie trvala déle než 7 dní.

TRALI může být vyvolána všemi standardními typy TU (plná krev, čerstvá zmražená plasma – fresh frozen plasma – FFP, koncentráty erytrocytů a trombocytů, kryoprecipitát, granulocyty, i.v. imunoglobuliny (IVIg) i preparáty kmenových buněk). Častější výskyt je ale po podání preparátů, které obsahují více než 50–60 ml krevní plasmy, nejvíce pak po FFP a trombocytech získaných z plné krve [1, 5].

Výskyt TRALI je odhadován na 0,014–0,08 % na jednu podanou TU [4, 9] nebo 0,04–0,16 % na jednoho transfundovaného pacienta [9]. Frekvence se také udává jako 1 případ TRALI na 5000 podaných TU (v širokém intervalu 1:432 pro trombocyty z plné krve až po 1:557 000 pro erytrocytární TU) [5]. Klasická incidenční data jsou obtížně stanovitelná, protože mohou existovat i případy lehké a střední formy, které jsou subklinické nebo exaktně nesplňují požadovaná diagnostická kritéria. Gajic a kol. udává výskyt TRALI až u 8 % pacientů na jednotce intenzivní péče [6], ale reálný výskyt v praxi je pravděpodobně vyšší.

Mortalita TRALI je obvykle mezi 5 a 10 % [2, 3]. Společně s AB0 inkompatibilitou a podáním bakteriálně kontaminované TU je TRALI považována za nejvýznamnější příčinu mortality a morbidit spojené s transfuzní problematikou (transfusion-related mortality). Je tedy třeba s ní v diferenciální diagnostické rozvaze počítat.

Diagnostika

Vzhledem ke svým nespecifickým projevům diagnostika syndromu obvykle není snadná. Je založena zejména na hodnocení klinického stavu pacienta a radiologickém nálezů.

Na rentgenovém snímku plic bývají přítomny bilaterální infiltráty alveolárního a intersticiálního typu („fluffy infiltrates“) bez přítomnosti kardiomegalie. Klasické laboratorní vyšetření není specifické, v některých případech se vyskytuje tranzitní leukopenie, neutropenie, monocytopenie a hypokomplementemie [4, 5]. Histologický nález pacientů zemřelých na TRALI je obdobný jako u pacientů s časnou fází ARDS [3] s nálezem difuzního alveolárního poškození (DAD) s intersticiálním a alveolárním edémem s vysokým obsahem proteinů a extravazací neutrofilních granulocytů.

Diferenciální diagnostika

Hlavní diferenciálně diagnostickou jednotkou, která také souvisí s podáním TU je cirkulační přetížení podanými transfuzemi, tzv. TACO (transfusion-associated circulatory overload), které se spolu s TRALI řadí mezi závažné neinfekční komplikace transfuze, tzv. NISHOT (non-infectious serious hazards of transfusion). U TACO bývá přítomna vyšší hodnota centrálního venózního tlaku (CVP) anebo tlaku v zaklínění (PCWP), tachykardie, vyšší hladina BNP (brain natriuretic peptide) jako markeru srdečního selhávání. Za signifikantní hladinu BNP se považuje 1000 pg/l a nebo hodnota postransfuzně/pretransfuzního indexu BNP > 1,5 [5]. K odlišení jednotek také může pomoci sledování různého efektu terapie diuretiky – v případě TACO bývá výrazněji pozitivní klinická odpověď. Je ale třeba brát v úvahu i možnost, že obě jednotky (TRALI i TACO) mohou probíhat současně.

Mezi další klinicko-patologické jednotky, které mohou svými projevy imitovat TRALI, patří: alergická nebo anafylaktická transfúzní reakce, bakteriemie po podání kontaminované krve, ABO inkompatibilita, kardiogenní edém apod.

Klinická manifestace

Syndrom se manifestuje náhlým vznikem respirační tísně, která je provázena dušností, expektorací zpěněného sputa někdy s příměsí krve, tachypnoí a hypoxemií s cyanózou. Obvykle je přítomna teplota (v pásmu febrilií), tachykardie a může se vyskytnout hypotenze. Centrální žilní tlak a tlak v zaklínění (PCWP) jsou normální. U analgosedovaných pacientů na UPV bývá prvním projevem pokles saturace periferní krve (SpO₂) spojený s nutností navyšování inspirované frakce O₂ (FiO₂) a manipulací s hodnotou nastaveného pozitivního přetlaku na konci expirace (PEEP). Dále pak se mohou manifestovat i změny v některých mechanických vlastnostech plicní tkáně: pokles statické plicní compliance (C_{RS}) a pokles funkční reziduální kapacity (FRC).

Patofyziologie

I přes velké množství aktuálně dostupných informací není doposud patofyziologie TRALI jednoznačně objasněna.

Celkem byly popsány tři základní principy, které jsou schopny do jisté míry vysvětlit jednotlivé aspekty TRALI. Na nich se podílí v různé intenzitě imunologické a neimunologické mechanismy:

1.

Na protilátkách závislý mechanismus (angl. antibody-related, syn: antibody-mediated, antibody-dependent)

Ve většině případů jsou protilátky anti-HLA (human leukocyte antigens) a anti-HNA (human neutrophil antigens) pasivně transfundovány v plasmě dárce (leukoaglutininy) do krve příjemce. Zde reagují s korespondujícími antigeny: HLA antigeny I. (na všech leukocytech) a HLA II. třídy (na B lymfocytech a monocytech), 5b-antigen (HNA-3a) na příjemcových leukocytech. Dochází k leukoaglutinaci, lokální aktivaci komplementové kaskády a depozici shluků aktivovaných leukocytů v plicní mikrocirkulaci. Je zvýšena produkce cytokinů a dalších bioaktivních substancí (zejména neutrofilů) s následnou aktivací a zvýšenou permeabilitou plicního kapilárního endotelu a rozvojem plicního edému. Přítomnost protilátek byla zjištěna až v 65–90 % popsaných případů TRALI, korespondující antigen na leukocytech byl poté identifikován u převážné většiny těchto případů.

V malém množství případů TRALI (asi 10 %) může být situace obrácená. Již zmíněné protilátky (leukoaglutininy) jsou přítomny v krvi příjemce a reagují s leukocyty dárce a následnou patologickou odezvou v plicní tkáni.

Největší zastoupení (vyšší hladiny) leukoaglutininů bylo identifikováno v TU získaných z krve multipar, kde se při zvyšujícím se počtu prodělaných těhotenství, zvyšuje i riziko přítomnosti aloimunizace (1 těhotenství – 1,7 %, 2 – 11,2 %, 3 – 22,3 % a 4 – 29,8 %) [8].

Imunologická hypotéza má i své nedostatky:

v některých případech TRALI nebyly protilátky zjištěny

ačkoliv anti-HLA jsou obecně detekovány u ženských dárkyň, ne všechny TU získané z jejich krve byly příčinou TRALI donor s prokázanými protilátkami (anti-HLA), který způsobí TRALI u příjemce, nemusí mít stejný vliv na jiného nelze vždy zjistit přítomnost antigenu, a to ani u pacienta, který TRALI prodělal

2. „Two-hit“ model

Tento mechanismus je částečně na protilátkách nezávislý. Two-hit model vysvětluje menší množství případů TRALI, které jsou uvedeny výše jako nedostatky imunologické hypotézy. Jde o teorii, kdy prvním stimulem (hit) je primární onemocnění např. inzult v podobě těžké infekce (přítomnost lipopolysacharidu – LPS), chirurgický zákrok, trauma, masivní transfuze. To vede k aktivaci mikrovaskulárního endotelu a k lokální produkci cytokinů a expresi adhezivních molekul. Dochází k atrahování, primingu, adhezí leukocytů (neutrofilů) na endotel a jejich sekvestraci. Druhý stimul pak aktivuje leukocyty adherované k endotelu a uložené intersticiálně, uvolňují se biologicky aktivní substance (cytokiny, proteázy, ROS, RNS apod.), což ve svém důsledku vede ke změnám v propustnosti cévní stěny (zvýšení permeability). Tento druhý úder (hit) může být způsoben např. transfúzí leukocytárních protilátek, dále některých lipidů (lyzofosfatidylcholin), cytokinů, CD 40 ligandu nebo endotoxinu. Až poté dojde k nastartování procesu vedoucímu k rozvoji TRALI.

Two-hit model zahrnuje přítomnost imunologických anebo neimunologických faktorů. V TU dárce jsou přítomny biologicky aktivní látky: např. histamin, eozinofilní kationický protein (ECP), eozinofilní protein X, myeloperoxidáza, inhibitor aktivátoru plasminogenu (PAI-1), lipidů, cytokinů (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α , fosfolipáza A₂ apod.). Tyto látky se akumulují v průběhu skladování jako součást tzv. storage lesion s narůstajícími hladinami ode dne 0 do 35 od odběru a mohou být odpovědné za zmíněný priming leukocytů příjemce, dávají se také do souvislosti s rozvojem opožděné formy TRALI (viz níže). Leukodeplece (deleukotizace) před uskladněním významně redukuje jejich výsledné hladiny.

3.

Pasivní transfuzní transfer některých látek (jako vascular-endothelial growth factor – VEGF, protilátky proti HLA antigenům na endotelu plicních kapilár)

Tyto látky přímo vedou ke konformačním změnám endoteliálních buněk a fenestracím endotelu a tím ke zvýšení jeho permeability. Tento mechanismus vysvětluje například vznik TRALI u neutropenických pacientů.

Terapie a další transfuzní strategie

Pokud vznikne podezření na TRALI, musí být transfuze neprodleně zastavena.

Vlastní terapie je pak převážně podpůrná. U lehčích forem jde např. o podávání kyslíku (oxygenoterapii), těžké formy v některých případech vyžadují zahájení umělé plicní ventilace. Role kortikosteroidní terapie prozatím vzhledem k nedostatku důkazů není jasná.

Vyšetřování dárce/příjemce

Každá suspektní epizoda TRALI je nahlášena na krevní banku a je zahájeno vyšetřování. Jsou zjištěny anamnestické údaje dárce, případný počet těhotenství a transfuzní historie. Je provedeno vyšetření na protilátky typu anti-HLA I. a II. třídy nebo protilátky proti neutrofilním granulocytům – anti-HNA. Pokud jsou protilátky detekovány, podporuje to stanovení diagnózy TRALI. Na některých pracovištích je navíc dárce testován antigeny pacienta. V případě, že je detekována imunopatologická reakce, je to dalším krokem ke stanovení diagnózy TRALI. Je možné vyšetřovat i přítomnost antigenů příjemce.

Konsekvence pro další transfuzní terapii

Postižený pacient nesmí dostat novou TU od daného suspektního dárce. V případech TRALI, kdy dárcovské protilátky jsou označeny za příčinu patologického stavu, pacient není považován za rizikového z hlediska aplikace TU od jiných donorů. Na druhou stranu, v minimálním množství případů, kdy protilátky jsou přítomny u příjemce, je dotyčný pacient považován za rizikového pro jakoukoliv následnou transfuzní terapii. V těchto případech je zvažován možný přínos leukoredukce TU, která může být provedena před uskladněním TU nebo bezprostředně před podáním pacientovi. Jednoznačné důkazy o benefitech leukoredukce u klasické formy TRALI ale prozatím nejsou. S výhodou by se leukoredukce dala zvážit pro omezení rizika opožděného TRALI (viz níže) vzhledem k možnému snížení akumulace biologicky aktivních látek v uskladněných TU.

Prevence

Je doporučeno, aby všechna zdravotnická zařízení, která mohou terapeuticky podávat krevní deriváty, měla vypracovanou strategii k:

racionalizaci a redukci indikací k transfuzi (blood utilization guidelines)

minimalizaci rizik spojených s uskladněním krevních derivátů (blood conservation strategy)

Doporučení

American Red Cross provedl sledování výskytu TRALI od roku 2003 do 2005 (TRALI-related ALI surveillance). Výsledkem bylo 550 podezření na TRALI, 72 úmrtí, z nichž 38 bylo pravděpodobně v souvislosti s TRALI. 24 z těchto 38 případů úmrtí (63 %) připisovaných TRALI bylo po podání plasmy. Dárce ženského pohlaví byl zjištěn v 71 % všech úmrtí a navíc u 75 % případů, kdy byla podána krevní plazma [11]. Následně bylo doporučeno preferenční podávání plasmy pouze od mužských dárců ve snaze zabránit riziku přenosu patologických protilátek (anti-HLA, anti-HNA) od ženských dárců/ multipar. Ve Velké Británii zavedli tuto strategii v roce 2004 a pozorovali pokles epizod TRALI ze 14 (v roce 2003) na 6 (2004) [8].

V roce 2006 TRALI working group (AABB 24th edition of Standards for Blood Banks and Transfusion Services) [10] doporučila implementaci tzv. TRALI mitigation strategies, které, mimo jiné obsahují:

doporučení minimalizace užívání přípravků s vysokým obsahem plasmy (high plasma-volume) od dárců, u kterých je známo, že jsou aloimunizováni

doporučení pro použití pouze mužské plasmy („male-only“) s preferenčním odkloněním ženské plasmy k dalšímu zpracování (frakcionace, produkce derivátů plasmy)

doporučení, že v případě nedostatku male-only plasmy (redukováná dostupnost), lze aplikovat plasmu od dárce ženského pohlaví, ovšem za předpokladu přítomnosti minimálního rizika předchozí HLA nebo HNA aloimunizace (nulipary, negativní test na anti-HLA/anti-HNA)

doporučení zvážit vhodnost použití erytrocytárních a destičkových koncentrátů s kratší dobou uskladnění nebo jejich promývání charakterizaci přípravků s vysokým obsahem plasmy: plasma (FFP, FP24, rozmražená plasma, kryoprecipitát, redukováná plasma) z plné krve a aferézy, trombocyty z aferézy, buffy-coatu destičky nesuspendované v plasmě, plná krev

poznámku, že je nutné brát v úvahu, že ne všechny případy TRALI jsou spojeny s ženskými dárci, podáním transfuzí anti-HLA nebo anti-HNA pozitivních produktů a že také ne všichni dárci mužského pohlaví jsou anti-HLA nebo anti-HNA negativní

Leukocyte Antibody Prevalence Study z roku 2007 [8] zjistila, že minimum aloimunizací je způsobeno podáním krevní transfuze. Ženy, které nemají anamnestický údaj o těhotenství, mají výskyt anti-HLA protilátek srovnatelný s mužskou populací. Ženy s prodělaným těhotenstvím mají v 24 % anti-HLA (I. a II. třídy) protilátky. Vyloučení těchto dárek vede k 6% ztrátě množství trombocytárních koncentrátů pro transfuzní účely. Odstranění plasmy z destičkových koncentrátů a její nahrazení aditivními roztoky je alternativou ke snížení obsahu plasmy a redukcí rizika TRALI.

4.9.2 Opožděná forma TRALI

Tato klinicko-patologická jednotka je definována jako rozvoj plicního poškození v časovém horizontu více než 6 hodin (interval 6–72 hodin) od podání transfuze. Klinicky je velice obtížně odlišitelná od etiologicky jiných forem ARDS.

Na **obr. 1** je dynamika plicních rentgenových nálezů TRALI u pacientky po podání masivních krevních transfuzí z důvodu hemoragického šoku po krvácení do gastrointestinálního traktu při ruptuře peptického vředu v bulbu duodena. Podávání masivních transfuzí (definováno jako podání > 10 erytrocytárních koncentrátů v průběhu 12 hodin, nebo > 15 v průběhu 24 hodin) je spojeno s rizikem rozvoje ARDS (od 25 do 57 % případů) [12] s mortalitou kolem 40 %. U pacientů s tupým traumatem (n = 4397) byla dokonce transfuze více než 10 TU erytrocytů za 24 hodin nezávislým prediktorem rozvoje plicního poškození [13]. Později bylo zjištěno, že i podání menších objemů transfuzí (dokonce i jen jedné TU) je spojeno s rizikem rozvoje ARDS, často ve spojení s dalšími rizikovými faktory jako například sepse, trauma nebo popáleninové trauma [14]. Riziko opožděné TRALI stoupá s počtem podaných TU.

Podobně jako u klasické formy TRALI je více rizikové podání TU s vyšším obsahem plasmy a nižší u erytrocytárních koncentrátů.

Patofyziologicky se uvažuje zejména o two-hit modelu, kdy imunomodulační efekt transfuze (transfusion related immunomodulation – TRIM) vede k vyššímu riziku vzniku ARDS v situaci, kdy plicní parenchym je náchylnější (vulnerabilnější) díky primárnímu procesu (inzultu).

U pacientů s rozvinutým ARDS je podání transfuzí, jako nezávislý prediktor, spojeno s vyšším rizikem smrti [15]. V těchto případech je předpokládáno, že převod aktivovaných leukocytů a prozánětlivých mediátorů v průběhu transfuze vede k akcentaci mikrovaskulárního poškození v plicním parenchymu.

Terapie opožděné TRALI je v zásadě shodná s klasickou TRALI – je především podpůrná: oxygenoterapie, UPV, prevence tekutinového přetížení. Důraz je kladen na včasnou identifikaci a léčbu případných infekčních komplikací.

Shrnutí

TRALI (transfusion-related acute lung injury) je klinicko-patologický syndrom definovaný dle NHLBI jako nová příhoda akutního plicního poškození, která vznikne po podání alogenní transfuzní jednotky epidemiologická data jsou sporadická, udává se výskyt zhruba 8 % v populaci pacientů intenzivní péče, mortalita je nižší než u ARDS (5–10 %)

nomenklaturně se rozděluje na dvě formy:

- klasická TRALI (do 6 hodin od podání TU)

- opožděná TRALI (6–72 hodin od podání TU)

tyto základní formy se v některých aspektech odlišují: doba vzniku, patofyziologie, odpověď na terapii, prognóza

klasickou formu TRALI lze na podkladě kanadských konsenzuálních diagnostických kritérií rozdělit na:

TRALI

- pravděpodobnou TRALI

patofyziologie není zcela objasněna, udávají se tři hlavní mechanismy:

- mechanismus závislý na protilátkách

- two-hit model

- transfuzní transfer některých látek přímo vedoucích k poškození endotelu (VEGF apod.)

prvotní terapeutická opatření jsou: ukončení transfuze, stanovení rizik jejího pokračování, vyloučení rizikového dárce, užití male-only TU nebo od nulipar apod.

terapie rozvinutého TRALI je především podpůrná: oxygenoterapie, UPV, prevence tekutinového přetížení, prevence infekčních komplikací apod.

2006 – TRALI working group (AABB 24th edition of Standards for Blood Banks and Transfusion Services) doporučila implementaci tzv. TRALI mitigation strategies s cílem omezit výskyt tohoto syndromu celosvětově je doporučena racionalizace (minimalizace) podávání krevních transfuzí

Literatura

- Toy P, Popovsky MA, Abraham E, et al: Transfusion-related acute lung injury: Definition and review. *Crit Care Med* 2005; 33:721–726
- Goldman M, Webert KE, Arnold DM, et al: Proceedings of a consensus conference: Towards an understanding of TRALI. *TransfusMed Rev* 2005; 19:2–31
- Marik PE, Corwin HL, Acute lung injury following blood transfusion: Expanding the definition, *Crit Care Med* 2008 Nov;36(11):3080–4
- Hendrickson JE, Hillyer CD, Transfusion-Related Acute Lung Injury, Chapter 58
- Truilzi DJ, Transfusion-Related Acute Lung Injury: Current Concepts for the Clinician, *Anesth Analg* 2009 Mar;108(3):770–6
- Gajic O, Rana R, Winters J, Yilmaz M, Mendez JL, Rickman OB, O'Byrne MM, Evenson LK, Malinchoc M, DeGoey SR, Afessa B, Hubmayr RD, Moore SB. Transfusion-related acute lung injury in the critically ill: prospective nested case control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:886–91
- Kleinman S, Caulfield T, Chan P et al. (2004). Toward an understanding of transfusion-related acute lung injury: Statement of a consensus panel. *Transfusion* 44, 1774–1789.
- Triulzi DJ, Transfusion-Related Acute Lung Injury: An Update, *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006:497–501
- Webert KE, Blajchman MA. Transfusion-related acute lung injury. *Curr Opin Hematol* 2005;12:480–7
- AABB Standards for blood banks and transfusion services. 24th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2006
- Eder AF, Herron R, Strupp A, Edward BD, Notari EP, Chambers LA, Dodd RY, Benjamin RJ. Transfusion related acute lung injury surveillance (2003–2005) and the potential impact of the selective use of plasma from male donors in the American Red Cross. *Transfusion* 2007;47:599–607
- Silverboard H, Aisiku I, Martin GS, et al: The role of acute blood transfusion in the development of acute respiratory distress syndrome in patients with severe trauma. *J Trauma* 2005; 59:717–723
- Miller PR, Croce MA, Kilgo PD, et al: Acute respiratory distress syndrome in blunt trauma: Identification of independent risk factors. *Am Surg* 2002; 68:845–850
- Zilberberg MD, Carter C, Lefebvre P, et al: Red blood cell transfusions and the risk of ARDS amongst critically ill: A cohort study. *Crit Care* 2007; 11:R63-doi: 10.1186/cc5934
- Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al: Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med* 2005; 33:1191–1198

Seznam obrazové dokumentace

Obr. 1 Rtg sekvence plicních nálezů u pacienta s opožděnou formou TRALI

5 PATOGENEZE A PATOFYZIOLOGIE ARDS

Jan Máca

5.1 ÚVOD

Patogeneze ARDS je dynamický proces, při kterém po prvotním vyvolávajícím inzultu, dochází cestou aktivace a následné dysregulace zánětlivé reakce k postupnému narušení funkce a morfologie buněčných struktur plicního parenchymu.

V průběhu tohoto procesu dochází především k poškození bariérové funkce alveolokapilární membrány (AKM). (Ta se stává zvýšeně propustnou a dochází k rozvoji edému exsudativního charakteru a zánětlivé infiltraci plicního intersticia, plicních alveolů a na ně navazujících malých dýchacích cest (alveolární dukty, vaky a respirační bronchioly).

Lokálně probíhající dysregulovaný zánětlivý proces vede patofyziologicky k narušení základní respirační funkce plic (výměny krevních plynů – oxygenační funkce) a také k významnému zhoršení mechanických vlastností plicního parenchymu (pokles poddajnosti/vzestup elastance – ventilační funkce).

Pacient s ARDS je obvykle léčen náhradou plicních funkcí - umělou plicní ventilací (UPV), která s sebou nese riziko další traumatizace (neprojektivní ventilace pozitivním přetlakem) a z tohoto důvodu hrozí riziko další potenciálně a propagace zánětu s rozvojem ventilátorem-indukovaného plicního poškození (VILI) eventuálně až syndromu multiorgánové dysfunkce (MODS).

Po odeznění akutního plicního poškození nastává fáze restituce plicní funkční a tkáňové architektiky, která ovšem často není *ad integrum* (nevede k úplné reparaci plicních funkcí).

U některých pacientů ve fázi rekonvalescence přetrvávají funkční a strukturální změny plicního parenchymu s trvalým omezením v rámci zbytkových ireverzibilních změn.

5.2 STRUČNÝ POPIS JEDNOTLIVÝCH FÁZÍ ARDS (PATOGENETICKY, MORFOLOGICKY)

Zč asového hlediska a dle převažujících patologických procesů se průběh ARDS v literatuře rozděluje obvykle na 3–4 hlavní fáze. První fáze (exsudativní) následuje po inzultu a je fází kde se rozhoduje o dalším vývoje plicní poškození. Charakteru, intenzity a délky trvání vyvolávajícího inzultu má vliv na průběh exsudativní fáze ARDS. Z tohoto důvodu může v této první fázi dojít:

k přímému přechodu do čtvrté fáze (reparativní (a následné resoluci plicních změn mohou se rozvinout proliferativní (popřípadě i fibrotické) procesy v plicním parenchymu, které odpovídají druhé respektive třetí fázi patogeneze ARDS

může dojít přímo úmrtí pacienta (většinou na rozvíjející se MODS)

Druhá a třetí fáze mohou také přejít také do reparativní fáze, ale rezoluce plicního poškození v tomto případě nebývá kompletní a ve většině případů ůzůstává chronické plicní postižení funkčního i strukturálního charakteru.

Je třeba si uvědomit, že patologické procesy v plicním parenchymu v rámci ARDS neprobíhají všechny uniformně a ve stejném čase se v různých oblastech plicní tkáně mohou vyskytovat jak exsudativní, proliferativní, fibrotické, ale i reparační změny. Jednoznačný přechod z jedné fáze do druhé tedy často nelze vysledovat. Společným jmenovatelem je především difúznost, kdy je zánětem postižen celý plicní parenchym.

5.2.1 Exsudativní fáze

Rozvíjí se od 1 do 7 dne (nejčastěji do 24–72 hodin) po přímém plicním nebo nepřímém mimoplicním inzultu. Je někdy dělena na časnou a pozdní.

Patofyziologické změny v časném období zahrnují incipientní zánětlivou reakci spojenou s vyplavením velkého množství zánětlivých mediátorů (cytokinů a chemokinů) buňkami imunitního i neimunitního původu. Dochází k poškození alveolokapilární membrány s její zvýšenou propustností, rozvíjí se bilaterálním nekardiálním intersticiálním a alveolární edém exsudativního charakteru (s velkým množstvím proteinového materiálu). Imunocyty, především neutrofilní granulocyty a krevní monocyty, vycestovávají do plicního intersticia a alveolů, kde jejich vlivem dochází k poškozování lokálních struktur (reaktivní formy kyslíku a dusíku, proteázy apod.) a další sekreci bioaktivních látek.

Pozdní exsudativní fáze se vyznačuje shlukováním proteinového materiálu (sérové i lokální proteiny z extracelulární matrix, fibrinogen apod.) v plicním intersticiu čímž vznikají tzv. hyalinní membrány. Zvýrazňuje se permeabilita alveolárního epitelu

s rozvojem alveolárního edému, rovněž s přítomností hyalinních struktur a depoziací fibrinu. Dochází k poruše tvorby a složení endogenního surfaktantu a tím ke zvýšení kolapsibility alveolů. Rozvíjí se hypoxemie na podkladě těžkého ventilačně perfuzního nepoměru (V/Q mismatch) při zvýšeném zastoupení zkratové plicní cirkulace, ale také při patologii AKM a alveolárních prostor (exsudativní edém). Hypoxemie se stává refrakterní a reaguje jen minimálně i při navýšování inspirační frakce O₂ (FiO₂). Progredující funkční a strukturální změny v plicním parenchymu (snížení poddajnosti/zvýšení elastance plic) vedou reflexně (tzv. J reflex při stimulaci plicních intersticiálních juxtakapilárních receptorů) spolu s hypoxemií k tachypnoei. I přesto, že bývají redukovány dechové objemy, vede zvýšená dechová frekvence obvykle zpočátku k respirační alkalóze. Zároveň dochází k navýšení srdečního výdeje.

Je pravděpodobné, že řada terapeutických intervencí je neefektivnější, pokud jsou užity právě v první fázi rozvoje ARDS (tekutinová restrikce, pronace, mimotělní oxygenace apod.).

5.2.2 Proliferativní fáze

Začíná obvykle 1–2 týdny po úvodním inzultu. Dochází k progresi zánětlivého procesu. Nadále je přítomen influx imunocytů (neutrofilů, monocytů, lymfocytů) do plicního parenchymu a dochází k proliferaci fibroblastů a je zahájena produkce a depozice kolagenu. V této fázi se může opětovně nastolit plicní funkční a strukturální homeostáza: odstranit poškozené struktury a nahradit je novými. Dochází k propagaci lokálních poruch koagulace se zpomalením průtoku krve plicním cévním systémem (mikrovaskulární trombotizace a narušení fibrinolýzy).

Proliferativní fáze je ve své konečné fázi charakterizována zvýšeně denzní plicní tkání. Dochází k vzestupu plicní vaskulární rezistence a může se již projevit i plicní hypertenze, protože zánětlivá a fibrózní infiltrace narušuje plicní vaskulaturu. Plicní poddajnost dále klesá jako výsledek rozvíjející se intersticiální fibrózy. Progreduje hypoxemie z důvodu narůstajícího množství pravolevých zkratů, zvětšující se tloušťky alveolokapilární membrány a alveolární hypoventilace. Pokud v průběhu proliferativní fáze převáží reparativní procesy, plicní poškození vymizí a dojde k návratu adekvátní výměny respiračních plynů a mechanických vlastností plicní tkáně. Pokud ovšem fibroproliferace nadále progreduje a vyústí do povšechné plicní fibrózy chronického irreverzibilního charakteru.

5.2.3 Fibrotická (chronická) fáze

Tato fáze je často spojena s fází předchozí (proliferativní). Přejít do této fáze lze vysledovat obecně 2–3 týdny od vyvolávajícího inzultu. Jde o stav, který je charakterizován přítomností extenzivního poškození kolagenní a fibrózní tkáně v plicním parenchymu. Je značně zhoršena plicní poddajnost. Dále je významně redukována i plocha pro výměnu krevních plynů s další progresí již tak závažné hypoxemie. Progreduje i plicní hypertenze z důvodu destrukce a obliterace plicní vaskulatury.

5.2.4 Reparativní fáze

Jako bylo výše uvedeno, reparativní procesy mohou být nastartovány již v průběhu prvních fází patogeneze ARDS. V této fázi dochází k redukcí plicního zánětu, lokální proliferaci a nahrazení poškozených buněčných populací (endotel, epitel), redukcí alveolárního a intersticiálního edému, zlepšení mechanických vlastností plic (poddajnost) a zlepšení oxygenace. Reparace (rezoluce) změn ovšem v řadě případů není úplná.

5.3 STRUČNÝ POPIS ROZVOJE INFLAMATORNÍHO PLICNÍHO POŠKOZENÍ PŘI ARDS (PATOFYZIOLOGICKY, ČASOVĚ)

Z patofyziologického hlediska, lze konkrétně vznik a rozvoj plicního poškození rozdělit také na několik fází jak probíhá v průběhu času na úrovni plicního parenchymu (plicní vaskulární řečiště, plicní alveoly, alveolokapilární membrány včetně intersticiálního prostoru). Tyto fáze úzce souvisí s obecným výše uvedeným rozdělením. Jedná se o:

inzult (SIRS/seps, pneumonie, kontuze, aspirace apod.) – vznik a propagace patologického signálu do plicního parenchymu
rozpoznání patologického signálu imunokompetentními buňkami, transdukce signálu

vznik a dysregulace zánětlivé reakce

aktivace a migrace imunokompetentních buněk, produkce sekundárních signálů (cytokinů) a toxických látek (enzymy, ROS, RNS,...), propagace zánětu

lokální plicní poškození (dysfunkce alveolárního epitelu a plicního endotelu, poškození endogenního surfaktantu, rozvoj intersticiálního a alveolárního edému, funkční a strukturální poškození buněk a extracelulární matrix intersticiálního prostoru, fibroproliferace)

lokální a systémová snaha o regulaci/modulaci plicního zánětlivého poškození (IL-10, redukcí plicní vaskulární permeability, redukcí influxu imunocytů, produkce IL-1ra, TNF-R, Treg apod.)

reparace plicního poškození a její poruchy; reverzibilní a ireverzibilní změny plicního parenchymu

5.4 TYPY PLICNÍHO INZULTU

Terminologie: *Inzult je patologický stav infekční nebo neinfekční (fyzikální a chemické povahy), který je zdrojem patologického signálu. Inzult je schopen, při své dostatečné intenzitě a délce působení, vyvolat a následně hrát významnou roli v rozvoji systémové zánětlivé odpovědi (SIRS popřípadě v podobě sepse). SIRS/sepse ve své dysregulované (patologické) podobě je tím hlavním viníkem zodpovědným za vznik orgánových dysfunkcí, včetně ARDS. To platí zejména u nepřímé (indirektní, extrapulmonální) formy, ale také do jisté míry i u přímé (direktní, pulmonální) formy ARDS. Termín **rizikové faktory** je užíván pro patologické jednotky, které u pacienta mohou ve svém průběhu být zdrojem inzultu vedoucí ve svém důsledku k plicnímu poškození.*

Původní předpoklad byl, že inzulty různého charakteru a místa působení vyvolávají v plicním parenchymu uniformní reakci, která je podkladem pro vznik ARDS. V současnosti se často odlišuje patogeneze ARDS podle charakteru a místa působení inzultu (**tab. 5.1**).

Tabulka 5.1 Plicní a mimoplicní příčiny ARDS

Direktní (přímé, pulmonální)	
časté	aspirace žaludečního obsahu (Mendelsonův syndrom), aspirační pneumonie, pneumonie,
méně časté	inhalační poškození (kouř, toxické plyny), near-drowning, kontuze plic, tuková embolie, reperfuční poškození po transplantaci plic, poradiační poškození
Indirektní (nepřímé, extrapulmonální)	
časté	sepse, těžké trauma, šok
méně časté	akutní pankreatitida, tuková embolizace plic, kardiopulmonární bypass, transfusion-related acute lung injury (TRALI), disseminovaná intravaskulární koagulopatie (DIC), popáleniny, intoxikace drogami, úraz hlavy (neurogenní plicní edém)

Rozlišují se dva základní směry patogeneze ARDS (**obr. 5.1**) (více viz **kap. 4. Etiologie ARDS**) a jejich kombinace:

plicní (pulmonální, direktní, přímé) – tzv. direktní/pulmonální ARDS, dARDS, ARDSp. Pulmonální inzult napadá přednostně prostory alveolu a alveolární epitel (alveolární makrofágy respektive pneumocyty I. a II. řádu) a cesta patogeneze je spíše „zevnitř“ alveol. Následuje poškození intersticia a endotelu plicní mikrocirkulace. Typickými příklady jsou: pneumonie, VILI, kontuze, aspirace, inhalační trauma apod.

mimoplicní (extrapulmonální, indirektní, nepřímé) – tzv. indirektní/extrapulmonální ARDS, iARDS, ARDSexp

Extrapulmonální cesta poškození má směr z cévního řečiště a na plicní mikrovaskulární úrovni postihuje zpočátku přednostně cévní endotel, poté plicní intersticiu a v menší míře alveolární epitel a alveolární prostory. Typickými příklady je: sepsa mimoplicní etiologie, akutní pankreatitida, polytrauma, tuková embolie apod.

Přestože oba typy vedou obdobné klinické manifestaci v podobě akutní respirační insuficience, z hlediska patogeneze je včasně fázi ARDS vývoj patogenetických změn u obou typů do jisté míry odlišné. Bylo prokázáno, že i odpověď na různé terapeutické modalitativy je u přímé a nepřímé formy ARDS často odlišná. Shodné prvky se začínají především objevovat v pozdních stádiích onemocnění. Je pravděpodobné, že k rozvoji pro ARDS typicky difuzního zánětlivého plicního poškození, je třeba, aby byla přítomna vždy určitá forma dysregulace inflamatorní odpovědi (alespoň těžký SIRS/sepse) na systémové úrovni, a to i v případě direktní formy ARDS.

Je nutné poznamenat, že etiologii ARDS (rizikový faktor vedoucí k inzultu) často nelze jednoznačně rozpoznat a určit. Naopak v jiných případech se může kombinovat i více známých rizikových faktorů, které se vyskytují buď současně, nebo po sobě postupně následují. Příkladem může být pacient se sepsí abdominální etiologie, u kterého dojde sekundárně k rozvoji rozsáhlé ventilátorové pneumonie, nebo třeba pacient s těžkou plicní kontuzí při polytraumatu s frakturou dlouhých kostí a projevy tukové embolizace, u kterého navíc dojde k masivní aspiraci žaludečního obsahu při orotracheální intubaci.

5.5 PRŮBĚH ZÁNĚTLIVÉ ODPOVĚDI NA INZULT

Vzhledem k tomu, že ARDS je převážně zánětlivé plicní poškození budou v dalším textu podrobněji popsány obecné principy zánětlivé reakce.

Záněť je ve svém principu uniformní konzervativní reakce na poškození organismu různé etiologie. Primární cíl zánětu je reagovat na přítomnost poškození tkání (fyzikální, chemické a biologické) prostorovým ohraničením místa postižení, eliminací patologického procesu a následně reparaci tkáně *ad integrum*. Za tímto účelem je aktivována celá řada buněčných (vrozený a adaptivní imunitní systém a další buněčných struktury – endotel, epitel apod.) a humorální (cytokiny, komplement, koagulace apod.) procesů. Zánětlivá odpověď je komplexně regulována a porucha této regulace pak může ve svém výsledku vést, namísto žádoucí reparační, k poškození na lokální buněčné, tkáňové úrovni nebo pak ve větším rozsahu na orgánové (systémové) úrovni.

Z obecného hlediska dochází ke čtyřem základním procesům, které následují po sobě, ale mohou se vzájemně překrývat:

rozpoznání (+ transdukce patologického signálu)

odpověď

regulace/modulace odpovědi

resoluce/reparace

V následujícím textu bude přednostně popsána problematika všech výše zmíněných fází odpovědi organismu na inzult (rozpoznání, odpověď, regulace, reparace). Důraz bude kladen zejména na mechanismy rozpoznání (transdukce infekčního a neinfekčního signálu), dále na odpověď organismu na patologický proces (SIRS) a jeho regulaci. Na závěr bude popsán význam a role jednotlivých složek plicního parenchymu na vzniku a rozvoji plicního poškození (buňky vrozeného imunitního systému – neutrofily a alveolární makrofágy, dále plicní epitel, endotel, extracelulární matrix a surfaktant).

5.5.1 Rozpoznání a transdukce signálu – princip

Signál vedoucí k zánětlivé reakci se v současnosti obecně označuje jako damage/danger signál. Je zprostředkován heterogenní skupinou mediátorů tzv. damage/danger associated molecular patterns (DAMPs). Zánětlivý signál může být **infekční** (patogen associated molecular patterns – PAMPs) i **neinfekční** (alarminy, matrikiny, nanoparticles-associated molecular patterns – NAMPs) povahy (obr. 5.2). Tyto stimuly mohou působit izolovaně, většinou se ale vyskytují společně nebo s určitým odstupem po sobě a mohou se navzájem potencovat.

Původní teorie snažící se vysvětlit a popsat principy odpovědi imunitního systému organismu na inzult byla založena na teorii rozpoznání tělu vlastních a cizích antigenů (Mafarlane Burnet, Medawar – 1960, Nobelova cena). Novější koncept tzv. danger theory je v mnoha aspektech odlišný a je založen na schopnosti imunitního systému rozlišit podněty na tělu bezpečné a nebezpečné (Matzingerová, 1994). Jinými slovy vlastní struktury (self) dokáží vyvolat imunologickou reaktivitu, pokud jsou nebezpečné, a naopak cizí struktury (non-self) jsou tolerovány, pokud nejsou nebezpečné. Výhoda danger teorie je, že je schopna univerzálněji vysvětlit některé specifické aspekty imunoreaktivity. Jedná se například o situaci, kdy při laktaci jsou tolerovány nově vzniklé, cizí „antigeny mateřského mléka anebo také jinou situaci, kdy, přestože při čištění zubů pravidelně dochází k obvykle dobře tolerované bakteriím, nebývá imunocyty vnímána jako „nebezpečná“. Dále jde o některé případy autoimunitních reakcí, kdy jsou rozpoznány i tělu vlastní antigeny protože jsou vnímány jako potenciálně nebezpečné. Danger teorie dále popisuje, že k tomu, aby imunitní systém reagoval, je obvykle nezbytná nejen přítomnost nejen antigenu, ale i současné tkáňové postižení. Příkladem může být např. vakcinace, kdy aplikace pouze antigenů infekčního agens nevyvolá požadovanou imunitní odpověď, pokud není přítomna alespoň minimální tkáňová iritace (poškození). Kontroverzní myšlenkou je, že imunitní odpověď je kontrolována především na podkladě vzájemné komunikace mezi imunitním systémem a tkáněmi. V rozhodovacím procesu jak bude imunitní systém reagovat, je tato komunikace považována dokonce za důležitější faktor než samotný vliv typu patogenu.

V rámci **SIRS infekční etiologie** (sepsis) se primárního rozpoznání patogenu v první řadě účastní vrozená (innátní) imunita. Makrofágy a dendritické buňky rozpoznávají a fagocytují antigen, aktivují se a produkují řadu působků (cytokinů, chemokinů, kyslíkové a dusíkové radikály). Tyto působky mají za úkol přímo zničit patogen a/nebo iniciovat a potencovat obranu zánětlivou reakcí zajištěním další aktivace a migrace aktivovaných imunokompetentních buněk do ložiska infekce za účelem destrukce patogenu. Jejich dalším úkolem je aktivace buněk adaptivního imunitního systému (zejména T- a B-lymfocyty) a pomoc při vytvoření patogen-specifické odpovědi cestou humorální protilátkové (imunity a/nebo přímého cytotoxického působení).

V rámci **SIRS neinfekční etiologie** imunitní systém reaguje na masivní systémové vyplavení signálů, které vznikají při tkáňovém poškození (hypoxemie, chemický, termický, mechanický a oxidativní stres) provázenému smrtí buněk (náhodná/prostá nekróza, nekroptóza, nekróza následující po apoptóze, překotná apoptóza a autofagie) (Krysko). Mezi tyto stavy patří: rozsáhlé chirurgické intervence, traumata, akutní pankreatitida, závažná forma ischemicko-reperfučního poškození, refrakterní fáze šoku, vícečetné převody krevních derivátů apod. Patologické signály vznikající poškozením původně zdravých buněčných struktur se označují souhrnným názvem alarminy (dřívější označení damage associated molecular pattern – DAMPs se

nyňi častěji užíva k označení celé skupiny látek signalizujících nebezpečí/poškození, patří do nich tedy i PAMPs). Molekulární struktury, označované aktuálně jako alarminy, byly poprvé popsány v roce 2004 autory Seongem a Matzingerovou (Seong). Jedná se o látky (molekulární antigeny) lokalizované za normálního stavu převážně intracelulárně. Tyto látky se obvykle po nekróze buňky nebo dysrupci její membrány, dostávají extracelulárně, plní svou lokální funkci a následně jsou vyplaveny z poškozené tkáně do systémové cirkulace. Interakcí s buňkami imunitního systému mají schopnost vyvolat lokální i systémovou prozánětlivou. Alarminy modulují reparační buněčné i tkáňové procesy. Z hlediska SIRS/sepse je významný fakt, že spolu s antigeny infekční etiologie (PAMPs z bakterií, virů, hub apod.) se podílí na modulaci a amplifikaci (a pravděpodobně i deregulaci) inflamatorní odpovědi organismu (zvýšení sekrece cytokinů, degranulace enzymů, lipidových mediátorů, zvýšení tvorby ROS a RNS) a tím na nežádoucím tkáňovém poškození.

Vysvětlení proč je sepsa tak devastující onemocnění může tedy být na podkladě kombinace obou faktorů: virulence a patogenita infekčního agens *per se* s následnou neadekvátní imunologickou reakcí permissivní efekt alarminů vznikajících při souběžném tkáňovém poškození

Mírně odlišným patofyziologickým mechanismem vzniká nadměrná dysregulovaná reakce organismu v situaci, kdy základní onemocnění, provázené významným tkáňovým poškozením (polytrauma, pankreatitis), je v průběhu hospitalizace pacienta na JIP komplikováno superinfekcí patogenním infekčním agens (Pittet). Tento stav výsledně vede opět ke klinickým projevům sepse.

Vlastního rozpoznání DAMPs se účastní několik známých systémů označovaných souhrnně jako **pattern recognition receptors** (PRRs). PRRs jsou lokalizovány na mnoha buňkách těla, ale především jde o buňky vrozeného imunitního systému: (monocyto-makrofágový systém, neutrofilní granulocyty, dendritické buňky, fibroblasty, endoteliální buňky, buňky hladkého svalstva apod.). PRRs se vyskytují se v povrchové membráně, v cytosolu a nebo v jádru. Dle své molekulární struktury, specifické afinity vůči ligandům, a typu výsledné efektorové funkce se dají zhruba rozdělit na:

endocytické – úkolem endocytických PRRs je zajistit přichycení, pohlcení a aktivovat destrukci mikroorganismů fagocyty (makrofágy)

signální – TLR dependentní a TLR independentní (CLRs, RLRs, NLRs,...). Signální PRRs rozpoznávají PAMPs i alarminy. To následně vede k aktivaci různých buněčných funkcí, například exprese příslušných genů je iniciována a/nebo potencována produkce a uvolňování cytokinů, produkce některých enzymů, tvorba kyslíkových a dusíkových radikálů (ROS resp. RNS), iniciace diferenciálních procesů buňky, změny morfologie a migračních aktivit buňky. PRRs hrají zásadní roli ve funkci nejen vrozené, ale i adaptivní imunity.

5.5.1.1 TRANSDUKCE INFEKČNÍHO SIGNÁLU PŘES PRRS (OBR. 5.3).

TLR (toll-like receptor) dependentní signalizace (obr. 5.4)

TLRs jsou vývojově velmi starým a konzervovaným systémem. Jedná se o typ tzv. PRR se schopností rozpoznat velkou část PAMPs přicházejících zevně buňky (bakterie, houby, paraziti, ale i viry), ale i po proniknutí intracelulárně. TLRs (toll-like receptory) jsou transmembránové glykoproteiny vyskytující se na různých imunitních buňkách: makrofágy, B-lymfocyty, dendritické buňky, NK, epitelové a endotelové buňky. Jsou lokalizovány jak v povrchové membráně, tak i v cytosolu uvedených buněk a v membráně endozomů.

Skládají se ze dvou částí:

extracelulární LRR (leucine-rich repeat) domény

transmembránové TIR (Toll/IL-1 receptor) domény (obr. 5.5)

Zatímco LRR se podílí na rozpoznání antigenu (ligandu), TIR přenáší signál přes adaptorové molekuly (MyD88, TIRAP, TRIF, TRAM) aby mohlo v dalších krocích dojít k postupně řetězové aktivaci různých intracelulárních proteinových systémů. Výsledkem této transdukce signálu je několik mechanismů vedoucích k produkci cytokinů:

fosforylace a degradace proteinu I κ B, což umožní aktivaci funkce NF- κ B (nuclear factor – kappa B) v buněčném jádru a k expresi genů pro některé cytokiny

aktivace některých proteinkináz (např. MAPK – mitogen-activated proteinkinase) také zodpovědných za produkci cytokinů

aktivace IRFs (INF regulatory factors) řídící tvorbu interferonů typu I

Variabilita a rozsah rozpoznávání (sensing) cestou TLRs je umožněna charakterem LRR a také vytvářením dimerů (např. heterodimer TLR4/6, TLR 2/4, homodimer TLR4/4, apod.).

TLRs independentní signalizace

Kromě TLRs, existují i další systémy, které jsou schopny přenosu patologického infekčního signálu. Jedná se o:

RLRs (RIG-1 like receptory) jsou intracelulárními senzory určené zejména pro rozpoznání virové dsRNA (double stranded RNA) a ssRNA (single -stranded RNA) a DNA. Jejich prostřednictvím dojde převážně k aktivaci IRF (produkce INF I. Typu) a v menší míře i k aktivaci NF- κ B. RLRs v kooperaci s TLRs slouží k aktivování obrany proti širokému spektru virových infekcí (RSV, lymphocytic choriomeningitis virus – LCMV, influenza virus-IV,...).

NLRs (NOD-like receptory), je cytoplazmatický receptorový systém podílející se na regulaci procesů inflamace a apoptózy (kaspáza 1). Podílí se na rozpoznávání mikrobiálních (peptidoglykan, bakteriální DNA, toxiny, dsRNA apod.) i endogenních (vč. stresových) antigenů (extracelulární ATP, krystaly kyseliny močové apod.).

CLRs (C-type lektinové receptory) patří mezi PRRs s lokalizací v povrchové membráně imunocytů. Mají převážně endocytickou (destrukce patogenů v endo-zomech) funkci, ale mohou se účastnit i signalizace. Dokáží rozpoznat např. patogenní antigeny mnoha bakterií, virů, hub, parazitů i mykobakterií (manóza, fukóza, glukany apod.). Dokáží také rozpoznat i některé neoantigeny (onkofetální-carcinoembryonální antigen) na buněčných membránách a tím aktivovat jejich destrukci (přímá komplementová cytotoxicita – membrane attack komplex – MAC) nebo sekvestraci (fagocytóza).

RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) jsou transmembránové receptory imunoglobulinové povahy s funkcí PRRs. Jejich ligandem jsou HMGB1, S100A (typ 7), S100B, S100 P, amyloid- β -protein, AGE (advanced glycation endproducts – u diabetes mellitus) apod. Po interakci se svým ligandem jsou aktivovány proinflatorní geny. RAGE je dáván do spojitosti s řadou komplikací chronických onemocnění (diabetická neuropatie, diabetická nefropatie, M. Alzheimer, ateroskleróza apod.). Má i svoji solubilní formu s-RAGE, která je považována za funkční antagonistu RAGE.

5.5.1.2 TYPY PATOLOGICKÝCH STIMULŮ VEDOUČÍCH K SIRS/SEPSI

Infekční stimuly (PAMPs – pathogen associated molecular patterns)

PAMPs jsou evolučně významně konzervativní molekuly (molekulární motivy) mikrobiálního původu, které jsou asociovány s určitým stupněm nebezpečí (danger signály) a představují buď riziko či již probíhající poškození (damage signály) organismu. Může se jednat přímo o bakterie, viry, houby, ale také o fragmenty bakteriální, virové a mykotické stěny: endotoxin, exotoxin, kyselina lipoteichoová, lipoproteiny, lipopeptidy, lipoarabinomaman, flagellin, dsRNA, CpG DNA motivy, bakteriální a virová DNA. Vzhledem k tomu, že obdobné antigeny jsou přítomny u většiny mikrobů, tedy často i u nepatogenních kmenů, byl navržen alternativní termín MAMP (mikrobe-associated molecular pattern). MAMPs v kombinaci s některým virulentním signálem mikroba by pak tvořil základ patogen specifického PAMPs. Obecně se v literatuře převážně užívá termínu PAMPs pro všechny typy mikrobiálních ligandů.

Některé PAMPs

Endotoxin je makromolekulární látka, která se vyskytuje jako součást zevní membrány zejména Gram negativních (G-) bakterií. Jeho velikost se pohybuje kolem 10kDa, ale může vytvářet i agregáty s výrazně vyšší hmotností. Součástí endotoxinu zodpovědná za jeho toxicitu se označuje jako tzv. lipopolysacharid (LPS), zejména jeho hydrofobní podjednotka – lipid A (obr. 5.6). Endotoxin je uvolňován ze stěny bakterie v případě jejího stresu nebo destrukce. Termíny endotoxin a LPS se v literatuře volně zaměňují. Endotoxin je považován za jednu z nejdůležitějších molekul v iniciaci sepse. Podílí se významně na fulminantní klinické manifestaci některých G- infekcí: např. *Neisseria meningitidis*, která je původcem fatální meningitidy a Waterhouse-Friderichsenova syndromu. Endotoxinu podobné látky byly popsány některých G+ bakterií (*Listeria monocytogenes* – endotoxin-like substance, *Bacillus thuringiensis* – delta toxin). LPS se váže na tzv. lipopolysacharid binding protein (LPB) a přes proteiny CD14 a MD2 aktivuje TLR4. Tento toll like receptor (TLR4) je považován za prototyp PRRs v souvislosti s reakcí na zevní infekční patogeny.

Exotoxin je označení pro látku, která má toxický efekt a je bakteriemi aktivně produkována. Může být ale uvolněna, podobně jako endotoxin, i při lýze bakterie. Exotoxiny jsou převážně neutralizovány protilátkami produkovanými buňkami adaptivní imunity. Obecně se dají rozdělit na:

toxiny s povrchovým působením (stafylokokový exotoxin – syndrom toxického šoku – superantigen přemostující MHC class II protein APC a T cell receptor na T lymfocytech s jejich následnou aktivací, *Escherichia coli* – termostabilní enterotoxin,...),
toxiny poškozující membránu buněk, které se dále rozdělují na:

toxiny vytvářející kanály (channel-forming) u *Staphylococcus pneumoniae* – pneumolysin, *Legionella pneumophila* – hemolysin A

enzymaticky aktivní toxiny (α -toxin bakterie *Clostridium perfringens*)

toxiny intracelulární, které přestupují přes buněčnou membránu a svou enzymatickou aktivitou narušují přirozené buněčné procesy (toxin *Vibrio cholerae*, toxin *Bordetella pertussis*,...).

Flagellin – tubulární protein o velikosti 30–60 kDa, který je častou součástí bičíků bakterií. Cestou TLR5 aktivuje vrozenou imunitu a vyvolává výsledně T buněčnou a protilátkovou odezvu v adaptivním imunitním systému.

Neinfekční stimuly (alarminy)

Jak již bylo uvedeno výše, zánětlivá reakce jako prostředek k reparaci poškození tkání není aktivována a modulována jen infekčními stimuly ale v rámci evolučního vývoje bylo třeba vytvořit mechanismy jak rozpoznat i signály vznikající v rámci neinfekčního poškození organismu a adekvátně na ně reagovat. Látky, které jsou v současnosti označovány jako alarminy, by mohly tento signální úkol plnit. Jde o molekulární struktury neinfekční povahy, vyplavované při poškození tkání a buněk, které mají schopnost iniciovat a modulovat imunitní odpověď včetně reparace poškození. Alarminy ovlivňují nejen funkci antigenprezentujících buněk (např. makrofágy, dendritické buňky), ale i eozinofilů, žírných buněk a neutrofilní granulocyty. Mohou vyvolat zánět přímo, dále jako kofaktory (**ko-alarminy**) a **chaperony** (funkčně pomocné molekulární struktury pro antigeny infekčního původu) pro PAMPs. Z funkčního hlediska alarminy vytváří řadu signálů, které se liší v tom, jaký typ buněčné reakce v cílové buňce vyvolávají (**Krysko**):

chemotaktické („najdi mě“)

fagocytární („sněz mě“)

imunostimulační („aktivuj se“)

imunosupresivní („toleruj“)
reparační („regeneruj“)

Bylo popsáno několik látek, které mohou považovány za alarminy: high-mobility group box 1 (HMGB1), heat-shock proteiny (HSP), rodina S100 proteinů, mitochondriální alarminy (mtDNA, fMLP), extracelulární ATP, krystaly kyseliny močové, IL-33, heparan sulfát, fragmenty kys. hyaluronové, ...), fibrinogen apod. Mezi alarminy se dají zařadit i tzv. **matrikiny** což jsou látky vznikající lokálně při poškození (štěpení) makromolekul tkáňového intersticia (**více viz Úloha ECM**).

Některé alarminy

HMGB1 je ubikviterní chromozomální protein lokalizovaný v jádru buňky v úzké souvislosti s chromatinem. Jeho primární (za fyziologických podmínek) role je pomoc při replikaci, transkripci, rekombinaci a reparaci jaderné DNA. Dále slouží k indukci buněčné migrace a diferenciaci. Po jeho vyplavení do systémové cirkulace má proinflatorní efekt (patří mezi tzv. pozdní cytokiny): po stimulaci a aktivaci imunitních buněk infekčními antigeny HMGB1 významně zvyšuje/potencuje jejich cytokinovou produkci. Mechanismus, který je za tento efekt zodpovědný je pravděpodobně aditivní funkce HMGB1 jako chaperonu při rozpoznávání některých bakteriálních produktů, které jsou na něj přímo navázány – např. LPS. HMGB1 má význam i v expresi různých adhezivních molekul na povrchu endoteliálních buněk (ICAM-1, VCAM-1) a hraje roli i v integraci inflamatorní odpovědi a tkáňové reparace. Podání HGMB1 intravenózně i intratracheálně vedlo k proinflatorní odpovědi a rozvojem plicního poškození. Stav by charakterizován akumulací neutrofilních granulocytů v plicním parenchymu, rozvojem plicního edému, elevací plicní produkce cytokinů (IL-1 β , TNF- α) a vyplavením chemokinů pro neutrofilní granulocyty (macrophage-inflammatory protein-2 – MIP-2) (**Focis**). V posledních letech ale někteří autoři význam HMGB1 jako cytokinu spíše zpochybňují. Důvodem je absence proinflatorní aktivity vysoce purifikovaných preparátů HMGB1 při jeho zachovalé biologické aktivitě (**Tsan**). HMGB1 je rozpoznáván buňkami, které exprimují na svém povrchu TLR 2 a 4 a receptor for advanced glycation endproducts (RAGE).

HSP, jmenovitě HSP 60, 70, 90 a gp96 (glykoprotein 96 jako forma HSP 90, která se vyskytuje se převážně v endoplazmatickém retikulu), jsou ubikviterní proteiny (cytoplazma, jádro, mitochondrie). Jde o látky proteinové povahy, které jsou produkovány buněčné zátěží (například termické poškození). Jejich proinflatorní aktivita (cytokinová funkce) je malá. Jejich hlavní funkcí je, podobně jako HMGB1, zprostředkovávat interakci mezi PAMPs (mikrobiální produkty – LPS, flagellin, lipopolypetidy,...) a imunokompetentními buňkami (funkce kofaktoru). Vzhledem k tomu, že mají jen minimální proinflatorní aktivitu, byla zpochybněna také jejich role u čistě neinfekčního SIRS (**Tsan**). HSP se váží a jsou rozpoznávány prostřednictvím TLR 2 a TLR 4. Jejich role spočívá také v regulaci reparačních procesů jako tzv. resolution-associated molecular patterns (RAMPs) viz **obr. 5.2**.

S100 proteiny jsou kalcium vázající proteiny strukturálně podobné kalmodulinu. Za normálního stavu se podílejí na mnoha fyziologických buněčných funkcích (transkripce, homeostáza kalcia, proteinové fosforylaci, funkci cytoskeletu, růstu a diferenciaci buněk apod.). Někteří zástupci této rodiny, zejména subtyp A (A8, A9, A12), jsou považovány za potenciální alarminy pro jejich schopnost interakce s TLR4 a RAGE.

Mitochondriální alarminy jsou molekulární struktury, které svým efektem nejlépe odpovídají definici endogenního nebezpečného „danger“ signálu. Jedním z nich je mitochondriální DNA (**mtDNA**), která byla detekována extracelulárně u pacientů po traumatu. Dalším je tzv. formylovaný peptid Met-Leu-Phe (N-formyl-methionyl-leucin-fenylalanin – **fMLP**) působící stimulačně na neutrofilní granulocyty. V experimentu bylo prokázáno, že aplikace mitochondriálních alarminů dokáže vyvolat plicní poškození podobné ARDS. Mitochondriální DNA signalizuje přes TLR 9, fMLP přes formyl peptid receptor (FPR1).

Extracelulární ATP (**ecATP**) působí také jako „danger“ signál zejména lokálně v místě poškození. Biologický efekt ecATP závisí na lokální hladině: v nízkých extracelulárních koncentracích má ecATP funkci chemoatraktantu a ko-alarminu potencující inflamatorní odpověď (transkripční aktivace pro-IL-1 β a proIL-18 genů) na některé bakteriální produkty (LPS). Ve vyšších koncentracích ecATP blokuje syntézu proinflatorních cytokinů.

5.5.2 Výsledek rozpoznání patologického stimulu – buněčná reakce

Rozpoznání signálu a jeho další intracelulární přenos obvykle vede k několika typům buněčné odpovědi:

produkce cytokinů, chemokinů a interferonů (iniciace, propagace a modulace/regulace zánětu)

degranulace (např. neutrofilní granulocyty) s vyplavením různých enzymů (neutrofilní elastáza), ROS, RNS, eikosanoidy...

fagocytóza patogenu (zejm. bakteriální etiologie) a prezentace jeho antigenů buňkám adaptivní imunity (např. CD4+ T lymfocyty...)

chemotaxe (pohyb buňky směrem po koncentračním gradientu daného mediátoru)

apoptóza – zastavení (shut-down) produkce proteinů, indukovaných např. při virové infekci, a následná programová smrt buňky hibernace organel (mitochondrie)

Rozhodnutí k jakému typu reakce dojde, prozatím není zcela objasněno. Svou roli může hrát typ signálu (např. různé typy PAMPs vyvolávající různý typ reakce), různá lokalizace a typ receptoru (PRRs), různé kombinace signálů (např. PAMPs + alarmin, PAMPs + matrikin), typ buňky realizující odpověď, vliv lokálních mikroprostředí a cytoarchitektonika apod. Součástí Danger modelu je i hypotéza, že na typu buněčné odpovědi má především vliv typ orgánu, kde k signál vzniká. Jinými slovy, že na stejný stimul bude jiná reakce ve střevě a jiná v plicích nebo v kůži. Vysvětlení spočívá v různém složení imunocytů v dané orgánovém systému a tudíž i jiný orgánově specifický typ imunoreaktivity.

5.5.2.1 LOKÁLNÍ A SYSTÉMOVÁ ZÁNĚTLIVÁ ODPOVĚĎ NA PATOLOGICKÝ SIGNÁL

Patologický signál může vyvolat zánětlivou reakci jak na lokální úrovni (v místě poškození) a tak i na systémové úrovni jako systemic inflammatory response syndrome (SIRS).

Princip lokální zánětlivé odpovědi

Na lokální úrovni jsou všechny zánětlivé procesy na úrovni mikrocirkulace a tkáňového intersticia citlivě a dynamicky regulovány a vedou ke:

zpomalení průtoku krve kapilárami a zvýšení kapilární propustnosti (cíl: jednodušší recruitment leukocytů do místa zánětu, více času na tkáňovou výměnu plynů, lepší přísun živin a odstranění produktů tkáňového metabolismu)
venulární mikrotrombotizaci (cíl: kompartmentizace zánětu, tzn. zabránění nežádoucího vyplavování mediátorů zánětu – cytokinů, do systémové cirkulace)

Princip systémové zánětlivé odpovědi

Za určitých podmínek (například při nadměrném lokálním zánětu anebo redukované lokální kompartmentizační schopnosti tkání) může dojít k úniku („vyplavení“) lokálních mediátorů zánětu, bakterií, virů, hub, jejich fragmentů a produktů do systémové cirkulace, tzv. dekompartmentizaci zánětu na systémovou úroveň (rozvoj SIRS). Výše uvedené mechanismy, které na lokální úrovni obvykle vedou k pozitivnímu efektu (resoluce poškození a infekčního zánětu, funkční a strukturální reparace tkání), mohou na systémové úrovni vést k výrazně negativnímu efektu v podobě:

hypotenze spojené s poruchou perfúze
inflamatorního poškození vzdálených orgánů (mikrocirkulační dysfunkce provázenou zvýšenou endoteliální permeabilitou, kapilárními zkraty a rozvojem exsudativního intersticiálního edému)
generalizované aktivaci koagulace (až ve formě diseminované intravaskulární koagulace – DIC)
Výsledkem může pak být rozvoj multiorgánové dysfunkce (MODS), jehož pravidelnou součástí je ARDS.

5.5.2.2 SIRS HISTORIE, DEFINICE A DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA

Termín systémová inflamatorní odpověď (SIRS) byl poprvé zmíněn Nelsonem (Univerzita Toronto) na prezentaci v rámci Nordic Micro Circulation Meeting v Norsku v únoru 1983. Definován a oficiálně akceptován byl v rámci konsenzuální konference (American College of Chest Physician/Society of Critical Care Medicine – ACCP/SCCM) v roce 1992 (ACCP/SCCM). Diagnóza syndromu je založena na přítomnosti alespoň dvou ze čtyř základních komponent: teplota, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza (**tab. 5.2**). Validita těchto kritérií byla v posledních desetiletích opakovaně kriticky přehodnocována, nicméně jejich platnost nadále trvá a do budoucna se neočekává jejich zásadní změna, spíše jejich doplnění o některé údaje (spolehlivé biochemické markery).

Podmínky	Parametry ke splnění diagnózy	Poznámky
tělesná teplota	> 38 nebo < 36 °C	teplota jádra: měřeno v rektu, ústech, močovém měchýři anebo krvi
tepová frekvence	> 90/min	při absenci bolesti, farmakoterapii, primární poruchy sdrečního rytmu (např. bradykardie)
dechová frekvence	> 20/min nebo paCO_2 < 32mm Hg	nebo potřeba mechanické plicní ventilace
leukocytóza	$<4 \times 10^9/l$ ($< 4000/\text{mm}^3$), $> 12 \times 10^9/l$ ($> 12\,000/\text{mm}^3$), nebo 10 % tyček (nezralé formy)	

Jako seps je označován SIRS prokázané popřípadě důvodně přepokládané infekční etiologie. V literatuře se objevují i termíny těžký SIRS při přítomnosti orgánových dysfunkcí (severe SIRS) a SIRS šok (SIRS shock) při přítomnosti hypotenze navzdory adekvátní tekutinové resuscitaci souběžně s nutností použití vazoaktivní terapie. Tyto termíny odpovídají v zásadě těžké sepsi respektive septickému šoku, jsou ovšem neinfekční etiologie. Vztah SIRS a sepsy a infekce je schematicky znázorněn na **obr. 5.7**.

5.5.2.3 STRUČNÝ POPIS PATOFYZIOLOGIE SIRS

SIRS je prozánětlivou reakce na úrovni systému (organismu), která je reakcí na nespecifické patologické stavy (inzulty) multifaktoriální etiologie. Jde o sebeobrannou snahu o opětovné zajištění homeostázy organismu. Tato reakce je ve své podstatě značně uniformní s mírnými odchylkami v závislosti na vyvolávajícím faktoru. Orientačně lze vznik a průběh SIRS rozdělit do tří fází :

po inzultu dochází k lokální cytokinové produkci se vznikem zánětlivé reakce s cílem reparace patologického procesu (aktivace lokálních imunocytů a retikulárního systému, odklizení poškozených struktur a tvorba nových funkčních struktur)

do lokální mikrocirkulace jsou uvolňovány menší dávky cytokinů a chemokinů. Cílem je zlepšení efektivity lokální tkáňové inflamatorně/reparační odpovědi ale také k zajištění její kompartmentizace. Dochází k recruitmentu a aktivaci imunocytů a některých krevních elementů (trombocyty) a stimulaci růstovými faktory. Tato akutní fáze je kontrolována uvolňováním antiinflamatorních mediátorů a snahou o redukcii hladiny proinflamatorních mediátorů

pokud homeostáza není efektivně obnovena, dochází k dekompartmentizaci lokální reakce systémově. To často vede k aktivaci řady důležitých humorálních i buněčných procesů (aktivace retikuloendoteliálního systému, hemostázy, komplementu apod.), což může mít ve svém důsledku významně negativní dopad na vzdálené orgánové systémy až ve formě jejich dysfunkce (MODS)

Takzvané multi-hit teorie týkající se SIRS a MODS, je založena na předpokladu, že poté co primární inzult vyvolá SIRS, každý následující inzult zhoršuje (alteruje, dysreguluje) průběh onemocnění a zvyšuje riziko rozvoje MODS.

Pozn.: Cytokiny jsou malé proteinové molekuly, jejichž hlavním úkolem je přenos signálu mezi buňkami (endokrinně, parakrinně i autokrinně). Na rozdíl od klasických hormonů nemají cytokiny typický sekreční orgán (žlázu). Na lokální úrovni jsou potřebné a zcela nezbytné pro propagaci, ale i regulaci zánětu, iniciaci a regulaci reparace. Pokud dojde k produkci cytokinů na systémové úrovni (dekompartmentizace lokálního patologického procesu nebo primární systémová propagace) spolupodílí se s dalšími látkami (např. LPS, HMGB1, kyselina lipoteichoová, DNA a RNA bakterií a virů apod.) na vzniku SIRS jako základního patogenetického mechanismu vzniku ALI/ARDS (viz výše). Jsou pak jedním z mechanismů, které vedou s postižení vzdálených orgánů úpří systémové propagaci infekčního (sepeč (i neinfekčního (polytrauma) inzultu. Ovlivňují buňky imunitního systému (cirkulující v krvi, ale i rezidentní ve tkáních), dále endoteliální buňky, epitelální buňky (např. řalveolární epitel).

Mezi významnější cytokiny patří např. TNF, IL-1, IL-6, PAF, některé eikosanoidy. Primární (proximální) cytokiny (TNF- α a IL-1) stimulují lokálně buňky (makrofágy, fibroblasty, endoteliální a epitelální buňky apod.) k další produkci cytokinů a chemokinů (např. IL-8). Do regulace tohoto procesu se zapojují i molekuly specifických antagonistů (např. solubilní IL-1 β R a TNFR I a II). Bylo zjištěno, že zdraví dobrovolníci poměr IL-1 β :IL-1 β R 1:1, kdežto pacienti s ARDS 10:1 (Goodman).

5.5.2.4 EPIDEMIOLOGIE SIRS

Reálná incidence SIRS v intenzivní medicíně není známa. SIRS kritéria splnilo až 68 % pacientů přijatých do terciálních zdravotnických zařízení (**Rangel-Fausto**). Prevalence SIRS je odhadována až na 93 % u pacientů na chirurgicky zaměřených jednotkách intenzivní péče (JIP) (**Pittet**). V další práci bylo prezentováno, že 62 % pacientů přijatých přes urgentní příjem s diagnózou SIRS mělo prokázanou infekci (32 % bylo neinfekčních), Na druhou stranu ve stejné práci až 38 % pacientů s prokázanou infekcí nesplnilo kritéria SIRS.

5.5.2.5 INFLAMATORNÍ KASKÁDA PŘI SIRS

V případě SIRS jsou aktivované imunocyty (tkáňové makrofágy, krevní monocyty, granulocyty, lymfocyty), žírné buňky, krevní destičky, endoteliální buňky, buňky hladkého svalu, fibroblasty, a další, schopny produkovat velké množství zánětlivých mediátorů (cytokinů, chemokinů, ...). Nejprve jsou produkovány tzv. cytokiny časné fáze (synonymum proximální cytokiny) jako tumor necrosis faktor α (TNF- α) and interleukin-1 (IL-1), které spustí některé další důležité procesy (kaskády). Je aktivována funkce nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B), který vede k produkci mediátorové RNA (messenger RNA – mRNA) a následné produkci dalších, převážně prozánětlivých, mediátorů. Mezi nejdůležitější (neprozkoumanější) patří IL-6, IL-8, and interferon γ (INF- γ). TNF- α and IL-1 jsou uvolňovány ve velkém množství již průběhu 1 hodiny po inzultu a mají jak lokální tak systémové účinky. Experimentálně bylo prokázáno, že pokud byl podán TNF- α a IL-1 zvlášť, nebyl jejich hemodynamický účinek výrazný. Pokud se ovšem podaly zároveň, vedlo to k závažné hypotenzii a těžkému plicnímu poškození (**Emedicine medscape**). TNF- α and IL-1 jsou zodpovědné i za zvýšení tělesné teploty a za humorální stresovou odpověď (noradrenalin, vazopressin, aktivace systému renin-angiotensin-aldosteron – RAAS). Ostatní cytokiny, zejména IL-6, stimulují produkci reaktantů akutní fáze (C-reaktivní protein – CRP a prokalcitonin – PCT). Proinflamatorní cytokiny mají jak přímý vliv na tkáňové struktury, tak i funkci v přenosu signálu (sekundární mediátory) vedoucím k aktivaci komplementu, koagulace, produkce oxidu dusnatého (NO), aktivaci destiček a zvýšené produkci eikosanoidů (prostanoidy a leukotrieny). V rámci aktivace komplementové kaskády se vytvářejí různé biologicky aktivní proteiny. K nejkoumanějším patří aktivované proteiny, tzv. anafylatoxiny (C3a, C5a), které mají permisivní vliv na produkci jiných cytokinů, hrají roli v chemotaxi, způsobují vazodilataci a zvýšenou vaskulární permeabilitu. Eikosanidy jsou látky s velice krátkým poločasem rozpadu (minuty) a mají z hlediska vztahu k zánětu převážně proinflamatorní efekt, dokáží prohloubit poškození endotelu a tím usnadnit rozvoj orgánových dysfunkcí.

V rámci průběhu (progrese) SIRS je velice významný vztah mezi zánětem a koagulací. IL-1 a TNF- α přímo poškozují povrch buněk endotelu. Endoteliální buňky a leukocyty exprimují tkáňový faktor, který iniciuje produkci trombinu. Trombin aktivuje trombocyty a vede k tvorbě fibrinu (prokoagulační stav), zároveň má i proinflamatorní vlastnosti. Časné cytokiny (IL-1 a TNF- α) zároveň ovlivňují i fibrinolýzu (snižují degradaci fibrinu) zvýšenou produkcí aktivátoru inhibitoru plazminogenu (PAI-1). IL-6 zvyšuje produkci trombocytů a fibrinogenu. V rámci proinflamatorního stavu je zároveň snížena aktivita přirozených inhibitorů koagulace jako jsou antitrombin, tissue factor pathway inhibitor (TFPI) a aktivovaný protein C (aPC). Aktivace koagulace se může, rozvojem povšechné mikrovaskulární trombózy a konsumpční koagulopatie, aktivací komplementu a přímým vlivem na inflamatorní odpověď, podílet na vzniku a rozvoji orgánových dysfunkcí.

5.5.2.6 SIRS VERSUS CARS VERSUS MARS

Dominantními prvky v rámci těžkého SIRS jsou patologická inflamatorní odpověď a porucha hemostázy. V situaci, kdy je intenzita SIRS nadměrná nebo protražovaná, může dojít k rozvoji orgánových dysfunkcí. Hlavními postiženými orgány bývají plíce, ledviny, GIT, kardiovaskulární systém (myokard), CNS apod. Aby se zabránilo detrimetálnímu působení nebalancovaného SIRS, organismus obvykle reaguje kompenzačními mechanismy tzv. compensatory antiinflammatory response syndrome (CARS). CARS je možno zjednodušeně charakterizovat jako snahu systému (organismu) o udržení kompartmentizace zánětu lokálně ve tkáních nebo jako snahu o regulaci zánětu již dekompartmentizovaného systémově. Vyznačuje se lokální a systémovou produkcí cytokinů s protizánětlivou aktivitou (IL-4 a IL-10) což vede k poklesu produkce TNF- α , IL-1, IL-6, a IL-8. Zároveň jsou produkovány i antagonisté proximálních cytokinů (antiTNF- α , IL-receptor antagonist – IL-ra), které svou vazbou na cílový cytokin snižují jeho efekt nebo blokují jeho receptor. Schopnost organismu dosáhnout dynamické rovnováhy mezi SIRS a CARS je určujícím faktorem ovlivňujícím pacientovu prognózu. Je možné, že nešetrný zevní zásah v podobě podávání antiinflamatorní medikace ve snaze o redukci negativního efektu SIRS a orgánové systémy, vede k narušení vytvářející se rovnováhy s přirozenou a automatickou antiinflamatorní odpovědí organismu (CARS). Může tak dojít k rozvoji nežádoucí protražované imunosuprese, která následně může vést k sekundárním infekčním komplikacím. Tím se uzavírá bludný kruh dysregulace imunitní odpovědi na infarkt. Dle prvních představ CARS následoval až po proběhnutí SIRS, novější přístup ovšem poukazuje na přítomnost některých markerů přítomnosti CARS již bezprostředně po začátku projevů SIRS a navíc jistě existuje i významná interorgánová variabilita v míře SIRS a CARS. Výsledný poměr mezi proinflamatorními a antiinflamatorními procesy na systémové úrovni je nazýván mixed antagonist response syndrome (MARS) (obr. 5.8).

Pokud jsou oba druhy systémové odpovědi nadměrné a/nebo protražované, a také pokud nejsou adekvátně navzájem synchronizované, může poté dojít k již zmíněné dysregulaci globální zánětové odpovědi vedoucí k orgánovým dysfunkcím (MODS).

5.5.3 Efekt infarktu plicní parenchym

Primárním terčem při plicní poškození je **alveolokapilární membrána (AKM)**, která se skládá ze tří základních vrstev (obr. 5.9):
cévní endotel
intersticiální prostor (extracelulární matrix – ECM)
alveolární epitel

V některých místech dochází dokonce ke splynutím bazálních membrán endotelu a epitelu k minimalizaci šířky AKM (obr. 5.10)

Po rozpoznání patologického signálu (PAMPs, alarmíny) prostřednictvím PRRs (viz výše) dochází v plicním parenchymu k primingu a aktivaci lokálně se vyskytujících buněk zejména vrozeného imunitního systému (alveolární makrofágy, neutrofilní granulocyty, monocyto-makrofágový systém, lymfocyty apod.), ale i jiného původu (endoteliální buňky a epiteliální buňky, buňky hladké svaloviny, fibroblasty, dendritické buňky apod.). Dochází k produkci velké řady látek cytokinové a chemokinové povahy. V závislosti na velikosti a dynamice produkce jednotlivých mediátorů, vzájemnému poměru jejich koncentrací se buď potencují, nebo inhibují další procesy (například aktivaci a posléze dysfunkci cévního endotelu, aktivaci a dysfunkci alveolárního epitelu, fibroproliferativní změny v ECM a alveolárních prostorech, propustnost AKM, změny v kvalitě produkce a degradaci endogenního surfaktantu, míra koagulopatie, aktivace komplementové kaskády, změny v oxidoredukčních procesech, migrace dalších buněk z cévního řečiště do plicní tkáně apod.). Průběžně navíc dochází k ovlivnění i buněk adaptivního imunitního systému (T a B lymfocyty), a to jak humorální cestou (cytokiny), tak i přímým buněčným kontaktem (např. předložením antigenů cestou antigen prezentující buňky (APC) T-lymfocytu).

5.5.4 Role vybraných buněčných populací

5.5.4.1 NEUTROFILNÍ GRANULOCYTY

Z hlediska patogeneze ARDS jsou neutrofilní granulocyty (NG) považovány za nejdůležitější subtyp buněk vrozené imunity. Typický NG obsahuje segmentované jádro (3–5 segmentů) a přibližně 200 granulí. NG je nejčastěji se vyskytující leukocyt

v lidském těle. V plicním parenchymu jsou NG zastoupeny ve výrazném množství i za fyziologického stavu a navíc mohou migrovat do plicního parenchymu i bez přítomnosti jeho poškození. Při ARDS se jejich počet v plicní tkáni mnohonásobně zvyšuje. Influx do plicní tkáně probíhá ve dvou fázích (**Petty**):

1. **rychlá fáze**, je charakterizovaná vstupem zralých cirkulujících neutrofilů
2. **pomalá fáze**, následuje po rychlé fázi, je charakterizovaná pomalejším stabilním influxem méně zralých NG původem z kostní dřeně

Bylo opakovaně prokázáno, že množství NG detekovaných v bronchoalveolární laváži (BAL) přímo koreluje se závažností onemocnění. Navíc blokáda hlavního chemokinu pro NG (IL-8) v experimentálním aspiračním modelu je schopna zabránit plicnímu poškození (**Grommes**). Přestože význam NG v patogenezi ARDS je nesporný, bylo zjištěno, že existuje několik typů plicního poškození, na kterých se NG nepodílí (tzv. neutrofil-independentní patogeneze ARDS), například:

1. ARDS u neutropenických pacientů (**Laufe**)
2. přímé poškození kapilárního endotelu při experimentální i. v. aplikaci kyseliny olejové (**Julien**)
3. hyperoxické plicní poškození – přestože hyperoxie potencuje aktivaci NF- κ B (zvýšení produkce proinflammatorních cytokinů) a také akumulaci NG, bylo zjištěno, že deplece NG nepůsobí preventivně na hyperoxické plicní poškození (**O'Brien Laddner**)

Aktivace NG je za fyziologických podmínek pečlivě regulována a je stěžejní k zachování přirozené obranyschopnosti organismu. Pokud ovšem dochází k nadměrné aktivaci (stupeň aktivace nebo počet aktivovaných NG) nebo její dysregulaci, bývá spojena s uvolněním cytotoxických látek a cytokinů extracelulárně a vede k tkáňovému poškození. K aktivaci NG je třeba jejich kontaktu s poškozeným a aktivovaným endotelem plicních cév v lokálním cytokinovém prostředí (cytokinové milieu). NG se aktivují, adhezí na cévní endotel, prochází skrze cévní stěnu a migrují extravaskulárně do plicní tkáně (intersticiu, alveolární prostory). Tento proces trvá řádově minuty. Průměrná doba života neaktivovaného NG je 5,4 dne, po aktivaci a migraci do tkáně NG, kde přežívá navíc další 1–2 dny. Aktivovaný NG mění svůj tvar ze sférického na více amorfní až amébický) tvorba pseudopodií (a zajišťuje řadu důležitých funkcí (**obr. 5.11**):

fagocytóza – pohlcení opsonizovaných („ochucených“, například protilátkami, některými složkami komplementu, nebo CRP) patogenů a jiných struktur (např. vlastní poškozené buňky apod.) intracelulárně do fagozomu a jejich degradace pomocí ROS a hydrolytických enzymů fúzí fagozomu s některými cytoplazmatickými granuly. Z pohledu ARDS jde o nejméně rizikovou funkci

degranulace – sekrece řady působků (cytokiny, enzymy – elastázy, proteázy, dále ROS a RNS) do extracelulárního prostoru k modulaci infekčního procesu a přímé destrukci extracelulárního patogenu. Z pohledu ARDS jde o nejvíce rizikovou funkci

tvorba neutrofilních extracelulárních pastí (angl. neutrofil extracellular traps – NET) – extracelulární uvolnění „sítě“ složené z chromatinu a serinových proteáz sloužící k zachycení a destrukci mikrobů. NET zároveň slouží jako mechanická bariéra před dalším šířením patogenu a má protrombotický efekt

Pozn.: faktory ovlivňující rozhodnutí o tom jaký typ efektorové funkce NG bude zvolen, nejsou zatím uspokojivě vysvětleny. Předpokládá se vliv velikosti a počtu antigenů (čím větší velikost nebo počet antigenů, tím vyšší riziko extracelulární degranulace), popřípadě míra dysregulace samotného procesu aktivace NG.

Proces aktivace a migrace neutrofilních granulocytů (recruitment)

K recruitmentu NG do plicního parenchymu dochází na úrovni kapilár. Po stimulaci NG dochází k tzv. **primingu**, kdy mění svoji deformabilitu, délku přežívání, genezi oxidantů a na svém povrchu exprimují řadu adhezivních molekul, které svojí strukturou odpovídají příslušným adhezivním molekulám na povrchu aktivovaných endoteliálních buněk (vztah receptor-ligand). Priming je iniciován řadou působků s prozánětlivým efektem (IL-1 β , TNF- α , aktivované složky komplementu a trombin) **produkovanými lokálně přítomnými** buňkami (endoteliální buňky, žírné buňky, makrofágy). Vlastní **aktivace** NG je poté výsledkem kombinace pokračující cytokinové stimulace (IL-1 β , TNF- α , INF- γ) a vzájemným kontaktem adhezivních molekul NG s adhezivními molekulami endotelu. Aktivované NG mají rovněž delší dobu přežití (další faktor vedoucí k tomu, že záněťová odpověď je protrahovaná), dochází k jejich extravaskularizaci a k zahájení definitivní efektorové funkce (fagocytóza, degranulace, produkce cytokinů, NET apod.). K vycestování z plicní kapiláry (transmigraci) je třeba kombinace chemotaktických působků (IL-8, INF- γ , C5a, leukotrien B4) a zvýšení permeability endoteliální vrstvy plicní mikrovaskulatury a alveolárního epitelu (**Holub**). Propustnost cévního endotelu je zvýšena zejména vytvářením intercelulárních mezer (intercellular gaps) a dále lokální změnou velikosti, tvaru endoteliálních buněk, jejich destrukcí projevující se jejich „odloupáním“ a detekovatelnou přítomností v séru pacientů s ARDS.

Porucha deformability

Průměrná velikost neutrofilu je 6–10 μ m a průměr plicní kapiláry je 2–15 μ m. Za normálních fyziologických okolností tedy NG prochází plicní kapilárním řečištěm poměrně komplikovaným způsobem, který zahrnuje často nutnost jejich mechanické deformace (ve více než 60 % kapilárních segmentů) jako odpověď na hydrodynamické síly v krevním proudu (**obr. ????**). V podmínkách lokálního zánětu ovšem dochází ke změně vlastností NG, redukcí jejich deformability. Dochází k ní následným mechanismem: bakteriální LPS, cytokin IL-8, fragment C5a nebo chemoatraktant fMLP z poškozené tkáně aktivují specifické transmembránové receptory NG, to vede ke změnám v cytoskeletu NG. Dochází k polymerizaci granulární formy aktinu (G-aktin) na filamentózní formu (F-aktin) a přesunu z jeho centrální lokalizace do periferie buněk (**Downey, Tanaka**) (pozn.: mikrofilamenta se podílí na mnoha funkcích NG – chemotaxe, degranulace, přesuny membránových receptorů apod.). Pokles deformability NG

vede k usnadnění jejich retence (angl. entrapment) na úrovni plicní mikrovaskulatury, a tím se zvyšuje pravděpodobnost jejich následné úspěšné adheze k povrchu cévy a transmigrace do extravaskulárního prostoru.

Adheze

Proces adheze NG k cévnímu povrchu předchází jejich migraci extracelulárně. Jedná se o složitý proces, který se skládá z několika kroků:

zachycení a rolování (angl. rolling), jinými slovy „kutálení“ NG na povrchu endoteliálních buněk mediované selektiny

Selektiny jsou transmembránové molekuly, exprimované na leukocytech a aktivovaných endoteliálních buňkách, které jsou zodpovědné za iniciaci adheze NG k cévnímu povrchu (endotelu). Zachycení NG je realizováno vzájemnou interakcí mezi L- (leukocyty), E- (aktivované buňky endotelu), P-selektiny (endotel a destičky) a PSGL1 (P-selektinový glykoproteinový ligand na leukocytech a endotelu) (obr. 5.12). Přesná role selektinů v transmigraci leukocytů není doposud zcela objasněna, protože existují i selektin independentní cesty migrace NG (např. při experimentální modelu E- a P-selektin deficientní myši, u nichž byl navíc inhibován i L-selektin, nebyla pozorována redukce migrace NG po indukci patogenem *Streptococcus pneumoniae* – **Mizgerd, Grommes**). P selektin je konstitutivně produkován a poté uskladňován ve Weibel-Paladeho tělískách, které po stimulaci (trombin, histamin) podstupují exocytózu a vystavení P-selektinů na povrchu endotelu. E-selektiny nejsou uskladňovány a jejich produkce začíná po stimulaci IL-1 β , TNF- α nebo LPS *de novo*, s odstupem 2–6 hodin.

pomalé rolování a pevné přichycení mediované integriny a chemokiny

Integriny jsou membránové proteiny (β -1 a β -2 integriny) vyskytující se na mnoha typech buněk (endotel, leukocyty, trombocyty), které hrají významnou roli v intercelulárních adhezích, ale i v adhezi buněk k extracelulární matrix. Zúčastňují se řady významných buněčných procesů jako je migrace neutrofilů, fagocytóza, uvolnění ROS a cytokinů (**Abram**). Problematika integrinové modulace migrace NG ale doposud není zcela objasněna. Integriny modulují adhezi NG cestou intercelulárních adhezních molekul (ICAM-1, ICAM-2), které patří do imunoglobulinové rodiny (imunoglobulin superfamily) a vaskulární buněčné adhezni molekuly (VCAM-1). Adheze neutrofilů je spojená převážně s β -2 integriny, ale bylo zjištěno, že u plicního poškození je adheze neutrofilů realizována navíc i cestou nezávislou na β -2 integrinovém systému (β -2 integrin independent pathway) a to především v závislosti na typu plicního poškození (β 2-integrin dependentní cesta – *Pseudomonas aeruginosa*, IgG komplexy, *Escherichia coli*, β -2 intergin independentní cesta – *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, kyselina chlorovodíková apod.). β -2 independentní cesta je založena na β -1 interginech (very late antigens – VLA-4, VLA-5), které interagují s VCAM-1.

Chemokiny (CK) jsou proteiny cytokinové povahy, tzv. chemotaktické cytokiny. Jejich důležitým úkolem je v kombinaci s adhezními molekulami na aktivovaném endotelu, modulovat migraci imunitních buněk (vrozená i adaptivní imunita) směrem do místa kde probíhá zánět (chemoatraktance pro APC – dendritické buňky, monocyty, NG, lymfocyty). Zajišťují pevnější vazbu adhezivních molekul (interginů) leukocytů k povrchu buněk endotelu. Některé CK naopak mají spíše homeostatický efekt: zajišťují migraci buněk do místa poškození za účelem normální reparace (např. neoangiogeneze) nebo navádí lymfocyty do lymfatických uzlin v průběhu procesu jejich přirozené maturace. Doposud bylo rozpoznáno asi 50 CK obdobné struktury a dále 19 chemokinových receptorů (jeden receptor pro CK dokáže vázat více CK ze stejné skupiny a jeden CK má afinitu k více receptorům). Bazální nomenklatura je založena na různých počtech aminokyselin oddělujících cysteinová rezidua na N-terminálním konci (tab. 5.3, obr. 5.13).

Tabulka 5.3 Chemokiny – nomenklatura

Typ N-terminálního konce	Jiný název
CXC	α chemokin
CC	β chemokin
CX3C	γ chemokin
C	δ chemokin
Přípona	
R	receptor
L	ligand
Koncové číslo	pořadí objevu
Příklady	
IL-8	CXCL8
stromal derived factor 1	CXCL12

receptor pro stromal derived factor 1	CXCR4
epithelial neutrophil activating protein - ENA 78	CXCL5
macrophage inflammatory protein 1 α - MIP1 α	CCL3
macrophage inflammatory protein 1 β - MIP 1 β	CCL4
Regulated and normal T cell expressed and secreted – RANTES	CCL5

Jejich signalizace probíhá přes aktivaci příslušných receptorů, které jsou asociovány s G-proteinem (heterotrimerická molekula z 3 podjednotek α , β a γ). (Po aktivaci receptoru dojde k polarizaci cílové buňky a iniciaci její migrace dle chemokinového gradientu (gradient určuje směr chemotaxe – obr. 5.14). Dle charakteru stimulu a také v závislosti na typu tkáně anebo orgánu, ve kterém se zdroj nachází (infekční fokus), se typ produkovaných CK může lišit. Pro migraci NG u ARDS je dominujícím IL-8 (CXCL8). Je produkován hlavně alveolárními makrofágy (detekce vyšších hladin v bronchoalveolární tekutině u pacientů s ARDS). NG pro něj na svém povrchu exprimují specifické receptory (CXCR1 a CXCR2). Při sepsi bývá downregulován CXCR1 zatímco CXCR2 je upregulován. Hladina IL-8 v BAL pozitivně koreluje s influxem NG (Miller). Dalšími důležitými CK pro recruitment NG jsou CXCL1 (keratinocyte derived chemokine – KC) a CXCL2 (macrophage inflammatory protein 2 – MIP 2). Zajímavým faktem je, že na erytrocytech se nachází antigenní receptor DARC (duffy antigen receptor), který vycytává KC i MIP-2 a tím zabraňuje excesivní infiltraci plic NG. DARC je blokován CXCL5 (ENA-78), který tím dokáže zvýšit hladiny uvedených dvou CK. Při ovlivnění pohybu krevních monocytů hraje roli vyšší koncentrace makrofágový inflamatorní faktor 1 (MIP-1, CCL3 a CCL4), což vede k jejich extravazaci a přeměnu na tkáňové makrofágy.

Transmigrace

Proces průchodu NG skrz bariéru tvořenou z endoteliálních buněk a subendoteliálních struktur je facilitován jejich zvýšenou propustností. Migrace NG probíhá paracelulárně (interendoteliální junkce v místě řadové a trojbuněčného kontaktu) a transcelulárně. Již samotné přichycení NG k endotelu facilituje remodelaci (rozvolnění (těsných spoj) úticht junctions) mezi endoteliálními buňkami. Celý proces je dále modulován integrinovým receptorovým systémem.

Funkce granul, jejich obsah, degranulace

NG obsahují několik typu granulí a vezikul, které se dle typu v nich obsažených látek a jejich funkce dělí na **primární** (azurofilní), **sekundární** (specifická), **terciární** (gelatinázová) a **sekreční** vezikuly (**tab. 5.4**). Jejich vývoj a diferenciaci probíhá v průběhu maturace NG (myelopoézy). Různé typy granulí mají rozdílnou pohotovost k degranulaci: primární a sekundární granula bývají uvolněna po vstupu NG do tkáně, terciární granula jsou využita při transendoteliální migraci a sekreční vezikuly mobilizují při primárním kontaktu s endotelem (obsahují velké množství selektinů a integrinů).

Neutrofilní granulocyty Typ a obsah granul			
Primární (azurofilní) asi 30 % všech granul	Sekundární (specifická)	Terciární (gelatinázová)	Sekreční vezikuly

myeloperoxid áza, defenziny, serinové proteázy, neutrofilní elastáza, katepsin G, azurocidin, fosfolipáza A2, baktericidní propustnost zvýšující protein (BPI), lysozym, proteínáza 3, proteoglykany , sialidáza, β - glukuronidáza ,...	alkalická fosfatáza, lysozym, NADPH oxidáza, matrixmetalopro teináza 8 (kolagenáza 2), laktoferin, katelicidin, neutrophil gelatinase- associated lipocalin (NGAL), cystatin C, α -1- antitrypsin, haptoglobin, prethaxin 3, orosomukoid, heparanáza, TNF-R, urokinase plasminogen activator (uPA)...	katepsin, gelatináza, matrixmetalopr oteínáza 2 a 9 (gelatináza A a B), lysozym, leukolyzin, TNF-R, β -2- mikoglobulin, argináza...	azurocidin (heparin- binding protein), formyl peptide receptor (FPR), CD11b/CD1 8, CD, 10, CD 13, CD14, CD 16, chemokiny, MyD88, MD-2, triggering receptor expressed on myeloid cells 1 (TREM-1), TNF-R, INF-R...
--	---	---	--

Vztah serinové elastázy (**neutrofilní elastáza** – NE) a jiných proteináz (cathepsin G) z primárních granul NG k plicnímu poškození při ARDS je nesporný (hladina elastázy je vysoká v BALF i plazmě pacientů s ARDS a její množství koreluje se stupněm plicního poškození, inhibice elastázy v experimentálním modelu vedla ze zmírnění poškození apod.). NE má potenciál degradovat elastin, kolagen a proteoglykany. Zvyšuje permeabilitu AKM. Pravděpodobným mechanismem je proteolýza VE a E-adherinů (transmembránové proteiny, které zajišťují vzájemný kontakt endoteliálních respektive epiteliálních buněk) a narušení aktinového skeletu epitelu nebo poškození bazální membrány. Dále degraduje proteiny A a D endogenního surfaktantu (**Grommes, 2011**). NE spolu s dalšími proteázami mohou pravděpodobně i vést k určité formě signalizace (stimulace plicního epitelu k produkci růstových faktorů) a dále aktivací protease activated receptor 1 (PAR-1) k epiteliální apoptóze. Neutrofilní serinové proteázy mají i významnou imunomodulační funkci (proteázová modifikace cytokinů, chemokinů, růstových faktorů apod.). Za fyziologických okolností existuje řada proteinázových inhibitorů (např. alfa1-proteinázový inhibitor, AT III, alfa2-antiplasmin, alfa-2 makroglobulin apod.), které mají potenciál redukovat negativní vliv proteáz. Při kontaktu NG s povrchy (membrány (se ale vytváří mikroprostor, kde je zvýšená aktivita proteáz a nízká aktivita inhibitorů proteáz, i přesto, že může být celková hladina inhibitorů proteináz normální. Další mechanismem vedoucím k redukované aktivitě epřirozených inhibitorů proteináz je vliv uvolněné MMP (matrixmetaloproteinázy) a exprese katepsinu G (vysoce aktivní a na přirozené inhibitory rezistentních proteináz) na povrchu aktivovaných neutrofilů.

Matrixmetaloproteinázy (MMP) jsou zinek dependentní endopeptidázy, které za fyziologických okolností mají vliv na proliferaci, buněčnou motilitu, hojení ran a angiogenezi apod. Do souvislosti s plicním poškozením jsou dávány především MMP 2 a 9 (gelatináza A a B) terciárních granul a MMP 8 (kolagenáza 2) se sekundárních granul. Efekt MMP spočívá především v modulaci hladin cytokinů a chemokinů, a mohou mít jak negativní, tak i pozitivní efekt na plicní parenchym. Obdobně jako u neutrofilní elastázy bylo u MMP 9 prokázáno zvýšení hladiny v BALF a séru pacientů s ARDS, hladina přímo úměrně korelovala s mírou poškození a jejich inhibice vedla k redukcii plicního poškození. Naopak MMP 8 inaktivací macrophage inflammatory protein 1a (MIP-1a), vede k redukcii plicní poškození (**Grommes**).

Neutrofilny derivované **kationické polypeptidy** (neutrophil-derived cationic polypeptides – NDCP) mají zejména antimikrobiální aktivitu. Patří k nim laktoferin, železo vázající polypeptid uskladněný v sekundárních granulích, který, kromě své antibakteriálního, antivirotického a antifungálního efektu má i imunomodulační aktivitu. Funguje jako chemoatraktant pro monocyty a stimuluje produkci MIP-1a a MIP-2. Dalším polypeptidem je LL-37, který má proinflatorní efekt aktivací monocytů, neutrofilů a T lymphocytů. Dále má cytotoxický and proapoptotický efekt na endoteliální a epiteliální buňky. LL-37 zároveň inhibuje apoptózu NG a přispívá tím k jejich zvýšené akumulaci v místě žánětu. Dalšími z rodiny kationických polypeptidů jsou tzv. defenziny. Jde o malé na arginin bohaté peptidy, které lze rozdělit na dvě podskupiny (α -defensins and β -defensins). Humánní- α defensins 1) 4–HNPs 1 (4–jsou přednostně produkovány NG a jsou uskladněny v primárních (azurofilních) granulích. HNP aktivují makrofágy k produkci a uvolnění TNF, α interferonu- γ a α -defenziny také indukují IL-8 (hlavní chemokin

pro NG). Azurocidin (CAP37, heparin-binding protein), který je uskladněn v sekrečních a primárních granulích je uvolněn při adhezi a extravazaci NG, potencuje adhezi monocytů a změny permeability endoteliální vrstvy (**Grommes**).

Granula NG obsahují i reaktivní kyslíkové a dusíkové radikály (viz níže, odd. 5.5.5.1).

5.5.4.2 ALVEOLÁRNÍ MAKROFÁGY

Význam alveolárních makrofágů (AM) v patogenezi ARDS je nesporný. Po stimulaci se AM stávají významnými producenty širokého spektra cytokinů (TNF- α), chemokinů a cytotoxických molekul (ROS a RNS), které se podílejí svým působením na rozvoji ARDS. Dále se podílí na změně hemostatické rovnováhy ve prokoagulační a antifibrinolytické aktivity. Detailnější popis role AM je realizován průběžně v textu dalších oddílů **5.5.5.1. Reaktivní formy kyslíku, 5.5.5.2. NO a reaktivní formy dusíku, 5.5.6. Hemostáza a patogeneze plicní poškození, 5.5.6.2. Alveolární epitel a v dalších**).

5.5.4.3 REZIDENTNÍ LYMFOCYTY

SIRS významnějšího rozsahu (polytraumata, sepse, velké chirurgické výkony) je zpravidla spojeno s poklesem hladiny CD4+ T lymfocytů a B lymfocytů v krevním kompartmentu a ve tkáních. Tím může dojít k potenciaci zánětu na úrovni plicního parenchymu, protože CD4+ T lymfocyty (Th 2 subset) je zdrojem protizánětlivě působícího cytokinu IL-10 (**Holub**).

5.5.5 Humorální složky zánětu

5.5.5.1 REAKTIVNÍ FORMY KYSLÍKU

Mezi reaktivní formy kyslíku patří jednak volné radikály, ale i neradikálové molekuly, které se vznikem radikálů úzce souvisí. Volné radikály jsou molekuly schopné samostatné existence, které obsahují alespoň jeden nepárový elektron ve svém atomovém orbitalu (orbital může obsahovat maximálně dva elektrony s opačným spinem). Nejvýznamnějším zdrojem volných radikálů je kyslík (O₂). Reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species – ROS) zahrnují jak kyslíkové radikály, tak neradikálové kyslíkové sloučeniny. Mohou vznikat neenzymatickou cestou (např. účinkem ionizujícího záření) a enzymatickou cestou (např. při fagocytóze (reakci na níž se podílí NADPH oxidáza), v rámci dýchacího řetězce, v komplexu P450 endoplazmatického retikula a některých dalších enzymatických systémů – xantinoxidáza, cyklooxygenáza, lipooxygenáza,...). Přidruženými sloučeninami jsou pak kromě reaktivních forem dusíkových sloučenin (reactive nitrogen species – RNS, viz níže) i další látky jako kyselina chlorná (HOCl), chloramin (NH₂Cl) a jeho deriváty (R-NHCl, R-R-NCl). HOCl vzniká reakcí katalyzovanou fagocytární myeloperoxidázou.

Vztah ROS a plicního poškození

Z pohledu plicního poškození jsou nejvýznamnějším producentem ROS fagocytující buňky v plicním parenchymu (neutrofilní granulocyty a makrofágy), ale také buňky plicního endotelu, epitelu a buňky hladké svaloviny. Geneze ROS je realizována reakcí závislou na přítomnosti enzymatického komplexu NADPH (viz níže).

V rámci dýchacího řetězce na vnitřní mitochondriální membráně proudí elektrony po spádu redoxního potenciálu řetězcem proteinově-enzymatických komplexů (NADH, FADH₂, cytochromy). Zároveň s pohybem elektronů vzniká protonový (H⁺) gradient a energie vznikající a uvolňující se při tomto procesu se řízeně uskládá ve formě makroergních fosfátových vazeb (ATP). Únik elektronů a jejich vazba na O₂ při redukci O₂ na H₂O dává vznik reaktivních forem kyslíkových radikálů (superoxid O₂^{-•}, peroxid vodíku H₂O₂ a hydroxylový radikál [•]OH). Jde až o 1–2 % z celkové spotřeby kyslíku. Produkce ROS cestou dýchacího řetězce se navyšuje při celulární hypoxii a po oxidačním poškození mitochondriálních struktur.

Xantinoxidáza (XO) je enzym, která katalyzuje oxidaci xantinu a generuje kyselinu močovou a superoxid (xantin + H₂O + O₂ → kyselina močová + 2 O₂^{-•} + 2 H⁺). Příbuzným enzymem je xantindehydrogenáza (XD), který konvertuje xantin na kyselinu močovou bez geneze ROS. V podmínkách tkáňové ischemie se XD konvertuje změnou její vnitřní na XO. Vzhledem k tomu, že játra a střevo obsahuje velké množství XD, byl tento fakt některými autory dán do souvislosti se vznikem plicního poškození, které následuje po hepatosplanchnické ischemii (ischemicko-reperfúzní poškození). V této situaci se velké množství XD a XO uvolňuje do oběhu a vycytává se v plicních kapilárách (XO má schopnost silně se vázat na endoteliální buňky) (**Yokohama, Tan, Houston**). Vysoká aktivita XO byla nalezena i v buňkách plicního epitelu (**Panus**).

Superoxidový radikál je výchozím pro syntézu dalších forem ROS a jeho reaktivita je o něco nižší než u hydroxylového radikálu, omezeně pochází biologickými membránami a reakcí s NO dává vzniku RNS (peroxinitrit – ONOO⁻). Peroxid vodíku vzniká ze superoxidu v reakci katalyzované superoxidodismutázou (SOD) nebo přímo monoaminoxidázou a xantinoxidázou. H₂O₂ není radikál, volně prochází membránami a při jeho eliminaci může vzniknout vysoce reaktivní hydroxylový radikál [•]OH (viz níže).

Kontrolovaná geneze kyslíkových radikálů patří k základním mechanismům vrozeného imunitního systému, jsou součástí enzymatického systému, mají signální funkci a podílí se na některých fyziologických buněčných procesech (jedním z nich je například oplodnění vajíčka spermii, kdy k průniku je třeba narušení bariéry pomocí superoxidového radikálu). Za patologické situace, kdy se vymknou antioxidační kontrole, se stávají škodlivými a mohou vést k zásadním patologickým změnám na subcelulární i celulární úrovni:

lipoperoxidace nenasycených mastných kyselin v buněčných membránách
oxidace SH skupin proteinů a hydroxylace a cross-linking proteinů/enzymů, např. významné enzymy pro intermediární metabolismus

hydroxylace DNA bazí

zvýšení permeability endotelu a epitelu disrupcí aktinového filamentózního cytoskeletu

narušení transportu Na⁺ plicních epitelálních buněk směrem apiko-bazolaterálním

narušení tvorby a funkce endogenního surfaktantu

aktivace celé řady signálních proteinů a procesů s prozánětlivou, mitogenní, apoptotickou a jinou aktivitou: např. navýšení intracelulární koncentrace Ca²⁺, mitogen-aktivovaný protein kinázy (MAPK), Rho-guanosin trifosfatáza, myosin light chain kináza C (MLCK) apod.

[U pacientů s ARDS lze nalézt vyšší hladiny oxidantů v plazmě i v plicním parenchymu a tato hladina pozitivně koreluje s tíží plicního poškození. Reaktivní oxidační sloučeniny, především původem z neutrofilních granulocytů jsou považovány za jeden ze základních faktorů vedoucích k plicnímu poškození u ARDS.

Kromě dobře známe antimikrobiální aktivity (viz níže) má ROS roli i v intracelulární signalizaci (tzv. redox signaling). Malé množství ROS je v průběhu své geneze uvolňováno do cytosolu, kde narušuje redoxní (oxidoredukční) potenciál a oxidací proteinů a lipidů ovlivňuje činnosti některých buněčných struktur a procesů (např. enzymů – proteinkinázy a fosfatázy, facilitace buněčné proliferace nebo naopak senescence). Tato redoxní signalizace a narušení intracelulární redoxní rovnováhy může vést například k aktivaci NF-κB a dalšího významného transkripčního faktoru – aktivátoru proteinu 1 (AP-1), a tím k potenciaci inflamatorních změn.

Úloha ROS v průběhu fagocytózy

V rámci procesu pohlcení patogenu je významně navýšena tvorba ROS (i RNS). Enzymatický komplex NADPH oxidázy je za normálních podmínek v dormantním stavu a jeho jednotlivé komponenty se vyskytují v cytoplazmě a vázané na membrány. Po stimulaci různými bioaktivními látkami (cytokiny – TNF-α, chemokiny – IL 8, LPS, leukotrien B₄, PAF apod.) je NADPH rychle zformován na membráně vezikul a významně se navýší produkci radikálů, tzv. oxidativní vzplanutí (oxidative burst). Oxidativní vzplanutí zahrnuje několik biochemických pochodů (obr. 5.15):

aktivace NADPH oxidázy vede ke zvýšené difuzi O₂ do NG a ke zvýšené produkci singletového kyslíku – O₂^{•-}
dva singletové kyslíky reakcí se dvěma protony dávají vznik peroxidu vodíku H₂O₂ (katalýza SOD)
reakce H₂O₂ s dalším O₂^{•-} vytvoří hydroxylový radikál OH[•] (Fentonova reakce)

Vezikuly obsahující velké množství reaktivních sloučenin pak fúzí s fagozómami (jsou vyplaveny ROS a plní svou destruktivní roli oxidačním poškozením funkce a struktur pohlcené částice), nebo splynou s vnější membránou buňky a ROS jsou vyplaveny nevenek.

Hydroxylový ion je zodpovědný za většinu toxických účinků ROS. Vede k oxidaci různých buněčných molekulárních struktur a tím k poškození jejich fyziologických funkcí (např. membránové transportní proteiny, DNA, poškození dýchacího řetězce apod.). V granulích NG se nachází zároveň výše uvedená myeloperoxidáza, která katalyzuje tvorbu dalších radikálových i neradikálových sloučenin OH[•] a HOCl.

ROS také dokáže narušit intercelulární spojení (tight junctions) endotelu. *In vitro*, ROS indukuje apoptózu a nekrózu pneumocytů II. typu. V průběhu protražované expozice kyslíku ROS modulují funkci a prodlužují přežívání NG (kaspáza 8 dependentní inhibice apoptózy NG), a tím proloužují inflamatorní reakci.

Možnosti ovlivnění negativního efektu ROS

Redukce negativního efektu ROS a ochrana buněčných struktur pro již vytvořeným ROS probíhá jednak jejich vzájemnou eliminací (vzájemným kontaktem), ale především pomocí antioxidantních systémů, které lze rozdělit dle jejich povahy na:

enzymatické: Svou roli zde hraje superoxidismutáza (SOD), která se vyskytuje ve 3 podtypech v závislosti na vazbě s určitým kovem: 1. SOD/Cu je konstitutivní enzym vyskytující se v cytoplazmě a mitochondriích mezi vnější a vnitřní membránou, 2. SOD/Mn je indukibilní enzym, který se vyskytuje intramitochondriálně a indukce se děje na podkladě efektu oxidativního stresu a proinflamatorních cytokinů, 3. SOD/Fe je prokaryotická. Mezi další enzymatické systémy patří: glutathionperoxidáza a kataláza, která rozkládá H₂O₂ na H₂O a O₂

neenzymatické, kam patří vysokomolekulární látky jako transferin, ceruloplazmin, albumin a nízkomolekulární látky jako glutathion, vitamíny (C – askorbát, A – karotenoidy, E – tokoferoly), koenzym Q, flavonoidy a dále některé prvky (Sn, Zn, Cu, Fe).

Další formou redukce negativního efektu ROS (ale i RNS – viz níže) mechanismy vedoucí k opravě poškozených buněk (enzymatické systémy opravující DNS, proteazomy apod.).

5.5.5.2 NO A REAKTIVNÍ FORMY DUSÍKU

Oxid dusnatý (NO) má v organismu významné funkční postavení jako bioaktivní molekula se signální, funkční a, za určitých podmínek, i cytotoxickou aktivitou. Je dvouatomovou molekulou s nepárovým elektronem, tzn. má radikálovou podobu, a někdy se také označuje jako [•]NO. Biologicky odpovídá tzv. endoteliálnímu relaxačnímu faktoru (endothelium-derived relaxing factor – EDRF). NO vzniká komplexní reakcí za přítomnosti molekulárního O₂, kdy se mění L-arginin na L-citrulin a NO. Reakce je

katalyzovaná NO syntetázou (NOS), která potřebuje ke své funkci řadu dalších kofaktorů (NADP), tetrahydrobiopterin, flavinmononukleotid (FMN) a flavinadenin nukleotid (FAD). Aktivita konstitutivních forem NOS je významně regulovaná intracelulární hladinou Ca^{2+} zatímco aktivita iNOS bývá popisována jako Ca^{2+} insenzitivní pro její pevnou kovalentní vazbu s calmodulinem (protein, který vlivem Ca^{2+} váže na některých intracelulární proteiny a tím mění jejich funkci).

NOS se v organismu vyskytuje ve třech formách, z nichž dvě jsou konstitutivní (eNOS – endoteliální, nNOS – neuronální) a jedna je indukibilní (iNOS – fagocytární).

Vytvořený NO přes svůj membránový receptor vede k intracelulární tvorbě cGMP a následnou aktivaci proteinkinázy G způsobuje relaxaci hladkého svalstva. Mezi další role NO patří: funkce sekundárního posla v CNS, regulace uvolňování a absorpce některých neurotransmiterů (dopamin) a redukce agregace a adheze trombocytů. Je transportován ve vazbě na glutathion ve formě nitrosothiolu a je inaktivován vazbou na atom železa v hemu hemoglobinu.

Reaktivní formy dusíku – reactive nitrogen species (RNS)

Reakcí se superoxidovým radikálem dává NO vzniknout peroxinitritu (ONOO⁻), který patří mezi nevýznamnější reaktivní dusíkové sloučeniny. Další významnou RNS v biologických systémech je protonovaná forma peroxinitritu – peroxynitridová (peroxidusitá) kyselina (ONOOH). Peroxidusitá kyselina je nestálá a rozkládá se na NO₂ a hydroxylový radikál ([•]OH). K dalším významnějším odvozeným sloučeninám lze zařadit karboxylovanou formu peroxinitritu (nitrozo-peroxykarboxylát ONOOCO₂⁻) a již zmíněný oxid dusičitý (NO₂).

Negativní efekt RNS je obdobný jako u ROS (poškození intracelulárních a extracelulárních proteinů/enzymů, DNA, lipoperoxidace, hyperpermeabilita plicního epitelu a endotelu, porucha tvorby a funkce endogenního surfaktantu apod.). Geneze ROS a RNS spolu významně souvisí.

5.5.5.3 KOMPLEMENT U PLICNÍHO POŠKOZENÍ

Komplementová kaskáda je důležitou humorální složkou vrozeného imunitního systému. Skládá se z několika desítek sérových a membránových glykoproteinů. K dalším humorálním složkám vrozené imunity patří některé další plazmatické proteiny (především globulinové povahy) a interferony (I. typu – (INF α, β, ω, ε, κ), II. typu (INF γ) a III. typu (INF λ), ale jejich detailnější popis přesahuje záměr této kapitoly.

Komplement je zaměřen především na kontrolu replikace a zároveň na eliminaci invadujících patogenů. Plazmatické hladiny markerů aktivace komplementu se zvyšují časně po rozvoji sepse, traumatu a termickém poranění, a nepřímo úměrně korelují s klinickým výsledkem pacientů. Dysregulovaná aktivace komplementu narušuje funkci řady buněčných složek účastnících se zánětlivé odpovědi (endotel, epitel, neutrofilní granulocyty – NG) a tím přispívá k rozvoji MODS. Význam některých složek komplementu (např. anafylatoxinu C5a) byl potvrzen pozitivním efektem jejich blokády na rozvoj orgánové dysfunkce a zlepšení klinických výsledků pacientů.

Cesty aktivace komplementu (obr. 5.16)

Jsou popisované 3 hlavní cesty aktivace komplementové kaskády:

1. klasická
2. alternativní
3. lektinová

Všechny popisované způsoby (cesty) aktivace komplementu v podstatě vedou postupnou aktivací komplementových složek (kaskáda serinových proteáz) nejprve k štěpení složky C1 a poté po dalších krocích k nejvýznamnějším místům kaskády: k tvorbě C3 konvertázy a poté k tvorbě C5 konvertázy. Některé takto vznikající meziprodukty mají významné biologické funkce: C3a a C5a jsou potenciální anafylatoxiny (způsobují uvolnění histaminu z bazofilů a mastocytů, zvyšují permeabilitu a mají vazodilatační efekt) a hrají významnou roli i v chemotaxi fagocytů. C3b je významným opsoninem. C5b formuje komplementový útočný/lytický komplex (membrane attack complex – MAC) složený ze složek C5b, C6, C7, C8 a C9.

Klasická cesta začíná na povrchu buněk (např. bakteriálních), na který jsou navázány protilátky, může být zahájena i C-reaktivním proteinem (CRP) či sérovým amyloidem P také fungující jako opsoniny navázané na patogeny. **Alternativní cesta** je silně nespecifickou částí imunitní reakce, při které se složka C3 pravděpodobně samovolně štěpí na fragmenty C3a a C3b. Poté po několika mezikrocích vzniká alternativní C3-konvertáza a poté alternativní C5-konvertáza. **Lektinová cesta** je obdobou klasické cesty aktivace komplementu, ale aktivátorem není protilátka, ale sérový lektin (tzv. mannose binding lectin – MBL). MBL se přímo váže na povrchové zbytky sacharidů na povrchu mikroorganismů. Díky jeho strukturální podobnosti se složkou C1 pak může dojít k aktivaci kaskády. MBL může plnit pozitivní protinfekční roli, ale na druhou stranu byla prokázána i jeho negativní role v rozvoji MODS/MOF („komplement jako double-edged sword“) (**Rittirsch**).

Navíc bylo zjištěno, že trombin funguje, mimo jiné, i jako C5 konvertáza, která ke své funkci nepotřebuje přítomnost složek C3 nebo C3b (**Huber Lang 2006**) a také jiné složky hemostázy (FXa, FXIIa, plasmin a kallikrein), dokáží štěpit složky komplementu. Dalším faktem je, že proteázy z NG a makrofágů také dokáží štěpit C5 na C5a (**Hubert Lang 2002**).

V průběhu SIRS/sepse jsou aktivovány všechny výše pospané 3 cesty aktivace komplementové kaskády.

Role komplementu v plicním poškození

Hlavním zdrojem složek komplementu jsou játra. Je ale pravděpodobné, že všechny zásadní složky mohou být vytvářeny i v plicní parenchymu pneumocyty II. typu, alveolárními makrofágy a fibroblasty (**Hetland, Strunk**). Aktivita komplementu je v normální plicí výrazně nižší než v plazmě, což je dáno inhibiční schopností endogenního surfaktantu, konkrétně surfaktantového proteinu A (SP-A) a tzv. C1 inhibitoru. Pacienti s ARDS vykazují ovšem výraznou komplementovou aktivaci, jejíž míra koreluje s tíží plicního poškození (**Solomkin**) a je zapříčiněna snížením aktivity uvedených komplementových inhibitorů SP-A a C1-inhibitoru. Z hlediska patogeneze ARDS se za nejvýznamnější složky považuje C5a a MAC (C5b-9) a také C3a a C4a. C3a a C5a mají kromě svého proinflatorního efektu i přímý negativní vliv na parenchymatózní buňky různých orgánů (včetně plic).

V rozvoji plicního poškození komplementem hraje svůj význam hraje i jeho vztah k hemostáze. Lokální redukce hladiny antitrombinu (AT) se podílí na dyregulaci efektu komplementu, protože je redukována antiproteázová aktivita AT vůči trombinu, který dokáže aktivovat komplement (viz výše). Interakce komplementu s koagulačním systémem může vést až k rozvoji DIC.

Produkty komplementové kaskády vedou také ke stimulaci endoteliálních buněk, vedoucí ke zvýšené expresi adhezivních molekul a zvýšené permeabilitě. Anafylatoxin C5a pak svým chemotaktickým efektem atrahuje aktivované NG do intersticia a alveolárního prostoru. Lze tedy říci, že systémová inflamace (SIRS) vede v plicích k lokální dysbalanci komplementové a koagulační rovnováhy vedoucí ve svém výsledku k prohloubení proinflatorní a prokoagulační aktivity, což je v souladu z obecnými patofyziologickými aspekty ARDS.

Možnosti ovlivnění negativního efektu komplementu

Mezi možné strategie vedoucí k inhibici komplementu patří:

aplikace endogenních inhibitorů (C1 inhibitoru, popř. podání exogenního surfaktantu, který obsahuje adekvátní zastoupení surfaktantových proteinů

antagonisté nebo protilátky proti složkám C3 a C5

neutralizace jejich aktivních fragmentů (C3a a C5a)

redukce interakce C5a, C3a s jejich receptory cestou aplikace jejich receptorových antagonistů

upregulace membránových komplement-regulačních proteinů

Je třeba si ale uvědomit, že, podobně jako u jiných snah o iatrogení imunomodulaci, by neadekvátní blokáda efektu komplementu pravděpodobně vedla k zásadnímu narušení schopnosti vrozené imunity odstraňovat invadující patogeny a významně by tím zvýšilo riziko infekčních komplikací. Cílem případné antikomplementové terapie by tedy měla být spíše jen redukce negativního dopadu dysregulované reaktivity složek komplementu a snaha opětovně zajištění komplementové homeostázy (**Rittirsch**).

5.5.6 Hemostáza a patogeneze plicního poškození

Hemostáza je komplexní soubor procesů primárně určených k zástavě krvácení. Za fyziologických okolností se vyznačuje dynamickou rovnováhou mezi pro- a antikoagulačními složkami. Hemostatický systém funguje ve vzájemném vztahu s různými složkami imunitního systému (crosstalk). V průběhu SIRS/sepse dochází ke komplexnímu ovlivnění průběhu složek hemostázy vedoucí převážně k její aktivaci. Na druhou stranu, aktivovaná hemostáza ovlivňuje průběh inflamace.

Lze popsat orientačně dvě lokalizace, kde při ARDS dochází k nejvýznamnějším změnám v hemostatické rovnováze: plicní mikrovaskulární systém a bronchoalveolární prostory (**Glas**). Z hlediska problematiky patogeneze plicního poškození patří mezi nejvýznamnější složky hemostázy: porucha koagulační rovnováhy a problematika narušení fibrinolýzy.

Koagulační kaskáda

Aktivace vnější cesty koagulace (**obr. 5.17**) je pravděpodobně základním mechanismem prokoagulačního stavu, který je zodpovědný za tvorbu alveolárních a intravazálních fibrinových depozitů u pacientů s ARDS. Tato vnější cesta je iniciována přítomností **tkáňového faktoru** (tissue factor – TF). TF v kooperaci s faktorem VIIa konvertuje faktor X na Xa, což vede k následné tvorbě trombinu. Trombin štěpí fibrinogen a vzniká tak fibrin.

Novější model aktivace koagulace je založen na funkční přítomnosti TF a buněčných membrán (především trombocytů). Principem je geneze malé dávky trombinu v místě poškození endotelu a kontaktu s TF) fáze I, iniciace). Tento trombin vede ke vzniku protrombogenního povrchu přítomných a přicestovalých trombocytů (fáze II, amplifikace) a na nich pak, za přítomnosti dalších kofaktorů, dojde k výrazné produkci trombinu (fáze III, propagace).

U pacientů s ARDS je zvýšení exprese TF jak na alveolárních makrofázích, tak i na alveolárním epitelu, endotelu a subepiteliálních/subendoteliálních strukturách (v případě destrukce epitelu/endotelu). Přirozeným inhibítoem této cesty aktivace koagulace je inhibitor cesty tkáňového faktoru (tissue factor pathway inhibitor – TFPI), který se spolu s Xa váže na komplex TF/VIIa. Zvýšená aktivita TF byla prokázána jak u pacientů s ARDS, tak i u pacientů v riziku rozvoje ARDS (**Idell, Fuchs-Buder**). Vyšší hladina TFPI v BALF byla prokázána u rizikových pacientů (7×) a u pacientů s rozvinutým ARDS (až 20×), oproti hladinám u kontrol (**Sabharwal**)

Protein C (PC) a **trombomodulin** (TM) jsou endogenní látky významně modulující koagulaci a fibrinolýzu. PC je syntetizován v játrech a v plazmě se vyskytuje převážně v neaktivní podobě. K jeho aktivaci dochází při kontaktu s komplexem

TM-trombin navázaným na povrchu buněčné membrány. Aktivaci nadále mnohonásobně zvyšuje **endoteliální receptor pro protein C** (endothelial protein C receptor – EPCR), který se váže na komplex TM-trombin (viz obr. 5.22). **Aktivovaný protein C** (aPC), v kombinaci se svým kofaktorem proteinem S, štěpí fVIII a fV a tím zabraňuje tvorbě trombinu. APC má dále antiinflatorní (inhibice produkce zánětlivých mediátorů, inhibice adheze leukocytů k povrchu endotelií a jejich akumulace ve tkáních) a antiapoptotický efekt (inhibice p53 mediované apoptózy) (**Ware LB**). APC rovněž inhibuje i inhibitor aktivátoru plazminogenu (PAI-1) a tím zvyšuje fibrinolýzu. Proces aktivace proteinu C a jeho hlavní hemostatické funkce jsou znázorněny na **obr. 5.18**.

Obdobná situace jako na povrchu endotelií se děje i na povrchu alveolárního epitelu (na pneumocytech I. i II. typu). Pacienti se sepsí (a vyšší prevalencí ARDS) mají redukovanou hladinu PC v séru, redukována je i jeho tvorba. Hladina PC nepřímou koreluje s mortalitou těchto pacientů. Zároveň byly nalezeny i vyšší hladiny TM a soubilní formy EPCR (sEPCR). Negativním efektem proximálních cytokinů (TNF- α , IL-1 β) je redukováno také množství trombomodulinu (pozn. solubilní forma TM si do jisté míry zachovává svou kofaktorovou aktivitu) (**Ohlin**). Dalším důležitým endogenním inhibitorem koagulace je antitrombin (AT), který redukuje aktivitu kaskády ovlivněním několika proteinů (inhibice trombinu, Xa a IXa). Nízká aktivita AT je dána, podobně jako u PC, kvůli jeho zvýšené konzumaci, degradaci a snížené tvorbě.

Koagulační kaskáda je významně provázána se zánětlivou odpovědí, včetně komplementové kaskády. Inflamace ovlivňuje aktivitu koagulačních procesů např. vlivem produkce některých cytokinů (IL-6, TNF- α). Zpětné ovlivnění inflamace koagulačními faktory se děje například vazbou některých meziproductů koagulace na protease activated receptors (PARs). Trombin působí přes hlavně PAR-1 (včetně PAR-3 a PAR-4) a tím stimuluje expresi monocytárního chemotaktického proteinu (monocyte chemotactic protein-1 – MCP-1), IL-6, IL-8 a faktor inhibující migraci makrofágů (macrophage migration inhibitory factor – MMIF) a zvyšuje adhezi leukocytů. Komplex TF/VIIa signalizuje přes PAR-2, což vede k zvýšení produkce chemokinů a vaskulárního-endoteliálního growth faktoru (VEGF) se změnou vaskulární permeability (**Takahashi**). TF a fVIIa *in vitro* vede ke stimulaci genyze ROS v makrofázích (**Cunningham**). Vazba fibrinu na monocyty aktivuje transkripci NF- κ B a aktivátoru proteinu-1, což vede ke zvýšení produkce řady cytokinů (**Sitrin**). Fibrin dále inaktivuje endogenní surfaktant a jeho vazba na fibroblasty zvyšuje jejich aktivitu a může vést až k plicní fibróze (Idell, 1989).

Koagulační a komplementový systém jsou založeny na principu série proteolytických reakcí na serinové bázi. Ontogenetický vývoj obou procesů byl také paralelní, protože pokud bylo v místě tkáňového defektu nutno redukovat krvácení, stejné místo bylo zároveň i potenciální branou vstupu infekčního agens. Ve vitálním zájmu organismu tedy je, aby obě dvě kaskády probíhaly pouze lokálně v rámci přesně regulované kooperace s dalšími inflamatorními (buněčné i humorální složky vrozené a adaptivní imunity) a neinflamatorními složkami (epitel, endotel, buňky hladkého svalu, fibroblasty apod). Tak se zvyšuje šance na vyřešení patologického situace za podmínek zachované funkce orgánu nebo celého systému. Cílem je tedy snaha o kompartmentizaci zánětu, tzn. ohraničení v místě poškození a zabránění rozvoje systémovému dopadu zánětlivého stavu (vzniku SIRS). Za patologického stavu (např. trauma, seps, termické poškození apod.), kdy dochází k dekompartmentizaci a dysregulaci inflamatorní a koagulační rovnováhy, může dojít k povšechné aktivaci koagulace s následnou konzumací koagulačních faktorů (DIC), dysregulaci prozánětlivého stavu a prohloubení orgánové dysfunkce. Také koagulace a komplement se vzájemně funkčně ovlivňují. V předchozí kapitole byla popsána cesta aktivace komplementu trombinem a jinými složkami hemostázy. Proinflamatorní reakce a komplement zase zpětně ovlivňují koagulaci například: modifikací povrchu buněčných membrán pro iniciaci cesty závislé na tkáňovém faktoru (tissue factor – TF), upregulací exprese TF (C5a zvyšuje expresi TF na leukocytech) a aktivací destiček. Endogenní inhibitor koagulace protein C reguluje koagulaci nejen degradací faktoru Va and VIIIa, ale má také antiinflamatorní efekt (**Rittirsh**).

Fibrinolýza

Depozice fibrinu v alveolárních prostorech, plicním intersticiu a cévním řečišti je jedním ze zásadních patogenetických rysů ARDS. Stupeň a délka trvání depozice je určena mírou poruchy rovnováhy mezi genézí fibrinu a fibrinolytickým systémem. Hlavním fibrinolytickým enzymem je plazmin (PA), jehož vznik (konverze z plazminogenu) je pečlivě regulována interakcí mezi aktivátory (a. urokinázový aktivátor plazminogenu – uPA, membránově vázaný protein řídící fibrinolýzu ve tkáních, b. tkáňový aktivátor plazminogenu – tPA – solubilní protein řídící intravaskulární fibrinolýzu) a inhibitory (inhibitor aktivátoru plazminogenu PAI-1) (**obr. 5.19**).

Za fyziologické situace mají nestimulované makrofágy spíše sklon k fibrinolytické aktivitě (za přítomnosti plazminogenu štěpí fibrinová vlákna), ale v případě kdy jsou stimulovány (např. LPS, TNF- α , IL-1 β), zvýší expresi PAI-1 a jejich aktivita se změní na antifibrinolytickou (**Chapman**). Tento mechanismus platí i pro alveolární makrofágy u ARDS. Obdobně dochází k obdobnému zvýšení antifibrinolytické aktivity i na endoteliálních buňkách. Alveolární epitel také dokáže modulovat intraalveolární fibrinolýzu expresí PA a PAI-1. Bylo zjištěno, že pacienti s ARDS mají vyšší hladinu PAI-1 v neředěné edémové tekutině pacientů s ARDS ve srovnání s pacienty s kardiálním selháváním. Tato hladina pozitivně koreluje s jejich mortalitou (**Prabhakaran 2003**). Hladina PAI-1 v plazmě pacientů s ARDS jsou také vyšší, ale jejich hodnoty nekorelují s lung injury score (LIS), plicní vaskulární permeabilitou ani klinickými výsledky. Tento fakt by mohl nasvědčovat pro významnější roli intraalveolární poruchy regulace fibrinolýzy na patogenezi ARDS a také na klinické výsledky pacientů s tímto syndromem.

Jak již bylo zmíněno, porucha alveolární fibrinového obratu vedoucí k depozici fibrinu je jedním z důležitých prvků patogeneze ARDS (včetně patogeneze pneumonie a VILI). Tento mechanismus vede ve svém důsledku k progresi plicního edému, zvýšené alveolární kolapsibilitě, poruše výměny plynů a fibrotizaci -parenchymu.

Na alveolární úrovni ukládání fibrinu zvýrazňuje:

zvýšená geneze trombinu spolu se sníženou hladinou přirozených inhibitorů koagulace (PC, antitrombin) inaktivace TFPI jako přirozeného inhibitoru vnitřní cesty aktivace koagulace

zvýšené uvolňování trombomodulinu (TM) z povrchu epitelu (TM shedding) spojené s redukcí jeho efektu

porucha fibrinolýzy způsobená redukcí lokální aktivity uPA vlivem zvýšeného lokálního efektu PAI-1 a PAI-2 (**Glas**).

V rámci snahy o zlepšení klinických výsledků cestou regulace/redukce prokoagulačního stavu a proinflatorního stavu (převážně u sepse) bylo testováno podání některých antikoagulačních preparátů (TFPI, AT, aPC). Slibné výsledky terapie těmito látkami na experimentálních modelech, ovšem nebyly jednoznačně potvrzeny v humánní medicíně. Výčet těchto klinických prací přesahuje rámec tohoto sdělení.

5.5.7 Alveolokapilární membrána a její složky

5.5.6.1 ENDOTEL PLICNÍHO CÉVNÍHO SYSTÉMU

Cévní endotel je kontinuální vrstva buněk tvořící přirozenou bariéru mezi krví a extravaskulárním prostorem. Buňky endotelu jsou výrazně metabolicky aktivní a mají heterogenní funkční specifikaci v závislosti na orgánové a cévní lokalizaci (velké vs. malé cévy a kapiláry). Plicní vaskulární endotel významně podílí na regulaci plicní a kardiovaskulární funkce.

Za fyziologického stavu je endoteliální vrstva tvořena vrstvou glykokalyxu, endoteliálních buněk, bazální membrána endotelu. Tato vrstva má mnoho funkcí: již zmíněná bariérová funkce pro přestup krevních buněčných elementů, regulace jejich aktivity a migrace, zachování hemostatické rovnováhy, transport krevních plynů, tekutin a živin, produkce bioaktivních látek, modulace vaskulárního tonu a krevní fluidity apod.

Vlivem různých patologických stimulů dochází k fenotypickému shiftu a aktivaci endoteliálních buněk, které exprimují řadu povrchových molekul (adhezivní molekuly), dochází k produkci různých cytokinů a chemokinů, zvyšuje se permeabilita a redukuje se nesmacivost) antikoagulační aktivita) povrchu buněk endotelu.

Schematické znázornění funkce endotelu na fyziologických a patologických podmínkách je na **obr. 5.20**.

Endoteliální permabilita

Regulace permeability plicní endoteliální vrstvy se v rámci plicního poškození je komplexní proces, na kterém se podílí řada spolu více či méně souvisejících mechanismů na celulórní a subcelulórní úrovni:

cytoskelet: v endoteliálních buňkách se vyskytují dva typy cytoskeletálního aparátu:

aktinová filamenta, která tvoří funkční vazbu s myozinovými vlákny, dále jsou v kontaktu s junkčními proteiny a glykokalyxem. V případě stimulace (např. trombinem) dochází k reorganizaci filament do fibril o větším průměru (tzv. stresová vlákna) a je zvýšen kontakt aktinu s myozinem (proces je zvyšován fosforylací lehkých řetězců myozinu fosforylací specifickou kinázou – myosin light chain kinase – MCLK) (**Dudek**). Dochází ke cytoskeletální kontrakci, která odtahuje jednotlivé buňky od sebe, a tím se zvětšují intercelulární mezery a zvyšuje permeabilita

mikrotubuly skládající se z molekul polymerizovaného tubulinu, jde o tyčovitě struktury vybíhající od centra buňky do periferie. Destabilizace mikrotubulárního systému vede také ke zvýšení endoteliální permeability

intracelulární signalizace:

některé bioaktivní látky vedou, přes stimulaci svých receptorů na endoteliálních buňkách, k aktivaci některých intracelulárních procesů úspojených s ovlivněním funkce cytoskeletu a výsledným zvýšením permeability. Jedná se o výše uvedený trombin, dále vaskulární-endoteliální růstový faktor (vascular-endothelial growth factor – VEGF), transforming growth factor- β (TGF- β) a tromboxan A_2 (Tx A_2)

intracelulární koncentrace Ca^{2+} je významným sekundárním messengerem, který vede nejen k aktivaci MCLK a tím ke zvýšení propustnosti endotelu, ale i k expresi povrchových adhezivních molekul v rámci transmigrace leukocytů extravaskulárně. Důležitým faktem je, že molekuly Ca^{2+} se mohou šířit intercelulárními kanály (gap junction) a tak ovlivnit velkou plochu endoteliálních buněk (**Parthasarathi**)

TNF- α ovlivněním tyrosinkinázy Fyn vede k přímému rozvolnění některých intercelulárních spojení (adherens junctions) jejich fosforylací (**Angelini**)

dysfunkce endoteliálního glykokalyxu

apoptóza a shedding (odlupování) endoteliálních buněk

Zánětlivá a hemostatická úloha endotelu

Stěžejní schopností endoteliálních týkající se modulace zánětlivé odpovědi je produkce bioaktivních substancí (např. IL-8), které vedou k aktivaci leukocytů v mikrocirkulaci, změnám jejich deformability (neutrofilní granulocyty – NG) a potencují jejich sekvestraci do plicního intersticiálního prostoru (**Yoshida**). Detailnější popis transmigrace leukocytů přes endoteliální membránu je součástí odd. **5.5.4.1 Neutrofilní granulocyty**

Vazoaktivní role endoteliální vrstvy

Oxid dusnatý (NO) je v endoteliálních buňkách produkován konstitutivním enzymem tzv. endoteliální NO syntetáza (eNOS). NO chemicky odpovídá endoteliálnímu faktoru EDRF a vede, navýšením koncentrace intracelulární hladiny Ca^{2+} k relaxaci hladkých svalů a tím k vazodilataci. NO může mít jak pozitivní efekt, tak i negativní efekt na plicní mikrocirkulaci. Rozhodujícím faktorem pro to, který typ reakce bude převažovat, závisí především na lokální hladině NO, na místě jeho produkce a na současné přítomnosti ROS) **Maniatis**). NO se podílí na modulaci zánětlivé odpovědi svou signalizační funkcí, supresí NF- κ B (redukce produkce cytokinů), snížení hladiny matrixmetaloproteinázy 9 (redukce degradace extracelulární matrix) a podílem na genu reaktivních dusíkových a kyslíkových sloučenin (více viz odd. **5.5.2 NO a reaktivní formy dusíku**). Může mít cytoprotektivní efekt (prodloužení buněčné viability) a také baktericidní efekt. Antagonistou NO je endotelin-1, který za patofyziologických podmínek přebírá roli hlavního vazokonstrikční látky a tím přispívá k výslednému orgánovému poškození.

Na povrchu endoteliálních buněk plicní mikrovaskulatury se také vyskytuje protein **angiotensin konvertující enzym** (ACE), který katalyzuje přeměnu angiotensinu I (AT I) na angiotensin II (AT II). Je pravděpodobné, že aktivita ACE se podílí na patogenezi ARDS, a to především změnami v produkci AT II (navýšení tvorby). Srovnáním mezi ACE genotypy (II, ID, DD) bylo zjištěno, že výraznější zastoupení alely D je spojeno s vyšší mortalitou u pacientů s ARDS (**Orfanos**). Přesný mechanismus efektu ACE v patogenezi ARDS ale není doposud uspokojivě objasněn (**Maniatis**).

Endotel je za fyziologických okolností pokryt vrstvou glykokalyxu. Jde o různě silnou vrstvu skládající se z (**v dodaném souboru chyběl text - prosíme autora o doplnění**), který se podílí na jeho funkci (nesmáčivost povrchu, redukce kontaktu s krevními leukocyty, regulace permeability apod.)

Angiopoetiny (Ang-1 a Ang-2) jsou relativně nové růstové faktory. Ang-1 redukuje vaskulární permeabilitu a inflamaci působením přes Tie2 receptor, dále inhibuje syntézu a uvolňování endotelinu-1. Ang-2 dle aktuálního kontextu funguje jako agonista i jako antagonist stejného receptoru jako pro Ang-1, Vede k modulaci disrupce endoteliální bariéry (**Parikh**) a je jedním z mediátorů hyperoxia-induced lung injury (**Bhandari**). Přestože je jeho hladina zvýšena u těžké sepse a koreluje se sérovou hladinou TNF- α , je pravděpodobné, že plicní mikrovaskulatura se zvýšenou tvorbou na jeho hladině nepodílí.

Na endoteliálních buňkách je exprimován receptor pro protein C (EPCR), který hraje významnou roli v hemostatické rovnováze (viz odd. **5.5.6. Hemostáza a patogeneze plicního poškození**).

Glykokalyx (Reitsma)

Za fyziologického stavu je na lumenální povrch endoteliálních buněk pokryt vrstvou, která se nazývá glykokalyx. Skládá se ze sítě membránově vázaných proteoglykanů, glykoproteinů a solubilních molekul krevního původu a také molekul produkovaných buňkami endotelu (**obr. 5.21**). Tloušťka vrstvy je variabilní a pohybuje se od 0,5 μm v kapilárách, 2–3 μm v malých arteriích až po 4,5 μm ve velkých tepnách. Glykokalyx funguje jako přirozená bariéra mezi krví a buňkami cévního endotelu a významným způsobem se podílí na mnoha procesech souvisejících s vaskulární fyziologií – viz níže.

Složení solubilních složek zavzatých do sítě ostatních molekul je v rovnováze se složkami krve, které složení glykokalyxu neustále dynamicky ovlivňují. Rozměr (síla) vrstvy se také neustále mění v závislosti na rovnováze mezi biosyntézou a degradací (enzymaticky a mechanicky – střížným stresem).

Základními stavebními kameny glykokalyxu jsou **proteoglykany**. Jsou to látky makromolekulární povahy, které se skládají z proteinu s různým stupněm zakotvení v membráně endoteliální buňky, na něž jsou vázány různé typy glykosaminoglykanů (heparan sulfát, chondroitin sulfát, dermatan sulfát, keratan sulfát a hyaluronát). Podle složení se proteoglykany dělí do několika podskupin (syndecan, glypican, mimecan, perlecan, biglycan apod.) a mají i svou solubilní formu, která zůstává buď jako komponenta glykokalyxu, nebo je uvolňována do krve.

Dalšími důležitými molekulami glykokalyxové sítě jsou **glykoproteiny**. Jsou tvořeny také proteinovou osou, na kterou jsou vázány krátké boční sacharidové řetězce (2–15 zbytků). Patří mezi ně:

adhezivní molekuly, jejichž význam spočívá v rekrutmentu různých buněčných elementů z cirkulace (především fagocyty a trombocyty) a mají také signalizační funkci (viz odd. **5.5.4.1 Neutrofilní granulocyty**). Mezi adhezivní molekuly patří:

selektiny, jejichž hlavní role je leukocyto-endoteliální interakce

integriny, jejichž úkolem je zprostředkovávání vazby endotelu na různé buněčné (trombocyty) i nebuněčné struktury (bazální membrána, složky extracelulární matrix – laminin, fibronectin, kolagen)

molekuly **imunoglobulinové superrodina** (superfamily), které se spolu s integriny podílí na transmigraci NG

různé komponenty se vztahem ke koagulačnímu a fibrinolytickému systému, např. **glykoproteinový komplex Ib-IX-V**, který se váže na von Willebrandův faktor a P selektin. Tím je umožněna interakce mezi aktivovaným endotelem a trombocyty, a také mezi trombocyty a subendoteliálními strukturami

Variabilita a množství glykoproteinových molekul se také dynamicky mění v závislosti na stupni aktivace a stimulace endoteliální buňky.

Do třetí, **solubilní složky** glykokalyxu patří kromě různých typů proteoglykanů, jako jsou hyaluronát a trombomodulin, také různé proteiny jako extracelulární superoxidismutáza (ecSOD), antitrombin, albumin, orosomukoid apod.

Ve vztahu k endotelu má glykokalyx řadu významných funkcí:

ovlivnění endoteliální permeability

Původní myšlenka Starlingovy rovnováhy byla již několikrát přehodnocena (**Michel**) a funkce glykokalyxu je aktuálně vnímána jako stěžejní faktor ovlivňující hydrostaticko/koloidně-osmotickou rovnováhu a tím výslednou transendoteliální tekutinovou bilanci.

zabránění přístupu některých molekul k buňkám endotelu

Schopnost procházet skrze vrstvu glykokalyxu závisí nejen na velikosti a stérické orientaci, ale i na jejím elektrickém náboji, protože glykokalyx má vůči krevnímu kompartmentu negativní náboj

regulace interakce krevních buněčných elementů s endotelem

Za fyziologických okolností je minimalizován kontakt erytrocytů a trombocytů s endotelem. Leukocytární interakce je komplexnější: na jednu stranu glykokalyx obsahuje adhezivní molekuly s potenciálem vázat leukocyty, ale na druhou stranu, pokud je vrstva glykokalyxu intaktní, tak „skrývá“ svou tloušťkou adhezivní molekuly, které jsou oproti ní relativně kratší, a tím efektivně brání adhezi leukocytů k endotelu. Za patologické situace, kdy enzymy, cytokiny, ischemicko-reperfuční poškození narušuje vrstvu glykokalyxu, dochází k jejímu ztenčení a tím odkrytí adhezivních molekul a možná interakci s buněčnými elementy.

mechanotransdukce

Glykokalyxové proteinové molekuly jsou zodpovědné za přenos signálu, který vzniká na podkladě střížných stresových podnětů. Tento signál vede k aktivaci některých intracelulárních procesů, např. tvorba NO a cytoskeletální reorganizace (**Tarbell**). Rozpoznání střížných sil (shear sensing) je možné i na glykokalyxu nezávislým mechanismem: pomocí intercelulárního spojení a spojení mezi endoteliální buňkou a bazální membránou.

kontrola lokálního mikroprostředí

Vychytávání některých molekul z krevního proudu může vést v mikroprostředí tvořeném glykokalyxovou vrstvou k několika situacím:

Lokální zvýšení koncentrace receptorů a jejich ligandů nebo enzymů a jejich substrátů může vést k různým formám signalizace, resp. enzymatických modifikací (například signalizace cestou fibroblastového růstového faktoru – FGF)

Lokální zvýšení koncentračního gradientu některých látek (růstových faktorů) může vést ke zvýšení genové exprese (tzv. growth factor-regulated gene expression)

Lokální antitrombotická funkce, kdy je v rámci glykokalyxu vázán určitý enzym v kontaktu s jeho aktivátorem, popřípadě inhibítorem, např. vazba antitrombinu – AT, heparinového kofaktoru II a inhibitoru cesty tkáňového faktoru – TFPI. AT se váže na některá specifická místa heparan-sulfátových glykosaminoglykanových molekul, které zvyšují jeho aktivitu (**Shimada**). Heparinový kofaktor II je trombin-specifický proteázový inhibitor, který je aktivován vazbou na dermatan sulfát (**Tovar**). TFPI se váže na glykokalyx cestou heparan sulfátu, navíc degradace komplexu TFPI-fXa je na heparan sulfátu závislá (**Ho**).

Lokální redukce efektu cytokinů, kdy dochází k redukcí jejich vazby na receptory vyvázáním na struktury glykokalyxu
Lokální vazba inhibitorů oxidativního stresu, např. navázáním eSOD.

5.5.6.2 ALVEOLÁRNÍ EPITEL

Alveolární epitel tvoří přirozenou bariéru mezi alveolárními prostory a plicním intersticiem.

Výstelka alveolů je složena ze dvou základních buněčných typů:

pneumocyty I. typu – ploché buňky, které tvoří 20 % alveolárních buněk, ale pokrývají 80 % povrchu všech alveolů. Mají především bariérovou funkci, jsou významně metabolicky aktivní a podílí se na antioxidačních procesech, obraně proti patogenům a alveolární remodelaci.

pneumocyty II. typu – kuboidní buňky, 80 % všech buněk, které mají plní progenitorovou funkci (transformace na pneumocyty I. typu – po plicním poškození), tvoří endogenní surfaktant a podílejí se na regulaci tekutinové rovnováhy na úrovni alveolárního epitelu.

Epitelové buňky na jednu stranu zajišťují adekvátní výměnu plynů (minimální možnou impedanci pro přestup O₂ a CO₂), na druhou stranu pak plní zásadní bariérovou funkci pro přestup tekutiny intraalveolárně a pro případnou invazi mikrobiální a/nebo nemikrobiální noxy cestou z alveolů.

Poškození alveolárního epitelu se významně podílí na patogenezi ARDS. Poškození je možné orientačně rozdělit do dvou skupin: 1. porucha funkce a 2. zánik (nekróza, apoptóza) spojená s denudací bazální membrány (více viz odd. **5.5.6.3 Úloha extracelulární matrix**).

Na patogenezi ARDS se podílí oba zmíněné faktory. Dochází tím k redukcí bariérové funkce alveolárního epitelu spojený s umožněním a usnadněním vstupu tekutiny do alveolárního prostoru. Tekutina obsahuje velké množství proteinů (protein-rich fluid). Dále dochází k poškození zpětného resorpčního tekutinového transportu z alveolů a k narušení tvorby endogenního surfaktantu.

Tekutinová rovnováha a alveolární epitel

Za fyziologických okolností je udržována dynamická rovnováha tekutinové bilance přes alveolární epitel. Jde o rovnováhu mezi fyzikálními a biochemickými procesy, vedoucím na jedné straně k tvorbě a na druhé straně k odstraňování (clearance) alveolární tekutiny.

Hlavním mechanismem tekutinové clearance je řízený aktivní pohyb iontů přes buňky epitelu. Nejdůležitější jsou Na⁺ a Cl⁻, z nichž každý má svůj specifický transportní kanál v apikální membráně. Na⁺ vstupuje do buňky cestou tzv. epiteliálního sodíkového kanálu (epithelial sodium channel (ENaC), který je amilorid senzitivní. Cl⁻ vstupuje skrze kanál, který se nazývá

cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR). Na CFTR závislý transport Cl⁻ je regulován adenosinem, který má stimulační efekt. Na⁺ je pak odstraňován na bazolaterální straně epitelové buňky cestou Na⁺/K⁺ ATPázy. ATPáza je ovlivnitelná β-agonisty. Sodíkové ionty vytváří transepiteliální osmotický gradient, který vede k pohybu molekul vody do intersticiálního prostoru. Jakým způsobem je tento transport realizován není prozatím zcela objasněno (prokázána je přítomnost speciálních H₂O transportérů – akvaporinů, ale v experimentu bylo zjištěno, že delece akvaporinů tekutinovou clearance nesnižuje (**Verkman**). Narušení alveolární tekutinové clearance je jedním ze základních patogenetických mechanismů ARDS. Bylo zjištěno, že u pacientů s plicním poškozením je jen 13 % s maximální tekutinovou clearance, zatímco u pacientů s kardiálním selháváním a hydrostatickým plicním edémem to je až 75 %. Přežití pacientů s vyšší schopností odstraňovat tekutiny je vyšší než u pacientů s nízkou schopností. Stejný vztah byl nalezen i pro délku mechanické ventilace, tzn. menší počet dnů na mechanické ventilaci u pacientů s vyšší clearance (**Ware, 2001**).

Zánět, hemostáza a alveolární epitel

Jak bylo uvedeno výše rekrutment neutrofilů do plic probíhá ve dvou fázích (rychlá a pomalá). Pomalá fáze je charakterizována trvalým přísunem NG (uvolněné z kostní dřeně (čdo plicní tkáně je pravděpodobně zodpovědná za progresi vlastního plicního poškození) délka trvání a míra neutrofilie koreluje s mortalitou pacientů s ARDS). Poškozené epitelové buňky (a v menší míře i plicní leukocyty) jsou zdrojem tzv. stromal cell-derived factor-1 (SDF-1). SDF-1 je chemokin, který vede k výše uvedené pomalé a trvalé migraci NG po plicní tkáni. Je to rozdílné oproti první (rychlé) fázi influxu NG, který je regulován především chemokiny z alveolárních makrofágů (IL-8) (**Petty, Gropper**).

Intraalveolární fibrinová depozita, jejichž tvorba je iniciována tkáňovým faktorem (TF) v situaci dysregulované intraalveolární hemostatické rovnováhy byla zmíněna v odd. **5.5.6 Hemostáza a patogeneze plicního poškození**. U ARDS se TF zvýšeně exprimuje jak na alveolárních makrofázích tak i na alveolární epitelu. Lokální nedostatek antikoagulačních látek (TFPI, PC, AT), přísun koagulačních faktorů a jejich přítomnost v alveolární edémové tekutině umožňuje zahájit proces aktivace FX na Xa a následnou genezi trombinu. Zvýšenou expresí PAI-1 se na celém procesu navíc významně podílí i porucha fibrinolýzy.

5.5.6.3 ÚLOHA EXTRACELULÁRNÍ MATRIX (ECM)

Úkolem složek ECM je nejen udržování konformační struktury tkáně, ale také signalizační funkce ovlivňující mnoho biologických a imunologických funkcí plicního parenchymu.

Základní strukturou ECM plicní tkáně jsou fibrózní proteiny (kolagenová a elastinová vlákna) obklopené hydratovanými proteoglykany (glykosaminoglykany) (**obr. 5.22**).

Kolagenová vlákna – typ I (vlákna o větším průměru, křížící se), III (flexibilní vlákna, náchylné k lomu) a IV (v bazálních membránách) prochází v průběhu času dynamickým procesem přestavby. Případná kumulace kolagenu (fibróza) je pak výsledkem různé kombinace zvýšené tvorby a porušené degradace.

Elastin je v normálním plicním parenchymu lokalizován subepiteliálně, za patologického stavu dochází k jeho degradaci elastázami původem z některých imunocytů (např. neutrofilní granulocyty), čímž bývají významným způsobem narušeny plicní mechanické vlastnosti.

Další složkou ECM jsou **proteoglykany**, které vytváří hydratované želatinové prostředí. Skládají se z centrálního proteinu (core protein), na který jsou navázány jeden nebo více polysacharidů (glykosaminoglykany: 1. sulfonované – heparan, chondroitin, dermatan a keratan sulfát, 2. neosulfonované – hyaluronová kyselina). Proteoglykany se liší složením svých polysacharidů, molekulovou hmotností a funkcí.

U plicního poškození v rámci ARDS dochází obvykle k fibroproliferativním změnám, které jsou lokalizovány v intersticiálním prostoru (ECM) a v alveolech. Tvoří se tzv. prozatímní matrix (provisional matrix – PM), který na jednu stranu aktivuje zánětlivou (humorální a celulární) odpověď, a na druhou stranu vede k fibrotizačním změnám struktury ECM, které ve svém výsledku mohou mít trvalý charakter (plicní fibróza). Samotný proces fibrotizace je výsledkem komplexních interakcí mezi fibroblasty, makrofágy a dalšími buňkami přítomnými v plicním parenchymu. Stimulované fibroblasty migrují do místa poškození a uvolňují kolagen a další proteiny ECM. Z přítomných buněk se uvolňuje i proteáza, což vede k strukturální remodelaci nebo degradaci proteinů ECM.

Celý proces je zpočátku regulován cytokinovou signalizací. Stěžejní úlohu v ní mají makrofágy, které produkují látky modulující zánět – IL-1β, IL-4, IL-13, TNFα a látky modulující fibrózu – transforming growth factor – TGF-β, TGF-α, platelet-derived growth factor – PDGF, fibroblast growth factor – FGF a insulin-like factor – IGF-I).

Byly formulovány tři koncepty vztahu ECM a fibroproliferativním procesům v plicním parenchymu.

1. Role perzistující inflamace

Zánětlivé změny na úrovni alveolů (alveolitis), které mohou vést k fibroproliferaci, lze vyzorovat již časně po inzultu. Jsou výraznější u pacientů, kteří jsou napojeni na mechanickou ventilaci. Přímý plicní inzult cestou alveolárního epitelu obvykle vede k více výraznější zánětlivé odpovědi, ale zastoupení fibrózního postižení je u obou forem patogeneze zhruba stejný, což vede u některých autorů k závěru, že plicní inflamace a fibrózní procesy jsou na sobě do jisté míry nezávislé. (**Rocco Dos Santos, Santos Nagato**). Stran patogeneze fibroproliferativní fáze se pozornost přesouvá směrem od zánětu jako možné vyvolávající

příčiny spíše k primární abnormální fibroproliferaci a remodelaci ECM v rámci reakce na akutní plicní poškození. Tato odpověď zahrnuje: expanzi a aktivaci mezenchymových buněk, apoptózu buněk alveolárního epitelu, excesivní depozice kolagenových vláken některými typy fibroblastů, myoblastů a myofibroblastů. To vše se děje v prostředí s nerovnováhou mezi humorálními působky s profibrotickou (TGF- β – indukce kolagenové syntézy a inhibice produkce kolagenáz, stimulace fibroblastů) a antifibrotickou (PGE2 – antiinflamatorní efekt, redukce fibroprodukce a zlepšení přežívání alveolárních epitelálních buněk a migračních procesů zlepšujících reparaci plicního parenchymu, INF- γ – inhibice proliferace fibroblastů a redukce exprese TGF- β a jeho působení na fibroblasty) aktivitou.

2. Význam prozatímního matrix

Po inzultu se formuje na úrovni plicního intersticia tzv. prozatímní matrix, který vede k tvorbě signálů, které aktivují, kromě zánětlivé odpovědi, i migraci a proliferaci fibroblastů (dokonce i včetně transdiferenciace epitelových buněk alveolů směrem k fibroblastovému fenotypu). Dále je narušena i schopnost reparace (narušení fibrinolýzy zánětlivého koagula, redukce fibroproliferace a angiogeneze). Tyto procesy mohou vést k trvalé fibrózní přestavbě plicního ECM. Stěžejní roli v přenosu signálů na úrovni ECM hrají tzv. matrikiny. Jedná se o peptidy uvolněné při parciální proteolýze makromolekul ECM, které mohou mít na celý proces jak negativní, tak i pozitivní efekt. Podílí se nejen na vzájemné buněčné interakci a na interakci mezi buňkou a proteoglykany ECM, ale také na buněčné diferenciaci, proliferaci a apoptóze. Hrají důležitou roli i při reparaci a remodelaci plicní tkáně po inzultu.

3. Význam intaktnosti vrstvy alveolárního epitelu (epithelial lining)

Odkrytí (denudace) bazální membrány alveolárního epitelu patří k základním znakům difúzního alveolárního poškození (DAD). Tato ztráta protektivní epitelální vrstvy se pravděpodobně může podílet na iniciaci a propagaci fibrotických změn, ale i na poruše reparace poškozeného plicního parenchymu.

Intaktní vrstva epitelových buněk (epithelial lining) brání aktivaci fibroblastů a depozici ECM. Pokud dojde k odkrytí bazální membrány alveolů, je to silným impulsem pro diferenciaci a migraci různých typů buněk do alveolárního prostoru ve snaze o reparaci poškozených míst. Pneumocyty typu II se diferencují na pneumocyty typu I, nebo na buňky exprimující mezenchymální (fibroblastové) znaky, nebo znaky podobné progenitorovým mezenchymálním buňkám kostní dřene. Patologické narušení tohoto procesu (poruchy diferenciaci, dysregulace apoptózy epitelálních buněk, nedostatečná migrace a uzávěr postižených ploch) může vést k redukci fibroproliferace. Na druhou stranu, nadměrná aktivace reparačních funkcí a utlumení apoptózy (anti-apoptotický fenotyp mezenchymálních fibrogenních buněk) vede k zvýraznění nežádoucích fibrózních změn. Alveolární edém se díky přítomnosti fibroblastů může transformovat na granulační tkáň, což společně s fibrotizací interalveolárních sept může v pozdní fázi ARDS vést k masivní ireverzibilní destrukci cytoarchitektoniky plicní tkáně (**Holub**)

Apoptóza epitelálních buněk (pneumocyty II. typu) je řízena s největší pravděpodobností cestou Fas/Fas ligand a může se na ní podílet lokální produkce angiotensinu II a TGF- β . U ARDS může být apoptóza neúměrně zvýšena, zejména v kombinaci s použitím neprotektivního módu mechanické ventilace (ventilátor-induced lung injury – VILI). Na druhé straně apoptóza mezenchymálních buněk je základní podmínkou reparačních procesů a její dysregulace může vést k perzistenci ARDS a výsledným nežádoucím trvalým strukturálními změnám v plicním parenchymu (**Rocco Dos Santos**).

5.5.7 Endogenní surfaktant

Povrch alveolů je v neustálém přímém kontaktu se vzduchem v dýchacích cestách a tím je stále vystaven velkému množství zevních stimulů (noxy). Endogenní surfaktant je směs intraalveolárně produkovaných (pneumocyty II. typu) makromolekulárních látek s významnými biofyzikálními funkcemi na rozhraní vzduch-tekutina (**obr. 5.23**).

Biochemicky je složen z dvou základních komponent:

lipidy (90 %), skládající se z fosfolipidů (PL) (80 % lipidů) a cholesterolu (20 %)

hlavním PL je fosfatidylcholin, jehož forma **dipalmitoylfosfatidylcholin** (DPPC) tvoří 40–60 % fosfatidylcholinu
dalšími PL jsou: fosfatidylglycerol (10 %), fosfatidylinositol, fosfatidylethanolamin, sphingomyelin

surfaktantové proteiny (10 %) – SP-A, SP-B, SP-C, SP-D

DPPC a surfaktantové proteiny (SP-C, SP-B – hydrofobní proteiny) jsou zodpovědné za snižování povrchového napětí alveolů a tím brání jejich spontánním kolapsu v průběhu dechového cyklu. Mají pozitivní vliv na redukci respiračního úsilí a chrání alveolární prostory před tvorbou edému.

Všechny komponenty surfaktantového filmu mají roli v imunologické odpovědi, ale mezi nejvýznamnější patří SP-A a SP-C, které hrají několik důležitých funkcí:

opsonizace patogenu pro alveolární makrofágy (AM) a atrahované leukocyty

modifikace uvolňování zánětlivých mediátorů

přímá vazba na některé proteiny bakteriální stěny s výsledkem redukce LPS dependentní aktivace transkripce NF- κ B

rozpoznávání cestou TLRs

vazba na složky komplementu (C1) což způsobuje redukci aktivace komplementové kaskády

clearance apoptotických buněk,...

Za fyziologických okolností je syntéza endogenního surfaktantu realizována v pneumocytech II. typu. Z nich je surfaktant secernován ve formě lamelárních tělísek (lamelar bodies), které poté mění svoji konformaci a vytváří myelinu-podobné struktury (myelin-like structures).

Povrchový surfaktantový film se skládá ze dvou hlavních komponent:

LA – velké agregáty (lamelární tělíška, myelin-like struktury, komplexní PL struktury, surfaktantové proteiny) se schopností významně redukovat povrchové napětí alveolů

SA – malé agregáty – produkty degradace LA, ke které dochází v průběhu obratu surfaktantu

Kvalita a efektivita surfaktantu je charakterizován poměrem LA/SA, který popisuje komplexní cestu geneze, postupných změn a degradace endogenního surfaktantu. Tento poměr je významně ovlivněn za patologického stavu. Spontánní ventilace (normální dechová aktivita) způsobuje přirozenou „extrudaci“ některých komponent surfaktantového filmu ve formě malých vezikul, které jsou poté zpracovány pneumocyty II. typu anebo odstraněny AM.

Během některých patologických situací mohou být negativně ovlivněny všechny fáze „curriculum vitae“ endogenního surfaktantu. Nejčastějšími mechanismy tohoto postižení jsou:

negativní vliv na pneumocyty II. typu vede ke změnám fosfolipidového složení a poklesu proteinové koncentrace. To se projevuje v relativním poklesu LA v poměru k SA (redukce koncentrace fosfatidylcholinu a fosfatidylglycerolu, redukce koncentrace SP-A a SP-B)

přímý negativní vliv plazmatických proteinů po jejich průniku do alveolárního prostoru (inhibiční faktory) – lipázy, proteázy, albumin, fibrinogen, fibrinové monomery, hemoglobin, imunoglobuliny – IgG, IgM a další

redukce tkáňového obsahu uPA (urokinázou aktivátor plazminogenu a zároveň zvýšení hladiny PAI-1 a přísun sérového α -2-antiplazminu vede po aktivaci tkáňové koagulace k redukci efektivní fibrinolýzy v alveolech a intersticiu

tvorba reaktivních kyslíkových (ROS) a dusíkových (RNS) sloučenin některými buněčnými populacemi účastnících se proinflamatorní odpovědi (např. AM)

Všechny tyto mechanismy přispívají k významnému narušení tvorby a inhibici biofyzikálních a imunologických (host defense) funkcí již vytvořeného endogenního surfaktantu a jsou považovány za jedny z hlavních pachatelů úporuchy oxygenace a redukce plicní compliance u ARDS.

5.6 ZÁVĚR

Patogeneze ARDS, potažmo patogenetické změny probíhající v plicním parenchymu po plicní poškození různými inzulty, jsou značně komplexního charakteru. Celá řada procesů není doposud a blízké budoucnosti ani pravděpodobně nebude uspokojivě vysvětlena. To brání nejen úplnému pochopení problematiky ARDS, ale i použití a rozšíření nových potenciálních efektivních terapeutických intervencí, které by mohly pomoci v managementu pacientů s ARDS změnou jejich důležitých klinických výsledků, a především přežití. Z pohledu patogeneze ARDS se opět se ukazuje, že ač jsou experimentální práce esenciální k výzkumu a pochopení mechanismů a procesů vzniklých jako reakce na patologický inzult, nekritický přenos výsledků/úspěchů těchto studií do humánní medicíny není možný, a je třeba je brát spíše jako vodítko, kterým směrem by se měl ubírat humánní výzkum.

Text celé kapitoly Patogeneze ARDS je zaměřen především na mechanismy spojené s akutním plicním poškozením: iniciace zánětlivé odpovědi, signalizace, její průběh a efekt na jednotlivé struktury plicního parenchymu. Méně je zastoupen popis procesu chronické inflamace a reparace. Detailnější výčet mechanismů intracelulárního přenosu inflamatorního signálu a jeho efektu například popis funkce inflamazomů, popis jednotlivých forem buněčné smrti (nekróza, apoptóza, nekroptóza apod.) a popis dysfunkce jednotlivých organel (např. mitochondrií) přesahují rámec této kapitoly.

5.7 SHRNUÍ

patogeneze ARDS je komplexní a dynamický proces

po prvotním vyvolávajícím inzultu dochází k aktivaci a dysregulaci zánětlivé reakce a k postupnému narušení funkce a morfologie buněčných struktur plicního parenchymu dochází k poškození bariérové funkce alveolokapilární membrány (AKM).

rozvíjí se intersticiálně-alveolární edém, exsudativního charakteru a zánětlivá infiltrace plicního intersticia a plicních alveolů dochází k narušení základní respirační funkce plic (výměny krevních plynů) a k významnému zhoršení mechanických vlastností plicního parenchymu (pokles poddajnosti/vzestup elasticity).

průběh ARDS lze rozdělit z morfologicko-patogenetického pohledu na 3–4 hlavní fáze:

exsudativní: 1.–7. den (nejčastěji do 24–72 hodin) od inzultu, někdy dělena na časnou a pozdní.

proliferativní: 1–2 týdny po inzultu.

fibrotická (chronická): obvykle 2–3 týdny od vyvolávajícího inzultu

reparativní

Z patofyziologicko-časového hlediska, lze určit také několik fází:

inzult (SIRS/sepsa, pneumonie, kontuze, aspirace apod.) – vznik a propagace patologického signálu do plicního parenchymu
rozpoznání patologického signálu imunokompetentními buňkami, transdukce signálu

vznik a dysregulace zánětlivé reakce

aktivace a migrace imunokompetentních buněk, produkce cytokinů a toxických látek (enzymy, ROS, RNS,...), propagace zánětu

lokální plicní poškození (dysfunkce alveolárního epitelu a plicního endotelu, poškození surfaktantu, rozvoj intersticiálního a alveolárního edému, funkční a strukturální poškození buněk a extracelulární matrix intersticiálního prostoru, fibroproliferace)

lokální a systémová snaha o regulaci/modulaci plicního zánětlivého poškození (IL-10, redukce influxu imunocytů, produkce IL-1ra, TNF-R apod.)

reparace plicního poškození a její poruchy; reverzibilní a ireverzibilní změny plicního parenchymu

Typy plicního inzultu

plicní (pulmonální): pneumonie, VILI, kontuze, aspirace apod.

mimoplicní (extrapulmonální): sepsis mimoplicní etiologie, akutní pankreatitida, polytrauma, tuková embolizace apod.

kombinace plicní a mimoplicní formy

Zánět je konzervativní reakce na poškození organismu různé etiologie.

Z obecného hlediska dochází u zánětlivé reakce ke čtyřem základním procesům, které následují po sobě, ale mohou se vzájemně překrývat:

rozpoznání (+ transdukce patologického signálu)

odpověď

regulace/modulace odpovědi

rezoluce/reparace

Signál vedoucí k zánětlivé reakci se označuje jako damage/danger associated molecular patterns (**DAMPs**) a může být

infekční povahy (patogen associated molecular patterns – **PAMPs**)

neinfekční povahy (**alarminy**, matrikiny, nanoparticles-associated molecular patterns – **NAMPs** apod.)

DAMPs jsou rozpoznávány cestou **pattern recognition receptors (PRRs)**.

TLR (toll-like receptor) dependentní signalizace

TRLs independentní signalizace:

RLRs (RIG-1 like receptor)

NLRs (NOD-like receptor)

CLRs (C-type lektinové receptory)

RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)

Typy patologických stimulů vedoucích k SIRS/sepsi

infekční stimuly (PAMPs – pathogen associated molecular patterns)

endotoxin je makromolekulární látka, která se vyskytuje jako součást zevní membrány zejména Gram negativních (G-) bakterií.

exotoxin je označení pro látku, která má toxický efekt a je bakteriemi aktivně produkována

flagelin a jiné

neinfekční stimuly (alarminy), které mohou vyvolat zánět přímo, jako kofaktory (ko-alarminy) a chaperony (funkčně pomocné molekulární struktury pro antigeny infekčního původu) pro PAMPs

HMGB1 je ubikviterní chromozomální protein lokalizovaný v jádru buňky v úzké souvislosti s chromatinem

HSP, jmenovitě HSP 60, 70, 90 a gp96 (glykoprotein 96 jako forma HSP 90, která se vyskytuje se převážně v endoplazmatickém retikulu), jsou ubikviterní proteiny (cytoplazma, jádro, mitochondrie)

S100 proteiny jsou kalcium vázající proteiny strukturálně podobné kalmodulinu.

Mitochondriální alarminy (**mtDNA, fMLP**)

Extracelulární ATP (**ecATP**)

Výsledek rozpoznání patologického stimulu – buněčná reakce

produkce cytokinů, chemokinů a interferonů (iniciace, propagace a modulace/regulace zánětu)

degranulace (např. neutrofilní granulocyty) s vyplavením různých enzymů (neutrofilní elastáza), ROS, RNS, eikosanoidy...

fagocytóza patogenu (zejm. bakteriální etiologie) a prezentace jeho antigenů buňkám adaptivní imunity (např. CD4+ T lymfocyty,...)

chemotaxe (pohyb buňky směrem po koncentračním gradientu daného mediátoru)

apoptóza – zastavení (shut-down) produkce proteinů, indukovaných např. při virové infekci, a následná programová smrt buňky

hibernace organel (mitochondrie)

Princip lokální zánětlivé odpovědi

zpomalení průtoku krve kapilárami a zvýšení kapilární propustnosti (cíl: jednodušší recruitment leukocytů do místa zánětu, více času na tkáňovou výměnu plynů, lepší přísun živin a odstranění produktů tkáňového metabolismu)

venulární mikrotrombotizaci (cíl: kompartmentizace zánětu, tzn. zabránění nežádoucího vyplavování mediátorů zánětu – cytokinů, do systémové cirkulace)

Princip systémové zánětlivé odpovědi

dekompartmentizace zánětu na systémovou úroveň vede k rozvoji SIRS). Lokálně prospěšné procesy mohou na systémové úrovni vést k výrazně negativnímu efektu:

hypotenze spojené s poruchou perfúze

inflamatorního poškození vzdálených orgánů (mikrocirkulační dysfunkce provázenou zvýšenou endoteliální permeabilitou, kapilárními zkraty a rozvojem exsudativního intersticiálního edému)

generalizované aktivaci koagulace (až ve formě diseminované intravaskulární koagulace – DIC).
rozvoj multiorgánové dysfunkce (MODS)

SIRS

diagnostika je založena na přítomnosti alespoň dvou ze čtyř základních komponent: teplota, tachykardie, tachypnoe, leukocytóza

jako sepse je označován SIRS prokázané popřípadě důvodně předpokládané infekční etiologie

SIRS versus CARS versus MARS

CARS je snaha systému (organismu) o udržení kompartmentizace zánětu lokálně ve tkáních nebo jako snahu o regulaci zánětu již dekompartmentizovaného systémově

výsledný poměr mezi proinflatorními a antiinflatorními procesy na systémové úrovni je nazýván mixed antagonist response syndrom (MARS)

Efekt inzultu plicní parenchym

Primárním terčem **alveolokapilární membrána (AKM)**,

AKM se skládá ze tří základních vrstev (1. cévní endotel, 2. intersticiální prostor (extracelulární matrix – ECM), 3. alveolární epitel)

Neutrofilní granulocyty (NG)

NG jsou považovány za nejdůležitější buněčný typ v patogenezi ARDS

influx (transmigrace) do plicní tkáně probíhá ve dvou fázích: 1. **rychlá fáze**, je charakterizovaná vstupem zralých cirkulujících neutrofilů, 2. **pomalá fáze**, následuje po rychlé fázi, je charakterizovaná pomalejším stabilním influxem méně zralých NG původem z kostní dřene

priming NG: změna deformability, prodloužená délka přežívání, geneze oxidantů a exprese řady adhezivních molekul

aktivace NG: delší doba přežití, transendoteliální průchod do intersticia (adheze, rolování, transmigrace), zahájení efektorové fáze (**fagocytóza** a/nebo **degranulace**, dále tvorba **cytokinů** a **neutrofilních extracelulárních pastí** (NET))

Reaktivní formy kyslíku

reaktivní formy kyslíkových radikálů (superoxid $O_2^{\cdot-}$, peroxid vodíku H_2O_2 a hydroxylový radikál $\cdot OH$).

Patologický efekt ROS

lipoperoxidace nenasycených mastných kyselin v buněčných membránách

oxidace SH skupin proteinů a hydroxylace a cross-linking proteinů/enzymů, např. významné enzymy pro intermediární metabolismus

hydroxylace DNA bází

zvýšení permeability endotelu a epitelu disrupcí aktinového filamentózního cytoskeletu

narušení transportu Na^+ plicních epitelálních buněk směrem apiko-bazolaterálním

narušení tvorby a funkce endogenního surfaktantu

aktivace celé řady signálních proteinů a procesů s prozánětlivou, mitogenní, apoptotickou a jinou aktivitou

NO a reaktivní formy dusíku

Oxid dusnatý (NO) má v organismu významné funkční postavení jako bioaktivní molekula se signální, funkční a za určitých podmínek i cytotoxickou aktivitou.

Mezi RNS patří: peroxinitritu ($ONOO^{\cdot-}$), jeho protonovaná forma peroxynitridová (peroxidusitá) kyselina ($ONOOH$), karboxylovaná forma peroxinitritu (nitroso-peroxykarboxylát $ONOCO_2^{\cdot-}$) a oxid dusičitý (NO_2).

Negativní efekt RNS je obdobný jako u ROS (poškození intracelulárních a extracelulárních proteinů/enzymů, DNA, lipoperoxidace, hyperpermeabilita plicního epitelu a endotelu, porucha tvorby a funkce endogenního surfaktantu apod.).

Geneze ROS a RNS spolu významně souvisí.

Komplement u plicního poškození

komplementová kaskáda je důležitou humorální složkou vrozeného imunitního systému

komplement je zaměřen na kontrolu replikace a zároveň na eliminaci invadujících patogenů

jsou popisované tři hlavní cesty aktivace komplementové kaskády: 1. klasická, 2. alternativní a 3. lektinová

pacienti s ARDS vykazují ovšem výraznou komplementovou aktivaci, jejíž míra koreluje s tíží plicního poškození

Hemostáza a patogeneze plicního poškození

Hemostáza je komplexní soubor procesů primárně určených k zástavě krvácení

Hemostatický systém funguje ve vzájemném vztahu s různými složkami imunitního systému (cross-talk).

u ARDS mají význam především intraalveolární a intravazální fibrinová depozita, jejichž tvorba je iniciována zevní cestou aktivace koagulace (**tkáňový faktor**)

Porucha **fibrinolýzy** je druhým z hlavních mechanismů vedoucím k perzistenci fibrinových depozit

ukládání fibrinu na úrovni alveolu zvyšuje:

zvýšená geneze trombinu

snížená hladina přirozených inhibitorů koagulace (PC, antitrombin)

inaktivace TFPI jako přirozeného inhibitoru vnitřní cesty aktivace koagulace

zvýšené uvolňování trombomodulinu (TM) z povrchu epitelu (TM shedding) spojené s redukcí jeho efektu

porucha fibrinolýzy způsobená redukovanou lokální aktivitou uPA vlivem zvýšeného lokálního efektu PAI-1 a PAI-2.

Endotel plicního cévního systému

Cévní endotel je kontinuální vrstva buněk tvořící přirozenou bariéru mezi krví a extravaskulárním prostorem.

Endotel má mnoho funkcí: bariérová funkce, regulace jejich aktivace a migrace, zachování hemostatické rovnováhy, transport krevních plynů, tekutin a živin, produkce bioaktivních látek, modulace vaskulárního tonu a krevní fluidity apod.

Vlivem různých patologických stimulů dochází k fenotypickému shiftu a aktivaci endoteliálních buněk, které exprimují řadu povrchových molekul (adhezivní molekuly), dochází k produkci různých cytokinů a chemokinů, zvyšuje se permeabilita a redukuje se nesmáčivost (antikoagulační aktivita) povrchu buněk endotelu.

Na regulaci permeability plicní endoteliální vrstvy se podílí řada mechanismů na celulární a subcelulární úrovni (aktivita **cytoskeletu, intracelulární signalizace, dysfunkce endoteliálního glykokalyxu, apoptóza a shedding**)

Glykokalyx

Glykokalyx je síť membránově vázaných proteoglykanů, glykoproteinů a solubilních molekul krevního a endoteliálního původu

Glykokalyx funguje jako přirozená bariéra mezi krví a buňkami cévního endotelu a významným způsobem se podílí na mnoha procesech související endotelem:

- ovlivnění endoteliální permeability
- zabránění přístupu některých molekul k buňkám endotelu
- regulace interakce krevních buněčných elementů s endotelem
- mechanotransdukce (přenos signálu, který vzniká na podkladě střížných stresových podnětů)
- kontrola lokálního mikroprostředí

Alveolární epitel

Alveolární epitel tvoří přirozenou bariéru mezi alveolárními prostory a plicním intersticiem.

Výstelka alveolů je složena ze dvou základních buněčných typů:

pneumocyty I. typu – mají bariérovou funkci, podílí se na antioxidačních procesech, obraně proti patogenům a alveolární remodelaci.

pneumocyty II. typu – mají plní progenitorovou funkci (transformace na pneumocyty I. typu – po plicním poškození), tvoří endogenní surfaktant a podílejí se na regulaci tekutinové rovnováhy na epitelu.

Poškození epitelálních buněk je možné rozdělit do dvou skupin:

1. **porucha funkce**
2. **zánik** (nekróza, apoptóza) spojená s denudací bazální membrány

Úloha extracelulární matrix (ECM)

Úkolem ECM je udržování konformační struktury tkáně a signalizační funkce ovlivňující mnoho biologických a imunologických funkcí plicního parenchymu.

Základní strukturou ECM plicní tkáně jsou fibrózní proteiny (**kolagenová** a **elastinová** vlákna) obklopené hydratovanými **proteoglykany**

Byly formulovány tři koncepty vztahu ECM a fibroproliferativním procesům v plicním parenchymu:

role perzistující inflamace (není prozatím zcela vyjasněna, možná je částečná nezávislost fibroproliferativních procesů na inflamaci)

význam prozatímního matrix (prozatímní matrix se v EMC formuje po inzultu, vede k tvorbě signálů, které aktivují zánětlivou odpověď a migraci a proliferaci fibroblastů, stěžejní roli v přenosu signálů na úrovni ECM hrají tzv. matrikiny).

význam intaktnosti vrstvy alveolární epitelu (protektivní epitelální vrstvy se může podílet na iniciaci a propagaci fibrotických změn)

Endogenní surfaktant

Endogenní surfaktant je směs intraalveolárně produkovaných makromolekulárních látek (lipidy – DPPC, proteiny – SP-A, SP-B, SP-C, SP-D)

Je produkován pneumocyty II. řádu

DPPC a surfaktantové proteiny (SP-C, SP-B – hydrofobní proteiny) jsou zodpovědné za snižování povrchového napětí alveolů

Surfaktantové proteiny (především **SP-A** a **SP-C**) mají několik důležitých funkcí:

- opsonizace patogenu pro AM a atrahované leukocyty
- modifikace uvolňování zánětlivých mediátorů
- přímá vazba na některé proteiny bakteriální stěny s výsledkem redukce LPS dependentní aktivace transkripce NF- κ B
- rozpoznávání cestou TLRs
- vazba na složky komplementu (C1) což způsobuje redukci aktivace komplementové kaskády
- clearance apoptotických buněk apod.

kvalita a efektivita surfaktantu je charakterizován poměrem LA/SA (velké agregáty/malé agregáty)

nejčastějšími mechanismy postižení surfaktantu jsou:

- porucha funkce pneumocytů II. typu: změny ve fosfolipidového složení a pokles proteinové koncentrace → relativním poklesu LA v poměru k SA
- přímý negativní vliv plazmatických proteinů v alveolech (inhibiční faktory) – lipázy, proteázy, albumin, fibrinogen, fibrinové monomery, hemoglobin, imunoglobuliny – IgG, IgM a jiné.
- redukce tkáňového obsahu uPA (urokinázou aktivátor plazminogenu a zároveň zvýšení hladiny PAI-1 a přísun sérového α -2-antiplazminu vede po aktivaci tkáňové koagulace k redukci efektivní fibrinolýzy v alveolech a intersticiu
- reaktivní kyslíkové (ROS) a dusíkové (RNS) sloučeniny

Seznam obrazové dokumentace (již upraveno red. - sloučeno obr. a schémata)

obr.??? obr. č. 9 ??V PŮV. PPT PREZENTACI - BEZ POPISU I LEGENDY - PATŘÍ DO KNIHY?

- Obr. 5.1 Směry patogeneze ARDS
- Obr. 5.2 Signální molekuly – vztah a efekt
- Obr. 5.3 Transdukce infekčního signálu přes PRRs
- Obr. 5.4 Signalizace cestou TLRs
- Obr. 5.5 TLR4
- Obr. 5.6 Endotoxin, lipopolysacharid (LPS)
- Obr. 5.7 Vztah SIRS a sepse a infekce
- Obr. 5.8 Vztah SIRS a CARS, MARS
- Obr. 5.9 Alveolo-kapilární membrána (AKM)
- Obr. 5.10 Alveolo-kapilární membrána (AKM) – absence extracelulární matrix při splynutí bazálních membrán endotelu a epitelu
- Obr. 5.11 Neutrofilní granulocyt - schematické znázornění fagocytózy, degranulace a neutrofilních extracelulárních pastí (NET)
- Obr. 5.12 Role selektinů
- Obr. 5.13 Molekulární struktura chemokinů - prosím překreslit
- Obr. 5.14 Princip chemotaxe po koncentračním gradientu
- Obr. 5.15 Vznik hydroxylového adikálu při oxidativním vzplanutí (geneze ROS fagocyty)
- Obr. 5.16 Zjednodušené schéma aktivace komplementové kaskády
- Obr. 5.17 Schematické znázornění vnější a vnitřní cesty koagulační kaskády
- Obr. 5.18 Aktivace proteinu C a jeho hlavní hemostatické funkce
- Obr. 5.19 Aktivace plazminu (fibrinolýza)
- Obr. 5.20 Plicní endotel za normální a patologické situace -prosím překreslit
- Obr. 5.21 Schematické znázornění glykokalixu - prosím překreslit
- Obr. 5.22 Schematické znázornění extracelulární matrix (ECM) - prosím překreslit
- Obr. 5.23 Endogenní surfaktant – lokalizace na rozhraní vzduch-tekutina prosím překreslit

Literatura

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit. Care Med* 1992; **20** (6): 864–74
- Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117-123.
- Pittet D, Rangel-Frausto S, Li N, et al: Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21:302–309.
<http://emedicine.medscape.com/article/168943-overview>
- Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT. The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. Dec 27 2009;17(1):67
- Rocco PRM, Negri EM, Kurtz PM, Vasconcellos FP, Silva GH, Capelozzi VL et al. Lung tissue mechanics and extracellular matrix in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1067-1071
- Rocco PRM, Dos Santos C, Pelosi P. Lung parenchyma remodeling in acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol* 2009; 75: 730-740
- Seong SY, Matzinger P. Hydrophobicity: an ancient damage-associated molecular pattern that initiates innate immune responses. *Nature Rev Immunol* 2004 Jun; 4 (6): 469-478
- Lotze MT, Deisseroth A, Rubartelli A. FOCiS on Damage Associated Molecular Pattern Molecules. *Clin Immunol* 2007 Jul; 124 (1): 1-4
- Tsan MF. Heat shock proteins and high mobility group box 1 protein lack cytokine fiction. *J Leukoc Biol* 2011 Jun;89(6):847-853, Epub 2011 Jan 3
- Krysko DV, Agostinis P, Krysko O, Garg AD, Bachert C, Lambrecht BN, Vandenabeele P. Emerging role of damage-associated molecular patterns derived from mitochondria in inflammation. *Trends Immunol* 2001 Apr; 32 (4): 157-164, Epub 2011 Feb 19
- Pugin J. How tissue injury alarms the immune system and causes a systemic inflammatory response syndrome. *Ann Intensive Care*. 2012 Jul 12; 2(1): 27
- Santos FB, Nagato LKS, Boechem NM, Negri EM, Guimarães A, Capelozzi VL et al. Time course of lung parenchyma remodeling in pulmonary and extrapulmonary acute lung injury. *J Appl Physiol* 2006; 100: 98-106
- Holub M. Patogeneze akutního syndromu dechové tísně (ARDS). *Klin Mikrobiol Inf Lék* 2003; 9(4): 171-176
- Petty JM, Sueblinvong V, Lenox CC, et al. Pulmonary stromal-derived factor-1 expression and effect on neutrophil recruitment during acute lung injury. *J Immunol* 2007; 178:281-287
- Grommes J, Soehnlein O. Contribution of Neutrophils to Acute Lung Injury. *Mol Med* 2011 Mar-Apr; 17 (3-4): 293-307
- Laufey MD, Simon RH, Flint A, Keller JB. Adult respiratory distress syndrome in neutropenic patients. *Am J Med* 1986; 870: 1022-1026
- Downey DP, Elson EL, Schwab B 3rd, Erzurum SC, Young SK, Worthen GS. Biophysical properties and microfilament assembly in neutrophils: modulation by cyclic AMP. *J Cell Biol* 1999 Sep; 114 (6): 1079-1190
- Tanaka H, Nishino M, Dahms TE. Physiologic responses to small emboli and hemodynamic effects of changes in deformability of polymorphonuclear leukocytes in isolated rabbit lung. *Microvasc Res* 2002 Jan; 63 (1): 81-90
- Mizgerd JP, Meek BB, Kutkoski GJ, Bullard DC, Beaudet AL, Doerschuck CM. Selectins and neutrophil traffic: margination and Streptococcus pneumoniae-induced emigration in murine lungs. *J Exp Med* 1996 Aug; 184 (2): 639-645
- Abram CL, Lowell CA. The Ins and Outs of Leukocyte Integrin Signaling. *Annu Rev Immunol* 2009; 27: 339-362
- Miller EJ, Cohen AB, Matthay MA. Increased interleukin-8 concentrations in the pulmonary edema fluid of patients with acute respiratory distress syndrome from sepsis. *Crit. Care Med* 1995; 24:1448–54
- Goodman RB, Strieter RM, Martin DP, Steinberg KP, Milberg JA, Maunder RJ, Kunkel SL, Walz A, Hudson LD, Martin TR. Inflammatory cytokines in patients with persistence of the acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 154:602–11
- Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, Pugin J, Skerret SJ, Hudson LD, Martin TR. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 164:1896–903
- Yokohama Y, Beckman JS, Beskman TK, et al.: Circulating xanthine oxidase: Potential mediator of ischemic injury. *Am J Physiol* 1990, 258:G564-GF570

- Tan S, Youkoyama Y, Dickens, et al. Xanthine oxidase activity in the circulation of rats following hemorrhagic shock. *Free Radical Biol Med* 1993, 15:407-414
- Houston M, Estevez A, Chumley P, et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium: Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem* 1999, 274:4985-4994
- Panus PC, Burgess B, Freeman BA. Characterization of cultured alveolar epithelial cell xanthine oxidase. *Biochem Biophys Acta* 1991, 1091:303-309
- Rittirsch D, Redl H, Huber-Lang M. Role of complement in multiorgan failure. *Clin Dev Immunol.* 2012;2012:962927
- Huber-Lang M., Sarma JV, Zetoune FS, et al. Generation of C5a in the absence of C3: a new complement activation pathway, *Nature Medicine*, 2006, 12(6):682-687
- Huber-Lang M., Younkin EM, Sarma JV, et al. Generation of C5a by phagocytic cells, *Am J of Pathol*, 2002, 161 (5):1849-1859
- Hetland G, Johnson E, Aasebo U. Human alveolar macrophages synthesize the functional alternative pathway of complement and active C5 and C9 in vitro. *Scand J Immunol*, 1986, 24, (5):603-608
- Strunk RC, Eidlen DM, Mason RJ. Pulmonary alveolar type II epithelial cells synthesize and secrete proteins of the classical and alternative complement pathways. *J Clin Invest*, 1988, 81 (5):1419-1426
- Solomkin JS, Cotta LA, Satoh PS, et al. Complement activation and clearance in acute illness and injury: evidence for C5a as a cell-directed mediator of the adult respiratory distress syndrome in man. *Surgery* 1985, 97 (6); 668-678
- Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, et al. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2013 Jan;11(1):17-25
- Idell S, Koening K, Fair D. et al. Serial abnormalities of fibrin turnover in evolving adult respiratory distress syndrome. *Am J Physiol.* 1991, 261:L240-L248
- Fuchs-Buder T, de Moerloose P, Ricou B. et al. Time course of procoagulant activity and D dimer in bronchoalveolar fluid of patients at risk for or with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153:163-167
- Sabharwal AK, Bajaj SP, Ameri C, et al. Tissue factor pathway inhibitor and von Willebrand factor antigen levels in adult respiratory distress syndrome and in primate model of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151:758-767
- Ware LB, Bastarache JA, Wang L. Coagulation and fibrinolysis in human acute lung injury – new therapeutic targets? *Keio J Med* 2005, 54 (3):142-149
- Ohlin AK1, Larsson K, Hansson M. Soluble thrombomodulin activity and soluble thrombomodulin antigen in plasma. *J Thromb Haemost.* 2005 May;3(5):976-82.
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)* 2005; 109: 227-41
- Cunningham MA, Romas P, Hutchinson P, Holdsworth SR, Tipping PG. Tissue factor and factor VIIa receptor/ligand interactions induce proinflammatory effects in macrophages. *Blood* 1999; 94: 3413-20.
- Chapman HA, Stone OL. A fibrinolytic inhibitor of human alveolar macrophages. Induction with endotoxin. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:569-575
- Prabhakaran P, Ware L, White K, et al. Elevated levels of plasminogen activator inhibitor-1 in pulmonary edema fluid are associated with mortality in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285:L20-L28
- Sitrin RG, Pan PM, Srikanth S, et al. Fibrinogen activates NF-kappa B transcription factors in mononuclear phagocytes. *J Immunol* 1998; 161: 1462-70.
- Idell S, James KK, Levin EG, et al. Local abnormalities in coagulation and fibrinolytic pathways predispose to alveolar fibrin deposition in the adult respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 1989; 84: 695-705.
- Dudek SM, Garcia JG. Cytoskeletal regulation of pulmonary vascular permeability. *J Appl Physiol* 2001; 91:1487-1500
- Angelini DJ, Hyun SW, Grigoryev DN, et al. TNF-alpha increases tyrosine phosphorylation of vascular endothelial cadherin and opens the paracellular pathway through fyn activation in human lung endothelia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006; 291:L1232-L1245
- Parthasarathi K, Ichimura H, Monma E, et al. Connexin 43 mediates spread of Ca2+-dependent proinflammatory responses in lung capillaries. *J Clin Invest* 2006; 116:2193-2200.
- Yoshida K, Kondo R, Wang Q, et al. Neutrophil cytoskeletal rearrangements during capillary sequestration in bacterial pneumonia in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:689-698
- Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, et al. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1702-1714.
- Maniatis NA, Orfanos SE. The endothelium acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2008, 14:22-30
- Parikh SM, Mammoto T, Schultz A, et al. Excess circulating angiopoietin-2 may contribute to pulmonary vascular leak in sepsis in humans. *PLoS Med* 2006; 3:e46:0356-0370
- Bhandari V, Choo-Wing R, Lee CG, et al. Hyperoxia causes angiopoietin-2-mediated acute lung injury and necrotic cell death. *Nat Med* 2006;12:1287-1293
- Reitsma S, Sleef DW, Vink H, et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, visualization. *Eur J Physiol* 2007, 454:345-359
- Michel CC. Starling : formulation of his hypothesis of microvascular fluid Exchange and its significance after 100 years. *Exp Physiol* 1997, 82:1-30
- Shimada K, Kobayashi M, Kimura S, et al. Anticoagulant heparin-like glycosaminoglycans on endothelial cell surface. *Jpn Circ J* 1991, 55:1016-1021
- Tovar AM, de Mattos DA, Stelling MP, et al. Dermatan sulfate is the predominant antithrombotic glycosaminoglycan in vessel wall: implication for possible physiological function of heparin cofactor II. *Biochim Biophys Acta* 2005, 1740:45-53
- Ho G, Broze GJ Jr, Schwartz AL. Role of heparan sulfate proteoglycans in uptake and degradation of tissue factor pathway inhibitor-coagulation Xa complexes. *J Biol Chem* 1997, 272:16838-16844
- Verkman AS. Role of aquaporins in lung liquid physiology. *Respir Physiol Neurobiol* 2007, 159(3):324-30
- Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in majority of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1376-1384
- Gropper MA, Wiener-Kronish J The epithelium in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2008, 14:11-15.

6 KLINICKÁ SYMPTOMATOLOGIE ARDS

Jan Máca

ARDS nemá specifickou plicní ani mimoplicní symptomatologii.

Klinický obraz průběhu ARDS lze rozdělit orientačně do tří skupin:

plicní symptomatologie v rámci respirační insuficience (dušnost, kašel, bolest)

nespecifická symptomatologie související s **tíží stavu a jeho komplikacemi** (změny tělesné teploty, různé formy poruchy vědomí, neurologická symptomatologie, poruchy srdečního rytmu, hypotenze apod.)

specifická symptomatologie dle typu vyvolávajícího inzultu (pneumonie, sepse, trauma)

Jiným kritériem pro rozdělení klinické symptomatologie by mohla být lokalizace příznaků (**plicní a mimoplicní**) anebo jejich výskyt na časové ose průběhu ARDS, např.:

a) před vznikem a při vzniku plicního poškození

b) v **časném** období rozvoje ARDS

c) v **následném** období rezoluce a reparace

d) v **pozdním** období jako **chronická** symptomatologie, pokud dojde ke vzniku ireverzibilních změn plicního parenchymu

Typické plicní příznaky jako dušnost a kašel nebo obecné příznaky jako změny tělesné teploty mohou být v různé míře a kvalitě přítomny ve všech uvedených časových obdobích. Specifické příznaky spojené s vyvolávajícím faktorem (například typická bolest u pankreatitidy, při pneumonii provázené pleuritidou anebo při aspiraci žaludečního obsahu) obvykle vzniku plicního poškození předcházejí nebo se mohou ještě vyskytovat i v časně fázi ARDS, zatímco v následných fázích jsou málo časté. Naopak některé příznaky jako například svalová slabost, neuropatické bolesti, únavový syndrom, kognitivní dysfunkce apod. se mohou vyskytovat spíše ve fázi pozdní.

V této kapitole bude popsána nespecifická plicní symptomatologie, jako je dušnost a kašel, a dále problematika změn tělesné teploty.

Detailnější popis obecných příznaků závažnosti onemocnění kriticky nemocných, např. gastrointestinální symptomatologie, různé formy poruchy vědomí, bolest, apod., přesahují rámec této publikace.

Specifická symptomatologie jednotlivých vyvolávajících příčin (sepse, pneumonie, akutní pankreatitida, polytrauma) je zmíněna v příslušných kapitolách.

6.1 DUŠNOST

Při těžkém průběhu onemocnění obvykle do 1–3 dnů po vyvolávajícím inzultu dochází k rychlému rozvoji dechové nedostatečnosti. V současnosti je hranice časového intervalu, kdy je vznik plicní symptomatologie u ARDS ještě považován za akutní, 7 dní od inzultu, popřípadě od pacientem udávaného zhoršení dechových obtíží. V naprosté většině případů ke vzniku symptomatologie a následnému stanovením diagnózy ARDS dojde do 72 hodin od inzultu (**lit. 1**). Respirační tíseň je subjektivně provázena zejména **dušností (při zhoršující se arteriální hypoxemii a narůstající hyperkapnii)**, neklidem, agitovaností, popř. tachykardií.

Dušnost je sama o sobě značně subjektivní pocit. Někteří pacienti, i přes již počínající objektivní známky nepřiměřeně zvýšeného a minimálně efektivního respiračního úsilí, pocit dušnosti neudávají. Naopak, výjimkou nejsou ani situace, kdy je dušnost udávána i přesto, že pacient žádné objektivní vysledovatelné známky respiračního selhávání nemá.

Subjektivně je dušnost popisována jako pocit „nedostatku vzduchu“, „nedostatek dechu“, ztížené a namáhavé dýchání nebo dechová únava. Objektivně je obvykle přítomna tachypnoe se setrvalou dechovou frekvencí více než 20/min. V pokročilých stádiích bývá ortopnoe (pacient musí sedět nebo stát). Dušnost zpravidla provází tachykardie s tepovou frekvencí nad 90/min. Mohou být přítomny i známky centrální cyanózy. Ke klasifikaci míry dušnosti je v současnosti nejvíce užívaná modifikace stupnice NYHA (New York Heart Association), která stratifikuje nejen klinickou symptomatologii vzhledem k míře zátěže, ale i funkční omezení pacientů. Přestože je původně určena pro pacienty se srdečním selháváním, obecně postihuje většinu onemocnění provázených dušností (**viz tab. 1??tabulka? chybí??**) (**lit. 1**).

Z časového hlediska lze dušnost dělit na 3 podskupiny: 1: akutní, 2. subakutní, 3. chronickou. **Akutní dušnost** (jiným názvem dušení, sufokace) je stav, kdy dojde k rychlému (minuty/hodiny) rozvoji poruchy dýchání. Jedná se například o aspiraci cizího tělesa, rozvoj pneumothoraxu, laryngospasmus, masivní plicní embolizaci, akutní kardiální plicní edém, akutní koronární syndrom apod. Vztaheno k tomuto typu rozdělení je dušnost provázející ARDS spíše subakutního charakteru: nástup ve dnech s postupným

rychlým progresivním zhoršováním do stavu respirační insuficience. U akutní dušnosti dochází ve většině případů k rychlému odeznění symptomatologie po vyřešení základní příčiny, zatímco u ARDS tomu tak být nemusí. Při závažném stupni hypoxemie se přidávají kvantitativní nebo kvalitativní změny funkce CNS: dezorientace až zmatenost, v pozdním stadiu nemoci až různý stupeň poruchy vědomí. Respirační selhání při ARDS vede ve většině případů k nutnosti náhrady plicních funkcí mechanickou ventilací, raritně je stav zvládnut cestou NIV nebo při spontánní ventilaci pacienta.

6.2 KAŠEL

Z dalších plicních příznaků obvykle bývá přítomen **kašel**. Zpočátku je většinou suchý dráždivý, poté vlhký s expektorací. Dle charakteru vyvolávající příčiny může být různá kvalita bronchiálního sekretu: zpěněné, někdy narůžovělé sputum (edém), purulentní sputum (pneumonie), zbytky aspirované látky (voda, žaludeční obsah, chemikálie, zbytky potravy, apod.), ale i krev (hemoptýza z ruptury drobných cév bronchiálního stromu při kombinaci úporného kašle a bronchiálního zánětu, hemoptoe je velmi vzácná a může se vyskytnout v predisponovaném terénu například u bronchiektazií, kaverny, při poleptání, popáleninovým inhalačním traumatu apod.).

6.3 BOLEST PLICNÍHO/HRUDNÍHO PŮVODU

Pleurální bolest provází většinou základní inzult: bronchopneumonie s projevy suché pleuritidy. V jiných lokalizacích jde pak o bolest v rámci poleptání dýchacích cest při aspiraci, stenokardie při ischemii myokardu u pacientů s přidruženou chronickou ischemickou chorobou srdeční, traumatickou bolest po poranění hrudníku (fraktury a zhmoždění žeber a sternu, kontuze plic) apod.

Bolest v intenzivní péči je jedním z nejčastějších klinických symptomů. Její charakter a lokalizace se odvíjí od základního onemocnění, ale souvisí také s obecnými komplikacemi pobytu na jednotce intenzivní péče. Bolestivý syndrom v souvislosti s poškozením plicního parenchymu a okolních struktur je zmíněn výše. Charakteristika bolestivé symptomatologie jednotlivých hlavních etiologických jednotek, jejichž následkem může být rozvoj ARDS, je podrobněji rozebrána v jednotlivých oddílech kapitoly 4 Etiologie ARDS (seps, akutní pankreatitida, popáleniny, pneumonie, aspirace, polytrauma, plicní kontuze, tuková embolizace).

6.4 ABNORMÁLNÍ TĚLESNÁ TEPLOTA

Vznik a rozvoj ARDS obvykle bývají provázeny nespecifickým zvýšením tělesné teploty (např. v rámci pneumonie, seps apod.), někdy dochází ke snížení teploty pod normu – hypotermii.

Změny teploty patří mezi nejčastější symptomy vyskytující se u kriticky nemocných pacientů a jejich diferenciální diagnostika je nesmírně složitá.

Za patologického stavu vzniká změna tělesné teploty dvěma základními mechanismy:

při přehřátí nebo zchlazení organismu zevními vlivy

jako reakce na některé patologické procesy v organismu (infekce, poškození)

Ve vztahu k ARDS má význam hlavně druhý typ, který v případě zvýšení teploty patogeneticky vzniká nastavením termoregulačního centra v CNS (tzv. centrální „termostat“ v předním hypothalamu) na vyšší hodnotu jeho stimulací cestou exogenních (endotoxin) nebo endogenních pyrogenů (např. $TNF\alpha$, IL-1, IL-6 apod.).

Jako subfebrilie se označuje tělesná teplota v intervalu 37,0–38,0 °C, jako febrilie pak teplota 38,1–40,0 °C, hyperpyrexie $\geq 40,1$ °C, někdy se může vyskytnout i sklon k hypotermii $< 36,0$ °C.

Teplota je obvykle měřena v podpaží (axilární teplota), ale je možné ji měřit i v jiných lokalizacích: rektálně (o 0,5–1 °C vyšší oproti axilární), v ústech (o 0,1–0,3 °C vyšší), v zevním zvukovodu (o 0,5–1 °C), v močovém měchýři a jícnu (o 0,5–1 °C vyšší).

Teplotu lze popsat i dle frekvence výskytu: jednorázová (vyskytne se jen jednou a pak už ne) a recidivující (opakuje se v nepravidelných intervalech). Monitorace průběhu a kolísání teplotní křivky bývá typické u některých onemocnění a může mít tedy i určitý význam v diagnostice (**lit. 2**):

kontinuální horečka (febris continua) – trvalé zvýšení tělesné teploty nad 38 °C, kolísání maximálně o 1 °C – streptokokové pneumonie, virová onemocnění

remitentní (febris remittens) – cirkadiánní kolísání o více než 2–3 °C, ale není pokles na normální hodnotu – těžké infekce, hnisavé procesy

intermitentní/střídatá horečka (febris intermittens) – febrilní stav, který během dne přechází do období s normální nebo jen mírně abnormální teplotou – některé zhoubné nádory, seps

návratná horečka – střídající se periody dnů s horečkou se dny bez horeček, vlnivá horečka – teplota během několika dnů stoupá a po dosažení maxima opět klesá, pak následuje období klidu (1–2 dny) a celý cyklus se opakuje – malárie, tyfus

Náhlý vzestup teploty může v některých klinických situacích být provázen i zimnicí a třesavkou jako projev nepoměru mezi tvorbou a výdejem tepla. Z dalších průvodních symptomů bývá pocit žízně, nechutenství, slabost, bolest svalů apod.

Zvýšení teploty provází nejčastěji různá onemocnění, která mohou zároveň být i etiologickým faktorem pro vznik ARDS. Tato onemocnění mohou být infekčního původu (pneumonie, abdominální sepse, urosepse), ale teplota se může objevit i u onemocnění primárně sterilních (akutní pankreatitida, aspirace žaludečního obsahu apod.), které se mohou posléze sekundárně infekčně komplikovat.

Shrnutí

Klinický obraz ARDS lze rozdělit orientačně do tří skupin:

plicní symptomatologie v rámci respirační insuficience (dušnost, kašel, bolest)

nespecifická symptomatologie související s **tíží stavu a jeho komplikacemi** (změny tělesné teploty, různé formy poruchy vědomí, neurologická symptomatologie, poruchy srdečního rytmu apod.)

specifická symptomatologie dle typu vyvolávajícího inzultu (pneumonie, sepse, trauma)

Literatura

The Criteria Committee of the New York Heart Association. (1994). Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. (9th ed.). Boston: Little, Brown & Co. pp. 253–256.

Chrobák L, et al. Propedeutika vnitřního lékařství. 2. vydání, Grada, 2003.

7 DIAGNOSTIKA

autor??

7.1 DEFINICE ARDS (ALI/ARDS), DIAGNOSTICKÁ KRITÉRIA A JEJICH KONTROVERZE

Klinická definice

Zlatý standard klinické **definice** ARDS doposud nebyl celosvětově akceptován.

Z obecného klinického hlediska lze ARDS zjednodušeně definovat jako výrazně heterogenní syndrom, lépe skupinu syndromů závažného akutního respiračního selhání nekardiálního původu, které vzniká na podkladě různých inzultů plicní a mimoplicní etiologie.

Důvodem obtížnosti stanovení přesné definice syndromu je právě jeho heterogenita, která je dána několika faktory: typem vyvolávající příčiny, rychlostí jejího nástupu, celkovou intenzitou a délkou, po kterou působí fázi, ve které je onemocnění diagnostikováno (různé klinické projevy onemocnění v průběhu času – časový faktor) časem indikace k zahájení mechanické ventilace a kvalitou aplikace umělé plicní ventilace určitou variabilitou v patogenezi onemocnění (extrapulmonální vs. pulmonální etiologie) různými predisponujícími faktory (genetika), věkem pacientů přítomnými komorbiditami (např. chronická plicní a srdeční onemocnění – asthma bronchiale, CHOPN, ICHS apod.) souběžně se vyskytujícími komplikacemi (kardiální dysfunkce, seps, pneumonie apod.)

Diagnostická kritéria

Kvalita jakýchkoliv diagnostických kritérií je dána jejich spolehlivostí (reliabilita, reprodukovatelnost), kterou lze stručně definovat jako schopnost získat opakovaným vyšetřením stejné (analogické) výsledky, a také jejich validitou (platnost), tzn. schopností měřit to, co se má opravdu měřit (např. rozlišit pacienta s onemocněním ARDS od pacienta bez onemocnění, senzitivita a specifita).

Stručný historický vývoj snahy o vytvoření diagnostických kritérií

Ashbaugh

Primární **diagnostická kritéria** byla navržena v pilotní práci Ashbauga et al. [1] (**tab. 1**) v roce 1967. Jejich nevýhodou byla například výrazná nespecifičnost a také fakt, že biopsie (autopsie) plic nebyly v té době rutinně prováděny. Řada dalších autorů poté pokračovala ve snaze o definování kritérií aplikovatelných v globálním měřítku cestou tvorby vlastních, nebo zpřesněním či úpravou tehdy užívaných kritérií a také zavedením terminologie [2, 3].

Tabulka 1 Diagnostická kritéria ARDS, Ashbaugh et al., 1967

1. těžká dušnost a tachypnoe
2. cyanóza refrakterní na oxygenoterapii
3. redukce plicní poddajnosti
4. difuzní alveolární infiltrace při radiologickém zobrazení plic
5. hyperemie, atelektáza, intersticiální a alveolární hemoragie, edém, hyalinní membrány při autopsii

Murray LIS

Za jednu z významnějších se považuje práce Murraye a kolektivu z roku 1988 [4] (**tab. 2**), jejíž důležitost spočívá v možnosti stratifikace tíže onemocnění (mild, moderate, severe) na podkladě navrženého skórovacího systému (**LIS – Lung Injury Score**).

Jak již bylo uvedeno v kapitole (**kapitola o Historii**), skóre bylo rozděleno na čtyři základní okruhy:

míra poruchy oxygenace (PaO_2/FiO_2 index)

rozsah a charakter postižení zobrazeném na ZP rtg plic a srdce

stupeň poklesu plicní poddajnosti (měřeno na podkladě end-expiratory hold nebo kalkulací ($P_{pl} - PEEP/V_t$))

úroveň PEEP (viz **obr. 4 v kapitole Historie**)

Každé z položek bylo přiděleno bodové hodnocení a dle výsledného součtu všech bodů vydělených počtem položek byl hodnocen stupeň plicního poškození (0 – žádné poškození, 1–2,5 – středně závažné, > 2,5 – závažné poškození – ARDS). Výhodou práce bylo, že brala v úvahu právě jednotlivé vyvolávající příčiny, stupeň redukce statické plicní poddajnosti a užití PEEP. Nevýhodou LIS byl jeho nízký prognostický význam a také to, že nebyly vyloučeny případy, kdy přítomný plicní edém byl kardiální etiologie. Pro zpřesnění stupně závažnosti ARDS je LIS autory některých klinických studií užíváno dodnes: například v CAESAR trial, kde byl srovnáván konvenční ventilační management a užití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) u pacientů s těžkým ARDS (**viz kapitola o ECLS u ARDS**). Nejčastěji se užívá v kombinaci s AECC kritérii (viz níže), kterými je ale postupně zatlačován do pozadí [20].

Tabulka 2 Diagnostická kritéria ARDS, Murray et al. 1988

1. akutní nebo chronické onemocnění
2. stupeň plicního poškození dle LIS (Lung Injury Score)*
 - mírné
 - středně závažné
 - těžké
3. primárně plicní příčina nebo asociace se systémovým onemocněním

* viz obr. 4 kapitola Historie

AECC konsenzuální diagnostická kritéria

První obecně akceptovaná a dlouhodobě užívaná **diagnostická kritéria** byla definována v roce 1993 a publikována v roce 1994 při Americko-Evropské konsenzuální konferenci (AECC) (**tab. 3**) [5]. Kritéria obsahují **4 základní okruhy (body)**:

rychlost (akutnost) nástupu onemocnění

míru poruchy oxygenace bez ohledu na hodnotu použitého pozitivního tlaku na konci expirace (PEEP) – rozdělení na ALI a ARDS dle hodnot indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

Tabulka 3 AECC kritéria (1994)

Akutní plicní poškození (ALI)	
časový faktor	rychlý nástup
oxygenace	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (40kPa) – bez ohledu na hodnotu přetlaku na konci výdechu – PEEP
radiologický nález	bilaterální infiltrát na zadopředním rtg plic a srdce
kardiální funkce	tlak v zaklínění v arteria pulmonalis (PAOP) ≤ 18 mmHg, nebo nepřítomnost klinických známek levostranné síňové hypertenze (left atrial hypertension)
Syndrom akutní respirační tísně (ARDS)	
kritéria shodná s ALI kromě:	
oxygenace	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg (27kPa) – bez ohledu na hodnotu PEEP

radiologický nález na rtg plic a srdce

nepřítomnost kardiální insuficience jako příčiny respiračního selhání

Tento jednoduchý čtyřbodový soubor kritérií byl a do jisté míry i nadále je významný z několika důvodů [6]:

a) význam v klinickém výzkumu

zajištění kontaktu mezi základním a klinickým výzkumem

umožňuje zařazování pacientů do observačních a randomizovaných kontrolovaných studií (RCT), například práce skupiny ARDS network

umožňuje srovnání výsledků klinických studií mezi sebou (například při zkoumání efektu určité terapeutické intervence)

b) význam v klinické praxi

možnost stanovení přesné diagnózy je podmínkou pro aplikovatelnost poznatků a závěrů z klinických studií do obecné praxe urychlení diagnózy, a tím i včasnější užití adekvátní cílené i podpůrné terapie zvyšuje přesnost predikce výsledku terapie (outcome)

c) význam pro tvorbu epidemiologických studií

významná role pro provozovatele zdravotní péče z hlediska rozhodování stran distribuce a stupně rozdělování zdrojů

AECC kritéria mají, přes své nesporné výhody, také řadu **nevýhod**, nepřesností a možností chybného použití a zkreslení (**viz níže**). Byla publikována data poukazující na často malou korelaci mezi kritérii a histologickým nálezem difuzního alveolárního poškození (diffuse alveolar damage – DAD), které je považováno za hlavní mikroskopickou charakteristiku ARDS [22]. Kritéria neberou do úvahy nastavení ventilačního režimu (včetně použité hodnoty PEEP), přítomnost dysfunkce jiných orgánů a navíc nezohledňují cestu patogeneze (přímý či nepřímý plicní inzult).

Faktory zpochybňující spolehlivost a platnost jednotlivých AECC diagnostických kritérií

a) Akutní nástup onemocnění

AECC kritéria nedávají jednoznačná doporučení pro definici časové osy „akutnosti“ nástupu onemocnění. Není jednoznačně určena doba od vyvolávajícího inzultu až po vznik onemocnění (popř. pokud nelze vysledovat vyvolávající inzult, interval od rozvoje klinické symptomatologie (dušnost) až do splnění diagnostických kritérií), která by ještě splňovala podmínku akutnosti. To může opět vést ke značnému zkreslení klinické interpretace a celkově ke snížení možnosti stanovení přesné diagnózy ARDS [6].

Komentář: Jako kritérium akutnosti je obvykle užíván časový interval < **72 hodin** od inzultu do splnění diagnostických kritérií ARDS [20]. Jiní autoři jako ještě akutní doporučují považovat vznik onemocnění do 7 dnů od vzniku působení vyvolávající příčiny [6].

b) Hypoxemie (PaO_2/FiO_2)

Obliba PaO_2/FiO_2 poměru spočívá v jeho jednoduché kalkulovatelnosti, a tím i snadné použitelnosti v klinické praxi.

K výpočtu je nutné znát inspirační frakci O_2 (FiO_2). Ta je při umělé plicní ventilaci (UPV) nebo neinvazivní ventilační podpoře (NIV) nastavena na ventilačním přístroji. Při spontánní ventilaci bez zajištění dýchacích cest je nutno ji odhadnout při různých formách oxygenoterapie (kyslíková maska, kyslíkové brýle apod.). Např. při terapii kyslíkovými brýlemi lze FiO_2 hrubě odhadnout přičtením 0,04 k FiO_2 okolního prostředí (tzn. 0,21) na každý užitý 1 l/min, tzn. při 2 l/min je výsledná FiO_2 $0,21 + 0,08 = 0,29$.

Hodnotu parciálního tlaku kyslíku v arteriálním řečišti (PaO_2) lze získat jednorázovým odběrem nebo ze zajištěného arteriálního vstupu. Vzorek arteriální krve pak vyšetřujeme v bed-side analyzátoru nebo v laboratoři. Pokud ovšem nelze provést krevní odběr (nemožnost zajištění arteriálního přístupu), pak je možné užít extrapolovaná data hladiny krevních plynů z běžně dostupného vyšetření oxygenace pulzním oxymetrem (SpO_2/FiO_2) (**schéma 1-bude tab.XX**) [21].

Tabulka XX(schéma 1) Vztah SpO_2/FiO_2 a PaO_2/FiO_2

Přepočítání indexu PaO_2/FiO_2 na SpO_2/FiO_2	
PaO_2/FiO_2	SpO_2/FiO_2
300	315
200	235
senzitivita 85 %	senzitivita 91 %
specifita 85 %	specifita 56 %

Nevýhody a rizika zkreslení kalkulace indexu PaO_2/FiO_2

Při snaze o časnou kalkulaci poměru PaO_2/FiO_2 existuje možnost, že pacient doposud spontánně ventiluje a není napojen na UPV. Tato situace představuje značné riziko, že užitá hladina FiO_2 u různých forem aplikace kyslíku bude nepřesná (ne zcela přesný odhad FiO_2 viz výše).

Přínos využití indexu PaO_2/FiO_2 při posuzování hypoxemie lze ovšem zpochybnit i z jiných důvodů. AECC přesněji nestanovuje základní klinické podmínky, za kterých tento poměr nejpřesněji vystihuje míru oxygenační poruchy (například standardně daný časový interval do odběru arteriálních krevních plynů za podmínek konstantně nastavených parametrů mechanické podpory). Zároveň je nutné vyloučení současně přítomných komplikací ve smyslu tranzientních poruch oxygenace,

například při interferenci pacienta s ventilátorem, obstrukci dýchacích cest (sputum, krev), akutním rozvoji pneumothoraxu nebo závažné hemodynamické nestabilitě.

Dále bylo zjištěno, že poměr $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ u stejného pacienta může být při různých hodnotách FiO_2 různý [7]. Navíc mnoho pacientů, kteří zpočátku splňují hypoxemická kritéria ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 300$ respektive ≥ 200), může v krátké době po aplikaci PEEP významně zlepšit tento index až mimo diagnostickou hranici (*pozn.*: tento efekt bývá spojen s nižší mortalitou) [8–10]. Přítomnou hypoxemii může také způsobit (nebo zhoršit) jiné souběžně probíhající onemocnění s nízkým srdečním výdejem, chronické plicní nemoci, významná plicní atelektáza, patentní foramen ovale apod.

Komentář: Pro redukci některých z výše uvedených nevýhod $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ poměru byly navrženy dva postupy:

užití tzv. oxygenačního indexu ($100 \times \text{mean airway pressure (MAP)} + \text{FiO}_2/\text{PaO}_2$) s prokázaným prognostickým významem týkajícím se délky mechanické ventilace v pediatrii

užití standardizovaného nastavení ventilačních parametrů (například PEEP 10 cmH_2O a FiO_2 0,5). Nepanuje ale shoda, jak dlouho by mělo být standardizované nastavení aplikováno, protože možná přítomnost hypoxemie při neadekvátně nastaveném ventilačním režimu zhoršuje riziko úmrtí pacienta [10].

c) Bilaterální plicní infiltráty

Někdy je možné se setkat se značnými rozdíly v subjektivním hodnocení rentgenologických změn při vyšetření snímku plic a srdce (rtg P + S), které jsou nezávisle interpretovány různými radiology, tzv. interindividuální variabilita [11, 12]. Riziko chyby se zvýrazňuje například v situacích, kdy je snímek plic pro závažnost stavu pacienta prováděn v různých polohách. V horizontální poloze nebo polosedě s různým úhlem náklonu vzhledem k horizontální linii bývá obraz odlišný než ve standardní vertikální poloze (změny polohy bránice a nitrobřišních orgánů zvláště např. u obézních pacientů a/nebo pacientů s vyšším intraabdominálním tlakem (IAP), artefakty součástí monitorovacích zařízení). K dalšímu zkreslení může dojít u řízeně ventilovaných pacientů na UPV bez podílu spontaneity ventilace, pokud je snímek vytvořen v různých fázích dechového cyklu (změny polohy bránice, hrudní stěny a změny hustoty bronchovaskulární kresby v inspiriu a expiriu) a navíc také v situacích, kdy je užitá při snímkování různá vlnová délka ionizujícího záření („měkkost“ či „tvrdost“ snímku).

V AECC definici není jednoznačně stanoven význam rozsahu a charakteru patologického rtg nálezu (nehomogenní vs. homogenní infiltrativní změny, difúzní vs. lokální změny, jejich kombinace, dále počet postižených laloků, segmentů, symetričnost či asymetričnost apod.). Jednostranný nález infiltrací nevyklučuje prozatím radiologicky nedetekovatelné mikroskopické změny v druhé plicí v časné fázi plicního poškození těsně po vyvolávajícím inzultu. Také je přítomno riziko jiné souběžné, doposud nepoznané plicní patologie, ať už chronické nebo akutní, s radiologickou manifestací – například oboustranné plicní postižení při uhlokopské pneumokonióze, sarkoidóze, exogenní alergické alveolitidě, idiopatické akutní intersticiální pneumonii (AIP) apod. (**viz kapitolu diferenciální diagnostika**).

Komentář: K redukci možného zkreslení při popisu rtg P + S při diagnostice ARDS byla navržena metoda užití standardizovaného tréninkového setu rtg snímků s bilaterálními změnami plicního parenchymu ve výukovém programu radiodiagnostiků [12]. V obecné praxi se tato metoda standardně neuvžívá.

Spolehlivost i validitu tohoto diagnostického kritéria zvyšuje možnost vyšetření počítačovou tomografií (CT). CT nález (zejména v modu high-resolution CT – HRCT) je významnější pro větší rozlišení, lepší přesnost a možnost časnějšího zachytu plicní patologie. Dostupnost CT vyšetření není ve všech zdravotnických zařízeních v různých regionech světa prozatím stejná. a je tedy ke zpřesnění diagnostiky využíváno častěji v ekonomicky vyspělejších státech a nebo v nemocnicích vyššího typu.

d) Levostranná síňová hypertenze

K vyloučení kardiogenní etiologie plicního edému bylo zpočátku nejčastěji doporučováno užití Swanova-Ganzova katétru (pulmonary artery catheter – PAC). Kromě obecných rizik spojených se zaváděním a užíváním plicnicového katétru (krvácivé komplikace, srdeční arytmie, infekce apod.) byla prokázána významná variabilita v naměřených hodnotách tlaku v zaklínění v arteria pulmonalis (PAOP) jednotlivými pracovníky [13]. Velká část pacientů s prokazatelným ARDS může mít PAOP vyšší než 18 mmHg. To je způsobeno například vlivem mechanické ventilace na naměřené parametry (vliv transpulmonálních tlakových gradientů), dále např. vlivem neadekvátní tekutinové resuscitace a může být u pacientů se septickou kardiomyopatií. Zároveň je nutné brát v úvahu, že i pacient s prokazatelným kardiálním selháváním (dekompenzované chronické srdeční selhávání nebo akutní srdeční selhávání jiné etiologie apod.) může mít současně přítomno rozvíjející se ARDS různé etiologie. Také významně redukovaný koloidně osmotický tlak plasmy (COP), například u těžké hypoalbuminemie, může vyvolat obraz plicního edému a tímto způsobem imitovat ARDS i přes nepřítomnost základního vyvolávajícího faktoru.

Komentář: Důležitou složkou diagnostiky ARDS je rozlišení původu plicního edému. Doposud neexistuje jednoznačný **laboratorní test** rozlišující kardiální nebo nekardiální etiologii plicního edému. Pomoc v diferenciální diagnostice by mohlo přinést například sekvenční měření sérových hladin BNP (brain-natriuretic peptide) v časných fázích respiračního selhání [14]. Přínosné by mohlo být i posouzení vlivu SIRS na plicní poškození pomocí semiinvasivní hemodynamické monitorace pomocí kalkulace markerů plicní vaskulární permeability např. měřením hladiny extravaskulární plicní vody (EVLW – extravascular lung water) nebo stupně plicní kapilární permeability (pulmonary vascular permeability index – PVPI) odhadované na podkladě transpulmonální termodiluce [15].

Jak bylo uvedeno, z **klinických metod** byl k rozlišení původu plicního otoku zpočátku standardně používán plicnicový katétr. Kromě možnosti zhodnocení srdečního výdeje termodiluční metodou, tlaku v arteria pulmonalis (AP) a odběru plicnicové krve (SvO₂) k posouzení systémové oxygenace, spočíval jeho význam zejména v možnosti získat informaci o funkci levostranných srdečních oddílů cestou měření tlaku v zaklínění (pulmonary artery occlusion pressure – PAOP, neboli jinak pulmonary capillary wedge pressure – PCWP) ve větvení arteria pulmonalis. Tato metoda ovšem v posledních letech ztrácí na významu a nahrazují ji méně invazivní metody hemodynamické monitorace [19].

Z aktuálně dostupných **zobrazovacích vyšetření** jsou v současné době k rozlišení etiologie a závažnosti plicního edému doporučovány častěji tzv. bed-side vyšetření, např. echokardiografie spojená s ultrazvukovým vyšetřením plic (lung ultrasonography) (**viz kapitola vyšetření**). Jde o neinvazivní vyšetření, která jsou schopna přesného posouzení systolické a zejména diastolické funkce srdečních oddílů a dále hodnocení nepřímých známek velikosti plicního arteriálního tlaku a souběžného vyšetření plicního parenchymu (pleury) k posouzení hodnoty EVLW. U UZ plic se konkrétněji jedná o vyšetření ultrazvukového fenoménu nazvaného „komety“ nebo „ocas komety“ (angl. ultrasound comets, popř. comet tails), který je pozorován na tekutinou prosáklém interlobulárním rozhraní v oblasti hyperechogenní pleurální linie (UZ obraz viscerální a parietální pleury) [16–18] (**více viz kapitola vyšetřovací a diagnostické metody**).

AECC doplňková doporučení (1998) [24]

V roce 1998 vyšla doplňující a zpřesňující doporučení:

sběr epidemiologických dat by měl probíhat na podkladě AECC kritérií

závažnost ARDS by se měla hodnotit na podkladě těchto skórovacích systémů:

LIS, APACHE III (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) nebo SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)

v úvahu by se měly brát i faktory ovlivňující prognózu pacientů (GOCA stratification system – **viz níže**)

zaznamenávat by se měly navíc také:

etiologické faktory

mortalita, příčina smrti a také, byla-li smrt způsobena odejmutím invazivní léčby

přítomnost souběžných orgánových selhání

dispenzarizace pacientů se sledováním míry znovuobnovení plicních funkcí a kvality života (quality of life – QOL)

GOCA stratifikační systém (tab. 4)

GOCA (Gas exchange, Organ failure, Cause, Associated disease) systém byl navržen v roce 1998 skupinou předních odborníků na ARDS [24] se záměrem přesnější stratifikace závažnosti tohoto onemocnění (podobně jako LIS). GOCA je obdobou TNM klasifikace zhoubných nádorů anebo klasifikačního systému PIRO (Predisposition, severity of Infection, physiologic Response and Organ failure) navrženého pro sepsi, při kterém byla užita data ze studie PROWESS (ověření účinnosti aktivovaného proteinu C při léčbě sepse), a jeho validita byla ověřena na rozsáhlém registru pacientů s těžkou sepsí PROGRESS. GOCA systém byl některými autory srovnáván z hlediska přesnosti predikce úspěchu léčebných postupů a mortality pacientů s ARDS s ostatními skórovacími systémy užívanými běžně pro předpověď výsledků léčby pacientů v intenzivní péči (APACHE II, SAPS II). Žádné zásadní přednosti GOCA však oproti nim zjištěny nebyly [25], proto je užití tohoto systému zaměřeno spíše k jednoduché monitoraci a prezentaci důležitých klinických informací týkajících se pacientů s ARDS.

Tabulka 4 GOCA stratifikační skóre

	Vysvětlení	Škála	Definice
G	výměna plynů	0	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \geq 301$
		1	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 200\text{--}300$
		2	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 101\text{--}200$
		3	$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$
	výměna plynu (do kombinace s číselným parametrem)	A	spontánní dýchání, bez PEEP
		B	asistované dýchání, PEEP 0–5 cmH ₂ O
		C	asistované dýchání, PEEP 5–10 cmH ₂ O
		D	asistované dýchání, PEEP ≥ 10 cmH ₂ O

O	orgánové selhání	A	jen plíce
		B	plíce + 1 orgán
		C	plíce + 2 orgány
		D	plíce + ≥ 3 orgány
C	příčina	1	neznámá
		2	přímé plicní poškození
		3	nepřímé plicní poškození
A	přidružené choroby	0	bez přidruženého onemocnění, které způsobí smrt do 5 let
		1	přidružené onemocnění, které způsobí smrt do 5 let, ale ne do 6 měsíců
		2	přidružené onemocnění, které způsobí smrt do 6 měsíců

Delphi konsenzuální definice

Vzhledem k výše uvedeným interpretačním nejasnostem existuje určité riziko chybného využití AECC kritérií v klinické i vědecké praxi. Z tohoto důvodu byla občasně, v průběhu posledního desetiletí a také v současnosti, světovými kapacitami v oboru vyvíjena snaha o vytvoření nových nebo zpřesnění stále užívaných kritérií. Jedním z výsledků byla i **Delphi konsenzuální definice (tab. 5)**. Jde o kritéria publikovaná v roce 2005, která vznikla na podkladě emailového konsenzuálního panelu 16 významných investigátorů zabývajících se problematikou ARDS [23]. Zahrnují PEEP (≥ 10), jednotnou hranici hypoxemie ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$), statickou plicní poddajnost (C_{stat}), dále definují přesněji radiologická kritéria a požadují přítomnost přímého či nepřímého vyvolávajícího inzultu. K vyloučení kardiální etiologie plicního poškození akceptují užití PAC a echokardiografie. Delphi definice je více specifická oproti AECC kritériím, ale méně senzitivní, pokud se bere do úvahy pitevnický nález difuzního alveolárního poškození (diffuse alveolar damage – DAD) jako zlatý standard k potvrzení diagnózy ARDS. Do obecné praxe se neprosadila.

Tabulka 5 Delphi konsenzus, Fergusson et al. 2005

rozvoj	rychlý vznik < 72 hodin
radiologický nález	bilaterální postižení zahrnující ≥ 2 kvadrantů na zadopředním rtg plic*
oxygenace	$P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$
vyloučení hydrostatického plicního edému	bez průkazu klinických známek městnavého srdečního selhávání
statická plicní compliance	$C_{rs} < 50$ ml/cmH ₂ O při Vt 8 ml/kg BW
PEEP	> 10 cmH ₂ O
predispozice	asociace s přímým či nepřímým faktorem vyvolávajícím plicní inzult

* postižení plic je definováno: přítomností vzdušných bronchogramů, acinárními stíny (nodulární opacity 4–10 mm neostře ohraničené), splývajícími acinárními stíny, znamením siluety (ztráta možnosti diferenciace okraje srdečního stínu nebo bránice – za přítomnosti vyloučení lobárního kolapsu)

Berlínská kritéria (definice)

V květnu 2012 byla kolektivem renomovaných autorů v problematice ARDS [M. Ranieri, G. Rubenfeld, A. Slutsky, et al.] navržena tzv. Berlínská definice (**tab. 6**) zahrnující:

nově navržená diagnostická kritéria

stratifikaci závažnosti onemocnění ARDS [26]

Tabulka 6 Berlínská kritéria pro ARDS (**prosím přeložit**)

	mild	moderate	severe
timing	within 1 week of a known clinical insult or new/worsening respiratory symptoms		
oxygenation	PaO ₂ /FiO ₂ 201–300 with PEEP/CPAP ≥ 5 cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 with PEEP/CPAP more ≥ 5 cmH ₂ O	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 with PEEP/CPAP ≥ 10 cmH ₂ O
imaging (chest x-ray or CT scan)	bilateral opacities	bilateral opacities	bilateral opacities involving at least 3 quadrants
origin of edema	respiratory failure not fully explained by cardiogenic failure or fluid overload, need objective assessment (e.g. echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor is present		
additional physiological derangements	not required	not required	V _{E(corr)} ≥ 10l/min or C _{rs} ≤ 40 ml/cmH ₂ O

Jejím hlavním cílem je zjednodušení stanovení diagnózy, prognózy a predikce klinického výsledku pacientů. Kritéria jsou mírně komplexnější než AECC kritéria:

mízi termín akutní (je nahrazen termínem mírný – angl. mild)

zpřesňuje se časový faktor (akutnost onemocnění do 7 dnů od vyvolávající události nebo od zhoršení respiračních funkcí)

výrazněji kvantifikují radiologický nález (k diagnóze již lze užít CT a/nebo rtg)

není nutné striktní vyloučení abnormálního PCWP (pacienti s kardiálním selháním mohou mít ARDS), spíše by mělo jít o klinickou situaci, kdy respirační selhání nelze jednoznačně vysvětlit kardiogenní etiologií nebo tekutinovým přetížením
zmiňují užítí echokardiografie k rozlišení etiologie plicního edému, zejména v případech, kdy není přítomen jednoznačně zjištělý rizikový faktor (trauma, sepse)

post-hoc byla nalezena skupina, tzv. high-risk profil; pacientů s mortalitou 52 %, pacientů měli nález C_{RS} ≥ 20 ml/cmH₂O, V_E ≥ 13 l/min, definice tedy přechodně zahrnovala uvedené parametry plicní mechaniky (korigovaný minutový expirační objem – V_E, statická compliance respiračního systému – C_{RS})

Berlínská definice nezahrnuje míru závažnosti poškození plicní vaskulární permeability, posouzení míry plicního edému a inflamace. Schopnost predikovat mortalitu pacientů oproti AECC kritériím je mírně vyšší (AUC 0,577 oproti 0,536). Definice se v poslední době propracovává do širšího klinického povědomí a terminologicky se již doporučuje užívat ARDS místo původního ALI/ARDS.

Shrnutí

Zlatý standard obecné **definice** ARDS doposud nebyl celosvětově akceptován.

První pokus o vytvoření definice a diagnostických kritérií byl v roce 1967 [Ashbaugh]

Za významný přínos k upřesnění diagnostiky ARDS lze považovat zavedení Lung Injury Score v roce 1988, které se v některých pracích objevuje dodnes (např. CAESAR trial).

Aktuálně nejvíce používaná diagnostická kritéria byla navržena při Americko-Evropské konsenzuální konferenci (AECC) v roce 1993 a publikována a akceptována v roce 1994.

AECC kritéria mají řadu **výhod** v klinické, vědecké praxi a také přinášejí důležitá epidemiologická data pro racionalizaci ekonomické stránky zdravotní péče o pacienty s ARDS.

AECC kritéria zároveň mají řadu **nevýhod** a nepřesností (v každém ze svých čtyř bodů). Jejich znalost je nezbytná k jejich identifikaci a tím k možnosti se jich vyvarovat.

Akutní nástup onemocnění

není doporučení pro definici „akutnosti“ nástupu onemocnění
obvykle je užíván časový interval < 72 hodin od inzultu do splnění diagnostických kritérií.

Hypoxemie (PaO₂/FiO₂)

nejsou stanoveny základní klinické podmínky, za kterých tento poměr nejpřesněji vystihuje míru oxygenační poruchy
poměr PaO₂/FiO₂ u stejného pacienta může být při různých hodnotách FiO₂ i PEEP různý, hypoxemii může také způsobit (nebo zhoršit) jiné souběžně probíhající onemocnění s nízkým srdečním výdejem, chronické plicní nemoci apod.
ke zpřesnění je možnost užití tzv. oxygenačního indexu (100× mean airway pressure (MAP) + FiO₂/PaO₂)
užití standardizovaného nastavení ventilačních parametrů ke kalkulaci PaO₂/FiO₂ se obecně nedoporučuje

Bilaterální plicní infiltráty

je riziko značných rozdílů v subjektivním hodnocení rtg změn plic a srdce (rtg P + S), tzv. interindividuální variabilita rentgenologů

není jednoznačně stanoven význam rozsahu, laterality a charakteru patologického rtg nálezu

je přítomno riziko jiné souběžné, doposud nepoznané plicní patologie, ať už chronické nebo akutní, s radiologickou manifestací
spolehlivost i validitu tohoto diagnostického kritéria zvyšuje možnost vyšetření počítačovou tomografií (HRCT)

Levostranná síňová hypertenze

původně doporučenou metodou bylo měření pomocí katétru v arteria pulmonalis (PAC)

část pacientů s prokazatelným ARDS může mít PAOP vyšší než 18 mmHg (pacienti s prokazatelným kardiálním selháváním
můžou mít současně přítomno rozvíjející se ARDS)

PAC v posledních letech ztrácí na významu a nahrazují ji méně invazivní metody hemodynamické monitorace

neexistuje jednoznačný **laboratorní test** rozlišující kardiální nebo nekardiální etiologii plicního edému

semiinvazivní hemodynamická monitorace může pomoci měřením hladin extravaskulární plicní vody (EVLW) nebo stupně plicní kapilární permeability (PVPI)

k rozlišení původu plicního edému lze užít bed-side vyšetření echokardiografie spojené s ultrazvukovým vyšetřením plic

V roce 1998 vyšla doplňující a AECC zpřesňující doporučení.

Nové a rozvíjející se monitorovací a diagnostické metody (např. **HRCT**, **echokardiografie**, **UZ plic**, vyšetření transpulmonální termodiluce – **EVLW** apod.), s sebou přinášejí upřesnění diagnostiky a jsou postupně inkorporovány do rutinní diagnostiky a monitorace průběhu ARDS.

Bylo navrženo několik zpřesňujících kritérií (**GOCA** stratifikační skóre, **Delphi** konsenzus). Rozšířené užití těchto kritérií v klinické a vědecké praxi není významné.

Berlínská definice z května 2012 zahrnuje nově navržená diagnostická kritéria a stratifikaci tíže onemocnění ARDS. Tato klasifikace se v současné době pomalu prosazuje do obecné praxe.

Literatura

- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319–323
- Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al: Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. *Am J Surg* 1982; 144:124–130
- Fowler AA, Hamman RF, Good JT, et al: Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med* 1983; 98:593–597
- Murray JF, Matthay MA, Luce JM, et al: An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:720–723
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818–82
- Phua J, Stewart TE, Ferguson ND, Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med*, 2008, 36: 2912–2921
- Gowda MS, Klocke RA: Variability of indices of hypoxemia in adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1997; 25:41–45
- Aboab J, Louis B, Jonson B, et al: Relation between PaO₂/F(I)O₂ ratio and F(I)O₂: A mathematical description. *Intensive Care Med* 2006; 32:1494–1497
- Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al: Impact of positive end-expiratory pressure on the definition of acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2003; 29:1936–1942
- Villar J, Mendez-Perez L, Lopez J, et al: An early PEEP/FiO₂ trial identifies different degrees of lung injury in ARDS patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:795–804
- Rubinfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al: Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. *Chest* 1999; 116:1347–1353
- Meade MO, Cook RJ, Guyatt GH, et al: Interobserver variation in interpreting chest radiographs for the diagnosis of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:85–90
- Komadina KH, Schenk DA, LaVeau P, et al: Interobserver variability in the interpretation of pulmonary artery catheter pressure tracings. *Chest* 1991; 100:1647–1654
- Rana R, Vlahakis NE, Daniels CE, et al: B-type natriuretic peptide in the assessment of acute lung injury and cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 2006; 34:1941–1946
- Tagami T, Kushimoto S, Atsumi T, et al: Investigation of the pulmonary vascular permeability index and extravascular lung water in patients with SIRS and ARDS under the PiCCO system. *Critical Care* 2006, 10(Suppl 1):P352
- Lichtenstein D, Goldstein G, Mourgeon E, et al. Comparative diagnostic performances of auscultation, chest radiography and lung ultrasonography in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 2004; 100:9–15
- Lichtenstein D, Mezière G: Relevance of Lung Ultrasound in the Diagnosis of Acute Respiratory Failure, The BLUE Protocol. *CHEST* 2008; 134:117–125
- Picano E, Frassi F, Agricola E, et al.: Ultrasound lung comets: a clinically useful sign of extravascular lung water. *J Am Soc Echokardiogr.* 2006 Mar;19(3):356–63
- Harvey SE, Welch CA, Harrison DA, Rowan KM, Singer M, Post hoc insights from PAC-Man--the U.K. pulmonary artery catheter trial. *Crit Care Med* 2008 Jun;36(6):1714–21
- Dushianthan A, Grocott MPW, Postle AD, Cusack R, Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J* 2011;87:612–622
- Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, Hayden DL, Schoenfeld DA, Ware LB. Comparison of the SpO₂/FIO₂ ratio and the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 2007;132:410–417

Esteban A, Fernandez-Segoviano P, Frutos-Vivar F, et al. Comparison of clinical criteria for the acute respiratory distress syndrome with autopsy findings. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21. 141:440–445

Ferguson ND, Davis AM, Slutsky AS, Stewart TE. Development of a clinical definition for acute respiratory distress syndrome using the Delphi technique. *J Crit Care.* 2005 Jun; 20(2):147–154.

Artigas A, Bernard BR, Carlet J, Dreyfuss R, Gattinoni L et al. The American–European Consensus Conference on ARDS, Part 2, Ventilatory, Pharmacologic, Supportive Therapy, Study Design Strategies, and Issues Related to Recovery and Remodeling, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157(4): 1332–1347

Jegal Y, Lee SI, Lee KH, Oh YM, et al. The Clinical Efficacy of GOCA Scoring System in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome, *J Korean Med Sci* 2008, 23:383–389

<http://pulmccm.org/main/2012/ards-review/consensus-panel-announces-new-definition-severity-classes-for-ards-jama/>

7.2 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA

V klinické praxi bývá jednoznačné rozpoznání a stanovení diagnózy ARDS často obtížné a existuje celá řada jiných onemocnění plic, převážně neinfekční etiologie, z nichž řada může vést různou rychlostí a intenzitou k respiračnímu selhání (**tab. 1**). Tyto patologické stavy mohou v některých případech svým klinickým obrazem a průběhem imitovat ARDS. Mohou také splnit obecná diagnostická kritéria užívaná pro ARDS: rychlost nástupu, přítomnost hypoxemie při absenci známek kardiálního selhávání a bilaterální patologický nálezy při zobrazovacím vyšetření plic. Jejich vyvolávající příčina je ale odlišná od těch, které se standardně uvádějí v souvislosti s ARDS, a také jejich patofyziologie se často značně liší. S tím souvisí i často přítomná různá odpověď na terapii a odlišný výsledný klinický výsledek (outcome) ve srovnání se stejnými parametry u pacientů s ARDS. Některé jsou ve svém průběhu rychle fatální, naopak jiné zřídka vyžadují náhradu plicních funkcí umělou plicní ventilací. Pro lékaře na jednotkách intenzivní péče, a nejen pro ně, je tedy velice důležité vědět o existenci těchto onemocnění a v rámci diagnostiky na ně myslet. To pak může v mnoha případech vést k rychlému a včasnému zahájení adekvátní a efektivní specifické terapie.

U pacientů s primárně stanovenou pracovní diagnózou ARDS je doporučeno v případech, kdy nelze jednoznačně vysledovat predisponující rizikový faktor, začít pátrat zároveň po jiném typu plicního onemocnění [1]. U řady systémových onemocnění (např. kolagenózy) může být pneumonitida prvním nebo i jediným projevem.

Základem diferenciální diagnostiky je pak získání anamnestických údajů (pracovní zátěž – typ povolání, styk s toxickými látkami, přidružené choroby, rodinná a alergologická zátěž, symptomatologie a průběh nynějšího onemocnění), sérologické vyšetření (biochemické, hematologické, imunologické), zobrazovací metody (rtg plic a HRCT), mikrobiologické vyšetření, BAL s vyšetřením bronchoalveolární tekutiny (BAT) a v některých případech při trvající diagnostické nejistotě plicní biopsie (např. EBUS asistovaná transbronchiální – TBB, videoasistovaná thorakoskopická – VATS nebo klasická biopsie).

Součástí celkové diagnostiky není jen izolované pátrání po původu plicního onemocnění, ale i zhodnocení míry souběžného postižení jiných orgánových struktur (např. poškození ledvin u Wegenerovy granulomatózy apod.).

Tabulka 1 Imitátory ARDS

Diferenciální diagnostika ARDS

Akutní intersticiální pneumonie – AIP
 Akutní eozinofilní pneumonie – AEP
 Bronchiolitis obliterans – obliterující pneumonie – BOOP
 Exogenní alergická alveolitida – EAA
 Akutní plicní hemoragie/difuzní alveolární krvácení – DAH
 Goopastureův syndrom
 Idiopatická plicní hemosideróza
 Výšková nemoc – HAPE (high altitude pulmonary edema)
 Neurogenní plicní edém – NPE
 Poškození plic ionizujícím zářením – radiační pneumonitida
 Rozsáhlá bilaterální pneumonie/bronchopneumonie
 Akutní miliární forma TBC
 Akutní srdeční selhání – AHF
 Akutní plicní embolizace, plicní infarkt
 Akutní formy plicní sarkoidózy
 Exacerbace CHOPN, dekompenzace asthma bronchiale
 Plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza
 Difuzní pneumonická forma bronchioloalveolárního karcinomu
 Lymfangioleiomyomatóza

7.2.1 Akutní intersticiální pneumonie (AIP)

Jedná se o klinicko-patologickou jednotku v literatuře nazývanou také jako syndrom Hammanův-Richův (první popis v roce 1935). AIP je součástí idiopatických plicních intersticiálních pneumonií (idiopathic interstitial pneumonias – IIPs), které jsou zahrnuty do celé rodiny difuzních onemocnění plicního parenchymu (diffuse parenchymal lung diseases – DPLDs) dle klasifikace American Thoracic Society – ATS, publikované v roce 2002 (**tab. 2-bude obr.**) [17].

Tabulka 2 DPLDs – schéma -bude obrázek – pozn. red. VP

Jde o akutní, často fulminantní a fatální pneumonitidu u pacientů bez předchozího plicního onemocnění. Dochází u nich k vývoji těžkého respiračního selhání, provázeném hypoxemií refrakterní na oxygenoterapii. Naprostá většina případů vyžaduje užití umělé plicní ventilace (UPV). AIP se vyskytuje v širokém věkovém rozmezí (8 až 83 let) s mediánem 50 let a nemá významnou sexuální predominanci (i když se někdy udává převaha mužů). Není asociována s kouřením. Vzácně byly popsány případy spontánní remise onemocnění [2], ale rekurence nebo přechod do chronicky progresivního onemocnění (plicní fibróza) je možný.

Diagnóza je stanovována per exclusionem. Onemocnění se vyskytuje jako samostatná jednotka, nebo se může objevit v rámci progresu (popř. exacerbace) chronické idiopatické plicní fibrózy (IPF, syn. kryptogenní fibrotizující alveolitida – CFA) a také u některých systémových onemocnění pojiva (systémový lupus erythematodes – SLE, revmatoidní artritida – RA).

Hlavní příznaky onemocnění jsou převážně nespecifické: neproduktivní kašel, rychle progredující dušnost, poslechový nález chrápků, cyanóza, restriktivní porucha ventilace a známky respirační insuficience provázené hypoxemií a postupně progredující hyperkapnií. Tyto symptomy se klinicky projevují v intervalu od několika dní po několik týdnů po začátku onemocnění.

Histologicky se nachází organizující difuzní alveolární poškození (DAD). Patogeneticky onemocnění probíhá obdobně jako ARDS ve třech fázích:

akutní exsudativní
subakutní proliferativní
chronické fibrotizující

Funkční vyšetření plic prokáže, zejména v pozdějších stádiích, restriktivní ventilační poruchu a snížení difuzní plicní kapacity (DLCO).

Vzhledem k obvykle přítomnému závažnému stavu pacienta je nejvíce užívanou diagnostickou metodou volby HRCT vyšetření. Je obecně upřednostňováno před vyšetřením bronchoalveolární laváže (BAL – převaha zastoupení neutrofilních granulocytů, atypických epitelů, vyloučení přítomnosti mikrobiálních agens) a plicní biopsií (histologický nález DAD je definitivním potvrzením diagnózy). Při HRCT vyšetření se často nachází bilaterální nehomogenní skvrnitě postižení. Nález okrsků plicní tkáně s obrazem mléčného skla s přítomností konsolidace a poruchy architektiky spolu s nálezem trakčních bronchiektazií (TB) vede nejen k určení stadia vývoje onemocnění, ale může také pomoci v predikci outcome pacientů s AIP:

1. přítomnost TB znamená proliferativní nebo fibrotizující stadium s horší prognózou
2. nepřítomnost TB svědčí pro exsudativní stadium s lepší prognózou [3]

Při vyšetření BAL a plicní biopsie nejsou přítomny významné rozdíly ve srovnání s ARDS. AIP se proto někdy označuje za ARDS bez vyvolávající příčiny nebo idiopatická ARDS.

S ohledem na malé množství publikovaných dat je udávána mortalita pacientů s AIP vyšší než u ARDS, obvykle je $\geq 50\%$.

V terapii se, kromě standardní podpůrné terapie (UPV, terapie sekundárních infekčních komplikací apod.), užívají vysoké dávky kortikosteroidů (methylprednisolon v dávce 250 mg až 1 g/24 hodin), někdy v kombinaci s imunosupresivy (cyklofosfamid až 500 mg/m²). Jejich efekt na klinický výsledek u pacientů je ale sporný.

7.2.2 Akutní eozinofilní pneumonie (AEP)

AEP je akutní forma plicní eozinofilie. Byla poprvé popsána v roce 1989. Jde o onemocnění plicního parenchymu, charakteristické migrujícími periferními eozinofilními infiltráty, obvykle postihující dospělé mladšího věku nebo děti (medián je 29 let) bez známých přidružených onemocnění. Zastoupení mužů lehce převažuje. Délka trvání je obvykle kratší než 7 dní.

Při AEP někteří pacienti trpí vysokými horečkami, dušností a kašlem, pleurální bolestí a eozinofilními pleurálními výpotky, které jsou klinicky významné již při primárním stanovení diagnózy. AEP bývá obvykle v první fázi považována za těžkou formu oboustranné komunitní pneumonie (CAP) a je léčena ATB. Asi 50 % pacientů vyžaduje umělou plicní ventilaci.

Ve většině případů je eozinofilie idiopatická, kdy nelze rozpoznat, nebo nebyla identifikována vyvolávající příčina. U ostatních pacientů lze někdy anamnesticky zjistit předchozí expozici průmyslovému prachu (expozice hasičů při katastrofě WTC v New Yorku), hub (*Aspergillus sp.* způsobující také akutní bronchopulmonální aspergilózu – ABPA, kokcidiomykóza) a jiných mikroorganismů, nebo také jako odpověď na infekci parazity (mírná forma tzv. prostá eozinofilní pneumonie – Loefflerův syndrom u infekce *Ascaris lumbricoides*, *Strongyloides stercoralis* apod.). Z dalších spouštěčů je popisována souvislost se zahájením kouření, napadení slzným plynem a s aplikací některých léků (BCG vakcinace, sertralin, fludarabin, progesteron, NSAID, cotrimoxazol, salicyláty apod.). Raritně se AEP může vyskytnout i jako neinfekční komplikace u pacientů s AIDS.

Patogeneticky byl prokázán recruitment eozinofilů do alveolů a intersticia a inhibice jejich apoptózy působením IL-5 produkovaného Th2 subsetem T lymfocytů. Poškození plicního parenchymu je poté způsobeno uvolněním toxických látek z eozinofilů (hlavní bazický protein, eozinofilní kationický protein, neurotoxin odvozený z eozinofilů). Za přítomný bronchospasmus a hypersekreci hlenu pak zodpovídají destičky aktivující faktor (PAF) a leukotrieny.

K základním diagnostickým metodám patří BAL, při které bývá v bronchoalveolární tekutině (BAT) přítomno v diferenciálním rozpočtu > 25 % eozinofilních granulocytů, obvykle i vyšší zastoupení lymfocytů (kolem 20 %) a neutrofilních granulocytů (kolem 15 %). V krevním obraze často nebývá eozinofilie přítomna, ale může se v průběhu onemocnění vyskytnout. Pokud je provedeno vyšetření plicních funkcí, pak bývá kombinovaná, převážně restriktivní, porucha ventilace s redukovanou DLCO. Plicní biopsie není často k potvrzení definitivní diagnózy nutná. Při rtg plic jsou zpočátku patrný bilaterální retikulární změny, později se vyvine nálezy retikulárně-alveolárních infiltrátů a na závěr homogenní alveolární infiltrace. Na CT bývají zobrazeny difúzní intersticiální, nehomogenní alveolární změny a nebo difúzní obraz „mléčného skla“. Byla stanovena diagnostická kritéria pro AEP, která jsou velice podobná kritériím užívaným u ARDS (**tab. 3**).

Zabránění další expozici vyvolávající látky bývá primárním opatřením. Onemocnění obvykle dobře odpovídá na terapii kortikoidy (methylprednisolon). Délka terapie je obvykle od 2 do 12 týdnů dle efektu na respirační insuficienci. Obvykle při ní dochází k plné funkční restituci. Potřeba chronické terapie kortikoidy anebo recidiva onemocnění po jejich vysazení je vzácná. Radiologický obraz se obvykle upraví do 3–4 týdnů po zahájení terapie (**lit. 4**).

Tabulka 3 Diagnostická kritéria pro akutní eozinofilní pneumonii

1. akutní nástup febrilní a plicní manifestace (≤ 1 měsíc, lépe ≤ 7 dní)
2. bilaterální difúzní plicní infiltráty
3. PaO_2 při $\text{FiO}_2 0,21 \leq 60$ mmHg (7,8 kPa). Nebo $\text{PAO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg (40 kPa), nebo SpO_2 při $\text{FiO}_2 0,21 \leq 90$ %
4. plicní eozinofilie, > 25 % eozinofilů v BAT nebo eozinofilie při vyšetření plicní biopsie
5. idiopatická forma –absence možné známé příčiny akutní plicní eozinofilie (infekce, léky)

7.2.3 Bronchiolitis obliterans – organizující pneumonie (BOOP)

Onemocnění bylo popsáno poprvé na začátku 80. let minulého století. Jde o klinicko-patologickou jednotku, vyskytující se ve všech věkových skupinách. Nejčastější formou je mírné subakutní a chronické onemocnění s projevy trvajících řádově měsíce. V některých případech má ovšem BOOP akutní těžký průběh s velice nepříznivou prognózou, který je provázen rozvojem respirační insuficience a nutností užití mechanické plicní ventilace.

Akutní BOOP je klinicky nerozlišitelná od AIP nebo ARDS. Jejím vzniku často předchází respirační infekce provázená flu-like syndromem a symptomy v podobě neproduktivního kašle a dušnosti trvající od 2 týdnů až do 2 měsíců. Někdy se vyskytuje i únava, subfebrilie, pleurální bolest, hemoptýza a váhový úbytek.

Onemocnění se nejčastěji vyskytuje v idiopatické (kryptogenní) formě. Druhá forma je sekundární BOOP sdružená například:

- a) s některými plicními chorobami (všechny formy pneumonií, CMV infekce, sarkoidóza, karcinom plic apod.)
- b) s některými kolagenózami (polymyozitida, dermatomyozitida)
- c) s užitím léků (rituximab, ticlopidin, fenytoin, karbamazepin)
- d) s radioterapií
- e) s orgánovými transplantacemi (transplantace plíce, kostní dřeň, akutní rejekce transplantátu apod.)
- f) s expozicí toxickými látkami (aerosol barviva v textilním průmyslu)
- g) s jinými onemocněními (myelodysplastický syndrom, chronická tyreoiditida, idiopatická trombocytopenická purpura – ITP, alkoholická cirhóza apod.)

Primární progresivní BOOP má lepší prognózu, sekundární formy bývají často fatální.

Pacienti s těžkým průběhem jsou obvykle zpočátku zaměněni s CAP a léčeni ATB.

Při funkčním vyšetření plic je nalezena restriktivní porucha ventilace s redukcí DLCO, sdružená s elevací alveolo-arteriálního gradientu (známky poškození intersticiálního prostoru). V cytologickém vyšetření BAT se nachází smíšená populace leukocytů se vzestupem množství lymfocytů (20–40 %), z dalších typů leukocytů jsou zastoupeny neutrofilie (10 %), eozinofily (5 %), žírné buňky, pěnové makrofágy apod. Svou spíše zánětlivou povahou se BOOP liší od jiných difúzních plicních onemocnění typu idiopatických intersticiálních pneumonií (IPF), které jsou spíše fibrotizující [5]. Definitivní diagnózu potvrzuje až plicní biopsie. Histologicky je charakterizována vyplněním bronchiolů, alveolárních ductů a některých alveolů granulační tkání (fibromyxoidní

tkáň) v kombinaci s různým stupněm intersticiální infiltrace mononukleárními buňkami a pěnovými makrofágy bez destrukce plicní architektiky.

Převažujícím nálezem při rtg a CT vyšetření jsou nespecifické změny: skvrnitě nehomogenní úseky subpleurální nebo peribronchiální konsolidace společně s opacitami typu mléčného skla, ale přítomny mohou být i retikulace a retikulonodulace, někdy nodulace a kavítace, obvykle není přítomna voštinová struktura (honeycombing).

BOOP může spontánně vymizet. Terapeuticky je většinou dobrá odpověď na terapii kortikoidy, které tvoří základ farmakoterapie (3–6 měsíců, někdy až 1 rok), někdy v kombinaci s další medikací (cyklosporin, azathioprin, cyklofosfamid apod.). Po zahájení terapie klinická i radiologická remise onemocnění nastává v horizontu dní až týdnů, u některých nemocných onemocnění trvá. Po vysazení kortikoidů je až 30% riziko recidivy, která je u akutní formy méně pravděpodobná než u subakutní a chronické formy.

7.2.4 Akutní plicní hemoragie – difuzní alveolární hemoragie (DAH)

DAH je často akutní život ohrožující patologický stav, který může být vyvolán velkým množstvím plicních i mimoplicních onemocnění. Patogeneticky jde o zaplavení malých dýchacích cest a alveolů krví, často na více místech plicního parenchymu nebo difuzně. Krvácení se může vyskytnout jednorázově nebo opakovaně.

Klinicky pacient často trpí teplotou, kašlem a dušností různého stupně. Může dojít až k manifestnímu respiračním selhání s nutností náhrady plicních funkcí. Díky schopnosti plicního parenchymu pojmout i větší množství krve se hemoptýza vyskytuje jen asi v 33 %. Z hlediska klinických příznaků jde v principu onemocnění rozdělit na dvě obecné podjednotky:

DAH s mimoplicní symptomatologií

DAH bez mimoplicní symptomatologie

Mezi příznaky, které jsou přítomny v souvislosti se přidruženým vyvolávajícím onemocněním, patří např. artralgie u SLE, hematurie u Wegenerovy granulomatózy, dále kožní změny u vaskulitid nebo ITP a TTP, hepatosplenomegalie apod.

Většina onemocnění způsobujících DAH je potencionálně reverzibilní, kromě těch, u kterých je přítomna excesivní forma difuzního alveolárního poškození (DAD). Onemocnění, která jsou provázena DAH, lze rozdělit orientačně na tři základní skupiny (**tab. 4**) [5]:

vaskulitidy a kapilaritidy

mírné (angl. bland) plicní hemoragie (bez vaskulitidy a kapilaritidy)

alveolární krvácení z jiných příčin

U plicní kapilaritidy, což je nejčastější příčina DAH, dochází patofyziologicky k infiltraci alveolokapilární membrány (AKM) a peribronchiálních prostor neutrofilními granulocyty. Neutrofilní uvolňují intracelulární proteolytické enzymy a reaktivní radikály na bázi kyslíku a dusíku (ROS a RNS), vedoucí k fibrinoidní nekróze a disrupci interalveolárních prostor a tím k extravazaci krve do intersticia a alveolů. U druhé formy bez přítomnosti kapilaritidy jde o prosakování erytrocytů do alveolů bez zjevné přítomnosti zánětu nebo destrukce plicní mikrovaskulatury. Třetí formou, do které lze orientačně zahrnout i ARDS provázený difuzním alveolárním poškozením, jsou DAH vznikající jinou cestou než při vaskulitidě nebo přímé extravazaci.

Tabulka 4 Onemocnění vedoucí k difuzní alveolární hemoragii

Vaskulitidy a kapilaritidy	Mírná plicní hemoragie (bez vaskulitidy a kapilaritidy)	Alveolární krvácení z jiných příčin
Wegenerova granulomatóza	podávání antikoagulací, antiagregancí, trombolitik	difuzní alveolární poškození (DAD) – ALI/ARDS
mikroskopická polyangiitida	diseminovaná intravaskulární koagulace – DIC	plicní embolizace
Goodpastureův syndrom	mitrální stenóza, regurgitace	sarkoidóza
Henochova-Schönleinova purpura	plicní venookluzivní nemoc	výšková nemoc (high altitude pulmonary edema – HAPE)

IgA nefropatie	HIV infekce, infekční endokarditis	infekce: invazivní aspergilóza, CMV, legionelóza, herpes simplex virus, hantavirus, leptospiróza
Izolovaná pauciimunní plicní kapilaritida, Imunokomplexová glomerulonefritida	toxiny: kokain, pesticidy, detergencia	maligní onemocnění: plicní angiosarkom, Kaposiho sarkom, mnohočetný myelom, akutní promyelocytární leukemie
antifosfolipidový syndrom	další léky: amiodaron, mitomycin, D- penicilamin, metotrexát, haloperidol, nitrofurantoin, zlato, bleomycin, montelukast, infiximab	lymfangiroleiomyom atóza
kolagenózy: systémový lupus erythematodes	idiopatická plicní hemosideróza	tuberózní skleróza
kryoglobulinemie		
Behçetův syndrom		
akutní rejekce plicního transplantátu		
trombotická trombocytopenická purpura – TTP, idiopatická trombocytopenická purpura – ITP		

Diagnóza se obvykle stanovuje na podkladě přítomnosti klinické symptomatologie v kombinaci s bronchoskopickým vyšetřením (BSK) a bronchoalveolární laváží (BAL). BSK je také důležitá pro vizuální vyloučení příčiny hemoragie ve velkých DC a v mikrobiologické diagnostice. BAL by měla být provedena včas, nejlépe po intubaci. Při mikroskopickém vyšetření lavážní tekutiny je nacházeno velké množství erytrocytů a tzv. siderofágy (buňky monocyto-makrofágového systému obsahující železo ve formě hemosiderinu). Biopstické vyšetření plic často nebývá nutné, ale u alveolární hemoragie provázené renálním poškozením je nutné uvažovat o renální biopsii k identifikaci potenciálně závažné diagnózy (imunofluorescenční vyšetření – imunokomplexová depozita v oblasti bazální membrány u Goodpastureova syndromu, granulární depozita u SLE). Při vyšetření krevních plynů je přítomna hypoxemie. Při funkčním vyšetření plic převažuje nález restrikce nad obstrukcí. Specifickým nálezem je opakovaně zvýšený transfer faktoru, pro CO (DLCO), způsobený přítomností erytrocytů v DC a alveolech. Pokud je přítomen souběh DAH s renální dysfunkcí, je vhodné doplnění imunologického screeningu (antineutrofilní cytoplasmatické protilátky – ANCA, frakce komplementu C3, C4, anti-dsDNA, antifosfolipidové protilátky) k vyloučení/potvrzení diagnózy Wegenerovy granulomatózy, SLE, antifosfolipidového syndromu apod.

Při rtg plic je častý nález nehomogenních nebo difúzních alveolárních infiltrátů různé velikosti a stáří, nebo jejich kombinace. Opakované epizody krvácení vedou postupně k plicní fibróze s rtg nálezem retikulací. Primární nález voštinovité struktury se vyskytuje sporadicky. Při CT vyšetření jde o nespecifický nález kombinace obrazu „mléčného skla“, konsolidací a normálních oblastí.

Terapie DAH se skládá z léčby vyvolávajícího onemocnění, obecné podpůrné terapie a snahy o farmakologické ovlivnění autoimunitní destrukce alveolokapilární membrány. Zlatým standardem léčby je nadále podávání kortikosteroidů (methylprednisolon v dávce např. 500 mg i.v. ř 6 hodin s pozdějším přechodem na p.o. formu) a imunosupresiv (cyklofosfamid 2 mg/kg za den např. u těžkých forem Goodpastureova syndromu, dále azathioprin, mykofenolát mofetil, etanercept). Z další medicíny se v těžkých případech uvažuje o podávání aktivovaného rekombinovaného faktoru VIIa. V některých případech se provádí akutní plasmaferéza [5].

Wybraná akutní onemocnění s rizikem rozvojem DAH

a) Goodpastureův syndrom (anti-glomerular basement antibody disease, anti-GBM disease) je vzácné autoimunitní onemocnění (0,5–1 případ na 1 mil. obyvatel) vedoucí k plicní a renální symptomatologii. Věkový výskyt má bimodální distribuci: 20–30 let a 60–70 let, s převahou mužů v prvním a žen v druhém intervalu.

Obvykle jde o postižení dvou orgánových systémů:

plicní hemoragie s následným akutním respiračním selháním

renální selhání jako akutní nebo rychle progredující glomerulonefritida s obrazem nefritického syndromu (hematurie, hypertenze, ↓GFR)

Plicní symptomatologie předchází dny až měsíce před renální. Syndrom bývá často fatální. Byly popsány i genetické predispozice vyšší náchylnosti ke vzniku a horšímu průběhu onemocnění u pacientů s určitým typem HLA systému (HLA DR2 a DR4). Patogeneticky jde o hypersenzitivní reakci 2. typu, při které dochází k tvorbě protilátek proti některým strukturám bazální membrány glomerulů a plicních alveolů (nekolagenní doména α -3 řetězce kolagenu IV. typu).

Onemocnění se nejčastěji dává do souvislosti s předchozí virovou infekcí (influenza), inhalací kokainu, kouřením, toxickou expozicí (uhlovodíková rozpouštědla, kovový prach, paraquat). Mimo aplikaci klasické podpůrné terapie je kauzální léčba pacientů založena na podávání kortikosteroidů a imunosupresiv (cyklofosfamid), často v kombinaci s plasmaferézou jako pokus o eliminaci patologických protilátek. Tato terapie zlepšila prognózu pacientů, ale vzhledem k častému rozvoji trvalého renálního poškození (end-stage renal disease) s nutností chronické hemodialýzy a zařazením do transplantačního programu není prognóza pacientů nadále příliš uspokojivá [6].

b) Idiopatická plicní hemosideróza je vzácné plicní onemocnění (1 případ na 1 milion obyvatel) charakterizované alveolárními hemoragiemi bez zjištěné vyvolávající příčiny. Bylo vysloveno podezření na možný imunopatologický původ. Vyskytuje se v dětském věku nejčastěji kolem 3–4 let, 2× více u ženského pohlaví. Časový průběh onemocnění je variabilní, často se vyskytují opakované akutní epizody krvácení do alveolů, které mohou samy o sobě být pro pacienta fatální, ale častěji dochází k postupnému rozvoji plicní fibrózy.

K terapii se doporučuje užít podávání kortikosteroidů a imunosupresiv. Efekt této terapie je ale sporný. Odborné publikace týkající se plicní hemosiderózy jsou převážně ve formě case reportů [7]. Dle některých autorů lze v terapii k prevenci krvácení s efektem použít antioxidantně působící preparát N-acetylcystein [8].

7.2.5 Exogenní alergická alveolitida (EAA) – akutní hypersenzitivní pneumonie (AHP)

EAA je onemocněním suspektně alergické etiologie. Je charakterizováno akutním rozvojem klinické symptomatologie (febrilie, zimnice, kašel, dušnosti, elevace leukocytů) za 4–8 hodin po expozici organického materiálu. Onemocnění se častěji vyskytuje u mužů převážně ve středním věku. Může probíhat v akutní, subakutní nebo chronické formě. Recentně navržená klasifikace průběhu onemocnění, zohledňující možnost rekurence onemocnění, stanovuje tyto tři formy:

akutní progresivní

akutní intermitentní neprogresivní

rekurentní neakutní forma [9]

Ojedinele je průběh fulminantní s projevy respirační insuficience a může skončit fatálně. Rekurence onemocnění je častá a je prováděna spontánními remisemi.

EAA je často v úvodu považována za CAP a léčena ATB.

Akutní forma EAA je klinicky a radiologicky neodlišitelná od ARDS nebo AIP, ale prognóza včasné rozpoznání a léčeného onemocnění bývá obvykle dobrá. Jde o jednotku, která se vyznačuje značnou individuální náchylností, tzn. ne každý exponovaný pacient onemocní (k rozvoji EAA dochází jen v 5–15 % u disponovaných pacientů). Tato náchylnost je determinována genetickou výbavou (genový, cytokinový a Fc-receptorový polymorfismus) a environmentálními faktory (kouření, vliv pracovního prostředí a návyků, předchozí virová expozice, chronické plicní záněty) [10].

Patogeneticky se jedná o imunopatologickou reakci imunocytů v plicním parenchymu, namířenou proti široké skupině exogenních antigenů se specifickou velikostí ($\geq 3 \mu\text{m}$), povrchem a rozpustností. O klinickém obrazu rozhoduje nejen typ a vlastnosti antigenu, ale i jeho koncentrace, délka expozice, frekvence expozice a stav lokální obranyschopnosti dýchacích cest. Kontakt s antigeny je převážně v rámci pracovní expozice, ale může se vyskytnout i v domácnosti (např. cestou klimatizace, kontaminovanou vodou). Při opakované inhalaci dochází k rozvoji hypersenzitivní reakce dýchacích cest od úrovně distálních

bronchiolů až po alveoly, charakterizované rozvojem granulomatózního zánětu. Tento mechanismus odlišuje EAA od jiných obdobných patologických jednotek, také spojených s inhalací organického materiálu (např. toxická alveolitida nebo chemická pneumonitida), kde dochází k přímému patologickému působení toxinů. Tyto nemoci většinou se klinicky projeví až po expozici velkou dávkou toxické látky u pacientů s normálním plicním parenchymem bez předchozí senzibilizace.

Nejčastěji popisovanou nemocí, spadající pod označení EAA, je „farmářská“ nemoc („farmářská plíce“), méně často pak nemoc silážníků, nemoc pracovníků s cukrovou třtinou, tabákem, houbami, nemoc chovatelů holubů (tzv. plíce milovníků holubů), nemoc seřezávačů javorové kůry apod. Za zodpovědné antigeny jsou považovány některé bakterie (termofilní aktinomycety), houby (*Trichosporon cutaneum*, *Pullularia fungus*), aviární proteiny (holubí střevní mucin) a chemické látky (diizokyanát).

Diagnostika je založena na anamnéze (zejména časová souvislost s inhalační expozicí), klinické symptomatologii, sérologickém vyšetření, abnormálním nálezu při BAL (vyšetření bronchoalveolární tekutiny – BAT) a na zobrazovacích metodách (HRCT).

Vzhledem k tranzitní povaze onemocnění je záhyt restriktivní poruchy ventilace při funkčním vyšetření plic sporadický. Významnější je nález redukce difúzní plicní kapacity (DLCO), ale toto vyšetření se v případě akutního onemocnění rutinně neprovádí.

Radiologické změny nemusí být vždy zachyceny. Bylo popsáno, že jen 80 % pacientů s EAA má při rtg plic patologický nález, a proto bylo doporučeno provádět vyšetření v době akutní symptomatologie [11]. Rtg obrazem bývají prchavé bilaterální alveolární infiltráty, později retikulonodulace. Nevýznamnější zobrazovací metodou s největším záchytem je HRCT.

Terapie je založena v první řadě na vyvarování se další expozici antigenu (změna povolání, změna technologie zpracování organického materiálu, ochranné pomůcky apod.). Medikamentózně lze užít kortikosteroidy s dobrým efektem na zlepšení plicních funkcí a elevaci DLCO po 1 měsíci podávání [12], ale problémem může být vyšší rekurence EAA u pacientů léčených kortikoidy. Pravděpodobným mechanismem je současné ovlivnění kontraregulačních imunitních mechanismů pacienta.

7.2.6 Výšková nemoc – HAPE (high-altitude pulmonary edema)

Akutní výšková nemoc (high-altitude illness) je souhrnný název syndromu skládajícího se ze tří základních jednotek, nejčastěji označovaných jako:

akutní horská nemoc (acute mountain sickness – AMS)

výškový mozkový edém (high-altitude cerebral edema – HACE)

výškový plicní edém (high-altitude pulmonary edema – HAPE)

Nastává u pacientů po vystavení hypobarické hypoxii ve vysoké nadmořské výšce, obvykle spojené se zvýšenou námahou. Hlavním rizikovým faktorem vzniku výškové nemoci je rychlost dosažení nadmořské výšky, velikost nadmořské výšky (často se udává hranice nad 2500 m.n.m.) a individuální náchylnost (genetická predispozice – polymorfismus NO⁻ syntetázy). Svou roli hraje i předchozí anamnéza výškové nemoci, výška trvalého pobytu pod 900 m.n.m., namáhavost výstupu (aktuální fyzická kondice roli nehraje), věk (starší pacienti nad 50 let jsou náchylnější), aktuální zdravotní stav (zvýšené riziko při aktivním respiračním infekci, dehydratace) apod.

Epidemiologická data publikována z různých oblastí světa bývají odlišná vzhledem k rozdílnostem v nadmořských výškách, nehomogenní populaci, lokálním podmínkám apod. Např. v oblasti Mount Everestu (Nepál) až 50 % turistů vystupujících do výšky nad 4000 m.n.m. na více než 5 dní má známky AMS, zatímco v Coloradu (USA) je výskyt AMS ve výšce od cca 2000–3000 m.n.m. odhadován na 25 % [13]. Výskyt závažných forem výškové nemoci, HACE a HAPE, se odhaduje od 0,1 do 4 %.

Detailnější popis AMS a HACE přesahuje rámec této publikace, která je zaměřena především na charakteristiku HAPE.

HAPE se v typických případech rozvine 2.–4. den pobytu ve výšce nad 2500 m.n.m. Nemusí být předcházena AMS. Rizikové faktory jsou společné jako pro AMS a HACE. HAPE je častější u žen a jako rizikový faktor je navíc uveden chlad. Ve vyšším riziku jsou také pacienti s chronickým kardiopulmonálním onemocněním nebo plicní arteriální hypertenzí.

Klinická symptomatologie ve většině případů začíná ponámahovou dušností anebo redukovanou tolerancí námahy neadekvátní příslušné nadmořské výšce. Bývá přítomen kašel, zpočátku suchý postupně produktivní, někdy provázený hemoptýzou. Obvyklá je zvýšená tělesná teplota kolem 38 °C a poslechový nález chrápků nad oběma plicními křídly. V pokročilém stadiu je přítomna tachypnoe, dyspnoe a tachykardie.

HAPE bývá velmi často provázena symptomatologií HACE, jako je bolest hlavy, nauzea, zvracení, únava, malátnost, poruchy spánku, a v závažných případech je přítomen různý stupeň poruchy vědomí až kóma.

Patogeneticky v rámci HAPE dochází k rozvoji nekardiálního plicního edému na podkladě leaku intravaskulární tekutiny a krevních buněk (erytrocyty) do intersticia při nadměrně elevované plicní hypertenzi, plicní vaskulární rezistenci a systémové a lokální inflamaci. To vše jako odpověď na přítomnost hypoxemie a zvýšenou námahu. Patofyziologickým mechanismem je pravděpodobně přehnaná a nerovnoměrná distribuce hypoxické plicní vazokonstrikce, vedoucí k vývoji lokální nadměrné perfuze se zvýšeným transkapilárním tlakem. Dalšími pravděpodobnými mechanismy jsou endoteliální dysfunkce s poruchou tvorby vazorelaxačních faktorů (snížená tvorba NO) spolu se zvýšeným uvolňováním vazokonstriktorů (endotelin-1) a aktivace

sympatického vegetativního systému jako reakce na fyzickou zátěž a chlad. Svou roli v perzistenci plicního edému pravděpodobně hraje i snížená clearance alveolární tekutiny na podkladě poruchy Na^+ -dependentního transportu.

Radiologické nálezy nejsou mezi pacienty uniformní a neexistuje rtg plicní nález specifický pro HAPE. Nález bývá obvykle zpočátku nehomogenní bazálně a v periférii, v pozdějším stadiu se pak infiltrace stávají homogenními.

Hlavním opatřením k zabránění rozvoje výškové nemoci je prevence v podobě postupné výškové aklimatizace. U pacientů s pozitivní anamnézou je doporučeno podávání Ca blokátorů (nifedipin) s pomalým uvolňováním, popř. podávání β -agonistů inhalačně. Podmínkou úspěšnosti terapie již rozvinutého onemocnění je včasné rozpoznání symptomatologie, následované sestupem do nižší nadmořské výšky a podání oxygenoterapie. V případě, kdy není sestup realizovatelný, existuje teoretická možnost terapie neinvazivní ventilací v režimu kontinuálního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP), nebo užití transportabilní hyperbarické komory (např. Gamowův vak). Z farmak se doporučuje také podávání Ca blokátorů (nifedipin) jako doplňující prvek k sestupu a oxygenoterapii, dále podávání analgetik (paracetamol, kortikosteroidy – dexamethason a acetazolamid). Farmakologická stimulace vylučování hydrogenuhličitanu močí a acidifikace krve vede k redukci nežádoucích účinků hyperventilace ve vysoké nadmořské výšce.

7.2.7 Neurogení plicní edém – NPE

NPE je klinický syndrom, který je charakterizován rozvojem plicního edému v souvislosti s přecházejícím postižením CNS. Souhrn nejčastějších postižení CNS vedoucích k NPE shrnuje **tab. 5**.

Tabulka 5 Onemocnění vedoucí k NPE

Neurogení plicní edém – NPE
Postižení CNS: trauma páteřní míchy subarachnoidální krvácení (SAK, subarachnoid hemorrhage – SAH) traumatické postižení mozku (traumatic brain injury – TBI) intracerebrální hemoragie status epilepticus, grand mal epilepsie meningitida, meningoencefalitida subdurální krvácení AV malformace roztřesená skleróza (sclerosis multiplex) ischemická cévní mozková příhoda jiná etiologie: feochromocytom

Syndrom byl poprvé popsán na začátku 20. století (1903). Epidemiologická data jsou různorodá a odvíjejí se zejména od typu vyvolávající příčiny. Například u pacientů s postižením spinální míchy je výskyt NPE popisován u 2–42,9 %. Při traumatickém postižení mozku (TBI) jde obecně o 20% výskyt, ale pacienti, kteří zemřeli na místě nehody, měli NPE v 32 % a pacienti, kteří zemřeli do 96 hodin od nehody, měli výskyt NPE kolem 50 %. Z pacientů zemřelých na epilepsii mělo 80–90 % nález NPE.

Z klinického hlediska onemocnění probíhá ve dvou formách:

časná forma NPE vzniká v minutách až hodinách po neurologickém poškození

opožděná forma poté po 12–24 hodinách

Symptomatologicky jde o náhle vzniklou dušnost, tachypnoi, hypoxemii, vykašlávání zpěněného růžového sputa nebo hemoptýza. Obvykle je přítomen oboustranný poslechový nález chrůpků a vrzotů. Mohou se vyskytnout febrilie, tachykardie, hypertenze a při laboratorním vyšetření krevního obrazu leukocytóza.

Na rtg vyšetření plic jsou nalezeny bilaterální infiltráty prakticky nerozlišitelné od rtg nálezu při ARDS.

Diagnóza se provádí per exclusionem, zejména na podkladě anamnézy aktuálního neurologického onemocnění v kombinaci s rozvojem plicní symptomatologie, klinického obrazu a nálezu při zobrazovacích vyšetřeních při absenci typického rizikového faktoru pro ARDS.

Onemocnění často spontánně ustoupí do 24–48 hodin od vzniku neurologického deficitu, ale při trvající elevaci ICP může nadále perzistovat i plicní edém.

Z patofyziologického hlediska je pravděpodobně za vznik NPE zodpovědné náhlé vyplavení vyšší dávky katecholaminů, vedoucí ke kardiopulmonální dysfunkci. Lze obecně říci, že většina neurologických patologií vedoucích k náhlému zvýšení intrakraniálního tlaku (ICP) je zároveň rizikovými faktory pro rozvoj NPE. Byla nalezena korelace mezi poklesem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a sníženým cerebrálním perfuzním tlakem (cerebral perfusion pressure – CPP) a také skutečnost, že elevace ICP pozitivně koreluje s hladinou extravaskulární plicní vody (EVLW) a výskytem NPE [14]. Právě vzestup ICP nejspíše vede ke kompresi

a ischemizaci některých mozkových struktur (area postrema, oblast A1 a A5 nucleus tractus solitarii, hypothalamus), a to vede následně k nadměrné aktivaci sympatického vegetativního systému a vyplavení katecholaminů. Existuje několik teorií, které se snaží ozřejmit mechanismy, jakým způsobem dochází k přenosu neurologického infarktu až do formy poškození plicního endotelu. Jedná se o čtyři teorie:

neuro-kardiální

neuro-hemodynamická

blast teorie

plicní adrenergní hypersenzitivita venul

Obecně lze shrnout, že neurologický infarkt a následné vyplavení katecholaminů vede k buďto k přímému myokardiálnímu poškození (fokální myokardiální nekrózy, diastolická dysfunkce a redukce kontraktility – neuro-kardiální teorie) a/nebo nepřímému poškození kardiálních funkcí (náhlé zvýšení plicní a systémové cévní rezistence, selhání levé komory a síně při vysokém afterloadu, redistribuce krve do nízkoodporového plicního řečiště – neuro-hemodynamická teorie), a to ve svém důsledku k transudaci tekutiny do alveolů a tím k NPE. Tyto dvě hemodynamické alterace samy o sobě nejsou schopny vysvětlit exsudativní charakter alveolární tekutiny (přítomnost erytrocytů a vyšší koncentrace proteinů). Proto byla vytvořena tzv. teorie „výbuchu“ (angl. blast). Ta navíc doplňuje patogenetický obraz výše zmíněných hemodynamických změn o přítomnost lokálního barotraumaty endotelu při náhlém vzestupu kapilárního tlaku, který vede k vaskulárnímu leaku. Zvýšená propustnost přetrvává i poté, co se plicní a systémová vaskulární rezistence normalizuje [15]. Teorie č. 4 (plicní adrenergní hypersenzitivita venul) se zabývá situacemi, kdy po neurologické patologii dojde k rozvoji plicních změn i bez přítomnosti hemodynamické patologie. Vzhledem k tomu, že plicní cévní řečiště obsahuje α - a β -adrenergní receptory, je pravděpodobným vysvětlením přímý patologický vliv autonomní aktivity na plicní endotel (disrupce) a venuly (venokonstrikce) [16].

V terapii NPE se využívá obecná podpůrná terapie (protektivní mechanická ventilace, oxygenoterapie, terapie plicního edému, vazodilatorní terapie (inotropika), diuretika, bronchodilatace – β_2 agonisté – terbutalin apod.). Současně je významný adekvátní management neurologického poškození a snaha o reduci ICP (dekompresní kraniektomie, negativní vodní bilance, evakuace hematomu, aniepileptika, resekce/exstirpace tumoru, kortikosteroidy, manipulace s minutovým expiračním objemem u pacientů na UPV). Blokátory α adrenergních receptorů byly úspěšné u zvířecích modelů, ale prozatím je jen několik zpráv o jejich užití v humánní medicíně.

7.2.8 Další onemocnění, která mohou klinicky imitovat ARDS

bilaterální pneumonie

akutní srdeční selhání

akutní plicní embolizace, plicní infarkt

akutní formy plicní sarkoidózy

exacerbace CHOPN

dekompenzace asthma bronchiale, status asthmaticus

plicní venookluzivní nemoc, plicní kapilární hemangiomatóza

difúzní pneumonická forma bronchioloalveolárního karcinomu

lymfangioleiomyomatóza

Shrnutí

Jednoznačné rozpoznání a stanovení diagnózy ARDS je často obtížné.

Existuje celá řada jiných onemocnění plic, která mohou svým klinickým obrazem a průběhem ARDS imitovat.

Tato onemocnění ve srovnání s ARDS vykazují specifika:

jejich vyvolávající příčina je jiná než obvyklé etiologické faktory vedoucí k ARDS

ve většině případů se liší patogenezi a patofyziologií (některá se ale neliší – viz AIP)

mají často odlišný klinický výsledek a prognózu

některá jsou rychle fatální, jiná zřídka vyžadují náhradu plicních funkcí

V případech, kdy nelze vysledovat predisponující rizikový faktor pro ARDS, je doporučeno začít pátrat zároveň po jiném typu plicního onemocnění.

Je důležité o těchto onemocněních vědět a v rámci diagnostiky na ně myslet – to může vést k rychlému a včasnému zahájení adekvátní a efektivní specifické terapie.

Základem diferenciální diagnostiky je:

získání anamnestických údajů (pracovní zátěž – typ povolání, styk s toxickými látkami, přidružené choroby, rodinná a alergologická zátěž, symptomatologie a průběh nynějšího onemocnění)

sérologické vyšetření (biochemické, hematologické, imunologické)

zobrazovací metody (rtg plic a HRCT)

mikrobiologické vyšetření

BAL s vyšetřením BAT

výjimečně plicní biopsie

nutné je i zhodnocení míry souběžného poškození jiných orgánových struktur

Vybraná onemocnění jsou vyjmenována v tab. 1, detailnější popis viz jednotlivé podkapitoly.

Literatura

- Schwarz MI, Albert RK. „Imitators“ of ARDS – Implications for diagnosis and treatment. *Chest* 2004; 125: 1530–1535
- Máca J., Jahoda J., Kula R. Obraz akutní intersticiální pneumonie u mladého pacienta na JIP – obtížná diferenciální diagnostika. *Kazuistiky v alergologii, pneumologii a ORL* 2007; 4: 14–18
- Ichikado K, Suga M, Müller NL, Taniguchi H, Kondoh Y, Akira M, Johkoh T, Mihara N, Nakamura H, Takahashi M and Ando M. Acute Interstitial Pneumonia Comparison of High-Resolution Computed Tomography Findings between Survivors and Nonsurvivors. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1551–1556
- Katz U, Shoenfeld Y. Pulmonary eosinophilia. *Clin Rev Allerg Immunol* 2008; 34: 367–371
- Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: Diagnosing it and finding the cause. *Cleve Clin J Med* 2008(4); 75: 258, 260, 264–5
<http://emedicine.medscape.com/article/240556-overview>
- Colombo JL, Stolz SM. Treatment of life-threatening primary pulmonary hemosiderosis with cyclophosphamide. *Chest* 1992; 102(3): 959–960
- Idiopathic Pulmonary Haemosiderosis - World 1st Medical Treatment By Researchers At Queen Mary University London And University Of Leicester. *Medical New Today* 2007; 2 June 2007
- Bourke SJ, Boyd G. Pigeon fancier's lung. *BMJ* 1997; 315: 70–71
- Bourke SJ, Dalphin JC, Boyd G, McShary C, Baldwin CI, Calvert JE. Hypersensitivity pneumonitis: current concepts. *Eur Respir J* 2001; 18: Suppl. 32, 81–92
- Hodgson MJ, Parkinson DK, Harf M. Chest X rays in hypersensitivity: a meta-analysis of secular trend. *Am J Ind Med* 1989; 16: 45–53
- Kokkarinen JI, Tukijainen HO, Terho EO. Effect of corticosteroid treatment on the recovery of pulmonary fibrosis in farmer's lung. *Am Rev Resp Dis* 1992; 145: 3–5
- Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet* 2003; 361: 1967–1974
- Rogers FB, Shackford SR, Trevisani GT, Davis JW, Mackersie RC, Hoyt DB. Neurogenic pulmonary edema in fatal and nonfatal head injuries. *J Trauma* 1995; 39: 860–866
- Theodore J, Robin ED: Speculations on neurogenic pulmonary edema (NPE). *Am Rev Respir Dis* 1976, 113:405–411
- Davidson DL, Terek M, Chawla LS. Neurogenic pulmonary edema. *Crit Care* 2012; 16: 212
- American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277–304

7.2.9 Poškození plic ionizujícím zářením – radiační pneumonitida

David Feltl

Úvod

Léčba zhoubných nádorů ionizujícím zářením patří mezi nejrozšířenější léčebné metody v onkologii. Vzhledem k vysoké incidenci plicních nádorů a velmi významné pozici radioterapie v léčbě tohoto onemocnění je logické, že zdravý plicní parenchym těchto pacientů je exponován poměrně vysokým dávkám ionizujícího záření. Navíc v posledních letech nastává prudký rozvoj stereotaktické radioterapie v léčbě plicních metastáz solidních nádorů. Pneumotoxicita radioterapie je tedy jevem, který musí radiační onkolog brát velmi často v úvahu.

Účinek ionizujícího záření spočívá v tvorbě volných kyslíkových radikálů v exponované tkáni, které pak poškozují buněčné struktury, především DNA. Běžně používaná denní dávka 2 Gy (Gray) způsobí v jedné buňce cca 10^5 ionizací, 2000 jednořetězcových zlomů a 40–80 dvouřetězcových zlomů molekuly DNA. Míra poškození buňky pak závisí na jejích reparačních schopnostech, které jsou nepřímo úměrné její radiosenzitivitě.

Na tkáňové úrovni rozlišuje radiobiologie dva druhy zdravých tkání: hierarchické (typ H) a flexibilní (typ F). Hierarchické tkáně jsou charakterizovány rychlou proliferací, krátkým životním cyklem a rapidní obnovou buněk. Tyto tkáně jsou díky živé proliferaci velmi radiosenzitivní. Patří mezi ně sliznice, kůže, výstelky dutin apod. Naopak tkáně typu F mají dlouhý buněčný cyklus, často pobývají ve fázi G₀ a jsou tak poměrně radiorezistentní (pojivová či nervová tkáň, cévy). Plicní tkáň je počítána mezi tkáně typu H, protože alveolární buňky jsou velmi radiosenzitivní.

Radiační pneumonitida, označovaná některými autory jako „chronická forma ARDS“ [1], patří mezi časté komplikace radioterapie hrudníku. Symptomatická pneumonitida je popisována u 5–50 % ozáření plic [2], 5–10 % ozáření mediastina a 1–5 % ozáření prsu, mortalita je nižší než 1 % případů [3].

Patofyziologie radiační pneumonitidy

Plice patří mezi takzvané paralelní orgány, u nichž je výrazná závislost stupně poškození na objemu ozáření tkáně. Naproti tomu výše aplikované dávky záření je pro vznik radiační pneumonitidy relativně málo významná. Po expozici zářením nastává poškození velmi radiosenzitivních pneumocytů typu I, které masivně hynou apoptotickou smrtí. Následně dochází k akcelerované proliferaci pneumocytů typu II a zvýšené tvorbě surfaktantu [4]. Zvyšuje se vaskulární permeabilita a dochází k exsudaci proteinů do alveolárního prostoru [5]. Tyto procesy aktivují imunitní odpověď a indukují migraci neutrofilních granulocytů, T lymfocytů a makrofágů do poškozené lokality. Následkem výše popsaných dějů nastává další fáze radiační pneumonitidy: proliferace fibroblastů, ztlustování alveolárního septa a fibróza ozáření části plic [6].

První fáze radiačního poškození plic – akutní radiační pneumonitida – nastává typicky do 12 týdnů po ukončení radioterapie [7]. Pozdní poškození plic – radiační fibróza – se pak v ozáření plic tvoří do dvou let [8].

Klinická symptomatologie a rizikové faktory

Klinické symptomy akutní radiační pneumonitidy jsou nespecifické. Pacienti mají většinou dráždivý kašel, námahovou dušnost, celkovou únavu, subfebrilie. Při konvenční frakcionaci symptomy nastupují typicky ke konci léčby, nebo ještě častěji až po jejím ukončení, v období do 12 týdnů po poslední frakci. Čím je pacient rizikovější (viz dále) nebo čím je větší ozařovaný objem, tím rychleji se symptomy objevují. Příznaky typicky odezní po běžných antibiotikách a kortikoidech. Klinická manifestace radiační

fibrózy závisí na objemu parenchymu, který byl zářením poškozen. Protože alveoly jsou nefunkční, ale cirkulace je zachována, je tento objem oblastí, kde dochází ke zkratování neoxygenované krve do velkého oběhu. Tím je dán i dominantní symptom radiační fibrózy, námahová dušnost. U těžkého postižení plic mohou mít pacienti vzácně tzv. refrakterní hypoxemii s cyanózou, v dalším průběhu života může dojít k rozvoji cor pulmonale či respiračního selhání.

Řada klinických studií zkoumala faktory zvyšující riziko vzniku radiační pneumonitidy či fibrózy. Rizikové faktory můžeme rozdělit na dvě skupiny: faktory související s léčbou a faktory související s pacientem. Definice těchto rizikových faktorů je poměrně obtížná, protože prakticky u všech pacientů můžeme najít kombinaci hned několika z nich a je tedy těžké zjistit jejich nezávislou prognostickou hodnotu.

Nejvýznamnějším rizikovým faktorem souvisejícím s léčbou je pochopitelně objem ozářené plic [9]. Za rizikové se považuje, pokud více než 35 % objemu obou plic obdrží dávku 20 Gy nebo vyšší. Tento obecně užívaný parametr se označuje V20. Jiným rutinně užívaným parametrem je střední plicní dávka (mean lung dose, MLD), která nemá přesáhnout 20 Gy při standardní frakcionaci. Vyšší jednotlivá dávka záření zvyšuje riziko vzniku pneumonitidy, stejně jako zkrácení celkové doby terapie [10]. Předchozí chirurgický výkon na hrudníku není jednoznačným rizikovým faktorem, naopak některá cytostatika riziko pneumonitidy výrazně zvyšují – zejména gemcitabin či docetaxel [11, 12].

Pacientské rizikové faktory pro radiační pneumonitidu je třeba při indikaci kurativní radioterapie rovněž brát v úvahu. Zatímco pohlaví nemá na incidenci pneumonitidy žádný vliv, vyšší věk je jednoznačným rizikovým faktorem, kdy pacienti nad 60 let mají signifikantně vyšší incidenci pneumonitidy [13]. Rizikovi jsou i pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí a ischemickou chorobou srdeční [14]. Výrazně více pneumonitid je popisováno v dolních lalocích plic ve srovnání s laloky horními, přičemž lateralita – levá vs. pravá plic – nehraje žádnou roli [15]. Velmi zajímavé je, že kuřáci mají nižší riziko pneumonitidy než nekuřáci. Je to důsledkem nižších hladin inflamatorních látek v bronchioloalveolární tekutině [16].

Kritéria a skórování pneumonitidy

Akutní i chronická pneumotoxicita radioterapie má svá objektivní měřitelná kritéria, používaná pro snazší srovnání v rámci klinických studií apod. V onkologické literatuře se užívají dva skórovací systémy: obecný CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) a oborově specifický RTOG (Radiation Therapy Oncology Group) (tab. 1–3). Pro oba skórovací systémy platí šestistupňová škála 0–5, popisující závažnost symptomů. Výhodou CTCAE je jeho obecná použitelnost pro jakoukoli plicní toxicitu, nejen postradiační. Naopak systém RTOG zohledňuje specifika postradiační reakce a skóruje zvlášť pneumonitidu akutní a pozdní, přičemž za hranici mezi akutní a pozdní pneumonitidou se považuje 12 týdnů po ukončení léčby.

Tabulka 1 Obecná kritéria skórování pneumonitidy – CTCAE v.4.03 [17]

Definice pneumonitidy: fokální nebo difuzní zánět plicního parenchymu

Stupeň	0	1	2	3	4	5
Symptomy	žádné	Asymptomatická. Pouze klinické nebo radiologické pozorování. Bez nutnosti intervence.	Symptomatická. Nutnost léčby. Omezení instrumentálních denních aktivit.	Symptomatická. Nutnost aplikace kyslíku. Omezení sebeobsluhy.	Život ohrožující respirační insuficience. Nutnost urgentní intervence.	Smrt

Tabulka 2 Oborově specifická kritéria pneumonitidy – RTOG, akutní toxicita [18]

Stupeň pneumonitidy	0	1	2	3	4	5
Symptomy	Žádné	Mírný suchý kašel nebo	Suchý kašel vyžadující	Kašel rezistentní na medik	Respirační insuficience,	Smrt

	námahová dušnost. Bez nutnosti medikace.	medikaci. Dušnost při minimální námaze, ale ne v klidu.	aci. Klidová dušnost. Intermitentní potřeba kyslíku.	kontinuální kyslík nebo asistovaná ventilace.
--	--	---	--	---

Tabulka 3 Oborově specifická kritéria pneumonitidy – RTOG, pozdní toxicita [19]

Stupeň pneumonitidy	0	1	2	3	4	5
Symptomy	Žádné	Asymptomatická nebo mírný dráždivý kašel bez nutnosti medikace. Lehce naznačené radiologické změny.	Středně silný dráždivý kašel nebo subfebrilie. Nález nepravdivých skvrnitých infiltrátů.	Silné klinické známky pneumonitidy nebo fibrózy. Densní radiologické změny.	Kontinuální kyslík nebo asistovaná ventilace.	Smrt

Obrázky

Obr. 1 Pozdní radiační pneumonitida 1.–2. stupně (segment S5 l. dx.)

Obr. 2 Radiační pneumonitida 2. stupně (S5-8 l. sin)

Obr. 3 Nermalobuněčný karcinom plic v segmentu S10 vlevo, před zahájením stereotaktické radioterapie

Obr. 4 Stav půl roku po léčbě. Kompletní remise nádoru a radiační pneumonitida 2. stupně. Klinicky pacient bez symptomů

Možnosti profylaxe a terapie radiační pneumonitidy

Obecně je nutno říci, že časná radiační toxicita se přirozenou regenerací rychle proliferujících hierarchických tkání upraví sama, zatímco pozdní postradiační změny jsou z větší části trvalé a ireverzibilní. Je to dáno charakterem poškození: za pozdní morbiditu odpovídá tkáň pojivová a podpurná, jejíž možnosti regenerace jsou velmi omezené. Přesto se v posledních letech v literatuře objevují studie, které se snaží o profylaktickou či terapeutickou intervenci v jednotlivých fázích patofyziologie radiační pneumonitidy.

Řadu let byly v terapii radiační pneumonitidy užívány kortikoidy. Jejich aplikace je nadále doporučována u akutní pneumonitidy spolu s antibiotiky, u pozdního poškození plic se podání kortikoidů indikuje podstatně méně a pozornost se soustředí na kauzální terapii.

V rozvoji radiační pneumonitidy hraje významnou roli reakce intracelulárních antioxidačních enzymů (např. superoxidodismutáza). Tyto enzymy se vyskytují ve vysokých koncentracích v pneumocytech II. typu a makrofázích. Genová terapie zvyšující koncentraci a aktivitu superoxidodismutázy byla zatím testována na zvířecích modelech, s nadějnými výsledky [20]. V klinických studiích se testovaly deriváty thiolu, které vychytávají volné radikály a snižují tak radiační poškození. Klinická studie fáze III zkoumala aplikaci amifostinu s konkomitantní radiochemoterapií u nermalobuněčného karcinomu plic [21]. Výsledek studie byl negativní, nebyl nalezen signifikantní rozdíl v incidenci radiační pneumonitidy mezi testovanými skupinami pacientů.

Další možností je intervence „downstream“ od vychytávání volných radikálů, a sice ve fázi aktivace kaskády různých prozánětlivých a fibrogenních cytokinů. Nejzajímavějším a nejnadějnějším mechanismem se zdá být inhibice transformujícího růstového faktoru beta (TGFβ). Tento silně fibrogenní faktor lze inhibovat buď přímo protilátkami anti-TGFβ což je zatím čistě experimentální přístup), nebo látkami běžnými, jako je pentoxyfyllin. Pentoxyfyllin blokuje signální dráhu TGFβ inhibicí

signálních proteinů Smad [22]. Účinek pentoxyfilinu v prevenci radiační pneumonitidy byl publikován v jedné randomizované studii. Studie srovnávala efekt pentoxyfilinu s placebem u 40 pacientů ozařovaných pro karcinom plic nebo prsu. Výsledky funkčního vyšetření plic i dotazníků kvality života dopadly výrazně ve prospěch pentoxyfilinu [23]. Studie byla prospektivní a dvojitě zaslepená, jejím hlavním limitem je ale nízký počet pacientů.

V současné době je pozornost upřena na inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACE inhibitory), které omezují fibroprodukcii a mají tak potenciál být účinnou prevencí či terapií radiofibrózy [24]. Retrospektivní studie na 162 pacientech ozařovaných pro karcinom plic zjistila signifikantně nižší incidenci radiační pneumonitidy u pacientů, kteří užívali ACE-inhibitory [25]. V současné době probíhá prospektivní studie s kaptoprilem [26], jejíž výsledky zatím nejsou známy.

Terapie pneumonitidy vyššího stupně je, v souladu se skórovacím systémem, kontinuální aplikace kyslíku nebo umělá plicní ventilace. Pneumonitida 4. stupně se však v moderní radioterapii při dodržení dávkově-objemových limitů naštěstí vyskytuje výjimečně.

Shrnutí

Radiační pneumonitida (chronická forma ARDS) patří mezi relativně časté komplikace radioterapie hrudníku s incidencí mezi 5 a 50 %.

Patofyziologicky se jedná o poškození pneumocytů typu I s následnou inflamatorní reakcí a fibroprodukcí.

Klinický obraz je nespecifický, pacienti mají většinou kašel, námahovou dušnost, subfebrilie.

K rizikovým faktorům patří ozářený objem, lokalizace tumoru v dolních lalocích, vyšší věk pacienta a současně podávaná chemoterapie.

Ke kvantifikaci radiační pneumonitidy se nejčastěji používá skórovací systém dle RTOG, který rozlišuje akutní a pozdní pneumonitidu.

Stupeň poškození plic ionizujícím zářením je většinou nízký, toxicita vyššího stupně vyžadující kontinuální aplikaci kyslíku nebo umělou plicní ventilaci je v současné době velmi vzácná.

Profylaxe a terapie je obtížná, nejvíce klinických dat má pentoxyfyllin a ACE-inhibitory

Literatura

- Gross NJ. Surfactant subtypes in experimental lung damage: radiation pneumonitis. *Am J Physiol* 1991 Apr;260(4 Pt 1):L302–10
- Mehta V. Radiation pneumonitis and pulmonary fibrosis in non-small-cell lung cancer: pulmonary function, prediction, and prevention. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005 Sep 1;63(1):5–24
- Marks LB, Yu X, Vujaskovic Z, Small W Jr, Folz R, Anscher MS. Radiation-induced lung injury. *Semin Radiat Oncol*. 2003 Jul;13(3):333–45
- McDonald S, Rubin P, Phillips TL, *et al*. Injury to the lung from cancer therapy: Clinical syndromes, measurable end-points, and potential scoring systems. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;31:1187–1203
- Rosai J. Acute pulmonary injury and interstitial pneumonia. In: Rosai J, editor. *Ackerman's surgical pathology*. Vol. 1, 8th ed. New York: Mosby; 1996. p. 358–359
- Tsoutsou PG, Koukourakis MI. Radiation pneumonitis and fibrosis: mechanisms underlying its pathogenesis and implications for future research. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2006 Dec 1;66(5):1281–93
- Mah K, Van Dyk J, Keane T, *et al*. Acute radiation-induced pulmonary damage: A clinical study on the response to fractionated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1987;13:179–188
- Libshitz HI, Shuman LS. Radiation induced pulmonary change: CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1984;8:15–19
- Novakova-Jiresova A, van Luijk P, van Goor H, *et al*. Pulmonary radiation injury: identification of risk factors associated with regional hypersensitivity. *Cancer Res*. 2005; 65:3568–3576
- Bentzen SM, Skoczylas JZ, Bernier J. Quantitative clinical radiobiology of early and late lung reactions. *Int J Radiat Biol*. 2000; 76:453–462
- Onishi H, Kuriyama K, Yamaguchi M, *et al*. Concurrent two-dimensional radiotherapy and weekly docetaxel in the treatment of stage III non-small cell lung cancer: A good local response but no good survival due to radiation pneumonitis. *Lung Cancer*. 2003; 40(1):79–84
- Arrieta O, Gallardo-Rincón D, Villarreal-Garza C, *et al*. High frequency of radiation pneumonitis in patients with locally advanced non-small cell lung cancer treated with concurrent radiotherapy and gemcitabine after induction with gemcitabine and carboplatin. *J Thorac Oncol*. 2009 Jul;4(7):845–52
- Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, *et al*. Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 48:89–94
- Rancati T, Ceresoli GL, Gagliardi G, *et al*. Factors predicting radiation pneumonitis in lung cancer patients: A retrospective study. *Radiother Oncol*. 2003; 67:275–83
- Das SK, Zhou S, Zhang J, *et al*. Predicting lung radiotherapy-induced pneumonitis using a model combining parametric Lyman probit with nonparametric decision trees. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2007; 68:1212–21
- Tucker SL, Liu HH, Wei X, *et al*. Dose-volume thresholds and smoking status for the risk of treatment-related pneumonitis in inoperable non-small cell lung cancer treated with definitive radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2009; 91:427–32
- <http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/About.html>
- <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/AcuteRadiationMorbidityScoringCriteria.aspx>
- <http://www.rtog.org/ResearchAssociates/AdverseEventReporting/RTOGEORTCLateRadiationMorbidityScoringSchema.aspx>
- Epperly M, Bray J, Kraeger S, *et al*. Prevention of late effects of irradiation lung damage by manganese superoxide dismutase gene therapy. *Gene Ther* 1998;5:196–208
- Movsas B, Scott C, Langer C, *et al*. Randomized trial of amifostine in locally advanced non-small-cell lung cancer patients receiving chemotherapy and hyperfractionated radiation: Radiation Therapy Oncology Group trial 98-01. *J Clin Oncol* 2005;23:2145–2154
- Lin SL, Chen RH, Chen YM, *et al*. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:2702–2713
- Ozturk B, Egehan I, Atavci S, *et al*. Pentoxifylline in prevention of radiation-induced lung toxicity in patients with breast and lung cancer: A double-blind randomized trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;58:213–219
- Molteni A, Moulder JE, Cohen EF, *et al*. Control of radiation-induced pneumopathy and lung fibrosis by angiotensin-converting enzyme inhibitors and an angiotensin II type 1 receptor blocker. *Int J Radiat Biol* 2000;76:523–532
- Kharofa J, Cohen EP, Tomic R, *et al*. Decreased risk of radiation pneumonitis with incidental concurrent use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and thoracic radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Sep 1;84(1):238–43
- <http://www.rtog.org/ClinicalTrials.aspx>

7.3 VYŠETŘOVACÍ METODY

7.3.1 Fyzikální vyšetření

Obdobně jako klinická symptomatologie a laboratorní vyšetření je fyzikální vyšetření hrudníku a plic u pacientů s ARDS výrazně nespecifické. Nálezy, jejich charakter, dynamika vývoje a lokalizace se odvíjejí zejména od typu vyvolávajícího inzultu. Kromě vlastní diagnostiky a upřesnění rozsahu plicního poškození se fyzikální vyšetření rutinně užívá i k posuzování aktuálního klinického stavu a průběžného vývoje při každodenní monitoraci pacientů na JIP (**více viz monitorace pacientů s ARDS**). Obecně lze říci, že v současné době rychlého technologického pokroku (snazší dostupnost a cena některých bed-side zobrazovacích metod – UZ) je fyzikální vyšetření na pozvolném ústupu. Definitivní vymizení těchto modalit z péče o kriticky nemocné pacienty ale pravděpodobně v dohledné době nehrozí. Ze standardně používaných fyzikálních modalit je nejdůležitější poslechové vyšetření. Ze zbývajících má ještě určitý význam vyšetření pohmatem. Pohmat a poklep svůj přínos pro pacienty v kritické péči ztrácí nejvíce a jejich diagnostický a monitorovací význam je již malý.

Pohled

Zrakem lze hodnotit základní tvar hrudníku (normální, astenický, pyknický, emfyzematický, soudkovitý apod.) a stranové rozdíly (symetrický a asymetrický), inspirační postavení hrudníku, dále pak přítomnost deformit, kožních změn a přítomnost nových či starších jizev (operace plic a srdce) apod.

U spontánně ventilujících klidově dušných pacientů s ARDS, kteří nejsou mechanicky ventilováni, lze pozorovat různou hloubku a frekvenci dýchání. Nejčastěji bývá přítomno mělké (povrchní) dýchání s tachypnoe (dechovou frekvencí nad 20/min). Obvykle nebývá významnější stranová diference pohybu hrudní stěny a bránice. Poměr inspiria a expiria obvykle není významněji narušen. Při přítomné obstrukci středně velkých a malých dýchacích cest bývá relativně prodloužené expirium. Jiné formy patologického dýchání jako hyperpnoe (Kussmaulovo dýchání) a periodické dýchání (Cheyne-Stokesovo dýchání) se u ARDS zpravidla nevyskytují. Pokud není současně přítomna významná anemie, může být při pohledu na pacienta patrna centrální cyanóza.

Pacienti na řízené mechanické ventilaci obvykle nemívají významné alterace při aspekci hrudníku. Při ventilačních režimech umožňujících spontánní dechovou aktivitu (např. SIMV, CPAP/PS) lze hodnotit DF a orientačně i mechaniku dýchání (pohyb a rozvíjení hrudní stěny v rámci dechového cyklu).

Pohmat

Vyšetření pohmatem slouží především k:

- posouzení bolestivosti hrudní stěny
- k vyšetření rezistence hrudní stěny
- při fonaci pacienta k vyšetření hrudního chvění (tzv. fremitus pectoralis)
- k detekci přítomnosti třaskání při podkožním emfyzému při porušení kontinuity povrchu hrudní stěny (poranění, barotrauma, hrudní drenáž apod.)

U ARDS pacientů je pohmatový nálezy většinou bez závažnější patologie. Fremitus pectoralis bývá zesílen nad infiltrovanou plicní tkání u zánětlivého poškození plicního parenchymu (pneumonie a bronchopneumonie), nebo oslaben až vymizelý u fluidothoraxu, výjimečně u pneumothoraxu. Dále mohou být hmatné i krepitace při souběžně probíhající pleuritidě (pleurální třecí šelest).

Poklep

Poklepové vyšetření hrudníku a plic se standardně provádí dvěma způsoby:

topografická metoda k určení hranic plicního parenchymu

srovnávací metoda ke srovnání poklepových fenoménů při párovém vyšetření odpovídajících si stran hrudníku v některých z orientačních čar (**obr. 1**)

U ARDS se může vyskytovat zkrácený až ztemnělý poklep nad pleurálními výpotky nebo konsolidovanou plicní tkání. U spontánně ventilujících pacientů bývá maximum patologického nálezu zpravidla v bazálních segmentech dolních laloků, u ventilovaných pacientů dorzobazálně a často v celém rozsahu plicního křídla. Alternativní typy nálezů, jako jsou bubínkový a hypersonorní poklep (u plicního emfyzému respektive pneumothoraxu), nebývají u ARDS přítomny. Nález bývá často oboustranný, symetrický nebo asymetrický.

Poslech

Poslech hrudníku a plic je u pacientů v kritické péči nejdůležitější forma fyzikálního vyšetření. Je možné ho využít, kromě primární diagnostiky, také k průběžné monitoraci efektu probíhající terapie. Poslechové fenomény se vyskytují v různé kvalitě a v různé lokalizaci, dle povahy a stupně plicního postižení. Nález bývá oboustranný, symetrický, někdy asymetrický.

Častá je přítomnost **poslechového oslabení** (atelektáza, pleurální výpotek, konsolidace plicní tkáně), zosřtení (rozsáhlé infiltrace) nebo jejich kombinace (bronchopneumonie).

Vedlejší fenomény lze rozdělit na:

vlhké fenomény:

chrůpky (malé bubliny) a **chropy** (střední a velké bubliny)

přízvučně chrůpky vznikají v periferní části v blízkosti povrchu plicé – jedná se o přítomnost tekutiny distálně od respiračních bronchiolů (plicní alveoly, alveolární vaky, dukty)

nepřízvučně – při přítomnosti sekretu v hlouběji uložených strukturách plicního parenchymu (malé a střední dýchací cesty – DC) bez okolní infiltrace plicní tkáně

krepitace: jemné diskretní fenomény vznikající na počátku inspiria při oddělování kolabovaných stěn plicních alveolů a mizející v jeho průběhu a end-inspiračně

suché fenomény:

pískoty a vrzoty – přítomnost polotuhého vazkého sekretu nebo zúžení DC, vyskytují se v exspiriu, inspiriu nebo v obou dechových fázích dle převažující lokalizace

Trubicové dýchání je za normálních okolností slyšitelné jen nad jugulem, mezi lopatkami a nad sternem. Za patologického stavu (např. při pokročilém stadiu ARDS) vzniká při rozsáhlejší konsolidaci plicní tkáně distálně od malých DC (terminální větvení bronchiálního stromu včetně respiračních bronchiolů, alveolárních duktů, vaků a plicních alveolů při jejich vyplnění tekutinou při edému, nebo jejich kompresi např. při rozsáhlém pleurálním výpotku) při současné přítomnosti průchodných větších DC.

V některých případech bývá slyšitelný i **pleurální třecí šelest** při vzájemném tření zánětem alterovaných pleurálních listů, který je přirovnávaný ke zvukovému fenoménu, který vzniká při chůzi po zmrzlém nebo mokřem sněhu. Vyšetření hrudního hlasu (bronchofonie) se v kritické péči standardně neprovádí.

7.3.2 Laboratorní vyšetření

Patologické nálezy při biochemickém a hematologickém vyšetření jsou dány zejména typem vyvolávající příčiny a nejsou pro ARDS specifické. V textu jsou zmíněny jen některá vyšetření, která mohou mít přínos u pacientů s často značně odlišnou etiologií vzniku ARDS. Podrobný rozbor laboratorní diagnostiky přesahuje rámec a záměr této kapitoly.

K základním **biochemickým** laboratorním vyšetřením patří:

krevní plyny v arteriální krvi:

posouzení míry poruchy oxygenace (kalkulace P_aO_2/F_iO_2 , hodnoty < 300 mmHg)

posouzení stupně poruchy eliminace CO_2 charakterizující zejména poruchu ventilace (P_aCO_2 v intervalu od hypokapnie $< 4,8$ kPa až po hyperkapnii $> 5,9$ kPa, popř. monitorace $EtCO_2$)

saturace krve kyslíkem ($S_aO_2 < 90$ %)

krevní plyny z CŽK nebo plicnicového katétru (Swan-Ganz) – parametry $ScvO_2$ respektive SvO_2 (< 65 % respektive < 60 %) v akutní fázi onemocnění odražející s určitou přesností poměr mezi metabolickými potřebami v systémovém řečišti a dodávkou O_2 do tkání

stanovení stupně poruchy acidobazické rovnováhy (ABR) dle Astrupa a Siggaard-Andersena:

pH – často je přítomna respirační acidóza, $pH < 7,36$, ale zejména v časných fázích respirační insuficience se mohou vyskytovat i hodnoty $> 7,44$

nadbytek bází (base excess – BE) nebo nedostatek bází (base deficit – BD), BD se často vyjadřuje jako záporná hodnota BE – u ARDS se mohou vyskytnout hodnoty BE vyšší než $+2$ mmol/l (v rámci kompenzované respirační acidózy), nebo hodnoty < -2 mmol/l (převažující metabolická složka primárního etiologického faktoru – např. septický šok)

aktuální bikarbonáty (AB) a standardní bikarbonáty (SB – přepočet hladiny bikarbonátů po vyloučení respirační poruchy, tzn. při P_aCO_2 $5,3$ kPa) – u ARDS bývají hodnoty ve fázi metabolické kompenzace ledvinami normální nebo zvýšené (> 26 mmol/l), tzn. vzestup HCO_3^- je asi $2,25-3$ mmol/l na každý kPa zvýšení p_aCO_2), v obou položkách, jindy mohou být hodnoty redukovány (< 22 mmol/l)

K dalším základním, ale i speciálním sérologickým vyšetřením dále patří:

iontogram (Na^+ , K^+ , Cl^- , Mg^{2+} , Ca^{2+} , fosfáty)

glykemie

renální parametry (urea, kreatinin, vyšetření glomerulární filtrace – clearance kreatininu, exkrecní frakce Na^+)

jaterní a pankreatické parametry: bilirubin celkový, přímý (konjugovaný), ALT, AST, GMT, ALP, pankreatická lipáza, sérová a močová amyláza, amoniak

parametry metabolismu a nutričního stavu: laktát, celková bílkovina, albumin, prealbumin, cholinesteráza, cholesterol – HDL, LDL, TAG

kardiální parametry: pro-BNP, kardioselektivní enzymy – CK-MB, troponin I a T myoglobin

hormony: fT4, TSH, kortisol

někdy je vhodné vyšetřit i parametry metabolismu železa (Fe^{2+} , transferin, TIBC)

parametry systémové inflamace (SIRS) a specifické biomarkery – viz níže

U pacientů s ARDS je možné najít dle etiologického faktoru patologické hodnoty u těchto parametrů:

vyšší arteriální laktát (≥ 2 mmol/l)

hyperglykemie a vyšší osmolarita séra

hypoalbuminemie

poruchy iontogramu komplexní povahy (hypernatremie, hyponatremie, hyperkalemie, hypokalemie, hyperchloremie, hypomagnezemie, hypofosfatemie apod.)

častá přítomnost elevace krevních markerů systémového zánětu ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , CRP, PCT, IL-6, IL-10, high mobility group box 1 – HMGB1 apod.). Některé z těchto parametrů ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β , HMGB1, IL-6) jsou vyšetřovány pouze v rámci vědecko-výzkumných projektů a standardně se nevyšetřují

V častých případech kombinace ALI/ARDS s dalšími orgánovými dysfunkcemi bývají přítomny specifické laboratorní změny:

akutní renální poškození – AKI: elevace urey, kreatininu, cystatinu C, redukce glomerulární filtrace (GF) – zjištěné analýzou sběru moči nebo užitím MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) kalkulatoru, metabolická acidóza apod.

jaterní insuficience: elevace jaterních testů (bilirubin přímý/nepřímý, ALT, AST, GMT, ALP, amoniak)

iritace pankreatu: vyšší sérové hodnoty amylázy a lipázy

kardiální insuficience: elevace kardiálně specifických enzymů a pro-BNP apod.

K základním hematologickým vyšetřením patří vyšetření krevního obrazu (KO) a jeho diferenciálního rozpočtu a vyšetření hemostázy (zjednodušeně řečeno: koagulace).

V rámci analýzy KO a diferenciálního rozpočtu bývá téměř vždy:

různý stupeň poruchy krevního obrazu (KO): obvykle leukocytóza (v diferenciálním rozpočtu může být neutrofilie s posunem směrem k nezralým formám – tyčky, dále lymfocytóza nebo lymfopenie), méně často bývá pokles celkového počtu leukocytů – leukopenie. Zpravidla bývá nespecifický vyšší počet krevních destiček – trombocytémie, naopak u některých patologických jednotek ale opět může být i trombocytopenie (např. v rámci diseminované intravaskulární koagulace – DIC). Při protrahovaném těžkém stavu se zpravidla rozvíjí sekundární anemie s hemoglobinem < 100 g/l. Tato anemie je obvykle multifaktoriální etiologie:

při přímém inhibičním efektu inflamatorních cytokinů

erythropoetinové deficienci – snížené sérové hladině a/nebo redukováném efektu

současné přítomných krevních ztrátách

nutriční deficienci

renální insuficienci apod.

koagulační parametry: dle celkové závažnosti klinického stavu bývá přítomen různý stupeň poruchy hemostázy: elevace trombinového času (Quick, INR), aktivovaný parciální tromboplastinový čas (aPTT), pokles aktivity antitrombinu (AT), přítomnost abnormální funkce krevních destiček spojené s poruchou jejich aktivace a agregace a různý stupeň narušení fibrinolýzy.

7.3.3 Biomarkery a ARDS

7.3.3.1 ÚVOD

National Institutes of Health (NIH), USA, v roce 2001 obecně definoval biomarker jako objektivně měřitelnou charakteristiku, která je uznávána jako indikátor normálních či patologických procesů nebo odpovědi na terapeutickou intervenci (**Biomarkers**). Jinými slovy: jde o parametr, jehož jednorázovým popř. více-násobným měřením získáme potřebné informace o přítomnosti či nepřítomnosti onemocnění, jeho průběhu, o efektu terapie, o prognóze pacienta apod. Biomarkerem může být jakýkoliv znak, který lze objektivně měřit. Především se ale jedná o znaky fyzikální, radiologické a biochemické. Všechny tyto markery jsou nepřímými ukazateli reálného stavu organismu a fungují jako tzv. „náhradníci“ (angl. surrogates) pro sledování významných klinických cílů – endpointů (**Binnie**).

Existuje řada onemocnění (orgánových poškození/dysfunkcí), u nichž bylo možno stanovit, a v rutinní praxi poté využívat, specifický biochemický marker. Jde např. o hladinu troponinu I u akutního koronárního syndromu, hladinu neutrofilního s gelatinázou asociovaného lipokalinu (NGAL) u akutního renálního poškození, hladiny myoglobinu popř. kreatininkinázy u poškození rhabdomyocytů apod.

Z pohledu ARDS již bylo v průběhu posledních desetiletí navrženo mnoho potenciálních biomarkerů (**tab. 1**), ale **žádný** z nich ani jejich kombinace zatím **nenahrazuje klinická diagnostická kritéria**.

Tabulka 1 Biomarkery ARDS

Místo původu	Marker	Materiál (změna hladiny u ARDS)
inflamace	IL-1 β	plasma (↑) a BALF (↓ u protektivní ventilace)
	TNF α	plasma a BALF (↓ u protektivní ventilace)

	IL-6	plasma (↑), plasma a BALF (↓ u protektivní ventilace)
	IL-8	plasma (↑), plasma a BALF (↓ u protektivní ventilace)
	IL-10	plasma (↑)
	IL-1ra	plasma a BALF (↑)
	IL-2r	plasma a BALF (↑)
	HMGB1	plasma a BALF (↑)
koagula ce	PAI-1	plasma, BALF, plicní edémová tekutina (↑)
	protein C	plasma (↓)
	von Willebrandův faktor (vWf)	plasma a BALF (↑)
	tkáňový faktor (TF)	BALF (↑)
epitel	surfaktantové proteiny	SP-A – plasma (nekonzistentní) a BALF (↓) SP-B – plasma (↑) BALF (↓) SP-C – BALF (↓) SP-D – plasma (nekonzistentní) a BALF (↓)
	Clara cell protein (CC)-16	plasma a BALF (↑)
	sRAGE	plasma a BALF (↑)
	Krebs von den Lungen (KL)-6	plasma a BALF (↑)
	peptidázový inhibitor 3 -elafin	plná krev (↓)
endotel	angiopoetin (Ang)-2	plasma (↑)
	selektiny	E-selektin – plasma (↑), L-selektin – plasma (↓)
	VEGF	plasma (↑), BALF a plicní tkáň (↓)
	sICAM-1	plasma (↑)
	IGFBP-1	BALF (↑)
	apolipoprotein A1	BALF (↑)
	proteiny s100A (A8, A9)	BALF (↑)
edémová tekutina	EF/PL (koncentrace proteinu v edémové tekutině/koncentrace proteinů v plasmě)	plasma i BALF, EF/PL $\geq 0,65 \approx$ ARDS

metabolické meziprodukty	glutathion	plasma (t)
	adenosin	plasma (t)
	sfingomyelin	plasma (t)
	myoinositol	plasma (t)
	fosfatidylserin	plasma (t)

Hledání ideálního markeru je komplikováno samotnou syndromologickou podstatou ARDS, který je spojen s významnou variabilitou různých patofyziologických procesů. Ty vedou k poškození plicních buněčných subpopulací, především endotelu a epitelu, ale zároveň i přítomných krevních elementů (trombocyty) a extracelulární matrix a buněčných elementů plicního intersticia. Další překážkou při hledání biomarkerů ARDS je fakt, že pouze v 51–84 % případů klinicky diagnostikovaného ARDS je mikroskopicky potvrzeno difuzní alveolární poškození (diffuse alveolar damage – DAD) (**Esteban 2004**).

Pro klinickou praxi je důležitá schopnost:

rozpoznat pacienty v riziku vzniku ARDS

odlišit již probíhající ARDS od jiných plicních onemocnění (např. bilaterální pneumonie, intersticiální pneumonitidy apod.)

odlišit již probíhající ARDS od mimoplicních onemocnění se sekundární plicní složkou (např. kardiální selhávání)

prognosticky odhadnout klinický vývoj syndromu

Doposud nalezené biomarkery přinášejí informace potřebné pro lepší pochopení patogeneze ARDS. Na druhou stranu, podrobná znalost patogeneze je nesmírně důležitá pro identifikaci dalších, potenciálně významných, markerů. Ty by mohly pomoci v:

a) rozlišení míry rizika vzniku

b) rozlišení závažnějšího průběhu již vzniklého ARDS

c) v diferenciální diagnostice jiných akutních plicních stavů

d) v monitoraci odpovědi na terapeutické intervence

Včasná identifikace pacientů s nepříznivou odpovědí na standardní terapeutické modalitty by mohla ovlivnit tvorbu designu nových klinických prací zaměřených třeba na sledování efektu časného nasazení tzv. rescue postupů, jako jsou například alternativní metody ventilace (HFOV), pronace, myorelaxace a extrakorporální membránová oxygenace (ECMO). Některé nově se objevující biomarkery nebo kombinace (panely) biomarkerů budou pravděpodobně ovlivňovat design nových intervenčních klinických studií i tím, že bude možno lépe vybrat homogennější podskupinu pacientů s podobným patofyziologickým průběhem, kteří by mohli mít lepší benefit ze sledované terapeutické intervence.

Vývoj znalostí a výzkum v oblasti biomarkerů ARDS byl v posledních 20 letech podporován a realizován sekci amerického Národního zdravotního institutu (NIH), tzv. National Heart Lung Blood Institute (NHLBI), v rámci klinických studií pod záštitou ARDS network. Tyto práce zahrnuly více než 2000 pacientů (**Janz**).

Při hodnocení kvality biomarkeru se sleduje nejen jeho schopnost předpovědět vznik nebo prognózu ARDS, ale jde také o jednoduchost a rychlost, s jakou ho lze měřit. Biomarker, který má vysokou informační výtěžnost, ale je velice obtížné získat vzorek materiálu k jeho vyšetření a/nebo je metodologicky složité ho změřit, je z obecného pohledu méně užitečný než marker, který je lehce stanovitelný. Prozatím žádný ze zkoumaných potenciálních biomarkerů nemá *per se* dostatečnou senzitivitu a specificitu, nebo není jednoduše stanovitelný. Vyšetření kombinace markerů (panely biomarkerů) by mohlo pomoci překonat tyto nedostatky a zvýšit přesnost stanovení predikce vzniku plicního poškození nebo prognózy pacientů s ARDS.

Hlavním patogenetickým mechanismem plicního poškození je narušení alveolokapilární membrány (AKM). Každá ze složek AKM (endotel, epitel, extracelulární a celulární komponenty intersticiální matrix) může být zdrojem biomarkerů. Tyto markery lze pak stanovit při vyšetření vzorku:

krve (krevní plasma)

bronchoalveolární laváže (BAL fluid – BALF)

edémová tekutina

Poškození AKM je vyvoláno různými patologickými procesy (zánětlivá reakce, koagulopatie, změny metabolismu, mikrobiální invazí apod.), které jsou modulovány řadou mediátorů, z nichž velkou část lze považovat za biomarkery a měřit je.

V následujícím textu budou popsány některé vybrané laboratorní biomarkery dle jejich původu a vztahu k určitému subtypu plicní buněčné populace (alveolární epitel, plicní cévní endotel, edémová tekutina, zánětlivé a koagulační procesy).

7.3.3.2 MARKERY EPITELIÁLNÍ AKTIVACE A DYSFUNKCE

Izolované poškození endotelu bez souběžné patologie epitelu pravděpodobně nestačí k rozvoji ARDS. Epiteliální poškození vede k snížené clearance alveolární tekutiny, poruše produkce endogenního surfaktantu a usnadňuje přestup mikrobiálních patogenů

do intersticiálního prostoru. Alterace reparačních procesů alveolárního epitelu zároveň vede ke zvýšenému riziku fibrotizace. Markery epitelálního poškození tedy jeví značný potenciál k odhadu rizika vzniku a dále stanovení diagnózy i prognózy pacientů s ARDS.

Surfaktantové proteiny, konkrétně SP-A, SP-B, SP-C i SP-D, jsou výhradně produkovány pneumocyty II. typu. Podílí se na redukcí povrchového napětí v alveolu (SP-B a SP-C) a dále na některých imunologických procesech (např. opsonizace – SP-A a SP-D).

Jako potenciální biomarkery epitelálního poškození jsou nejvíce zkoumanými SP-A, SP-C a SP-D. Bylo zjištěno, že hladiny SP-A a SP-D v BALF jsou významně nízké u pacientů bezprostředně před rozvojem ALI. U žádného pacienta, který měl BALF koncentraci SP-A > 1,2 µg/ml, nedošlo k rozvoji ARDS. Zvýšená hladina degradačních produktů SP-A v BALF může být důkazem toho, že nízké hladiny SP-A nejsou způsobeny jen snížením produkce, ale i jeho zvýšenou degradací (**Baker**). Po vzniku ARDS naopak plasmatické hladiny SP-A a SP-D stoupají, což pravděpodobně odráží míru poruchy bariérové funkce AKM spojené s únikem surfaktantových proteinů z alveolárního prostoru intravaskulárně (**Greene 1**). Na podkladě změn hladiny SP-A lze predikovat rozvoj ARDS u pacientů po aspiraci a sepsi (**Greene 2**). Na podkladě plasmatické hladiny SP-B (> 4,994 ng/ml) bylo možno se slušnou senzitivitou (85 %) a specificitou (78 %) predikovat vznik ARDS u pacientů po přímém plicním inzultu (**Bersten**). U pacientů s protektivní (low tidal volume) strategií mechanické ventilace (8 ml/kg IPW) byly zjištěny 3. den nízké hladiny SP-D, což pravděpodobně svědčí o nižší epitelální traumatizaci při tomto typu ventilace (**Eisner**).

Receptor for advanced glycation end-products (RAGE) se nachází ve velké míře na pneumocytech I. řádu. Jeho volnou solubilní formu (sRAGE) lze měřit v plasmě a v edémové tekutině, a tak patří mezi nadějně biomarkery epitelálního poškození alveolů.

U pacientů s ARDS byly hladiny sRAGE v BALF výrazně vyšší než v plasmě. Navíc sRAGE v plasmě i BALF byl u těchto pacientů významně vyšší než u pacientů s kardiálním plicním edémem (**Uchida**). Ve skupině pacientů (n = 676) zařazených do studie ARDS network byla vyšší plasmatická hladina sRAGE asociována s nižší hodnotou PaO₂/FiO₂ a vyšší lung injury score (LIS). U pacientů s vyššími dechovými objemy nedošlo ve srovnání s low tidal volume skupinou 3. den od randomizace k poklesu plasmatické hladiny sRAGE, což svědčí o traumatizujícím potenciálu tohoto typu ventilace (**Calfee 2008**). Plasmatické hladiny sRAGE jsou elevovány u ARDS bez ohledu na přítomnost či nepřítomnost těžké sepse. Hladina koreluje s tíží radiologického nálezu (rozsahu) a její pokles svědčí o resoluci poškození alveolárního epitelu (**Jabaudon**). Jiní autoři ovšem sRAGE považují spíše za marker závažnosti stavu než za parametr specifický pro ARDS (**Agrawal**).

Clara cell protein 16 (CC-16) je tvořen Clara buňkami v epitelu terminálních bronchiolů proximálně od alveolárního epitelu. Sekrece se navyšuje při zánětlivém postižení dýchacích cest. Je pravděpodobné, že primární zánětlivé postižení DC vede k elevaci plasmatické hladiny CC-16, zatímco stupňující se poškození epitelu ve svém důsledku vede k poklesu jeho produkce.

Interpretace dynamiky hladiny tohoto proteinu z hlediska predikce vzniku ARDS, stejně tak jako možnost odlišení ARDS od kardiogenního edému na podkladě hladin CC-16, je považována za kontroverzní (**Janz**).

Krebs von den Lungen 6 (KL-6) je látka glykoproteinové povahy produkována pneumocyty II typu. Za normálních podmínek se vyskytuje v alveolárním prostoru.

Hladina KL-6 je zvýšena u ARDS oproti pacientům bez plicního poškození nebo pacientům v riziku. Navíc hladina KL-6 v plasmě i BALF koreluje s mortalitou ARDS pacientů (**Nathani, Sato**). Přítomnost KL-6 v plasmě je považována podobně jako u surfaktantových proteinů SP-A a SP-D za marker zvýšené propustnosti AKM projevující se únikem KL-6 z alveolárního prostoru intravaskulárně. Existuje také pozitivní korelace mezi mírou traumatizující ventilace a hladinou KL-6 (**determan**). Co na druhou stranu ztěžuje interpretaci KL-6 jako markeru, je fakt, že se jeho hladina zvyšuje i u jiných plicních onemocnění, než je ARDS (např. intersticiální pneumonitida), a také to, že u pacientů s ventilátorovou pneumonií (VAP) nebyl zjištěn rozdíl v hladinách KL-6 u dvou skupin pacientů: 1. u kterých se posléze rozvinulo ARDS a 2. u těch, kde ARDS nevzniklo (**determan-11**).

7.3.3.3 MARKERY ENDOTELIÁLNÍ AKTIVACE A DYSFUNKCE

Angiopoetin-2 (Ang-2) je v posledních letech jedním z nejnadějnějších biomarkerů. Patří do rodiny angiogenních růstových faktorů. Nachází se ve Weibelových-Paladeho těliscích endotelálních buněk. Je uvolňován při aktivaci endotelu vlivem systémové inflamatorní odpovědi (cytokiny) anebo vlivem lokálních metabolických změn (hypoxie). Vazba Ang-2 na receptory Tie-2 endotelálních buněk vede ke zvýšení adheze neutrofilních granulocytů a disrupci bariérové funkce endotelu (**Parikh, Fiedler**). Zatímco Ang-2 je považován za marker endotelální dysfunkce, jeho příbuzný Ang-1 je považován za marker endotelálního „zdraví“. Zvýšení hladiny Ang-2 nebo poměru Ang-2/Ang-1 u sepse pozitivně koreluje s mírou endotelální dysfunkce a je dobrým prediktorem mortality (**Xing**).

Byla nalezena signifikantně vyšší plasmatická hladina Ang-2 u pacientů se sepsí a ARDS oproti pacientům se sepsí bez ARDS. Na podkladě stanovení Ang-2 lze také predikovat rozvoj ARDS u septických i neseptických pacientů (**van der Heijden**). Hladina Ang-2 navíc koreluje s mortalitou ARDS. Při použití konzervativní tekutinové terapie klesá hladina Ang-2 u pacientů s plicním poškozením rychleji oproti pacientům s liberální tekutinovou terapií (**Calfee**).

Selektiny patří mezi adhezivní molekuly. Nacházejí se na povrchu leukocytů (L-selektiny), trombocytů (P-selektiny) a endotelu (E-selektiny). Selektiny hrají významnou roli v iniciaci endoteliální transmigrace neutrofilních granulocytů. Exprese E-selektinu je zvýšena při sepsi některými proinflamatorními cytokiny ($\text{TNF}\alpha$, IL-1 β) a lipopolysacharidem (LPS). Vzhledem k tomu, že sepse představuje významný rizikový faktor pro vznik ARDS, je zvýšení plasmatické hladiny E-selektinu také potenciálním prediktorem rozvoje ARDS.

U pacientů se systémovou inflamatorní odpovědí (SIRS), u kterých se rozvinulo ARDS, bylo zjištěno zvýšení plasmatické hladiny E-selektinu v 68 %, zatímco u kontrol byla jen u 14 %. Mortalita byla 27,3 % u pacientů se SIRS oproti 0 % u kontrol (**Okajima**).

L-selektin je zajímavý v tom, že je uvolňován z aktivovaných neutrofilů před jejich adhezí k endotelu. Po adhezí jeho hladina rychle klesá. Nízká hladina -L-selektinu byla prokázána u řady patologických stavů (sepse, polytrauma, akutní pankreatitida apod.), u kterých posléze došlo k rozvoji ARDS a vyšší hospitalizační mortalitě (**Donnelly**).

Von Willebrandův faktor (vWf) je produkován aktivovanými endoteliálními buňkami (uskladňován je ve Weibelových-Paladeho tělískách) a také destičkami a megakaryocyty. Nepatří mezi enzymy. Jeho hlavní úlohou je vazba na koagulační FVIII a usnadnění vzájemné adheze trombocytů a jejich adheze na povrch endotelu a subendoteliálních struktur.

Role vWf jako biomarkeru pro akutní plicní poškození není jednoznačná. Bylo ale zjištěno, že elevace plasmatické i edémové hladiny vWf je spojena s horší prognózou pacientů s ARDS, pravděpodobně vlivem přítomnosti výraznější endoteliální dysfunkce (**Ware, Moss**).

Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1, syn. CD54) je transmembránový glykoprotein, patřící do imunoglobulinové superrodiny. Nachází se především na buňkách plicního endotelu i epitelu, ale také v membránách leukocytů. Vazbou na svůj ligand, lymphocyte function-associated antigen 1 (LFA-1), se podílí se na transmigraci leukocytů do místa zánětlivého poškození.

Předpokládá se, že hlavní role ICAM-1 jako markeru by mohla být v rozlišení zánětlivého (ARDS) od nezánětlivého (kardiální selhávání) plicního edému. Bylo prokázáno významnější zvýšení hladiny ICAM-1 v plasmě a v plicní edémové tekutině u pacientů s ARDS oproti pacientům s hydrostatickým plicním edémem. Výše hladiny ICAM-1 také pozitivně korelovala se zvýšeným rizikem úmrtí pacientů s akutním plicním poškozením (**Calfee + Eisner 2009**).

Vascular endothelial growth factor (VEGF) je angiogenní růstový faktor, významně ovlivňující integritu vrstvy plicních endoteliálních buněk. Jeho exprese je zvýšena v řadě buněk (např. pneumocytech II typu) při hypoxii k zajištění neovaskularizace a opětovnému obnovení dodávky O_2 .

Hladina VEGF v BALF je redukována u pacientů s ARDS. K jejímu navýšení poté dochází při tkáňové reparaci (**Maitre**). Inverzní nález byl zjištěn i u plasmatické hladiny VEGF, tzn. vzestup v průběhu ARDS a pokles při reparaci (**Azamfirei**). Jinými autory nebyl tento vztah jednoznačně potvrzen a navíc nebyl nalezen rozdíl mezi výší hladiny u pacientů s ARDS a s hydrostatickým plicním edémem (**Ware 2005**).

Z dalších růstových faktorů (growth factors) by mohly mít určitý význam i hladiny růstového faktoru pro keratinocyty (KGF) a růstového faktoru pro hepatocyty (HGF). Data o jejich hodnocení jako biomarkerů jsou omezená.

7.3.3.4 SLOŽENÍ EDÉMOVÉ TEKUTINY

Poškození AKM vede u ARDS k tvorbě alveolárního edému s vyšší koncentrací proteinů ve srovnání s hydrostatickým kardiogenním edémem.

Poměr koncentrace proteinů v edémové tekutině a koncentrace plasmatických proteinů (EF/PL) je užitečný v rozlišení obou typů plicního edému. Hodnota poměru $\text{EF/PL} \geq 0,65$ svědčí s vyšší senzitivitou (81 %) a specifitou (81 %) pro ARDS (**Ware 2010**).

7.3.3.5 INFLAMACE A KOAGULACE

Zánět je základem patogeneze plicního poškození. V rámci inflamatorní odpovědi dochází k produkci širokého spektra různých mediátorů (látek modulujících zánětlivou odpověď), z nichž většina je stanovitelná a může sloužit jako potenciální biomarker. Hemostatické procesy jsou významně funkčně provázány s inflamací. Zánět ve svém důsledku vede k aktivaci některých procesů koagulace a koagulace zase některými svými účinky moduluje průběh zánětu (více viz kap. 5 **Patogeneze a patofyziologie ARDS**).

Výsledky prací, které sledovaly některé inflamatorní a hemostatické mediátory/faktory jako potenciální biomarkery ARDS, jsou ve svých závěrech značně nekonzistentní. Jedním z pravděpodobných důvodů například je, že na podkladě měření hladiny mediátorů zánětu v plasmě nelze odlišit procesy, které probíhají orgánově specificky při plicní inflamaci od systémové zánětové odpovědi na podkladě poškození v jiné orgánové lokalizaci.

Cytokiny a chemokiny

Z hlediska predikce vzniku ARDS nejsou cytokiny ideálními markery. I když byla zjištěna korelace mezi hladinou IL-6, IL-8 a IL-2r v plasmě a vznikem plicního poškození, žádný z těchto markerů nebyl schopen rozlišit mezi kardiogenním a nekardiogenním plicním otokem (**Takala**). Jiní autoři zkoumali hladiny IL-1ra, IL-2r, IL-6, IL-8, IL-10 a $\text{TNF}\alpha$ v plasmě

a BALF u pacientů v riziku rozvoje ARDS. U žádného z těchto markerů nebyl prokázán konzistentní vztah k predikci rozvoje syndromu (**Parsons 1997, Bouros 2004, Donnelly 1993**).

IL-18 je produkován makrofágy, zejména v játrech – Kupfferovy buňky. Sérová hladina IL-18 negativně koreluje s indexem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a výše této hladiny (podobně jako u IL-12 a $\text{TNF}\alpha$) v časně fázi ARDS byla významně vyšší u nepřeživších pacientů v 60. a 90. den (**Makabe**).

Plasmatická hladina IL-6 koreluje se vznikem ARDS u smíšené populace kriticky nemocných, ale izolovaně, např. u traumatu je jeho prediktivní význam nejednoznačný. IL-6 také dobře koreluje s ventilátorem indukovaným plicním poškozením (VILI) a jeho hladina při protektivní ventilaci (low tidal volume) klesá (**ARMA**).

Plasmatická hladina IL-8 pozitivně korelovala s rozvojem ARDS u smíšené populace i u pacientů se závažnými traumaty. Vliv protektivní ventilace na hladiny IL-8 nebyl jednoznačný (**Ranieri**).

Už v období před oficiálním zavedením protektivní plicní ventilace (před rokem 2000) byly publikovány práce, které prokázaly, že perzistence vyšší hladiny některých markerů ($\text{TNF}\alpha$ a IL-1 β) má význam v rozlišení přechodu z časně fáze ARDS do fibroproliferace. Tento vývoj je spojen s vyšším rizikem smrti. Navíc pacienti, u kterých byl zjištěn rychlý pokles hladiny těchto markerů, měli vyšší šanci na resoluci plicního poškození (**Meduri 1995, Goodman-1996**).

V éře protektivní ventilace bylo u pacientů s prokázaným ARDS zjištěno, že hladiny IL-6, IL-8 a solubilního receptoru pro $\text{TNF}\alpha$ (TNFR) korelují s mortalitou pacientů a aplikace výše uvedené protektivní ventilační strategie vede k rychlejšímu poklesu hladiny těchto markerů (**Parsons, CCM 2005, Parsons, AJLPCMP 2005**).

High mobility group box 1 (HMGB1) je intranukleární chromatinový protein, který má řadu fyziologických funkcí (interakce s nukleozomy, histony, DNA, regulace transkripce DNA apod.). Za patologického stavu bývá uvolněn extracelulárně (pasivně i aktivně). Vazbou na některé receptory (TLR4 a RAGE) moduluje inflamatorní odpověď a dále funguje jako chaperon např. pro LPS. Pro svůj endogenní původ se někdy řadí mezi tzv. alarminy, nebo také danger associated molecular patterns (DAMPs).

U polytraumatizovaných pacientů vstupní hladiny HMGB1 byly asociovány s pozdějším rozvojem ALI a pozitivně korelovaly také se zvýšeným rizikem úmrtí pacientů (**Cohen**).

Coagulační markery

Jako potenciální biomarkery hemostatického původu se jeví látky jako: **inhibitor aktivátoru plasminogenu 1 (PAI-1), trombomodulin, protein C (PC) a tkáňový faktor (TF)**.

PAI-1 narušuje fibrinolýzu redukcí tvorby plasminu. Lze ho stanovit v plasmě, v BALF i v plicní edémové tekutině. Jeho význam spočívá v možnosti rozlišení mezi kardiálním a nekardiálním plicním edémem, protože jeho hladiny jsou signifikantně vyšší u plicního poškození nekardiálního původu (**Prabharakan**). Ve studii ARDS network bylo zjištěno, že pacienti s ARDS, kteří měli vyšší hladiny PAI-1, měli zároveň i horší přežití a menší počet dní bez ventilace. Podobné parametry klinického výsledku měli i pacienti s nízkou hladinou **proteinu C (PC)** (**Ware 2007**). Prediktivní hodnota plasmatické hladiny PAI-1 jako markeru vzniku ARDS byla jen středně významná (plocha pod receiver operating curve – ROC – byla 0,75).

Volný **trombomodulin** má nižší biologickou účinnost na aktivaci PC. Vysoká hladina tohoto markeru v edémové tekutině a nižší plasmatická hladina **PC** jsou častější u pacientů s ARDS septické i neseptické etiologie. Zároveň jsou spojeny s horším klinickým výsledkem (**Ware - AJLPCMP 2003**).

U pacientů s ARDS byla zjištěna přítomnost **TF** v alveolárním prostoru. Oproti zdravým kontrolám a pacientům s kardiálním selháváním byla hladina TF signifikantně vyšší u těch, kteří již měli diagnostikované ARDS, ale také u pacientů, u kterých se syndrom rozvinul až následně (**Idell, Günther, Bastarache**). Plasmatická hladina TF jako biomarker ARDS význam nemá.

7.3.3.6 KOMBINACE BIOMARKERŮ

Větší počet vyšetřených biomarkerů by mohl, mimo jiné, například zvýšit přesnost při rozlišení kardiálního od nekardiálního plicního edému.

U traumatických pacientů byl vyšetřován panel biomarkerů, který obsahoval 21 látek, včetně sedmi specifických, k rozlišení původu plicního edému. K těmto 7 biomarkerům patřily: BNP, sRAGE, prokolagenový peptid III, Ang-2, IL-8, IL-10 a $\text{TNF}\alpha$. Tento panel dokázal velice dobře rozlišit etiologii edému (plocha pod ROC – odpovídá 0,86) (**Fremont**). Další práce pak zjistila, že pokud se spojil panel 8 biomarkerů (IL-6, IL-8, TNFR, protein C, PAI-1, ICAM-1, SP-D a vWF) s některými klinickými indikátory (APACHE III, orgánové dysfunkce, věk, příčina stavu, alveolo-arteriální gradient, plateau tlak), byla získána vysoká spolehlivost tohoto postupu (plocha pod ROC 0,85) (**Ware+Koyama**).

Použití vyšetřování specifické kombinace biomarkerů by mohlo být významné nejen v rámci bed-side hodnocení pacientů s ARDS, ale také při tvorbě nových klinických studií pro možnost přesnější identifikace pacientů s ARDS, prognózování a v odhadu reakce na sledované terapeutické modalilty.

7.3.3.7 BUDOUCNOST BIOMARKERŮ

Relativně nové metodologie jako metabolomika, proteomika, analýza genové exprese (transkriptomika) a genetické/genomické metody by mohly pomoci s hledáním nových důležitých biomarkerů, a tím možná i nových patogenetických mediátorových kaskád a jejich vzájemných vztahů (**Janz**).

Metabolomika studuje a charakterizuje soubory produktů metabolismu buněk, tzv. metabolom. Metabolom lze zjednodušeně popsat jako soubor všech intra- i extra-celulárních nízkomolekulárních látek ($MW < 1000$) v živém systému, které se účastní metabolických reakcí a jsou nezbytné pro normální funkci buňky (**Musilová**). Tvorba profilů těchto produktů by mohla pomoci pro přesnější získání představy o dynamice celulárních, tkáňových i orgánových procesů v rámci různých onemocnění.

U ARDS byly analyzovány nukleární magnetickou rezonanční spektroskopií metabolické profily pacientů se septickým ARDS. Celkové hladiny glutathionu (GSH), myoinositolu, fosfatidylserinu a sfingomyelinu byly zvýšeny u ARDS oproti kontrolám. Hladiny GSH a myoinositolu korelovaly se závažností stavu, který byl hodnocen dle akutních fyziologických skórovacích systémů (**Stringer**). Klinický význam metabolomiky u ARDS prozatím není zcela vyjasněn. Řada metabolitů nemá stanovené referenční meze, hladiny metabolitů v BALF jsou obvykle velmi nízké a jsou ovlivněny i jinými faktory (např. typ diety) (**Janz**).

Proteomika se zabývá výzkumem souboru proteinů (tzv. proteomu), jejich strukturou a funkcí, které jsou asociované s daným onemocněním.

Z hlediska ARDS je prozatím jen malé množství prací používajících proteomické metodologie. Jedna z nich se zabývala identifikací předtím neznámých proteinů v BALF u tří pacientů s ARDS pomocí různých speciálních chromatografických metod. Identifikován byl insulin-like growth factor binding protein 3 (IGFBP-3), jehož hladina byla významně vyšší u časných formy ARDS než u zdravých kontrol (**schnapp**). V další práci byla u subjektů se segmentární endotoxinem indukovanou plicní inflamací identifikována v BALF vyšší hladina apolipoproteinu A1 a proteiny s100A (subtyp A8 a A9) ve stejné koncentraci jako u pacientů s ARDS (**de Torre**). Proteomické metody jeví slibný potenciál v identifikaci nových biomarkerů ARDS.

Genetické a genomické metody také nabízejí možnost identifikace potenciálních biomarkerů u ARDS, především markery rizika a prognózy, které nemohou být zjištěny tradičními metodami založenými na hypotézách. Principem je například srovnávání genomových rozdílů mezi pacienty s ARDS a ostatní populací. Dále lze také sledovat dynamické změny v genové expresi ovlivňující klinické výsledky.

Práce z roku 2009 srovnávala v plné krvi genovou expresi 13 pacientů se septickým ARDS s 20 pacienty se sepsí bez ARDS. Bylo identifikováno 8 profilů genové exprese, které byly schopny s vysokou senzitivitou a specificitou rozlišit obě skupiny pacientů (**Howrylak**). Jiná práce u pacientů s ARDS srovnávala rozdíl v genové expresi mezi časnou a resoluční fází syndromu. Změna genové exprese byla identifikována až u 100 genů. Z nich se jevílo důležitým snížení exprese genu pro peptidázový inhibitor 3. Tento gen kóduje protein elafin, který funguje jako inhibitor neutrofilní elastázy (**Wang 86**).

7.3.3.8 SHRnutí

biomarker je parametr, jehož měřením získáme potřebné informace o přítomnosti či nepřítomnosti onemocnění, jeho průběhu, o efektu terapie, o prognóze pacienta apod. biomarkerem může být jakýkoliv znak, který lze objektivně měřit u ARDS bylo navrženo mnoho potenciálních biomarkerů pro klinickou praxi je důležitá možnost:

- rozpoznat pacienty v riziku vzniku ARDS
- odlišit již probíhající ARDS od jiných plicních onemocnění (např. bilaterální pneumonie, intersticiální pneumonitida apod.)
- odlišit již probíhající ARDS od mimoplicních onemocnění se sekundární plicní složkou (např. kardiální selhávání)
- prognosticky odhadnout klinický vývoj syndromu.

každá ze složek AKM (endotel, epitel, extracelulární a celulární komponenty intersticiální matrix) může být zdrojem biomarkerů

markery **epiteliální** aktivace a dysfunkce

surfaktantové proteiny, sRAGE, CC-16, KL-6

markery **endoteliální** aktivace a dysfunkce

Ang-2, selektin (E, L), vWf, ICAM-1, VEGF, (KGF, HGF)

edémová tekutina

poměr proteinů v edému a plasmě (EF/PL)

inflamace a koagulace

cytokiny a chemokiny (IL-1ra, IL-2r, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, IL-18 a $TNF\alpha$), HMGB1

PAI-1, trombomodulin, PC A TF

Kombinace/panely biomarkerů

budoucnost biomarkerů

metabolomika, proteomika, genetické/genomické metody

nadějně biomarkery: **Ang-2**, event. **sRAGE**

možné prediktory mortality: ICAM-1, vWF, SP-D, sRAGE, IL-6, IL-8, IL-18, PAI-1, PC, EF:PL

žádný z dosavadních biomarkerů zatím nenahrazuje klinická diagnostická kritéria

7.3.4 Mikrobiologické vyšetření

Bakteriologické, mykologické, virologické a parazitologické vyšetření (vyjmenováno sestupně dle významu) jsou také základními vyšetřovacími metodami užívaných v kritické péči. Standardně se u nich užívají klasické i speciální kultivační metody, mikroskopické vyšetření, sekvenční stanovení sérových protilátek, detekce genetického materiálu, součástí stěny mikroorganismů nebo jejich metabolických produktů (detailní popis mikrobiologických vyšetření přesahuje rámec této kapitoly).

Obecně lze říci, že hlavní význam mikrobiologického vyšetření u ARDS spočívá především v možnosti relativně rychlé a přesné detekce infekčního agens jako:

primárního etiologického faktoru vzniku onemocnění (např. při těžké komunitní pneumonii – CAP, abdominální sepse apod.) vedoucího k ARDS

infekčních komplikací při jiném, již probíhajícím, třeba i neinfekčním onemocnění (např. nově nozokomiálně vzniklá ventilátorová pneumonie – VAP, u pacienta na UPV z důvodu polytraumatu nebo akutní pankreatitidy), kdy jak primární onemocnění tak i infekční komplikace mohou vést ke vzniku ARDS

Včasně a cílené nasazení (ale i vysazení a/nebo deeskalace) adekvátní antimikrobiální terapie pak rozhodujícím způsobem ovlivňuje klinický výsledek pacientů s ARDS.

7.3.5 Funkční vyšetření plic

U pacientů s ARDS se v naprosté většině případů standardní funkční vyšetření plic neprovádí. Brání tomu, kromě přítomnosti technických problémů, také riziko zkeslení výsledků v rámci tíže stavu pacienta (nutnost analgosedace, relaxace, UPV apod.). Na druhou stranu se na jednotkách intenzivní péče v současnosti vyskytuje řada moderních ventilačních přístrojů, které jsou schopny některé spirometrické parametry měřit, monitorovat a zaznamenávat (spontánní dechová frekvence – DF, minutový objem – MV, rezistence DC – Raw, dechový objem – V_T , smyčka průtok-objem apod.). Umožňují tím ošetřujícímu personálu úvodní zhodnocení závažnosti funkčního ventilačního postižení a poté průběžné posuzování dynamiky vývoje klinického stavu a efekt terapeutických intervencí.

7.3.6 Fibrobronchoskopie (FBSK) + bronchoalveolární laváž (BAL)

U pacientů s ARDS má FBSK převážně tyto funkce:

cílené odběry materiálu (sputum) z bronchiálního stromu v dosahu endoskopu za účelem mikrobiologického vyšetření. Odběr lze provést několika způsoby: prostá aspirace, odběr chráněným kartáčkem (protected brush specimen – PBS), aspirací cestou chráněného katétru (protected catheter), modifikovaným bronchiálním výplachem apod. Výťažnost (přesnost) různých typů odběrů (šance na pozitivní záchyt přítomnosti mikroorganismu) je hodnocena na podkladě tzv. CFU (colony forming units) (tab. 1).

Tabulka 1 BSK odběry na mikrobiologické vyšetření dle CFU

Odběr materiálu	cFU/ml
BAL – bronchoalveolární laváž	10^4
pBAL – chráněný BAL	10^4
PSB – chráněný odběr kartáčkem	10^3
TBA – tracheobronchiální aspirát	10^5

pozn: CFU je počet viabilních mikroorganismů, od kterého je jejich přítomnost považována za diagnostickou (původce/pachatel onemocnění vs. kontaminace nebo kolonizace). Je udávána na ml (CFU/ml) pro tekutý materiál a na g (CFU/g) v netekutém materiálu

klasická bronchoalveolární laváž (BAL) se získáním bronchoalveolární tekutiny (BAT) k mikrobiologickému, cytologickému a imunologickému vyšetření. Společně s plicní biopsií odráží BAL nejpřesněji míru zánětového procesu přímo na tkáňové (alveolární) úrovni, což bylo na experimentální i klinické úrovni prokázáno např. při studiu problematiky patofyziologie ventilátorem indukovaného plicního poškození (VILI) a také při zkoumání tkáňových charakteristik pacientů s různými formami plicního inzultu (extrapulmonální a pulmonální ARDS). Výhodou BAL oproti biopsii je minimální invazivnost, malé riziko komplikací a možnost opakování

přímá diagnostika různých intrabronchiálních patologií (průkaz aspirace, poranění DC, ověření zdroje krvácení do DC apod.)

přímá diagnostika různých extrabronchiálních patologií (transbronchiální biopsie, TBB – viz níže, EBUS apod.)

mechanická toaleta dýchacích cest s odstraněním překážek v DC (sputum, krev, cizí tělesa apod.) k terapii rozsáhlých atelektáz z důvodu endobronchiální obturace na úrovni velkých DC

cílená aplikace některých farmak z terapeutických nebo i výzkumných důvodů (exogenní surfaktant, ATB, hemostyptika apod.)

výjimečně endobronchiální intervence jako aplikace stentu, laserová terapie, elektrokauterizace, kryokauterizace, fotodynamická terapie apod.

7.3.7 Plicní biopsie

U pacientů s ARDS se bioptické vyšetření plic provádí jen ve výjimečných případech. Důvodem může být zejména diagnostická nejistota (**viz kapitolu diferenciální diagnostika**) Histologickým nálezem difuzního alveolárního poškození je potom diagnóza ARDS definitivně potvrzena.

Klasická otevřená plicní biopsie (dle Klassena) je v posledních letech již téměř vytlačena méně invazivními thorakoskopickými metodami (video-thorakoskopická biopsie – VTS a video-asistovaná torakoskopická biopsie – VATS). Obě metody i přes svou minimální chirurgickou invazivitu umožní odběr dostatečně velkého vzorku plicní tkáně, pleury i z mediastina (např. lymfatické uzliny). Za zrakové kontroly je možné cíleně odebrat vzorky z několika míst (VTS). Modifikace VTS kombinovaná s palpací plicní tkáně při souběžné minithorakotomii se nazývá video-asistovaná thorakoskopická biopsie (VATS).

Transbronchiální biopsie (TBB) je endoskopická metoda primárně určená k diagnostice difuzních i ložiskových plicních procesů. Provádí se buďto cestou rigidního bronchoskopu, nebo v současné době již standardně při flexibilní bronchoskopii. Ke snížení rizik, zvýšení cílenosti a pravděpodobnosti pozitivního záchytu se TBB často kombinuje s CT vyšetřením (CT guidance) nebo s endobronchiální ultrasonografií (EBUS). Je to relativně bezpečné vyšetření s menším množstvím komplikací ve srovnání s VTS a VATS. Rizikem je možná nižší diagnostická výtěžnost u heterogenních plicních procesů (riziko falešně negativního výsledku).

Při transthorakální biopsie (TTB) je odebrán vzorek plicní tkáně vpichem dlouhou tenkou jehlou přes hrudní stěnu pod skiaskopickou nebo CT kontrolou.

7.3.8 Zobrazovací metody

7.3.8.1 RTG VYŠETŘENÍ PLIC A SRDCE

Skiografie je nadále základním vyšetřením ke stanovení diagnózy ARDS. Nález oboustranného plicního postižení na rtg plic byl jedním ze 4 bodů doposud standardně užívaných AECC klasifikačních kritérií z roku 1994 (Berlínská definice již striktně nutnost užití rtg plic k diagnostice ARDS nevyžaduje). Senzitivita tohoto vyšetření je vysoká, ale specifita nízká. V současné době je toto klasické vyšetření pomalu vytlačováno počítačovou tomografií (CT) a novými diagnostickými metodami (viz plicní ultrasonografií).

Základní modalitou moderního rtg vyšetření na JIP je u pacientů ležících na zádech **předozadní (PZ)** sumační projekce hrudníku, mediastina, srdce a plic (standardně se u pacientů ve vertikální poloze užívá zadopřední projekce). Tato PZ projekce má své označení dle umístění rentgenové lampy a detektoru (flat panel detektor pro přímou digitalizaci rtg nálezu) ve vztahu k poloze pacienta. Boční projekce se provádí jen ve výjimečných indikacích.

Typickým nálezem u ARDS bývají oboustranné infiltráty. Plicní změny jsou často symetrické, ale mohou být i asymetrické, různého rozsahu a různé homogenity (od disperzních až po difuzní splývavé – „obraz sněhové bouře“). Obraz je ovlivněn vyvolávající příčinou ARDS (pulmonální a extrapulmonální). U pulmonální formy (aspirace, pneumonie, kontuze apod.) je častější nález hrubších skvrnitých infiltrátů („pachy densities“) nebo ploch reprezentujících plicní konsolidaci (**obr. 2**) oproti difuzním (mlhavým, „hazy“) infiltracím odpovídajícím spíše plicnímu edému u extrapulmonální formy např. při sepsi (**obr. 3**). Vizualizovatelný rozsah postižení je různý, od sublobární a lobární až po alární úroveň. Nebyly pozorovány významné rozdíly v zastoupení různých typů infiltrací při srovnání rtg nálezů mezi jednotlivými plicními křídly [2].

Výhodou rtg vyšetření je jeho vysoká dostupnost, možnost bed-side použití a nižší radiační zátěž oproti CT vyšetření. V intenzivní péči jsou ovšem pacienti převážně upoutáni na lůžko v supinační poloze a mnoho z nich je dlouhodobě ovlivněno léky s analgetickým nebo sedativním efektem (popř. také v kombinaci s myorelaxací) a mechanicky ventilováno. Nevýhodou je tedy značné riziko zkreslení nálezu při standardním bed-side vyšetření rtg plic pro vynucenou polohu vleže na zádech nebo v polosedě. Je také významné riziko rozdílných popisů rtg snímků různými radiodiagnostiky – interobservační variabilita (**více viz kap. diagnostická kritéria**).

7.3.8.2 POČÍTAČOVÁ TOMOGRAFIE (CT) PLIC

CT vyšetření plic a mediastina se řadí mezi základní radiologické zobrazovací metody k diagnostice plicních a mediastinálních patologií na jednotkách intenzivní péče. I přes jisté výhody, viz níže, může být důležité i pro monitoraci efektu některých terapeutických intervencí (pronační poloha aplikace adekvátních hladin PEEP apod.)

Princip a některé technické aspekty (CT a HRCT)

Při CT vyšetření jsou tkáně zobrazeny na podkladě jejich rozdílné hustoty (hustoty), atomového čísla a velikosti energie použitého rtg záření. Princip vyšetření spočívá v detekci úbytku rentgenového záření po průchodu tkání. Jednotkou hustoty je 1 H (Hounsfield). CT obraz je zobrazen ve 2D projekci ve formě pixelů, kterým ve tkáni odpovídají objemové elementy tzv. voxely. Při užití starších CT přístrojů byla tloušťka jednotlivých „řezů“ kolem 10 mm, tzn. 1 voxel odpovídal cca jednomu vzdušnému

plicnímu acinu (viz Stručná radiologická anatomie), což je až 2000 alveolů. Pokud je acinus nevzdušný pak voxel reprezentuje cca 10 acinů, tzn. až 20 000 alveolů. Novější CT scany (spirální skenery, HRCT), vytváří jednotlivé řezy o tloušťce 0,3–0,7 mm a v tomto případě je voxel téměř kubický a jeho objem je cca 1 % acinu odpovídá cca 20 alveolům. Z tohoto důvodu je nutné brát z hlediska hodnocení plicního v úvahu i technické aspekty CT přístroje – starší vs. novější CT přístroje, eventuálně klasické CT vyšetření vs. HRCT [2].

HRCT plic (high resolution CT) je tomografická metoda s vysokým prostorovým rozlišením. Je primárně určena k diagnostice difuzních plicních procesů. K rekonstrukci CT obrazů ze získaných dat užívá ostře kreslicích výpočetních algoritmů (tzv. ultrasharp kernel). Jednotlivé řezy (0,3–1 mm) mají vzdálenost 10–20 mm, jsou identické ve všech 3 osách a umožňují rekonstrukci dat i v jiných osách, než jen ve standardní ose kolmé na dlouhou osu těla, a zhodnocení plicních objemů (volumetrie) při 3D rekonstrukcích. Při vyšetření je třeba brát do úvahy i aktuální konstituci pacienta (obezita vyžaduje vyšší dávku, děti a pacienti s nízkou hmotností nižší dávku).

Stručná radiologická anatomie plic [5]

Plicní parenchym se z radiologicko-anatomického hlediska skládá z bronchovaskulárních svazků a sekundárních plicních lobulů:

Bronchovaskulární svazky (BVS) jsou tvořeny dichotomicky se větvcími bronchy (počínajícími v plicním hilu), plicními cévními strukturami a podpůrným vazivem.

Sekundární plicní lobulus/lalůček (SPL) je základní stavební a funkční jednotka plicního parenchymu a je klíčový v CT terminologii. Jde o periferní část plicního parenchymu o průměrné velikosti 1,5 až 2 cm, ve které se nejmenší dýchací cesty (terminální bronchioly) dostávají do kontaktu s plicní kapilární sítí obklopenou periferním (intra-lobulárním) intersticiem (**obr. 4**).

SPL má obvykle tvar pyramidy (nebo mnohostěnu) s hrotem mířícím na plicní hilus a skládá se z 3–12 plicních acinů. **Plicní aciny** jsou sublobulární jednotky lokalizované distálně od terminálních bronchiolů, skládající se z větvení respiračních bronchiolů a na ně navazujících alveolárních ductů, vaků a alveolů. Je to ta část plicního parenchymu, která je zodpovědná za hlavní funkci plic – **výměnu plynů**.

Praktické využití CT u pacientů s ARDS

CT vyšetření plic umožňuje popis nehomogenní distribuce plicních parenchymatózních změn u ARDS dle gravitační dependence. Kvantitativní analýza CT scanů vedla tedy k vytvoření orientační radiologické kompartmentizace plicního parenchymu na 3 zóny (**obr. 5**):

nondependentní

přechodnou

dependentní

Toto rozdělení na jednotlivé oblasti lze pozorovat nejen u ARDS, ale také u pacientů bez postižení plic, kteří podstupují např. operační výkon v celkové anestezii s užitím mechanické plicní ventilace. V těchto případech je zastoupení plicních změn kolem 10 % plicního pole ve srovnání s pacienty s ARDS, kde jde až o 70–80 % [6]. Dále bylo popsáno, že míra hypoxemie po úvodu do anestezie je přímo úměrná velikosti atelektatické oblasti v dependentní zóně při CT plic [7].

V akutní fázi onemocnění ARDS (po pulmonálním i extrapulmonálním inzultu) vzniká homogenní alterace vaskulární permeability, a tím dochází k difuzním změnám při vyšetření CT plic s povšechným zvýšením plicní denzity (plicní edém). Vizualizovatelná distribuce plicního poškození je zpočátku homogenní a nevykazuje výše uvedenou typickou gravitační dependenci. Vlivem zvýšené hmotnosti plicní tkáně dochází ovšem postupně k rozvoji kolapsů periferních dýchacích cest přenosem hydrostatických sil s typickou distribucí podél vertikální gravitační osy (kompresivní atelektázy). Z tohoto důvodu se plicní léze vyskytují zejména v nejnižších (dependentních) plicních oblastech [6]. U střední až těžké formy ARDS je denzita 2–3× vyšší než u normální plíce, což znamená, že nejvíce dependentní oblasti jsou pod 2–3× větším kompresivním hydrostatickým tlakem než v normální plíci. V supinační poloze (na zádech) bývá v závislosti na velikosti vertikální osy hrudníku hydrostatický tlak 10–15 cmH₂O v nejvíce dependentních zónách oproti 2–4 cmH₂O v normálním parenchymu. Predispozice k jejich kolapsu (kompresivní síly) je díky tomu úměrně zvýšená [2].

V pozdních stádiích ARDS je zastoupeno menší množství kompresivních atelektáz. Vyskytují se již strukturální změny, které se demaskují po ústupu plicního edému („emphysema-like lesions“) bez jednoznačné vertikální predilekce (**obr. 6**).

Obecné patologické nálezy [5]

Retikulace jsou křížící se lineární opacity vznikající zesílením lobulárního a často i centrálního intersticia. Dělí se na hladké zesílení (např. při edému, zánětlivé infiltraci), nodulární zesílení (fokální fibróza) a nepravidelné zesílení (fibrotizující procesy).

Nodulace jsou okrouhlé hyperdenzity uložené náhodně nebo v konkrétním vztahu k anatomii lobulu (centrilobulárně nebo perilobulárně). Noduly menší než 3 mm se nazývají mikronoduly. Pokud je jejich velikost 3–10 mm, pak jsou to makronoduly. Vyskytují se např. u granulomatózních procesů.

Alveolární opacity vznikají při různých typech alveolární náplně. Při částečné náplni jde o tzv. opacity typu mléčného skla („ground glass opacities“). Při kompletním vyplnění plicních sklípků denzní hmotou jde o tzv. hutné zastření neboli konsolidace („consolidation“). Tyto změny se vyskytují často právě u ARDS, ale mohou být v různé míře zastoupeny i u jiných plicních onemocnění. Frekventně se vyskytují kombinace nálezů (smíšená denzita) jako akutní (často bilaterální postižení,

rozsáhlé, měnící se v čase svým vzhledem, rozsahem i lokalizací) nebo chronická forma (spíše skvrnitě lokalizované infiltráty s pomalým vývojem).

Cystický charakter mají transparentní ložiska různé velikosti, tvaru a počtu. Vznikají bronchogenně distenzí nebo trakcí, popř. z alveolů dilatací nebo destrukcí jejich stěny.

HCRT nálezy u ARDS

Dle charakteru lze HRCT obrazy obecně rozdělit do 3 podskupin:

okrsky zdánlivě nepostiženého plicního parenchymu

obraz „mléčného skla“ („ground-glass opacification“, ground-glass attenuation) – středně zvýšené zastření s viditelnými cévními strukturami

okrsky konsolidace – výrazné zastření bez viditelných cévních struktur

U mimoplicních forem ARDS je výrazně zvýšené zastoupení obrazu „mléčného skla“ oproti konsolidaci (poměr 2 : 1). U pulmonální formy bývá zastoupení obou zmíněných patologických nálezů obdobné. Pokud se srovnají nálezy mezi oběma skupinami tak extrapulmonální formy mají o 40 % více mléčného skla a pacienti s pulmonální formou mají o více než 50 % více konsolidace. V supinační poloze vleže obraz mléčného skla ani konsolidace nejvíce významnější kraniokaudální predominanci. Ve vertikální ose (sterno-vertebrální směr) byly konsolidace častěji lokalizovány do středních a basálních oblastí, zatímco obraz „mléčného skla“ byl rovnoměrně rozprostřen i ve směru sterno-vertebrálním.

Klinický význam CT vyšetření

Výhody CT vyšetření

maximalizace přesnosti zobrazení plicního parenchymu

možnost iniciálního zhodnocení míry plicního poškození

průběžná monitorace klinického vývoje a efektu zvolené terapie (vzhledem k přítomné radiační zátěži CT nepatří k ideálním monitorovacím metodám)

diagnostika jiných nitrohručních patologických nálezů (pneumothorax, atelektáza, pleurální a perikardiální výpotek, empém, mediastinální patologie apod.)

asistence u invazivních diagnostických a terapeutických výkonů (drenáž pleurálního výpotku a empému, drenáž plicního abscesu, plicní nebo pleurální biopsie atd.)

Nevýhody CT vyšetření

globální hodnocení plicní vzdušnosti na podkladě CT je časově náročný proces

posuzování CT nálezu vyžaduje výrazné klinicko-radiologické zkušenosti k redukci rizika variability popisu snímků, a tím i chybného posouzení rozsahu aktuálního nálezu nebo dynamiky vývoje plicního procesu. Ke snížení tohoto rizika je doporučeno vyšetřování stejným radiologickým týmem (zvýšení shody při hodnocení skenů), na stejném pracovišti, pomocí stejného protokolu

transport pacienta k CT vyšetření vyžaduje nutnost často nežádoucí manipulace s kriticky nemocným pacientem, kontinuální kardiopulmonální monitoraci a přítomnost erudovaného zdravotního personálu

výrazná radiační zátěž pro pacienta (HRCT má až o 50–100 % více radiační zátěže oproti standardnímu CT vyšetření).

K eliminaci této nevýhody se využívá zvětšení vzdálenosti mezi jednotlivými řezy nebo užití nízkodávkovaných akvizitních protokolů, tzv. low dose technik [5]

rizika spojená s aplikací kontrastní látky (kontrastní nefropatie)

Radiační zátěž přirozeně limituje bezpečnost užití CT jako standardního nástroje k opakovanému a průběžnému posuzování vývoje klinického stavu pacienta. V obecné praxi panuje nadále trend k preferenci získání exaktního zobrazení oproti radiační zátěži, a proto se častému opakování CT vyšetření v některých případech nelze vyhnout.

7.3.8.3 ELEKTRICKÁ IMPEDANČNÍ TOMOGRAFIE (EIT)

Přestože byl princip EIT formulován již v 80. letech minulého století, v klinické praxi jde o relativně novou zobrazovací metodu [8]. EIT se v kritické péči užívá bed-side za účelem zjednodušení vyšetření pacientů s respiračními chorobami. U ARDS je její základní užití přínosné jako pomoc při hledání optimalizovaného ventilačního nastavení (best PEEP). Je minimálně invazivní, opakovatelná a její použití je spojeno s významně redukovánými zdravotními riziky pro pacienta (není radiační zátěž) a je významně levnější oproti CT vyšetření.

Princip EIT vyšetření

Vyšetření se prakticky realizuje umístěním argentchloridových elektrod (16–64) na kožní kryt po obvodu hrudníku v jednom nebo více mezižebří, plus jedna referenční elektroda na břišní stěně. Na podkladě změn povrchových potenciálů mezi sousedními elektrodami je postupně po celém obvodu hrudníku měřena distribuce konduktivity v tkáňových jednotkách (povrchové tkáňe a vnitřní orgány). Data jsou získávána aplikací střídavého proudu o nízké intenzitě (50 kHz, 5 mA). Je umožněno získat obraz regionální plicní vzdušnosti a distribuce dechového objemu. Výsledným obrazem je tomogram – 2D příčný „řez“ hrudníkem (cross-section) podobně jako u CT plic (**obr. 8**).

Význam EIT u ALI/ARDS a jiných onemocnění

Míra vodivosti plicní tkáně je ovlivněna množstvím přítomného vzduchu (vzdušností) a tekutiny v alveolárním prostoru a dále změnou struktury plicní architektiky [8]. Poloha těla vyšetřovaného ani jeho antropometrické parametry významně neovlivňují některé vyšetřované parametry, získané analýzou EIT snímků (např. kalkulace plicních objemů). Pro klinické použití EIT byl, ve snaze o kvantifikaci distribuce plicní vzdušnosti a dechového objemu, stanoven výpočet tzv. globálního indexu nehomogenity (global inhomogeneity index – GI), který má svůj význam při optimalizaci ventilačního nastavení u pacientů s ARDS [9].

Prostorové rozlišení EIT je nižší než u CT nebo PET-CT. Hlubší struktury plicního parenchymu (dále od elektrod) a kontury tkáňových jednotek jsou méně přesně zobrazeny. Přesto je popsána dobrá korelace mezi CT a EIT nálezy [9].

Kromě hodnocení plicního edému existují i jiné indikace k diagnostickému použití EIT: plicní embolie (rozpoznání krevní sraženiny v plicním parenchymu), fluidthorax, posouzení plicní perfuze, monitorace vnitřního nitrohruďního krvácení a navíc včasná detekce karcinomu prsu.

I když se výhody technologicky vyspělejších EIT přístrojů pomalu dostávají do povědomí kliniků, rutinnímu rozšíření této metody zatím brání malé množství experimentálních a klinických prací jednoznačně prokazujících jeho přínos pro praxi.

7.3.8.4 PLICNÍ ULTRASONOGRAFIE

Obecná problematika UZ plic

Vyšetřování plicního parenchymu pomocí ultrasonografie (UZ) je v současnosti další progresivně se rozvíjející se alternativou ke standardně užívaným (výše zmíněným) klasickým radiologickým vyšetřením (rtg ZP plic, CT plic) při posuzování pacientů s ARDS. Jeho velkou výhodou je jednoduchost, minimální zdravotní zátěž (nepřítomnost ionizujícího záření) a stres, dále rychlost a mobilita (možnost vyšetření pacienta u lůžka, „bed-side“). V akutních případech (např. při odlišení příčiny akutní dušnosti – PNO vs. plicní edém) na JIP má UZ plic již dokonce větší přínos než bed-side rtg plic.

Technické aspekty UZ plic

UZ vyšetření plic samo o sobě skýtá řadu technických problémů. Jedním z nich je interakce zvukových vln se vzduchem. Vzduch má vzhledem ke svým fyzikálním vlastnostem zcela odlišnou akustickou impedanci a rychlost šíření zvukových vln ve srovnání s jinými tkáněmi. Na každém rozhraní vzduch/tkáň je významný odraz vln a vzduch má navíc významný koeficient oslabení („attenuation coefficient“) ultrazvukového přenosu. Proto se vzdušné oblasti plic na UZ zobrazují jako homogenní šedé plochy [10] za pleurální linií. Dalším problémem bývá kvalita hrudní stěny: obézní pacienti jsou obecně špatně vyšetřitelní vzhledem k tloušťce hrudní stěny. Také přítomnost podkožního emfyzému brání kvalitnímu přenosu UZ vln.

Postup při vyšetření a UZ nálezy plic

Při samotném vyšetření se užívají echokardiografické sondy s kmitočtovým rozsahem 3,5–5,0 MHz k zobrazení hlubších plicních struktur (konsolidace), sondy s vyšší frekvencí 7,5–15 MHz používají také, jejich penetrace do hlubších struktur je ale nižší, a užívají se převážně k vizualizaci tzv. plicního/pleurálního skluzu („lung sliding“) – viz níže. UZ sonda se přikládá kolmo k hrudní stěně, v podélné ose hrudníku a vyšetření se provádí ve třech základních oblastech, které jsou vymezeny některými z orientačních hrudních čar na ventrální, laterální a zadní části hrudní stěny (**obr. 9**). V supinační poloze jsou lehce přístupné ventrální a laterální pole (vyšetřuje se sekvenčně v několika mezižeberních prostorech), dorzální pole je v této poloze přístupně obtížněji a vyšetřuje se za linií zadní axilární čáry s nutností sklonit sondu mediálním směrem, popřípadě natočit celého pacienta laterálně („lateral decubitus position“), nebo v polosedě s horní končetinou přetaženou před tělo (důležité k posouzení charakteru obou polovin bránice).

Standardním UZ nálezem při interkostálním přístupu jsou stíny žeber na obou stranách zobrazeného pole a dále hyperechogenní horizontální pleurální linie (pleurální stín) lokalizovaná cca 0,5 cm pod úroveň žeber. Základními UZ nálezy jsou pak: plicní/pleurální skluz („lung sliding“), A-linie a B-linie.

lung sliding je normální sonografický obraz pohybu viscerální oproti parietální pleuře v průběhu respiračního cyklu

A-linie se zobrazují jako koncentrické linie se středem v místě sondy. Jde o opakující se odrazové artefakty oblasti zobrazující vzdálenost mezi kožním povrchem a pleurální linií. Společně s plicním skluzem se vyskytují u zdravé vzdušné plicní tkáně (**obr. 8**)

B-linie jsou vertikální čáry vycházející vějířovitě z pleurální linie, jsou konstantní intenzity a vybíhají distálním směrem od sondy a zastíňují eventuálně přítomné A-linie v místě jejich křížení (**obr. 9**). Vyskytují se jednotlivě jako „plicní komety“ („lung comets“ nebo „comet tail artifacts“) nebo ve větším množství splývající jako „paprsky slunce“ nebo „plicní rakety“ (lung rockets). Jsou známkou plicní patologie – alveolo-intersticiálního syndromu [11]. V případech kdy je jejich vzájemná vzdálenost ≥ 3 mm, jde o tzv. oblasti mléčného skla („ground glass areas“) reprezentující alveolární edém. Pokud je jejich vzdálenost až 7 mm, jsou způsobeny ztluštěním interlobulárního septa (intersticiální edém) [12]. B-linie svým původem odpovídají Kerleyovým liniím B při rtg vyšetření plic

Klinické využití UZ u pacientů s ARDS

U pacientů s ARDS je možno UZ plic (často v kombinaci s echokardiografií) využít v těchto indikacích:

diagnostické odlišení kardiálního a nekardiálního původu plicního edému (alveolo-intersticiální syndrom)

hodnocení iniciální velikosti hladiny extravaskulární plicní vody (EVLW) a opakovaná průběžná monitorace efektu terapie

lokalizace a rozlišení mezi fokální a difúzní poruchou plicní vzdušnosti (konsolidace, oblasti mléčného skla)
posouzení charakteru bránice a jejího rozlišení od okolních struktur (játra, slezina, ledviny), orientační posouzení vzhledu nitrobřišních orgánů
posouzení charakteru hrudní stěny a pleurální dutiny (fraktury žeber, maligní infiltrace hrudní stěny, maligní nádory – mezoteliom, ztluštění pleury apod.)
vyloučení přítomnosti pneumothoraxu (A-linie bez plicního skluzu, přítomnost B-linií vylučuje diagnózu PNO) a parciálního PNO (místo, kde se plicní skluz a B-linie mění na A-linie a nepřítomnost plicního skluzu se nazývá „plicní bod“ – lung point)
posouzení přítomnosti, lokalizace, charakteru a množství pleurálního výpotku – různě echogenní (transudát – anechogenní, exsudát – hypoechogenní, hemothorax – hyperechogenní) homogenní struktura bez přítomnosti vzduchu (*pozn.*: odlišení od ostatních okolních struktur, jako jsou játra nebo slezina, je možné tím, že při barevném dopplerometrickém vyšetření neobsahuje cévní struktury)
kontrola polohy zavedené endotracheální rourky při intubaci
asistence při plicní biopsii
asistence při pleurální punkci a asistence při inzerci hrudního drénu + kontrola polohy
asistence ke zvýšení bezpečnosti a přesnosti při zajišťování centrálního žilního vstupu

Na podkladě ztráty plicní vzdušnosti detekovatelné pomocí UZ plic se pacienti s ARDS dají rozdělit do 2 základních kategorií:

bilaterální fokální ztráta vzdušnosti s predominancí v dependentních oblastech (jde o cca 75 % pacientů – horní ventrální a laterální oblasti s A-liniemi a normálním plicním skluzem, dolní dorzální a laterální oblasti se známkami konsolidace a/nebo vícečetnými B-liniemi)

difúzní ztráta vzdušnosti bez významnější lokální predominance (cca 25 % pacientů – se známkami konsolidace a/nebo vícečetné B-linie ve všech plicních oblastech)

Morfologické rozlišení typu plicní patologie je z klinického hlediska důležité, protože u skupiny 1 hrozí při aplikaci pozitivního tlaku v dýchacích cestách (zvýšení intrathorakálního tlaku – ITP při umělé plicní ventilaci + užití PEEP) hyperinflace méně postižených oblastí plicního parenchymu. UZ nedokáže hyperinflaci detekovat. Naopak u pacientů ze skupiny 2 vede zvýšení ITP převážně k plicnímu recruitmentu bez významnějšího rizika hyperinflace.

Zajímavým klinickým použitím UZ plic u ARDS je využití standardizovaného skóre (bodové ohodnocení vyšetření vzdušnosti v horní a dolní části ventrální, laterální a dorzální plicní oblasti). Změny skóre úzce korelují s CT změnami při různých terapeutických intervencích (recruitment manévr při užití PEEP, opětovné rozepnutí plice po pleurální drenáži anebo po vymizení ventilátorové pneumonie – VAP).

Nevýhody UZ plic

Při UZ vyšetření, jako u každé jiné zobrazovací metody, existuje riziko rozdílných popisů nálezu jednotlivých vyšetření a také mezi vyšetřujícími nebývá shoda (intra- a interobservační variabilita). Dalším problémem je absence možnosti detekce plicní hyperinflace (možnost podcenění rizika VILI – viz výše), vliv konstituce pacienta na kvalitu vyšetření (např. výrazná obezita) a riziko zkreslení UZ obrazu při závažných přidružených chorobách (např. podkožní emfyzém, plicní emfyzém, závažná forma uhlokopské nemoci, CHOPN, chronické idiopatické plicní fibrotizující procesy (intersticiální pneumonie), choroby hrudní stěny apod.).

7.3.8.5 MR PLIC

Pro vyšetření plicního parenchymu se vyšetření nukleární magnetickou rezonancí z technických důvodů, neprovádí. Získání přesného zobrazení brání hlavně přítomnost vzdušného plicního parenchymu a také pohyb některých nitrohruďních struktur (dechové pohyby, srdeční akce). Tímto vyšetřením se hodnotí charakter mediastinálních struktur. Ve speciálních modech se pak využívá k hodnocení kvality srdečního svalu (viabilita myokardu, myokarditida apod.).

7.3.8.6 ECHOKARDIOGRAFIE

Ultrazvukové vyšetření srdce u pacientů s ARDS je, vzhledem k možnosti podrobného posouzení srdeční morfologie a funkce (posuzování morfologie a funkce jednotlivých srdečních oddílů, perikardu, chlopenního aparátu apod.), významné zejména k vyloučení kardiálního podílu na přítomné plicní patologii. Jako bed-side vyšetření ho lze efektivně kombinovat z UZ plic (viz výše). Je také využíváno k neinvazivnímu měření tlaků v plicním arteriálním řečišti a k obecné monitoraci a posuzování vývoje kardiálních funkcí pacientů na JIP.

Shrnutí

Z **fyzikálních vyšetření** je důležitý především **poslech**, který lze využít mimo primární diagnostický záchyt k následné monitoraci efektu terapie

Laboratorní vyšetření není specifické:

Hlavní je **porucha výměny krevních plynů** a acidobazické rovnováhy (P_aO_2/F_iO_2)

dle povahy vyvolávajícího onemocnění mohou být přítomny různé patologické **změny** v bazálním biochemickém, hematologickém a koagulačním vyšetření

specifické laboratorní změny při souběžných orgánových dysfunkcích (AKI apod.)

bývá přítomna **aktivace systémového zánětového stavu** (systemic inflammatory response syndrome/compensatory anti-inflammatory response syndrome – SIRS/CARS)

Funkční vyšetření plic není v obecné praxi u ARDS užíváno, hlavní využití některých spirometrických metod je pro experimentální a výzkumné účely.

FBSK a BAL jsou užívány s diagnostickým (odběr materiálu na mikrobiologické vyšetření) i terapeutickým záměrem (intrabronchiální intervence).

Biopsie plic je zřídka využívaná metoda, slouží zejména k diferenciální diagnostice plicních onemocnění (nejčastěji využívané metody jsou VTS a VATS).

Zobrazovací metody:

rtg ZP plic je nadále základním vyšetřením při ARDS. Vzhledem k jeho nevýhodám při aplikaci v kritické péči postupně jeho význam slábne

CT/HRCT je stále častěji užívanou zobrazovací metodou k diagnostice patologií plicního parenchymu. Její nespornou výhodou je charakter a přesnost nálezu (příčný 2D řez i 3D rekonstrukce), což je přínosné při stanovení aktuálního stupně postižení plicního parenchymu a v některých případech i posuzování efektu nastavených terapeutických postupů. Další výhodou je i posouzení přidružených plicních patologií a asistence při některých invazivních výkonech (pleurální drenáž). Limitací HRCT je vysoká radiační zátěž a nutnost manipulace s pacientem (transport)

EIT je relativně nová zobrazovací metoda měření konduktance tkání. Vyšetřením je získán 2D obraz příčných řezů hrudníkem. Ve své pneumologické klinické aplikaci je metoda určená k minimálně invazivnímu bed-side vyšetřování plicních patologií a na podkladě měření některých parametrů (GI) může sloužit i k optimalizaci ventilačního nastavení

plicní ultrasonografie je nová progresivní metoda s rozsáhlým bed-side využitím. Kromě jednoduchosti, minimální invazivity a absence zdravotních rizik pro vyšetřovaného, je její hlavní klinickou výhodou možnost rozlišení etiologie plicního onemocnění (etiologie edému, konsolidace, oblasti mléčného skla), zhodnocení hladiny EVLW a průběžná monitorace efektu nastavené terapie. Nevýhodou je nemožnost kvantifikace plicní overdistenze (podhodnocení VILI), omezení plynoucí z konstituce pacientů (obezita) a riziko zkreslení UZ nálezu různými přidruženými chorobami

NMR u ARDS význam nemá

echokardiografie slouží k vyšetření morfologie a funkce srdečních oddílů včetně perikardu a chlopenního aparátu, k vyloučení kardiálního podílu na přítomné plicní patologii a k obecné monitoraci kardiálních funkcí pacientů na JIP

Obrázky

Obr. 1 Orientační hrudní čáry

Obr. 2 Rtg ZP plic – konsolidace

Obr. 3 Rtg ZP plic – difuzní postižení

Obr. 4 Anatomie plic – sekundární lobulus

Obr. 5–6 CT zóny plic u ARDS

Obr. 6 Chronické CT změny (hložánka)

Obr. 7 EIT

Obr. 8 Oblasti vyšetření UZ plic

Obr. 9 UZ plic – A-linie, schéma a reálný obraz

Obr. 10 UZ plic – B-linie, schéma a reálný obraz

Literatura

- Dushianthan A, Grocott MPW, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J* 2011;87:612–622
- Pelosi P, D'Onofrino D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capellozi VL, Barbas CSV, Chiranda M, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. *Eur Respir J* 2003; 22: suppl 42, 48–56
- Gattinoni L, Chiumello D, Cressoni M, Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly* 2005; 135:169–174
- Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlation. *Radiology* 1999; 213: 545–552.
- Chudáček Z. HRCT plic – technika vyšetření, CT anatomie, základní typy patologických nálezů. *Med Pro Praxi* 2010; 7(6a7): 299–302
- Pelosi P, Crotti S, Brazzi L, Gattinoni L. Computed tomography in adult respiratory distress syndrome: what has it taught us? *Eur Respir J* 1996; 9: 1055–1062
- Hedenstierna G. Gas exchange during anesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 64: 507–514
- Grünes R, Roubík K. Elektrická impedanční tomografie a její využití v respirační péči. *Lékař a technika* 2008; 38 (1): 42–47
- Zhao Z, Steinmann D, Frerichs I, Guttman J, Möller K. PEEP titration guided by ventilation homogeneity: a feasibility study using electrical impedance tomography. *Crit Care*. 2010;14(1):R8. Epub 2010 Jan 30
- Hakimifard B, Mayo PH. Lung ultrasonography. *Open Crit Care Med J* 2010; 3: 21–25
- Picano E, Frassi F, Agricola E, Griorova S, Gargani L, Mottola G. Ultrasound Lung Comets: A Clinically Useful Sign of Extravascular Lung Water. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:356–363
- Arbelot C, Ferrari F, Bouhemad B, Rouby JJ. Lung ultrasound in acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Curr Opin Crit Care* 2008; 70–74

8 MONITORACE PACIENTŮ S ARDS

Marcela Káňová, Bronislav Stibor

8.1 ÚVOD

Termín monitorace pochází z latinského *monere*, varovat, připomínat. Cílem monitorace je posouzení stavu vitálních funkcí a včasná detekce jejich abnormalit, sledování průběhu onemocnění, ale i zhodnocení efektu terapeutických intervencí. Dále slouží k posouzení funkce přístrojů sloužících k podpoře životních funkcí.

Základem monitorace u pacientů s ARDS je sledování a hodnocení výměny plynů a mechaniky plicní ventilace. Důležitou oblastí, která je u těchto pacientů monitorována, je také stav jejich hemodynamiky a sledování různých laboratorních parametrů.

8.2 MONITORACE VÝMĚNY KREVNÍCH PLYNŮ

8.2.1 Pulsní oxymetrie a monitorace SpO₂

Saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO₂) je monitorována neinvazivně absorpční pletysmografickou metodou zvanou pulsni oxymetrie. SpO₂ určuje procento hemoglobinu Hb přeměněného na oxyhemoglobin (HbO₂).

Metoda pulsni oxymetrie je založena na principu rozdílné absorpce červeného (resp. infračerveného) záření hemoglobinem a oxyhemoglobinem. Hb absorbuje hůře světlo vlnové délky 940 nm (infračervené světlo) než HbO₂, ale lépe světlo vlnové délky 660 nm (červené světlo). Vychází se z Lambertova-Beerova zákona: Koncentrace roztoku může být vypočtena z množství světla známé vlnové délky, které je při průchodu roztokem absorbováno. Neinvazivní čidlo „prosvěcuje“ akrální část těla, nejčastěji prst nebo ušní lalůček. Rozlišuje dvě složky absorbující záření: krev arteriální, která má pulsující charakter (AC), od složky nepulsující (DC), tedy krve venózní, kapilární a tkáň. Detekce pulsací je nezbytná k odfiltrování absorpce světla způsobené průchodem tkáněmi a nepulsující venózní krví.

Pokud jsou v roztoku (v tomto případě krvi) obsaženy dvě látky s rozdílnými absorpčními spektry (**obr. 1**), jejich poměrná koncentrace může být vypočtena z poměru světla absorbovaného na dvou různých vlnových délkách.

Z naměřených absorpcí je dán podílový koeficient S:

$$S = (AC\ 660 / DC\ 660) / (AC\ 940 / DC\ 940)$$

kde S je podílový koeficient, AC pulsující složka, DC nepulsující složka.

V paměti přístroje jsou uloženy empiricky stanovené závislosti saturace hemoglobinu kyslíkem k jednotlivým podílovým koeficientům S. A tedy k danému S je přiřazena příslušná SpO₂.

Vztah mezi PaO₂ a SpO₂

Další veličina, která poskytuje informaci o oxygenaci krve, je parciální tlak kyslíku v krvi (PaO₂). Je dána tlakem volně rozpuštěných molekul O₂ v krvi. Vztah mezi hodnotou P_aO₂ a SpO₂ je disociační křivkou hemoglobinu pro O₂ (**obr. 2**). Vzhledem k jejímu esovitému průběhu nelze v nízkém a vysokém pásmu hodnot SpO₂ (< 70 % a > 98 %) přesně odhadnout změny PaO₂. V této části grafu závislosti saturace na parciálním tlaku kyslíku je křivka plochá a změna P_aO₂ vede jen k malé změně SpO₂.

Výhody a limitace pulsni oxymetrie

Výhodou pulsni oxymetrie je neinvazivita, možnost kontinuální monitorace a její nízká finanční náročnost. Nevýhodou jsou falešně nízké hodnoty SpO₂ při šokových stavech s hypotenzí, centralizací oběhu pro nízkou amplitudu pulsací. Zde je hodnota SpO₂ validní jen, má-li křivka správný tvar a frekvence komplexů na křivce pulsniho oxymetru odpovídá frekvenci komplexů na křivce EKG.

Další limitací metody je schopnost pulsniho oxymetru rozlišit pouze mezi oxyhemoglobinem a hemoglobinem redukováným. Z toho plynou nepřesnosti při přítomnosti jiných forem hemoglobinu. Hemoglobin je v krvi přítomen v několika formách: jako redukováný hemoglobin (RHb), oxyhemoglobin (HbO₂), karboxyhemoglobin (COHb), methemoglobin (MetHb). COHb a MetHb se někdy označují jako dyshemoglobiny. V souvislosti se zavedením metody pulsni oxymetrie jsou definovány termíny funkční a frakční saturace.

Frakční saturace (O₂Hb) je podíl oxygenovaného hemoglobinu vzhledem ke všem přítomným hemoglobinům, tj. včetně dyshemoglobinů. Normální hodnota je 0,94–0,98 (95–99 %).

$$O_2Hb = cO_2Hb / (RHb + cO_2Hb + COHb + MetHb) \times 100 \text{ (vysv. rovnice?? - c je ...)}$$

Pulsní oxymetry určují prakticky pouze **funkční saturaci** (SpO_2), která udává procento hemoglobinu schopného transportu kyslíku. Normální hodnota je 0,95–0,99 (95–99 %).

$$SpO_2 = cO_2Hb / (RHb + cO_2HB) \times 100$$

Rozdíl mezi frakční a funkční saturací se zvyšuje se stoupajícím podílem dyshemoglobinů na celkovém hemoglobinu.

Falešně vysoké hodnoty SpO_2 zjišťujeme při přítomnosti karboxyhemoglobinu, protože COHb má prakticky stejnou schopnost absorbovat světlo o vlnové délce 660 nm jako oxyhemoglobin. MetHb má stejný absorpční koeficient pro červené i infračervené světlo. Při vyšších koncentracích methemoglobinu je detekována SpO_2 85 %. Je to falešně nízká hodnota, je-li skutečná saturace vyšší než 85 %, a naopak falešně vysoká hodnota při saturaci nižší než 85 %. Při anemii můžeme detekovat normální hodnotu SpO_2 pro nízký počet erytrocytů, které jsou výborně saturovány, zatímco celková koncentrace O_2 v krvi může být snížena. Opačně je tomu při polyglobulii [1,2,3,4].

Z praktického hlediska mohou při měření saturace způsobit zkreslení výsledků například nalakované nehty (SpO_2 bývá snížena cca o 2 %). Podhodnocení SpO_2 může nastat i u pacientů tmavé pleti [4].

V současné době je díky použití speciálních katétrů složených z optických vláken možná invazivní monitorace saturace O_2 také ve smíšené žilní krvi či jugulárním bulbu. Monitorovací metoda je založena na tzv. reflektanční spektrofotometrii. Ta využívá skutečnost, že se od oxyhemoglobinu odráží vysílané záření určité vlnové délky s jinou intenzitou než od hemoglobinu [2].

8.2.2 Kapnometrie a kapnografie

Kapnometrie je analýza koncentrace vydechaného oxidu uhličitého (CO_2) udávaná číselně. Kapnografie je grafický zápis křivky oxidu uhličitého během dechového cyklu. Kapnografická křivka má tyto fáze:

1. **fáze** – začátek výdechu, hodnota odráží koncentraci CO_2 z mrtvého prostoru předchozího dechu
2. **fáze** – směs složená z plynu mrtvého prostoru spolu s koncentrací CO_2 z alveolárního vzduchu
3. **fáze** – koncentrace plynu v alveolárním vzduchu, tzv. alveolární plató
4. **fáze** – inspirium, vdechování vzduchu prakticky bez CO_2 , dochází k rychlému poklesu CO_2 (**obr. 3**)

Koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu se označuje jako **EtCO₂ (end tidal CO₂)**; EtCO₂ odráží alveolární tlak CO_2 (P_ACO_2). Jeho množství je dáno tvorbou CO_2 ve tkáních, krevním průtokem a velikostí alveolární ventilace. Normální hodnota EtCO₂ je 35–45 mmHg (4,7–6,0 kPa). Příčinami snížení EtCO₂ může být snížená tvorba CO_2 (např. za hypotermie), snížený přísun do plicní funkční cirkulace (hypotenze, plicní embolie), hyperventilace nebo technická závada (rozpojení okruhu, intubace do jícnu, obstrukce dýchacích cest). Při klinickém použití kapnometrie se vychází ze skutečnosti, že alveolární tlak oxidu uhličitého koreluje s parciálním tlakem CO_2 ($PaCO_2$) v arteriální krvi. Normální rozdíl mezi $PaCO_2$ (parciální tlak CO_2 v arteriální krvi) a EtCO₂ je asi 0,25–0,66 kPa (2–5 mmHg). Tento gradient odráží velikost mrtvého prostoru a poměru V_t/V_d (V_t – dechový objem, V_d – mrtvý prostor).

Hodnocení tvaru kapnografické křivky

Náhlé nebo postupné navýšení vydechané koncentrace CO_2 může způsobovat hypoventilace (přítomnost hyperkapnie), tedy pokles minutové plicní ventilace. Ta může nastat v důsledku plicní patologie (pacienti s COPD) nebo vlivem podání opiátů či sedativ. Určitá forma hyperkapnie nastává i v rámci snahy o protektivní ventilaci. Toto tolerované zvýšení $PaCO_2$ se označuje jako permissivní hyperkapnie. Ke zvýšení EtCO₂ může dále vést nárůst tělesné teploty, náhlé navýšení srdečního výdeje, nadměrný přísun glukózy či infuze roztoku s bikarbonátem. Vzestup základní „nulové“ úrovně kapnografické křivky (A-B, fáze I) upozorní na kondenzaci vodních par v analyzátoru, vadnou expirační chlopeň nebo zpětné vdechování objemu mrtvého prostoru.

Náhlý pokles vydechaného CO_2 je nejčastěji způsoben hyperventilací (přítomnost hypokapnie). Hyperventilace může být zapříčiněna plicní patologií, špatně nastavenými ventilačními parametry či jinými vlivy (např. psychické rozrušení). Mezi méně časté příčiny patří pokles metabolismu, snížení tělesné teploty nebo plicní perfuze. Pokles EtCO₂ dále může nastat při plicní embolii nebo akutně vzniklé oběhové nedostatečnosti s poklesem plicní perfuze. Ze změny sklonu počátečního nárůstu vydechané koncentrace CO_2 (B-C, fáze II) lze soudit na obstrukci dýchacích cest a to úměrně dle úhlu sklonu křivky. Pacienti s ARDS mají větší strmost fáze III (C-D) kapnografické křivky, která odpovídá stupni nehomogenity distribuce ventilace. Změna sklonu (strmosti) poklesu vydechané koncentrace CO_2 (D-E, fáze IV) upozorní na netěsnost kolem tracheální rourky nebo tracheostomické kanyly.

Způsob měření výdechové koncentrace CO_2

Podle způsobu analýzy vzorku plynu se dělí analyzátor na tzv.:

- „mainstream“, kdy je kyveta umístěna co nejbližší dýchacím cestám pacienta a směs plynů jí přímo prochází
- „sidestream“, kde je vzorek do kyvety nasáván a analyzován až v kapnografu.

Kyveta je prosvěcována zdrojem infračerveného záření a absorpce záření molekulami plynů je hodnocena detektorem na opačné straně kyvety. K rozlišení jednotlivých plynů přítomných ve směsi se využívá kombinace záření různých vlnových délek a následná optická filtrace [1,2,5].

Kapnometrie lze užít i k výpočtu mrtvého prostoru dle Enghofovy modifikace Bohrovy rovnice:

$$V_d/V_t = (P_aCO_2 - P_{Et}CO_2) / P_aCO_2$$

V_d – velikost mrtvého prostoru, V_t – dechový objem, $P_{Et}CO_2$ – smíšená koncentrace CO_2 ve vydechovaném vzduchu, P_aCO_2 – alveolární koncentrace CO_2 .

Je důležité upozornit, že u pacientů s ARDS se gradient P_aCO_2 a $P_{Et}CO_2$ rozšiřuje, což souvisí s nárůstem mrtvého prostoru díky V/Q (ventilačně-perfuznímu) nepoměru. Normální hodnoty V_d jsou u mužů 33–45 % dechového objemu, u žen 29–39 %. Kapnometrie lze takto využít i ke kontrole nastavení PEEP, kdy efektivní alveolární recruitment vede k poklesu V_d , čímž se gradient mezi P_aCO_2 a $P_{Et}CO_2$ snižuje. Naopak nárůst mrtvého prostoru značí již overdistenzi alveolů a tedy nadměrně vysoké PEEP. Hyperinflace tedy zvyšuje gradient mezi P_aCO_2 a $P_{Et}CO_2$ [4].

Volumetrická kapnografie

Zobrazuje objemové procento vydechovaného CO_2 na vydechovaném dechovém objemu. Umožňuje určit velikost anatomického a fyziologického (alveolárního) mrtvého prostoru a velikost minutové eliminace CO_2 . Křivka **volumetrické kapnografie** je částečně podobná prvním 3 fázím klasické kapnografické křivky (**obr. 4**). Při vřazení speciálního okruhu s částečným zpětným vdechováním lze volumetrickou kapnografii využít pro měření plicní kapilární perfuze a odhad srdečního výdeje (non-invasive cardiac output – NICO).

8.2.3 Vyšetření krevních plynů

Měření parciálního tlaku kyslíku a oxidu uhličitého umožní sledování oxygenační funkce plic (P_aO_2 , alveolo-arteriální diference kyslíku $A-aDO_2$, poměr P_aO_2/FiO_2), adekvátnosti alveolární ventilace v poměru k produkci CO_2 (P_aCO_2), odhadu velikosti mrtvého prostoru a vyšetření acidobazické rovnováhy (ABR). Cílem je zhodnocení stavu a vývoje plicních funkcí, zhodnocení odpovědi na změnu nastavení parametrů ventilačního režimu a efektu terapie. Nevýhodou vyšetření v laboratoři je riziko zpoždění mezi odběrem vzorku, vyšetřením a dostupností výsledků. Tuto limitaci je možné obejít vyšetřením point-of-care (POCT), jehož výsledky jsou téměř ihned dostupné [5,7].

8.2.3.1 PARCIÁLNÍ TLAK KYSLÍKU V ARTERIÁLNÍ KRVI (PAO_2)

Jedná se o základní parametr pro posouzení oxygenační funkce plic. Je nejvíce používaným ukazatelem oxygenace, nicméně má omezený význam. Ve skutečnosti lze P_aO_2 použít jako indikátor funkční schopnosti plic vychytávat kyslík z alveolárního vzduchu, nelze z něj určovat celkový kyslík transportovaný krví nebo saturaci hemoglobinu kyslíkem. P_aO_2 je závislý na alveolárním tlaku kyslíku (P_AO_2) a parciálním tlaku ve smíšené žilní krvi (P_vO_2). U zdravých osob dýchajících vzduch v běžných atmosférických podmínkách nepřekračuje alveolo-arteriální diference PO_2 ($PAO_2 - PaO_2$) 2,5 kPa.

Hodnotu P_aO_2 snižuje plicní zkrat (Q_s/Q_t), který vede desaturovanou krev mimo ventilované alveoly. Většina krve z arteria pulmonalis se v alveolech okyslíčí (Q_c), část krve zůstane neokysličená (zkrat, Q_s). V případě ARDS patří plicní zkraty k dominantní příčině poruchy výměny krevních plynů. Podílí se na nich přítomnost atelektáz, hypoventilovaných alveolů, alveolární edém, porucha hypoxické plicní vazokonstrikce apod. Na plicním zkratu se také podílí příměs neokysličené krve z nutritivních bronchiálních cév (výrazněji za patologických situací jako plicní metastázy, rozsáhlé bronchiektázie) a část cév z koronárního řečiště (za fyziologického stavu kolem 2 % srdečního výdeje).

$$Q_s/Q_t = (C_cO_2 - C_aO_2) / (C_cO_2 - C_vO_2)$$

Celý objem krve, který po průtoku plicemi vstupuje do arteriálního řečiště (Q_t), obsahuje určitou koncentraci kyslíku (CaO_2). Q_t je tvořen okysličenou plicní end-kapilární krví (Q_c s určitou koncentrací $O_2 - CcO_2$) a zkratovou krví (Q_s) obsahující smíšenou žilní krev (CvO_2).

Kaskáda kyslíku

PO_2 ve vzduchu je 21 kPa (suchý vzduch, při mořské hladině), v alveolárním vzduchu jeho koncentrace klesá po naředění vodními parami k 14 kPa, ve smíšené žilní krvi je přibližně 5,3 kPa. Normální hodnoty P_aO_2 jsou v rozmezí 9,9–14,4 kPa. S poklesem P_aO_2 musíme počítat u pacientů s hyperkapnií. Zde při výraznějším vzestupu alveolárního parciálního tlaku CO_2 (P_aCO_2) dochází k poklesu alveolárního parciálního tlaku kyslíku a následně i poklesu arteriálního tlaku kyslíku. Tlak v alveolárním prostoru je součtem parciálních tlaků O_2 , CO_2 , H_2O a dusíku. Vzestup P_aCO_2 vyvolává pokles P_aO_2 a následně také pokles P_aO_2 [7,8].

Klinický význam měření P_aO_2

V časných fázích plicního edému nebývá výměna plynů ovlivněná. Intersticiální edém nemusí bezpodmínečně vést k poklesu P_aO_2 (tloušťka alveolokapilární membrány, resp. difuzní dráha pro kyslík ještě nepřesáhla kompenzační mechanismy), vyšší hydrostatický tlak vede k rovnoměrnějšímu prokrvení dobře ventilovaných oblastí, a tím se zmenší Westova zóna 2 (**obr. 5**).

Výměna plynů mezi alveolárním prostorem a plicní kapilární krví závisí na absolutních hodnotách ventilace a perfuze, difuze, jejich regionální distribuci a vzájemném poměru. Ventilace (V) i perfuze (Q) jsou významně ovlivněny gravitačními silami. Normální hodnota V/Q je 0,8. Distribuci ovlivněnou gravitačními silami vysvětluje tzv. Westův model plic.

Alveolární edém již vážně ovlivňuje výměnu plynů a způsobuje hypoxemii. Oxygenace je pak více závislá na schopnosti hypoxické plicní vazokonstrikce redukovat prokrvení špatně ventilovaných edematózních oblastí, a tím redukovat žilní příměs (pravo-levý zkrat) k udržení ventilačně-perfuzního poměru [6].

Kyslík je transportován krví ve vazbě na hemoglobin (SaO_2) a jako fyzikálně rozpuštěný kyslík (P_aO_2). Parciální tlak určuje množství rozpuštěného kyslíku v krvi, při dýchání atmosférického kyslíku činí asi 3 ml/l. Větší část, 210 ml O_2 /l krve, tvoří kyslík navázaný na hemoglobin. Vazebná kapacita Hb pro kyslík je 1,34 ml/g.

$$CaO_2 = [(\text{Hb} \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)],$$

normální hodnota 160–220 ml O_2 /l krve.

Metodika stanovení P_aO_2

K odběru je nutné použít protisrážlivé činidlo (heparin). Odběr musí být anaerobní, vzorek je promíchán s protisrážlivým činidlem. Je-li vzorek uchovávaný při teplotě 20–25 $^{\circ}\text{C}$, je analýza nutná do 15 minut od odběru. Při teplotě 4–8 $^{\circ}\text{C}$ je vzorek stabilní až 2 hodiny. Některé plastové odběrové nádoby mohou být propustné pro krevní plyny a výsledky tedy zkreslují. Metod pro měření P_aO_2 je několik: polarografie, spektrofotometrie, fluorimetrie [7].

8.2.3.2 ALVEOLO-ARTERIÁLNÍ DIFERENCE KYSLÍKU (A-A DO_2)

Jde o další parametr hodnotící oxygenační funkci plic. Je dán rozdílem mezi parciální tlakem O_2 v alveolech (P_AO_2) a v arterii (P_aO_2). A-a DO_2 hodnotí kvalitu alveolokapilární membrány, čímž umožňuje diferenciální diagnostiku hypoxemie, je-li způsobena plicní nebo mimoplicní patologií. Při kombinaci hypoxemie a normální A-a DO_2 je příčina mimo plíce. Naopak při kombinaci hypoxemie a patologické A-a DO_2 je příčina poruchy výměny plynů v plicích.

Alveolární tlak O_2 (P_AO_2) je závislý na: a) inspirační frakci kyslíku (FiO_2), b) atmosférickém tlaku plynů v DC (P_B), c) parciálním tlaku vodních par ($\text{P}_{\text{H}_2\text{O}}$), kterými je alveolární plyn nasycen, d) arteriálním tlaku CO_2 (P_aCO_2) a e) respiračním kvocientu (RQ), udávajícím poměr spotřeby O_2 a tvorby CO_2 [5].

$$\text{P}_A\text{O}_2 = \text{FiO}_2 \times (\text{P}_B - \text{P}_{\text{H}_2\text{O}}) - (\text{PaCO}_2 / \text{RQ})$$

U spontánní ventilace při atmosférickém tlaku:

$$\text{PAO}_2 = 0,21 \times (760 - 47) - (40/0,8) = 100 \text{ mmHg.}$$

$$\text{A-a DO}_2 = \text{P}_A\text{O}_2 - \text{P}_a\text{O}_2$$

$$\text{A-a DO}_2 = (760 \times \text{FiO}_2) - [(\text{P}_a\text{O}_2 + \text{P}_a\text{CO}_2) + 47]$$

FiO_2 se uvádí jako desetinné číslo, P_aO_2 a P_ACO_2 v mmHg, 760 mmHg je atmosférický tlak v dýchacích cestách za spontánní ventilace, 47 mmHg je parciální tlak vodních par, kterými je alveolární plyn nasycen při teplotě 37 $^{\circ}\text{C}$.

Normální velikost A-a DO_2 u zdravé populace nepřesahuje 15–18 mmHg (2,0–2,5 kPa). S věkem lineárně narůstá (1 mmHg/10 let věku). Stoupá od 5–15 mmHg u 20letých až po 20–35 mmHg u 80letých. Je ovlivněna velikostí plicního zkratu, tlakem v DC a FiO_2 . Navýšení FiO_2 o 10 % zvyšuje A-a DO_2 o 5–7 mmHg [5,7].

8.2.3.3 POMĚR $\text{PAO}_2/\text{FIO}_2$ (HOROWITZŮV INDEX), PF INDEX

Index popisující oxygenaci a závažnost její poruchy je nedílnou součástí diagnostických kritérií závažnosti ARDS. Závisí na použitém FiO_2 a tlacích v dýchacích cestách. U nemocných s hyperkapnií vlivem vzestupu P_ACO_2 může dojít k poklesu P_AO_2 a následně P_aO_2 [5]. Normální hodnota PF indexu je nad 500 mmHg (100/0,21), hodnota pod 300 mmHg je patologická a pod 200 mmHg značí závažnou plicní dysfunkci a může odpovídat plicnímu zkratu nad 20 %.

Poznámka pro výpočet: FiO_2 udáváme jako desetinné číslo, P_aO_2 v mmHg

Oxygenační index OI

Předností oxygenačního indexu oproti poměru $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ je, že postihuje i tlakové změny.

$$\text{OI} = (\text{FiO}_2 \times \text{Maw}(\text{MawP}???) / \text{P}_a\text{O}_2$$

FiO_2 se zde udává v procentech, MawP – střední tlak v dýchacích cestách v cmH_2O , P_aO_2 v mmHg. Normální hodnoty < 5.

8.2.3.4 PARCIÁLNÍ TLAK OXIDU UHLIČITÉHO V ARTERIÁLNÍ KRVÍ (P_ACO_2)

Tento parametr slouží k posouzení adekvátnosti alveolární minutové ventilace v poměru k tvorbě oxidu uhličitého. Oxid uhličitý je konečným produktem buněčného metabolismu, z tkání do krve se dostává pasivní difuzí. Transportován je jednak v rozpuštěné

formě (10%), jako kyselina uhličitá, hydrogenuhličitanový anion (80–90 %, většina ve formě disociovaného aniontu) a jako karbaminosloučeniny (sloučeniny CO₂ a proteinů, z nichž plasmatické sloučeniny se podílejí jen v malé míře, značné množství je vázáno na hemoglobin). Celkové množství CO₂ a bikarbonátu je v lidském těle asi 120 l, což stonásobně převyšuje množství kyslíku.

Klinický význam měření P_aCO₂

Normální hodnoty P_aCO₂ jsou 5,3± 0,7 kPa. V časných fázích edému plic, díky tachypnoi provázené alveolární hyperventilací, P_aCO₂ klesá. V závažnějších stavech respiračního selhávání (s progresí plicního edému) P_aCO₂ díky alveolární hypoventilaci narůstá.

Hodnoty P_aCO₂ > 6,0 kPa jsou považovány za patologické [6,7]. Pacienti s chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN) mají dechové centrum nastaveno na vyšší hodnoty P_aCO₂, respektive dlouhodobou stimulací nízkým pH mozkomíšního moku dochází k poklesu citlivosti chemoreceptorů pro P_aCO₂ a stimulační funkci na dechové centrum přebírá nízké P_aO₂. Zde může vést snaha o normalizaci hodnot P_aO₂ vyšším FiO₂ k útlumu dýchání a rozhodně není správným terapeutickým počinem.

U pacientů s ARDS se snažíme dodržovat protektivní ventilační režimy s nízkými dechovými objemy ve snaze o prevenci a/nebo minimalizaci plicního poškození (ventilator induced lung injury – VILI). Při tomto je tolerována i určitá míra hyperkapnie, tzv. permissivní hyperkapnie 8,6–10,6 kPa. Názory na ještě přijatelnou horní hranici permissivní hyperkapnie se však různí.

Metodika stanovení P_aCO₂

Odběr P_aCO₂ se provádí za stejných podmínek jako odběr P_aO₂. Vzorok je třeba zpracovat urychleně, neboť v nich dochází v důsledku metabolických změn v leukocytech ke vzestupu PCO₂ o 0,0013 kPa/min a k poklesu PO₂ o 0,07–0,3 kPa/min. Uchováním u ledu se metabolické změny zpomalí.

Z metod ke stanovení parciálního tlaku oxidu uhličitého se užívá potenciometrie, spektrofotometrie, fluorimetrie, spektroskopie a plynová chromatografie [7].

8.2.3.5 ALVEOLO-ARTERIÁLNÍ DIFERENCE CO₂ (A-A DCO₂)

Jde o gradient mezi arteriálním parciálním tlakem CO₂ (P_aCO₂) a alveolárním parciálním tlakem CO₂ (P_ACO₂), který je reprezentován hodnotou P_{Et}CO₂. Tento gradient odráží velikost mrtvého prostoru (V_d), tedy prostoru ventilovaného a neprofundovaného, nepodílejícího se na eliminaci oxidu uhličitého:

$$Vd/Vt = p_aCO_2 - P_{Et}CO_2 / P_aCO_2$$

Normální velikost gradientu je 2–5 mmHg (0,4–0,7 kPa). Příčinami poklesu P_{Et}CO₂ a navýšení alveolo-arteriální difference CO₂ může být buď navýšení anatomického mrtvého prostoru (např. po zařazení filtru mezi dýchací cesty a okruh ventilátoru, snížením velikosti dechového objemu) nebo navýšení alveolárního mrtvého prostoru. K tomu může dojít zhoršením plicní perfuze (zástava oběhu, hypotenze, nízký srdeční výdej, plicní embolie atd.) a také nehomogenitou ventilace (např. v důsledku bronchospasmu) [5,8].

8.3 MONITORACE MECHANIKY RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU

Základem je sledování tlaků, objemů, průtoků a jejich vzájemných interakcí k posouzení závažnosti onemocnění, jeho vývoje a adekvátnosti nastavení parametrů umělé plicní ventilace.

8.3.1 Compliance (poddajnost) respiračního systému (C_{rs})

8.3.1.1 DEFINICE

Plicní poddajnost vyjadřuje míru pružnosti plic. Celková poddajnost respiračního systému vyjadřuje míru pružnosti plic a hrudní stěny. Vyjadřuje, jak snadno se plíce rozepne. Je-li compliance vysoká, plíce se rozepne snadno, opačně je tomu u nízké compliance.

Poddajnost je definována jako poměr změny objemu ke změně transpulmonálního tlaku.

$$C_{rs} = \Delta V / \Delta P$$

C_{rs} je volum dependentní veličinou, mění se s dechovým objemem. Na křivce tlak/ objem (P/V křivka) má esovitý průběh. Při velmi nízkých hodnotách V_t je poddajnost systému nízká (vlivem nízké poddajnosti hrudní stěny), se zvyšujícím se plicním objemem poddajnost systému narůstá, po překročení určitého plicního objemu poddajnost opět klesá v důsledku nadměrného plicního rozepnutí. Na PV křivce tedy rozeznáme horní (HIP) a dolní (LIP) inflexní bod [8,11].

Typickým znakem poddajnosti je hystereze, tedy rozdílná poddajnost pro stejné dechové objemy během inspiria a expiria.

U pacientů s ARDS klesá FRC (funkční reziduální kapacita), udávající objem vzduchu v plicích na konci volného výdechu, respektive u pacientů s umělou plicní ventilací klesá end-expirační plicní objem – EELV. Při tomto objemu vykonává respirační systém nejmenší práci k rozepjetí plic při následném nádechu, stav odpovídá hodnotám nejvyšší poddajnosti.

U pacientů s ARDS je pokles FRC dán expiračním kolapsem alveolů, preferenčně v dependentních zónách. Obnovit hodnotu FRC a tím i Crs je možné částečně pomocí vřazení PEEP (positive end-expiratory pressure). Titrace PEEP k maximální poddajnosti je jedním z principů recruitment manévrů.

8.3.1.2 STATICKÁ PODDAJNOST (C_{STAT})

C_{stat} je měřena za statických podmínek na konci inspiria, kdy je provedena 5 s trvající okluze, dosaženo pseudostatických podmínek. Objem je rovnoměrně rozložen v celých plicích, díky redistribuci plynu uvnitř plic (mechanismy: pendelluft a průtok přes interalveolární spoje – Kohnovy póry). Určena je aktuálním objemem inspirovaného vzduchu a hodnotou intrapulmonálního tlaku naměřeného při relaxaci dýchacího svalstva. Měření je prováděno v průběhu ventilace s konstantním inspiračním průtokem technikou tzv. rychlé okluze dýchacích cest na konci inspiria.

Z tlakové křivky (**obr. 6**) odečteme k výpočtu statické poddajnosti $P_{plateau}$, tlak po dosažení statických podmínek, po redistribuci plynu v plicích. PEEP tot je celkový endexpirační tlak, stanovený na konci 5 s trvajícího end-expiračního okluzního manévru (za statických podmínek).

$$C_{stat} = \Delta V / \Delta P = V_t / (P_{plateau} - PEEP_{tot})$$

Normální hodnoty C_{stat} jsou 50–100 ml/cmH₂O. Za patologických stavů poddajnost (compliance) respiračního systému klesá, někdy až na hodnoty 10–20 ml/cmH₂O. Pokles compliance plic či hrudníku znamená, že na stejnou změnu objemu bude potřeba většího tlaku. Tedy na rozepnutí plic (resp. respiračního systému, rs) bude potřeba vynaložit větší svalovou práci.

8.3.1.3 DYNAMICKÁ PODDAJNOST (C_{DYN})

Je určena změnami tlaku a objemu v průběhu normální ventilace, v kteroukoli dobu respiračního cyklu, tedy bez dosažení statických podmínek.

$$C_{dyn} = \Delta V / (PIP - PEEP_{tot})$$

Doplňme tedy dosaženou velikost objemu v daném okamžiku měření C_{dyn} a rozdíl mezi velikostí špičkového tlaku a PEEP (podle některých zdrojů jen vnitřní PEEP – PEEPi)

Vztah C_{stat} a C_{dyn} závisí na rozložení časové konstanty jednotlivých plicních jednotek (viz odd. 8.3.2.1 [5,8,11]).

8.3.1.4 ELASTANCE (E)

Elastance neboli smrštivost je vyjádřena převrácenou hodnotou poddajnosti

$$E = \Delta P / \Delta V$$

Za normálních okolností představuje u ventilovaných nemocných elastance hrudní stěny 20–30 % elastance respiračního systému, neboli 20–30 % tlaku je spotřebováno na rozepnutí hrudní stěny. Za patologických stavů může představovat elastance hrudní stěny až 50 % celkové elastance v důsledku edému hrudní stěny či zvýšeného intraabdominálního tlaku. Sledování elastance/compliance přispěje k diferenciální diagnostice obstruktivní a restriktivní poruchy, pomáhá optimalizovat ventilační režim [4,5].

8.3.2 Rezistance respiračního systému (R_{rs})

Rezistance respiračního systému (R_{rs}) vyjadřuje dynamické vlastnosti respiračního systému, tj. odpor vůči změně objemu, daný odporem vůči proudění plynu a třecím odporem tkání respiračního systému. Proudění plynů dýchacími cestami překonává odpor DC, na což spotřebovává 30 % dechové práce (work of breathing – WOB). Rezistance dýchacích cest je dynamický parametr, udávaný jako okamžitý poměr hnacích sil ΔP a inspiračního průtoku.

$$R_{rs} = \Delta P / \text{inspirační průtok}$$

Hnací síly jsou rozdílem tlaků mezi dutinou ústní a alveoly, norma 0,5–2 kPa. Rezistance se mění s plicním objemem a průtokem plynů DC. Normální hodnota R_{rs} je 0,5–2 cmH₂O/l/s.

Při poklesu plicního objemu rezistance narůstá (na plicním objemu závislý kolaps dýchacích cest). Průměr DC se mění během respiračního cyklu. Během inspiria za spontánní ventilace se DC reflexně rozšiřují. Během expiria se zužují.

Rezistanci respiračního systému tvoří rezistance plic R_L a rezistance hrudní stěny R_w . Na celkové rezistanci se podílí největší měrou rezistance dýchacích cest R_{aw} (horní cesty dýchací cca 50 %, periferní DC 10 %), v menší míře přídavná rezistance ΔR_{rs} (důsledek redistribuce plynu uvnitř plic, pendelluft), obojí tvoří rezistanci plic.

Pro stanovení rezistance je nutné znát okamžitý inspirační průtok a hodnotu ΔP , což je v praxi bez speciálního software (monitoru plicní mechaniky) možné jen u ventilačních režimů s konstantním průtokem. Rozlišujeme rezistanci inspirační a expirační.

Inspirační rezistance se měří v průběhu ventilace s konstantním inspiračním průtokem technikou přerušení průtoku plynu.

$$R_{rs} = (PIP - P_{pl}) / \text{inspirační průtok}$$

Důležitější než aktuální hodnota je sledování trendu.

Expirační rezistance je počítána některými přístroji pro umělou plicní ventilaci ze střední výdechové rychlosti a rozdílu mezi endexpiračním a endinspiračním tlakem. Orientačně ji lze odhadnout sledováním křivky objem/průtok. Ze zakřivení této křivky lze soudit na obstrukci DC a detekovat přítomnost sekretů v DC. Snížíme-li zevní PEEP_e a při tom nedojde k navýšení expiračních průtokových rychlostí, je expirační průtok limitován [4,5].

8.3.2.1 ČASOVÁ KONSTANTA T

Vyjadřuje kombinaci mechanických vlastností compliance a rezistance.

$$\tau = C \times R$$

Hodnota τ každého alveolu je určena časem potřebným pro naplnění a vyprázdnění alveolu při konstantním tlaku. V jednotlivých partiích plic se liší, tzn. že jednotlivé alveoly se plní různě dlouho. Pro rychlé alveoly (nízká τ) je charakteristická nízká poddajnost s nízkou rezistancí dýchacích cest, pro pomalé alveoly (vysoká τ) je naopak charakteristická vysoká compliance a vysoká rezistance DC. Za patologických stavů se nehomogenita distribuce plynů zvyrazňuje. Charakteristické jsou rozdílné regionální hodnoty časových konstant. Při nedostatečně dlouhém čase inspiria jsou přednostně plněny rychlé alveoly. K redistribuci plynů mezi alveoly s rozdílnými časovými konstantami dochází v endinspirační pauze [5,8].

8.3.3 Dynamická hyperinflace a intrinsický PEEP

8.3.3.1 DYNAMICKÁ HYPERINFLACE (DH)

Za normálních okolností je expirační průtok plynů dán tlakovým gradientem mezi alveolárním tlakem P_{alv} a tlakem na vstupu do dýchacích cest P_{ao} . Po vyrovnání těchto tlaků expirační průtok ustává, plicní objem dosahuje objemu relaxačního ekvilibria, který odpovídá funkční reziduální kapacitě FRC.

Jestliže trvání expirační fáze nedovolí dosažení relaxačního ekvilibria thorakopulmonálního systému, je plicní objem na konci výdechu EELV vyšší než FRC.

Tento jev se nazývá dynamická hyperinflace (DH). Jde o výsledek nerovnováhy mezi trváním výdechové fáze a časovou konstantou. DH vzniká při retenci části dechového objemu při neúplném výdechu. Endexpirační P_{alv} je vyšší než P_{ao} .

Dynamickou hyperinflaci lze podle patofyziologického mechanismu rozdělit:

s limitací průtoku v době expira (EFL – expiratory flow limitation, vlivem kolapsu DC dochází k zástavě proudění plynů v průběhu expira, nejčastější příčinou u pacientů s chronickou obstrukční plicní chorobou je právě zvýšení expirační rezistence)

bez limitace průtoku (k přerušení expiračního průtoku nedochází), kdy příčinou je zkrácení expiračního času a vysoký dechový objem. U pacientů s ARDS při protektivní ventilaci s malými dechovými objemy kolem 6 ml/kg zajišťujeme dostatečnou eliminaci CO₂ navyšováním dechové frekvence, ale snadno zde dochází, i přes absenci EFL, k DH

Měření velikosti DH se u nemocných bez dechové aktivity provádí náhlým snížením dechové frekvence na 1–3 dechy/min, prodloužíme tak čas expira na 20–30 s. Stanovením rozdílu inspiračního dechového objemu před změnou dechové frekvence a expiračního dechového objemu po změně dechové frekvence zjistíme velikost dynamické hyperinflace (**obr. 7**). V praxi se spíše sleduje velikost PEEP_i [9,10].

8.3.3.2 VNITŘNÍ (INTRINSIC) PEEP (PEEP_i)

Vznik dynamické hyperinflace při retenci části dechového objemu je spojen s nárůstem end-expiračního tlaku. Tento tlak má v literatuře několik synonym – auto PEEP, okultní PEEP nebo intrinsický PEEP (PEEP_i). Měření PEEP_i je důležité vzhledem k jeho nežádoucím účinkům – nebezpečí barotraumatů a hemodynamická kompromitace, pokles srdečního výdeje, falešné navýšení hodnot tlaku v zaklínění PCWP s následně možnou chybnou interpretací. Pro dynamickou hyperinflaci a PEEP_i je charakteristická přítomnost endexpiračního průtoku plynu v dýchacích cestách, na který se dá usuzovat z grafických křivek tlaku a průtoku. Trvajícím endexpiračním flow vyjadřuje dynamický PEEP_i. Měření pomocí endexpirační okluze udává statický PEEP_i. Rozdíl je dán tím, že dynamický PEEP_i odráží endexpirační tlak plicních jednotek s krátkou časovou konstantou, tzv. rychlé alveoly, které se vyprazdňují nejdříve. Statický PEEP_i je měřen po endexpirační okluzi, kdy dojde k ekvilibriu mezi rychlými a pomalými alveoly. Tato hodnota je tedy vyšší [9,10].

Měření PEEPi

PEEPi lze měřit pomocí změn tlaku v dýchacích cestách. Použití metody závisí na tom, zda pacient má nebo nemá aktivitu dýchacího svalstva.

Měření PEEPi u pacienta **bez aktivity** dýchacího svalstva:

- a) měření **statického PEEPi** (**obr. 8**) – provádí se pomocí endexpirační okluze dýchacích cest. Metoda vyžaduje přesné načasování okluze na konci expira, těsně před zahájením inspiračního průtoku. Umožňuje to většina moderních ventilačních přístrojů vybavených softwarem plicní mechaniky. Okluzi lze provést i manuálně. Nárůst tlaku Paw po okluzi ve srovnání s tlakem před okluzí vyjadřuje statický-PEEP, představuje tedy průměrný PEEPi po době ekvilibria alveolárních tlaků plicních jednotek s rozdílnými časovými konstantami τ . Rozdíl tlaku Paw po okluzi ve srovnání s tlakem na vstupu do dýchacích cest Pao odpovídá PEEPtot. Zde statický PEEPi získáme po odečtení externího PEEP (PEEPe).
- b) měření **dynamického PEEPi** (**obr. 9**) – vychází ze změny Paw předcházející inspirační flow. Dynamický PEEPi se měří jako vzestup Paw od end-expira do zahájení inspiračního průtoku. Vzhledem k tomu, že je inspirační průtok zahájen tehdy, přesáhne-li tlak v dýchacích cestách end-expirační alveolární tlak, dochází ke změnám Paw nejdříve v oblastech s kratší časovou konstantou.

Měření PEEPi u nemocných **s dechovou aktivitou**:

měření **statického PEEPi** – provádí se pomocí endexpirační okluze dýchacích cest. Metoda vyžaduje okluzi několika pokusů o nádech, mezi kterými platí Paw odpovídá PEEP total (PEEPe + PEEPi). Měření statického auto-PEEP u aktivně ventilujícího pacienta je často neuspokojivé. Výsledky zkrsluje hned několik modalit, výdechové kontrakce dechových svalů, mění se čas expira, nepředvídatelná reakce na expirační okluzi apod.

měření **dynamického PEEPi** (**obr. 10**) – u spontánně ventilujících (trigujících) pacientů je PEEPi nejpřesněji měřitelný dle poklesu jícnového tlaku Pes předcházejícího inspiračního průtoku (flow). Rozdíl hodnot P_{es} od zahájení inspiračního úsilí až po zahájení inspiračního průtoku vyjadřuje dynamický PEEPi. Toto měření však vyžaduje speciální jícnový balonkový katétr a speciální monitor.

8.4 MONITORACE HEMODYNAMIKY SE ZAMĚŘENÍM NA PARAMETRY PLICNÍ FUNKCE

8.4.1 Invazivní měření krevního tlaku

Tento způsob monitorace umožňuje, kromě sledování a hodnocení standardních parametrů kardiiovaskulární hemodynamiky, i některé odvozené a kalkulované parametry popisující plicní funkce. Měření invazivního krevního tlaku vyžaduje kanylaci arteriálního řečiště. Tlak krve je konvertován tlakovým převodníkem na elektrický signál, který je zesílen a zobrazen na monitoru jako charakteristická arteriální křivka.

U pacientů s ARDS je vzhledem k potřebě opakovaného odběru arteriální krve k analýze krevních plynů zajištění arteriální linky obvykle nutností, ta současně slouží i k invazivní monitoraci krevního tlaku. Výhodou invazivní oproti neinvazivní monitoraci krevního tlaku je její přesnost, možnost kontinuální monitorace pulsové křivky a hodnocení jejího tvaru, amplitudy a variability, a na podkladě toho pak odhad tepového objemu.

Hodnota středního arteriálního tlaku (MAP) je dána součinem srdečního výdeje (CO) a systémové vaskulární rezistence (SVR):

$$MAP = CO \times SVR$$

MAP hrubě informuje o perfuzi orgánů, protože si zachovává stejnou hodnotu i při současném poklesu CO a navýšení SVR. Hodnotu MAP lze vypočítat při znalosti systolického tlaku (sTK) a diastolického tlaku (dTK) i rovnicí:

$$MAP = (2 \times dTK + sTK)/3$$

nebo $MAP = dTK + (sTK - dTK)/3$

Hodnocení arteriální tlakové křivky

Normální tlaková křivka má tři fáze (**obr. 11**):

fáze I (inotropní komponenta) je indikátorem kontraktility dle strmosti a výšky této části křivky

fáze II (objemová komponenta) trvá od anakrotického až po dikrotický zářez. Velikost oblasti pod křivkou až po dikrotický zářez určuje tepový objem

fáze III (diastola) je zahájena dikrotickým zářezem vyvolaným uzávěrem aortální chlopně. Výška dikrotického zářezu ukazuje na periferní cévní odpor

Hodnota a tvar arteriální křivky závisí také na kanylované arterii. Tvar arteriální křivky má důležité využití pro monitoraci CO s principem měření tepového objemu dle plochy pod systolickou částí křivky a také monitoraci periferního cévního odporu dle výšky dikrotického zářezu [2,12].

8.4.2 Srdeční výdej

CO (cardiac output) je jedním z nejvýznamnějších globálních hemodynamických parametrů. Umožňuje posoudit stav kardiovaskulárního systému jako celku i jeho jednotlivých determinant. Je součinem srdeční frekvence (HR) a tepového objemu (SV). Velikost tepového objemu, krve vypuzené srdcem během jednoho srdečního cyklu, je ovlivněna předtížením (preload), kontraktilitou a dotížením (afterload).

$$CO = SV \times HR$$

Normální hodnoty CO jsou 4,0–8,0 l/min. Indexovaná hodnota (CI) je vztažena k tělesnému povrchu, normální hodnoty 2,5–4,1 l/min/m₂ [12–16].

Na velikosti srdečního výdeje závisí dodávka kyslíku tkáním, tzv. oxygen delivery:

$$DO_2 = CO \times CaO_2$$

Jak plyne ze vztahu, kromě srdečního výdeje se uplatňuje i obsah kyslíku v krvi, CaO₂:

$$CaO_2 = (Hb \times SaO_2 \times 1,3) + (PaO_2 \times 0,003)$$

Hb (g/dl), SaO₂ (%), 1,3 (ml O₂ vázaného na 1g Hgb při 100 % SaO₂), PaO₂ parciální tlak O₂ v arteriální krvi, 0,003 koeficient rozpustnosti O₂ v plasmě (množství rozpuštěného O₂ v ml/mmHg PaO₂).

Srdeční výdej lze měřit několika způsoby, nejčastěji používané metody jsou přehledně uvedeny v **tabulce 1**.

Tabulka 1 Přehled metod měření srdečního výdeje (upraveno dle [5,12])

Invazivní techniky	Swan-Ganzův katétr
Semiinvazivní techniky	Analýza pulsově křivky (Pulse Contour Cardiac Output) a) bez intermitentní transpulmonální kalibrace b) s intermitentní transpulmonální kalibrací ~ chladným roztokem (termodiluce) ~ lithiem
Neinvazivní techniky	Transezofageální echokardiografie Dopplerovská aortální sonografie Hrudní elektrická bioimpedance Celotělová impedanční kardiografie Diferenciální nepřímá Fickova metoda částečným zpětným vdechováním CO ₂

8.4.2.1 INVAZIVNÍ METODY MONITORACE SRDEČNÍHO VÝDEJE

Plicnicový katétr (PAC), neboli Swan-Ganzův katétr

Plicnicový katétr, poprvé popsán Swanem a Ganzem v roce 1970, se stal zlatým standardem v měření srdečního výdeje. Zároveň byl i dlouhou dobu používán v rozlišování kardiální a nekardiální etiologie plicního edému v rámci diferenciální diagnostiky ARDS a srdečního selhávání. Zavádí se cestou v. jugularis int. nebo v. subclaviae za monitorace tlaků nebo fluoroskopicky. K jeho měření se využívá termodiluční metoda.

Princip termodiluce

Znamé množství chladné tekutiny je aplikováno proximálním lumen katétru, následně prochází přes pravou síň a pravou komoru do plicnice, kde je rozdíl teploty snímán termistorem umístěným 4 cm od distálního konce katétru. Rozdíly teploty v čase zachycuje termodiluční křivka s výpočtem CO dle Stewartovy-Hamiltonovy rovnice:

$$CO = V \times \Delta t \times k / TB(t)dt$$

V – objem injektátu (většinou 15 ml), Δt – změna teploty krve, k – konstanta pro daný indikátor, TB(t)dt – plocha pod diluční křivkou

CO je nepřímo úměrný ploše pod diluční křivkou.

Výhody a limitace PAC

Předností plicnicového katétru je zjištění dalších parametrů hodnotících preload, kontraktilitu a afterload: srdeční index (CI), tepový objem (SV), systémová vaskulární rezistence (SVR), po nafouknutí balonku v pozici „zaklínění“ měříme tlak v zaklínění

PCWP (viz odd. 5.5.1). Kontinuálně je měřen střední tlak v arteria pulmonalis (MPAP) a centrální žilní tlak (CVP). Výhodou Swanova-Ganzova katétru je i možnost měření SvO₂, tedy saturace smíšené žilní krve. Po zadání určitých parametrů lze vypočítat dodávku kyslíku (DO₂):

Indexovaná dodávka kyslíku $DO_{2I} = CaO_2 \times CI = CI \times (Hb \times SaO_2 \times 1,34) \times 10$ (normální hodnoty 520–720 ml/min/m²)

Role PAC v hemodynamické monitoraci u kriticky nemocných je v současnosti kontroverzní, protože nebylo prokázáno zlepšení outcome u pacientů na podkladě terapeutických intervencí řízených monitorací PAC. Aktuálně se proto obvykle dává přednost méně invazivním metodám monitorace srdečního výdeje. PAC je užíván především ve speciálních klinických situacích jako např. při akutním srdečním selhání, kardiogenním šoku a po kardiokirurgických operacích [12–14,17,18].

8.4.2.2 SEMIINVAZIVNÍ METODY MONITORACE CO

Vzhledem k invazivitě a s tím spojeným rizikům monitorace hemodynamiky cestou plicnicového katétru se v posledních dvou desetiletích zavádějí systémy, které poskytují srovnatelně přesné informace jako PAC, ale výrazně redukuje rizika s ním spojená. Tyto metody se liší svým principem, invazivitou, monitorovanými parametry. Jsou souhrnně označovány jako semiinvazivní, někdy také málo či minimálně invazivní [14–16,19].

Limitací těchto metod je nutnost detekce dobrého arteriálního signálu. Použitelnost je tedy omezená u pacientů s arytmiemi a pacientů s intraaortální kontrapulzací. Rovněž u výrazné hemodynamické nestability, kdy se rychle mění vaskulární rezistence, mohou být výsledky zkreslené.

Principem vyšetření je analýza tvaru pulsově křivky, tzv. pulse contour analysis (PCA). PCA je založena na principu určení tepového objemu analýzou plochy pod křivkou invazivního arteriálního krevního tlaku. Srdeční výdej je roven součinu tepové frekvence a tepového objemu, kterému odpovídá plocha pod arteriální křivkou po dikrotický zářez. Tvar arteriální křivky je ovlivněn arteriální impedancí. Podle způsobu převedení relativních hodnot srdečního výdeje získaných metodou PCA na hodnoty absolutní dělíme semiinvazivní systémy na systémy s kalibrací, využívající transpulmonální diluci, a systémy bez intermitentní kalibrace, vycházející z nomogramů. Limitací těchto metod je nutnost získání dobrého arteriálního signálu. Použitelnost je omezená u pacientů s arytmiemi a pacientů s intraaortální kontrapulzací. Rovněž za stavů s výraznou hemodynamickou nestabilitou, kdy se rychle mění vaskulární rezistence, mohou být výsledky zkreslené, zvláště u systémů bez kalibrace [14–16].

8.4.2.3 NEINVAZIVNÍ METODY MONITORACE CO

Mezi neinvazivní metody sledování srdečního výdeje patří intermitentní měření echokardiograficky, kontinuální měření jícnovým dopplerem (někdy zahrnovaná k metodám semiinvazivním), monitorace CO nepřímou Fickovou metodou částečným zpětným vdechováním CO₂ (non-invasive cardiac output – NICO) a měření bioimpedance.

Tyto metody poskytují doplňkové informace o stavu kardiiovaskulárního systému s velmi dobrým poměrem risk/benefit. Nicméně ani jedna z metod není schopna nahradit informace získané z PAC či semiinvazivních metod měření CO [14–16].

8.4.3 Echokardiografická monitorace

TTE (transthorakální echokardiografie) je standardní součástí komplexního vyšetření pacientů s ARDS, používaná primárně ke zhodnocení kardiálních funkcí. Doménou echokardiografického vyšetření je zhodnocení globální i regionální funkce levé a pravé komory. Dvourozměrné vyšetření umožní měřit velikost srdečních oddílů (enddiastolické objemy), ejekční frakci a také informuje o regionálních abnormalitách pohybu stěny, septa myokardu (nepřímé známky ischemického poškození, poruchy perfuze myokardu) a o velikosti srdečních zkratů. Umožní rovněž odhad srdečního výdeje (CO). Je snadno použitelná k odhadu hypovolemie, např. dle měření průměru horní a dolní duté žíly či měření rychlosti průtoku aortou [20,28]. Při podezření na zkrat v rámci perzistujícího foramen ovale, chlopenní patologie nebo například při pronační poloze lze stav zhodnotit s výhodou pomocí TEE (transezofageální echokardiografie).

Obě modalitty (TTE i TEE) jsou výtečnou zobrazovací metodou pro zhodnocení vlivu plicního poškození a umělé plicní ventilace na funkci pravostranných srdečních oddílů. ARDS provázené alveolárním poškozením a současně i poškozením plicních kapilár vede k rozvoji plicní hypertenze a následně pravokomorové dysfunkce. Incidence ACP (acute cor pulmonale) je popisována kolem 22–25 % [21,22] se vzrůstem až k 50 % v případech těžkého ARDS [23]. K diagnostice ACP slouží zhodnocení dilatace pravé komory (RV diastolic overload) a přítomnost end-systolického paradoxního pohybu septa (RV systolic overload). Dilatace pravé komory je definována z poměru pravé a levé end-diastolické oblasti (-RVEDA/ LVEDA) u střední RV dilatace > 0,6, u těžké RV dilatace >1.

ECHO je první diagnostickou metodou užitou při podezření na plicní embolii při kardiální nestabilitě pacienta, dále při podezření na aortální disekci či endokarditidu. A vzhledem k možnosti snadného opakování u lůžka nemocného je to i dobrá monitorovací metoda v hodnocení terapie [13,14].

8.4.4 Některé parametry hemodynamické monitorace se vztahem k ARDS

U kriticky nemocného pacienta je základní snahou včasné obnovení adekvátního perfuzního tlaku k zajištění dostatečné lokální dodávky kyslíku a živin. U pacientů s plicním postižením se snažíme vyhnout neadekvátní zátěži tekutinami vzhledem k riziku rozvoje plicního edému se všemi negativními dopady na plicní funkce, mortalitu a morbiditu. V rámci restriktivní tekutinové strategie se tak pohybujeme na tenké hraně mezi dostatečným příjmem tekutin k zajištění optimálního preloadu pro orgánovou perfuzi na jedné straně a rizikem hyperhydratace na straně druhé.

Klinické známky rozvoje plicního edému, oxygenační parametry a radiologické plicní změny jsou známkami relativně pozdními, nedají se obvykle použít jako vodítko ke korekci volumoterapie [24, 25].

8.4.4.1 EXTRAVASKULÁRNÍ PLICNÍ VODA (EVLW)

Tento parametr udává množství vody v plicním intersticiu a alveolech. Měří se metodou transpulmonální termodiluce a je velmi citlivým parametrem k detekci již malého navýšení plicní vody (o 10–20 %). Pro srovnání: při hodnocení rtg plic lze zvýšené množství tekutin v plicní tkáni detekovat až při vzestupu o více než 35 % a arteriální oxygenace klesá až při navýšení o více než 200 % [26]. Měření EVLW dobře koreluje s nálezy plicní vody na CT a je poměrně přesným indikátorem závažnosti plicního postižení.

Norma EVLW je 5–7 ml/kg ideální tělesné hmotnosti (ideal body weight – IBW). Hodnoty ≥ 10 ml/kg znamenají přítomnost plicního edému, avšak neumožňují odlišit příčinu zvýšeného množství tekutiny v plicní tkáni – hydrostatický edém v důsledku poruchy srdeční funkce (kardiogenní edém plic) vs. zánětlivý edém v důsledku plicní patologie (např. ARDS). Toto rozlišení je možné až dle indexu plicní vaskulární permeability, viz níže.

Hodnoty EVLW lze použít k řízení volumoterapie a zároveň mají vztah k mortalitě. U pacientů s ARDS dosahuje EVLW až 15 ml/kg [27].

Princip měření EVLW

U kriticky nemocných pacientů se extravaskulární plicní voda měří diluční metodou již více než 20 let. Dříve laboratorně užívanou metodou byla dvou-indikátorová diluční technika. Kdy se současně podává indocyaninová zeleň (zůstávající v intravazálním prostoru) a chladný roztok (difundující i do extravazálního prostoru). Rozdíly v dilučních křivkách umožní výpočet EVLW [26, 29–31].

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

ITTV – intrathoracic thermal volume lze odhadnout z diluční křivky chladného roztoku (měří intra + extravazální vodu) a ITBV – intrathoracic blood volume z diluční křivky barviva (měří pouze intravazální vodu).

V současné době se používá metoda jedno-indikátorové transpulmonální termodiluce, použitelná jednoduše bed-side. Centrálním žilním katétre se podá chladná tekutina (fyziologický roztok) a měří se diluce termistorem v arteriálním katétru. Z diluční křivky odvozené parametry tranzitních časů MTt (mean transit time) a DSt (down slope time) (**obr. 12**) vynásobené srdečním výdejem udávají ITTV a PTV (pulmonary thermal volume).

$$ITTV = CO \times MTt$$

$$PTV = CO \times DSt$$

Jejich rozdílem získáme GEDV (global end diastolic volume):

$$GEDV = ITTV - PTV$$

Z výzkumných prací (s užitím dvouindikátorové diluční metody) vyplývá vztah GEDV : ITBV cca 4 : 5, a tedy odvozená matematická formule, z prací Sakka [41].

$$ITBV = 1,25 \times GEDV - 28 \text{ ml}$$

Softwarem PiCCO se užívá zjednodušený $ITBV = 1,25 \times GEDV$. Umožní se tak výpočet EVLW:

$$EVLW = ITTV - ITBV$$

V současnosti je monitorace EVLW možná u dvou systémů: PiCCO a Volume View.

EVLWI – indexované hodnoty.

Přesnost měření EVLW byla zpochybňována, neboť 1/4 až 1/3 pacientů s ARDS měla EVLW v pásmu do 10 ml/kg. Ukázalo se, že přesnější jsou hodnoty vztahované (indexované) na ideální tělesnou hmotnost, která se vypočítá dle pohlaví a tělesné výšky pacienta. I u obézních pacientů je totiž v plicích minimální množství tukové tkáně. Plicní objem (velikost plic) je tedy na hmotnosti pacienta málo závislý [14, 33–36].

Výhody a limitace EVLW

Hemodynamické parametry získané transpulmonální termodilucí, CO, ITBV a EVLW umožní časné zachycení plicního edému, určení jeho závažnosti a sledování efektivity terapie. Dynamické parametry jako např. stroke volume variation (SVV), pulse pressure variation (PPV), systolic pressure variation (SPV), end-expiratory occlusion (EEO) či passive leg raising [20, 28, 38–43] v kombinaci s EVLW umožní optimalizovat preload [37].

Některé klinické stavy (plicní vaskulární obstrukce, plicní resekcce, lokální plicní poškození) ovlivňují difuzi indikátoru redukci plicního krevního objemu (PBV). Tím je pozměněn poměr GEDV/ITBV. Extravaskulární plicní voda je počítána jako rozdíl ITTV (nitrohruční termální objem intra- a extravazálně) a ITBV (nitrohruční intravazální objem), který je v těchto případech nadhodnocen. Po pneumonektomiích je ITBV nadhodnocen o 10 %. EVLW je jako jejich rozdíl v těchto stavech naopak podhodnocena.

Efekt PEEP na EVLW je kontroverzní. Na jedné straně vysoké hodnoty PEEP mohou zapříčinit intravazální plicní defekty a pokles EVLW měřenou diluční technikou. Stejně tak může PEEP způsobit pokles EVLW v důsledku poklesu srdečního výdeje a následně plicního kapilárního tlaku. Na druhé straně můžeme užitím PEEP způsobit recruitment s redistribucí plicního krevního průtoku a tím arteficiálně zvýšit EVLW [14, 31, 44]. U infiltrace plicní tkáně zánětlivými buňkami dochází také ke zkrácení, nadhodnocení EVLW.

8.4.4.2 INDEX PLICNÍ KAPILÁRNÍ PERMEABILITY

K diferenciální diagnostice kardiálního a nekardiálního plicního edému lze využít poměr EVLW/ITBV, označovaný jako **index plicní kapilární permeability (PVPI)**:

$$PVPI = EVLW/ITBV$$

Tato hodnota bude nízká při vysokém ITBV při kardiálním plicním edému, naopak vysoká při nekardiálním edému v důsledku zvýšené plicní kapilární permeability. Hodnota PVPI ≥ 3 svědčí pro nekardiální příčinu plicního edému.

Jako index plicní kapilární permeability je užíván i poměr EVLW/PBV nebo poměr indexovaných hodnot EVLWI/GEDVI. V tomto případě hodnota PVPI $1,8 \times 10^{-2}$ svědčí pro edém plic při zvýšené plicní kapilární permeabilitě (ARDS) s 85% senzitivitou a 100% specificitou. Hodnoty EVLW/PBV 2 mmol/l jsou indikátorem neadekvátní tkáňové oxygenace. U kriticky nemocných i u pacientů s ARDS je to poměrně častý nález. U septických pacientů je hyperlaktatemie spojena s poruchou mikrocirkulace. Tkáňová hypoxie je nejčastější příčinou hyperlaktatemie a hladinu laktátu měříme právě s cílem její monitorace. Není to však příčina jediná [55–57].

Laktát a plíce

Porucha plicních funkcí u pacientů s ARDS vede k hypoxemii, tkáňové hypoxii a následně zvýšené tvorbě laktátu. Laktát jsou schopny produkovat všechny orgány. Ve větší míře je laktát uvolňován z kůže, svalů, leukocytů. Plíce produkují laktát za fyziologických podmínek jen v malém množství. Za podmínek ARDS produkce laktátu plícemi výrazně vzrůstá. Produkce laktátu koreluje s tíží plicního poškození a inverzně s PaO_2/FiO_2 [58,59].

Odběr krve k monitoraci laktátu

Hladiny laktátu se mezi arteriální, kapilární a venózní krví příliš neliší. Rozdíl mezi hodnotami laktátu v arteriální a venózní krvi je průměrně 0,22 mmol/l [60]. Důležitější pro stanovení skutečné hodnoty laktátu je zpracování vzorku co nejdříve po odběru, zejména v přítomnosti leukocytózy nebo vysokého hematokritu. Leukocyty a erytrocyty nemají mitochondrie, produktem glykolýzy je zde pouze laktát.

8.4.5.3 BNP (BRAIN NATRIURETIC PEPTID), B-TYPE NATRIURETIC PEPTIDE

Natriuretické peptidy působí v organismu jako fyziologická protiváha patologické aktivace osy renin-angiotenzin-aldosteron (RAA osa). Představují systém, kterým kardiovaskulární aparát moduluje efektivní cirkulující objem. Mají účinky natriuretické, vazodilatační, brání aktivaci sympatiku. Je známo několik typů natriuretických peptidů:

atriální natriuretický peptid (ANP) uvolňovaný kardiomyocyty síní

brain (B-type) natriuretický peptid (BNP) je tvořen kardiomyocyty srdečních komor při jejich zvýšeném napětí a dilataci komor; *pozn.:* peptid se označuje jako brain natriuretic peptid, protože byl objeven v extraktu z mozku prasat
natriuretický peptid C (CNP) je produkován endotelem ve stresu v souvislosti s objemovým přetížením
urodilatin, který je produkován a působí v ledvinách

Klinické využití

Základem použití natriuretických peptidů je diagnostika, vedení terapie, stratifikace rizika u pacientů se srdečním selháváním. U pacientů s ARDS pomohou v diferenciální diagnostice pacientů s dušností kardiální a nekardiální etiologie. Jsou vhodným parametrem k diagnostice kardiálního selhávání, koreluje s ejekční frakcí, tlakem v zaklínění. U edému plic kardiálního původu narůstá jejich hladina 10–20× oproti referenční hodnotě. U jiné etiologie je hladina nízká s negativní predikční hodnotou BNP 96–100 %. Při BNP < 100 pg/ml, -NT -proBNP < 125 pg/ml je prakticky kardiální edém vyloučen (**tab. 2**).

Značně zvýšené hodnoty BNP > 500, NT proBNP > 1000	dekompensace kardiálního selhání, sepse a septický šok, akutní plicní embolie, plicní hypertenze, renální selhání
Šedá zóna BNP 100–500, NT proBNP 250–1000	akutní koronární syndrom, komorová dysfunkce, plicní embolie, plicní hypertenze, ARDS, CHOPN s cor pulmonale, renální selhání, subarachnoidální krvácení, cirhóza jater
Hraniční a mírné zvýšení BNP < 100, NT proBNP < 250	fibrilace síní a zřejmě další dysrytmie, fibróza srdeční, ischemie myokardu, dysfunkce endotelu

Při progresi plicní hypertenze dochází současně s nežádoucími změnami plicní hemodynamiky (hypoxická plicní vazokonstrikce) a následně kardiálnímu zatížení ke zvýšení hladiny BNP. Zlepšení stavu je naopak provázeno poklesem této hladiny. Hodnoty natriuretických peptidů jsou značně zvýšeny v přítomnosti SIRS, sepse. Na jejich využití v diagnostice sepse však existují rozporuplná data. U renálního selhání se na vyšší hladině natriuretických peptidů podílí vyšší produkce a současně omezená eliminace. Příčinou je retence vody a iontů stejně jako u kardiálního selhávání. U dialyzovaných pacientů se natriuretické peptidy eliminují v závislosti na membráně, nejmenší ovlivnění je u polysulfonových membrán [7, 61].

NT proBNP současně s plasmatickou koncentrací proteinů, hematokritem a bilancí tekutin jsou během testu spontánní ventilace vhodné parametry k předpovědi úspěšnosti weaningu a možnosti bezpečné extubace u kardiálně limitovaných pacientů [7, 61, 62].

8.4.6 Měření nitrobřišního tlaku

Definice, rozdělení, rizikové faktory

Nitrobřišní tlak, intraabdominal pressure (IAP), je tlak v dutině břišní, na kterém se podílejí nitrobřišní solidní orgány, náplň dutých orgánů, přítomnost ascitu, krve, případně tumorů nitrobřišních orgánů a také edém třetího prostoru či popáleniny břišní stěny. Normální hodnoty se pohybují v rozmezí 5–7 mmHg.

Nitrobřišní tlak se podílí výrazně na perfuzním tlaku nitrobřišních orgánů. Měl by být monitorován u všech pacientů s rizikem rozvoje IAH (nitrobřišní hypertenze, IAP \geq 12 mmHg) a následně abdominálního kompartment syndromu ACS (IAP > 20 mmHg) s projevy orgánové dysfunkce (**tab. 3**). Nitrobřišní tlak se totiž podílí výrazně na perfuzním tlaku nitrobřišních orgánů, APP (abdominal perfusion pressure).

$$APP = MAP - IAP$$

Zvýšený nitrobřišní tlak snižuje poddajnost (compliance) hrudní stěny a plic, a tím zvyšuje mrtvý prostor (V_d) a pravo-levý zkrat [63, 64].

IAP – norma	5–12 mmHg		U obézních 7–14 mmHg
Intraabdominální hypertenze (IAH) I–IV. st	I.	12–15 mmHg	
	II.	16–20 mmHg	
Abdominální kompartment syndrom (ACS)	III.	21–25 mmHg	
	IV.	> 25 mmHg	

Hlavní rizikové faktory k rozvoji IAH jsou trojí:

snížení poddajnosti břišní stěny: břišní trauma, břišní chirurgie, zvýšený BMI, popáleniny, akutní respirační selhání, pronační poloha, elevace trupu apod.

zvýšený obsah GIT: ileus, paréza žaludku apod.

zvýšený objem dutiny břišní: hemoperitoneum, pneumoperitoneum, těžká pankreatitida, jaterní selhání s ascitem a jaterní transplantace, tekutinová resuscitace s kumulativní bilancí > 3500 ml/24 h, masivní transfuze (> 10 jednotek) apod.

Měření IAP

Měření nitrobřišního tlaku je prováděno většinou nepřimo. Zlatým standardem měření IAP je pro svou jednoduchost a minimální invazivitu měření přes močový katétr. Měření je možné pomocí hladiny vodního sloupce nebo pomocí speciálního setu s tlakovým převodníkem, který je napojen na permanentní močový katétr. Měří se v poloze na zádech v end-expiriu s vynulovaným převodníkem ve výši střední axilární linie. Do močového měchýře se aplikuje 25 ml fyziologického roztoku a měří se za 30–60 s po instalaci. Při nutnosti ponechat semirekumbentní polohu (30–45°) musíme počítat s navýšením IAP o 4 až 9 mmHg.

Měřit nitrobřišní tlak lze v žaludku pomocí nazogastrické sondy nebo přes balonek s tonometrem při použití gastrické tonometrie. Dalšími méně používanými způsoby je měření IAP rektálně či vaginálně. Přímé měření punkční jehlou je ponecháno jen pro výjimečné situace jako laparoskopické operace [64].

Klinický význam IAP

U pacientů s akutním respiračním selháním zvýšený nitrohruční tlak omezuje poddajnost břišní stěny, stejně tak omezuje poddajnost i pronační poloha. Pacienti s ARDS jsou tedy rizikováni pro rozvoj IAH.

8.4.6.1 VLIV PEEP NA IAP

U pacientů s IAP do 12 mmHg, aplikovaný PEEP do 15 cmH₂O vede k minimálnímu zvýšení IAP o 0,9–1,6 mmHg [65, 66].

U pacientů s IAP vyšším než 12 cmH₂O vlivem PEEP nitrobřišní tlak narůstá [67].

8.4.6.2 VLIV PRONAČNÍ POLOHY NA IAP

U stabilních pacientů bez ACS pronační poloha nemá významně škodlivý vliv na hepatosplanchnickou perfuzi [68–70].

V případech zvýšeného IAP by měla být tekutinová resuscitace omezena s cílem dosažení negativní vodní bilance a současné optimalizace orgánové perfuze. Snahou je udržovat abdominální perfuzní tlak APP (MAP–IAP) \geq 60 mmHg (vazoaktivní terapie) a zároveň zlepšit poddajnost břišní stěny (sedace, analgezie, event. myorelaxace), evakuovat intraluminální obsah (nazogastrická sonda, rektální dekomprese), evakuovat nitrobřišní obsah (hematom, ascites), korigovat pozitivní vodní bilanci (diuretika, intermitentní popř. kontinuální hemodialýza/ hemofiltrace) a v neposlední řadě optimalizovat nastavení parametrů umělé plicní ventilace [63, 64].

8.4.7 Monitorace tělesné teploty

Tělesná teplota (TT) patří k základním sledovaným parametrům. Teplota tělesného jádra při normotermii činí přibližně 37 °C \pm 0,2 °C. Při monitoraci považujeme za teplotu jádra teplotu ušního bubínku, teplotu v arteria pulmonalis, dolní třetině jícnu a v nazofaryngu. Teplota rektální a v močovém měchýři je považována za teplotu intermediální.

Sledování tělesné teploty a jejího trendu má u kriticky nemocného nezastupitelnou diagnostickou úlohu. Nástup febrilií a charakter teplotní křivky pomůže v diagnostice infekčních komplikací, načasování odběru zánětlivých markerů, hemokultur, upozorní na možnost katéetrových komplikací. Samozřejmostí je sledování TT během fyzikálního chlazení užitého ke snížení spotřeby kyslíku (VO₂).

Za horečku (febrilii) je považována obvykle tělesná teplota vyšší než 38 °C, hodnoty 37–38 °C se označují jako subfebrilie. Hypertermie neboli přehřátí je způsobeno vysokou okolní teplotou. Horečka je vyvolána pyrogeny působícími na centrum v hypothalamu. Jejím významem je zrychlení a posílení imunitní odpovědi a současně potlačení množení některých patogenů. Mnohé studie neprokazují benefit tlumení horečky [2,71].

8.5 SOUHRN

základním aspektem monitorace kriticky nemocného a tedy i pacientů s ARDS je detekce život ohrožujících poruch vitálních funkcí

monitorovací techniky:

pomáhají pochopit patofyziologii a mechanismy dekompenzace stavu pacienta

umožňují diagnostiku

hodnotí efektivitu terapeutických intervencí

existuje mnoho technologií, umožňujících hodnotit všechny aspekty klinického stavu

zisk obrovského množství dat s sebou, kromě výhod, nese i riziko jejich špatného zhodnocení či přehlédnutí důležitých údajů

je důležité v dané klinické situaci hodnotit jen to, co má zásadní vliv pro diagnostiku a léčbu pacienta u pacienta s ARDS je zcela zásadní monitorace výměny krevních plynů:

- pulsní symetrie
- kapnometrie
- vyšetření krevních plynů
- vyšetření acidobazické rovnováhy

pro nastavení parametrů protektivní ventilace je důležitá monitorace mechaniky respiračního systému:

- poddajnost
- elastance
- rezistence
- dynamická hyperinflace ovlivňující míru intrinsického PEEP

hemodynamické parametry usnadňují odhad rovnováhy DO_2/VO_2 a optimalizaci intravaskulárního volumu

důraz se klade na:

- neinvazivní echokardiografické vyšetření
- invazivní monitoraci arteriálního krevního tlaku a srdečního výdeje

důležité hodnoty pro klinickou praxi u ARDS jsou:

- extravaskulární plicní voda
- saturace smíšené či centrální žilní krve
- hladina laktátu
- hladina natriuretických peptidů

doplňkové informace poskytně měření:

- nitrobřišního tlaku
- tělesné teploty

„Not everything that counts can be counted and not everything that can be counted counts“ (Albert Einstein).

Literatura

- Ševčík P, Černý V, Vitovec J: Základy monitorování v intenzivní medicíně, kapitola 4, Intenzivní medicína (2000), Galén: p18-20.
- Handl Z: Monitorování pacientů v anesteziologii, resuscitaci a intenzivní péči- vybrané kapitoly, IPVZ Brno (1999).
- Havlík J: LET Lékařská technika, Pulsní oxymetrie, přednáška.
- Brochard L, Martin G et al: Clinical review: Respiratory monitoring in the ICU- a consensus of 16: Critical Care 2012,16:219, p1-14.
- Dostál P a kol: Monitorování v průběhu umělé plicní ventilace kap 6, Základy umělé plicní ventilace (2004) Maxdorf:p133-172
- Matthay MA, Martin TR: Disorders of the pulmonary circulation, Chapter 55, Pulmonary edema and acute lung injury, p1283- 1325.
- Jabor A a kol:Vnitřní prostředí, kapitola 1.10.9 Stanovení pCO_2 . p 116-119, kap 1.11.9 Stanovení pO_2 , p 136-141, kap 2.4.8 Natriuretické peptidy, p 191-192, Grada (2008)
- Sas I: Patofyziologie dýchání, KARIM Brno, přednáška na www.akutně
- Blanch L, Bernabé F, Lucangelo U: Measurement of air trapping, intrinsic positive end-expiratory pressure, and dynamic hyperinflation in mechanically ventilated patients: Respir Care (2005), 50:1, p110-123
- Laghi F, Goyal A: Auto-PEEP in respiratory failure, review: Minerva medica, Vol 78, No2: p201-221
- Cehovic GA, Hatton KW, Fahy BG: Adult Respiratory Distress Syndrome, International Anesthesiology Clinics (2009), Vol 47, No 1, p83-95
- Černý V a spolupracovníci: Invazivníhemodynamické monitorování v praxi, kapitola 5 Grada (2000): p76-95
- Boldt J: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit, Clinical review: Critical care (2002), Vol6, No 1, p1-8
- Boldt J: Hemodynamic Monitoring, 1st edition, Uni-Med (2009)
- Alhashemi JA, Cecconi M, Hofer ChK: Cardiac output monitoring: an integrative perspective: Critical Care (2011),5:214, p1-9
- Lavdaniti M: Invasive and non-invasive methods for cardiac output measurement: International Journal of Caring Sciences 2008;1(3):112-7.
- Harvey S, Harrison DA, Singer M et al, Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomized controlled trial. Lancet 2005, 128:p2722-2731
- Taylor RW, Calvin JE, Matuschak GM: Pulmonary Artery Catheter Consensus Conference: the first step. Crit Care med 1997, 25, p2060-2065
- Ševčík P a kol: Intenzivní medicína /v tisku/, kap.3.3.8 Metody monitorace CO, Galén 2014
- Marik P, Baram M: Noninvasive Hemodynamic Monitoring in the Intensive Care Unit: Crit Care Clin 23, 2007, p383-400
- Repressé X, Charron C, Vieillard-Baron A: Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Minerva Anesthesiologica. 2012;941-8.
- Mekontso-Dessap A, Boissier F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of shunting across patent foramen ovale during acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2010; 38: p1786-92
- Vieillard-Baron A, Charron C, Caille V, et al. Prone positioning unloads the right ventricle in severe ARDS: Chest 2007; 132: p1440-6
- Marik P: Hemodynamic Parameters to Guide Fluid Therapy: Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine 2010, 11(3): p102-112
- Cordemans C, Iet I, Regenmortel N, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak and fluid balance. Annals of Intensive Care 2012,2(Suppl 1):S1, p1-12
- Maharaj R: Extravascular lung water and acute lung injury: Cardiology Research and Practice, vol 2012, article ID 407035: p1-6.
- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al. Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients, Chest 2002 Dec, 122(6): p2080-6.
- Shujaat A, Bajwa AA: Optimization of Preload in Severe Sepsis and Septic Shock: Review article. Critical Care Research and Practice. 2012, article ID 761051: p1-14
- Isakow W, Schuster DP: Extravascular lung water measurements and hemodynamic monitoring in the critically ill: bedside alternatives to the pulmonary artery catheter. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 291(2006): p1118-1131.
- Boussat S, Jacques T, Levy B, et al. Intravascular volume monitoring and extravascular lung water in septic patients with pulmonary edema: Intensive Care Med 2002, 28, p712-718.
- Michard F: Bedside Assessment of Extravascular Lung Water by Dilution Methods: Temptations and Pitfalls: Crit Care Med 2007, 35(4): p1186-1192.
- Sakka SG, Rühl CC, Pfeiffer UJ, et al. Assessment of cardiac preload and extravascular lung water by single transpulmonary thermodilution, Intensive Care Med 2000 Feb, 26(2), p180-7
- Chew MS, Ihrman L, Durning J, et al. Extravascular lung water index improves the diagnostic accuracy of lung injury in patients with shock: Crit Care 2012, 16: R1, p1-9.
- Monnet X, Anguel N, Osman D, et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS: Intensive Care med (2007) 33: p448-453.

- Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury: *Crit Care Med* (2010) 38, No1: p1-7.
- Leibowitz AB: Extravascular Lung Water measurement: Proper Indexing: *Critical Care Med* (2013): p1 143-1144.
- Wiedermann HP, Wheeler P, Bernard GR et al. Comparison of two fluid-management strategies in Acute Lung Injury: *N Engl J Med* 2006, 354: p2564-75.
- Marik P, Cavallazzi R, Vasu T, et al. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature: *Crit Care Med* 2009, Vol 37, No.9: p2642-2647
- Nouira S, Elatrous S, Dimassi S, et al. Effect of norepinephrine on static and dynamic preload indicators in experimental hemorrhagic shock: *Crit Care Med* 2005, Vol 33, No. 10: p2339- 2343.
- Michard F, Boussat S, Chemla D, et al. Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure: *Am J Respir Crit Care Med* 2000, Vol 162, p134-138.
- Baker D, Heenen S, Piagnerelli M, et al. Pulse pressure variations to predict fluid responsiveness: influence of tidal volume: *Intensive Care Med* 2005,31: p517-523
- Monnet X, Teboul JL: Passive leg raising: Clinical commentary: *Intensive Care Med* 2008, 34: p659-663.
- Marik P, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy: Review: *Annals of Intensive Care* 2011,1:1, p1-9.
- Camporota L, DeNeef M, Beale R: Extravascular lung water in acute respiratory distress syndrome: potential clinical value, assumptions and limitations: *Critical Care* 2012, 16: p114.
- Kushimoto S, Taira Y, Kitazawa Y, et al. The clinical usefulness of extravascular lung water and pulmonary vascular permeability index to diagnose and characterize pulmonary edema: a prospective multicenter study on the quantitative differential diagnostic definition for acute lung injury/ acute respiratory distress syndrome: *Critical care* 2012, 16: R232: p1-15.
- Groeneveld ABJ, Verheij J: Extravascular lung water to blood volume ratios as measures of permeability in sepsis-induced ALI/ARDS: *Intensive Care med* (2006) 32: p1315- 1321.
- Walley KR: Use of central Venous Oxygen Saturation to Guide Therapy: *Am J Respir Crit Care Med* Vol 184, 2010: p514-520.
- Vallet B, Futier E, Robin E: Tissue oxygenation parameters to Guide Fluid Therapy: *Transfusion Alter Transfusion Med* 2010, 11(3): p113-117.
- Van Beest PA, Wietasch G, Scheeren T, et al. Use of venous oxygen saturations as a goal- a yet unfinished puzzle: *Critical Care* 2011,15:232, p1-9.
- Rivers E, Mixed vs Central Venous Oxygen Saturation may be not numerically equal, but both are still clinically useful. *Chest* 2006, 129: p 507-508.
- Reinhart K, Rudolph T, Bredle DL, et al. Comparison of central- venous to mixed- venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand: *Chest* 1989,95: p1216-1221.
- Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, et al. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions: *Anesthesiology* 2005, 103: p249-257.
- Van Beest PA, Lont MC, Holman ND, et al. Central venous-arterial pCO₂ difference as a tool in resuscitation of septic patients: *Intensive Care Med* 2013, 39:p1034-1039.
- Teixeira C, Silva NB, Savi A, Vieira SRR et al: Central venous saturation is a predictor of reintubation in difficult- to- wean patients: *Crit Care Med* 2010, Vol 38, No2, p1-6.
- Bakker J, Nijsten MWN, Jansen TC: Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients, review: *Annals of Intensive Care* 2013,3: 12: p1-8.
- Vernon Ch, LeTourneau JL: Lactic Acidosis: Recognition, Kinetics, and Associated Prognosis: *Crit Care Clin* 2010, 26: p 255-283.
- Puskarisch MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation: *Acad Emerg Med*. 2012 March, 19(3): p252-258.
- DeBacker D, Creteur J, Zhang H et al: Lactate production by lungs in acute lung injury: *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156 (4 Pt1): p1099-1104.
- Iscra F, Gullo A, Biolo G: Lactate and the lung, bench-to bedside review. *Critical Care* 2002,6: p 327-329.
- Gallagher EJ, Rodriguez K, Touger M: Agreement between peripheral venous and arterial lactate levels: *Ann Emerg Med* 1997; 29(4): p479-483.
- Janota T: Natriuretické peptidy v diagnostice srdečního selhání. *Zdravotnické noviny* [online]. 2003, vol. 19, s. 8, dostupné také z . ISSN 1214-7664.
- Mekontso- Dessap A, de Prost N, Girou E, et al. B- type natriuretic peptide and weaning from mechanical ventilation: *Intensive care Med*, 2006 Oct, 32 (10), p 1529-36.
- Cheatham ML: Intraabdominal pressure monitoring during fluid resuscitation: *Current Opinion in Critical Care* 2008, 14: p327-333.
- Keulenaer BL, Gaelle JJ, Powel B, et al. What is normal intra- abdominal pressure and how is it affected by positioning, body mass and positive end-expiratory pressure?: *Intensive Care Med* (2009) 35, p969- 976.
- Sussman AM, Boyd CR, Williams JS, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on intra-abdominal pressure: *South Med J* (1991) 84, p697-700.
- Malbrain MDY, Bertiaux S: Effect of abdominal compression and decompression on cardiorespiratory function and regional perfusion: *Intensive Care Med* (2000) 26, p264.
- Gattinoni L, Pelosi S, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* (1998) 158,p 3-11.
- Hering R, Vorwerk R, Wrigge H, et al: Prone positioning, systemic hemodynamics, hepatic indocyanine green kinetics, and gastric intramucosal energy balance in patients with acute lung injury: *Intensive Care Med* (2002) 28, p53-58.
- Kiefer P, Morin A, Putzke C, et al. Influence of prone position on gastric mucosal-arterial PCO₂ gradients: *Intensive Care Med* (2001) 27, p1227-1230.
- Matějovič M, Rokyta R, Rademacher P et al. Effect of prone position on hepato-splanchnic hemodynamics in acute lung injury: *Intensive Care Med* (2002)28, p 1750-1755.
- Launey Y, Nessler N, Mallédant Y, et al. Fever in septic ICU patients- friend or foe?, clinical review: *Critical Care* 2011, 15:222, p1-7.

SEZNAM OBRAZOVÉ DOKUMENTACE (OBR. SE ZPRACOVÁVAJÍ)

Obr. 1 Absorpční spektrum hemoglobinu.

Obr. 2 Disociační křivka hemoglobinu

Obr. 3 Kapnografická křivka

popis: Fáze I- anatomický mrtvý prostor, vzduch bez CO₂, Fáze II- expirační nárůst CO₂, přechod z anatomického mrtvého prostoru do alveolárního plató, Fáze III- alveolární plató, tvořená plynem z pomalých a rychlých alveolů, končící na úrovni end-expiračního EtCO₂, Fáze IV- inspirační pokles CO₂, D-E-A-B inspirium, B-C-D expirium, D- EtCO₂

Obr. 4 Volumetrická kapnografie (dle [7])

Obr. 5 Westovy zóny plic

popis: I. zóna – PA je větší než Pa je větší než Pv, II. zóna – Pa je větší než PA je větší než Pv, III. zóna – Pa je větší než Pv větší PA, PA alveolární tlak, Pa – tlak v arteriální části kapiláry, Pv – tlak na venózním konci kapiláry

Obr. 6 Průběh tlaků a průtoků dýchacími cestami k zjištění statické poddajnosti - Crs, dle [5].

popis: PIP je špičkový inspirační tlak, P1 je tlak v době ukončení inspiračního průtoku plynů DC a Ppl je tlak na konci inspirační pauzy (statické podmínky)

Obr. 7 Detekce dynamické hyperinlace z křivky tlak, průtok, dle [5]

Obr 8 Měření statického PEEP [10]

popis: Červená šipka označuje endexpirační okluzi dýchacích cest před zahájením třetího řízeného dechu.

Zelená šipka ukazuje nárůst tlaku v dýchacích cestách, značící stat PEEPi (8cm H₂O)

Obr 9 Měření dynamického PEEPi [10]

Obr 10 Měření dynamického PEEPi během spontánní ventilace [10]

popis: První vertikální linie značí zahájení inspiračního úsilí, druhá vertikální linie značí zahájení inspiračního průtoku. Dynamický PEEPi je měřen jako pokles jícnového tlaku od zahájení inspiračního úsilí do zahájení inspiračního průtoku plynů.

Obr. 11 Normální arteriální tlaková křivka

popis v textu

Obr. 12 Termodiluční křivky s MTt, DSt, volně podle Maharaj [26]

Poznámka- prosím o zrušení modrého pozadí a event. jinou barvu křivky u obr. 6,7.

přejato bez úpravy. Event. překreslení obr. 12, rovněž přejat bez úpravy

děkuji, Marcela Káňová

9 KREVNÍ PLYNY U ARDS

Stašek, Kratochvíl

9.1 STRUČNÝ ÚVOD A DEFINICE – HYPOXEMIE, HYPEROXEMIE, HYPOKAPNIE, HYPERKAPNIE

Respirační selhání je definováno jako významná porucha schopnosti plic zajistit adekvátní výměnu krevních plynů v plicním parenchymu a z ní vyplývající přítomnost hypoxemie a/nebo hyperkapnie [1].

Na úvod bychom připomenuli několik důležitých aspektů přenosu O_2 a CO_2 , jež budou mít význam pro osvětlení některých patofyziologických mechanismů a terapeutických intervencí popsanych v dalším textu. Transport kyslíku se děje v zásadní míře pomocí vazby na hemoglobin, za normobarických podmínek (za normálního atmosférického tlaku) představuje fyzikálně rozpuštěný kyslík zhruba 1–2 % z celkového obsahu kyslíku v krvi. Disociační křivka oxyhemoglobinu má specifický tvar vyplývající z jeho kvartérní struktury. Podstatné fyziologické důsledky tvaru této křivky jsou ve stručnosti tyto:

Při parciálním tlaku kyslíku v rozmezí 8,0–13,3 kPa (60–100 mmHg) jsou změny v saturaci hemoglobinu kyslíkem pouze malé a celkový obsah kyslíku v krvi se mění jen nepatrně.

Při poklesu pod cca 8,0 kPa (60 mmHg) dochází k prudkému poklesu saturace a tím pádem k významnému snížení obsahu kyslíku.

Pevnost vazby kyslíku na oxyhemoglobin je ovlivněna několika fyziologickými veličinami (tělesná teplota, parciální tlak oxidu uhličitého v krvi, změny pH, koncentrace 2,3- difosfoglycerátu v erythrocytech). Při tzv. posunu doprava (obr. 1, červená křivka) má kyslík afinitu k oxyhemoglobinu nižší a tudíž jeho dostupnost v tkáních stoupá. Při posunu doleva (obr. 1, zelená křivka) je tomu naopak.

Obr. 1 Disociační křivka oxyhemoglobinu. DPG –2,3 difosfoglycerát

Pojem **hypoxie** znamená snížený obsah kyslíku ve tkáních. Generalizovaná hypoxie nastává při nedostatku kyslíku v organismu jako celku, regionální hypoxie existuje při nedostatečném zásobení určité tkáně či orgánu. Jelikož přímé měření obsahu kyslíku v jednotlivých tkáních se děje pouze za experimentálních podmínek, je vhodnější používat pojem **hypoxemie**, což je snížený obsah, čili tenze nebo parciální tlak kyslíku v krvi. Oba termíny (hypoxie a hypoxemie) je vhodné rozlišovat, poněvadž tyto stavy nemusí koexistovat. Stejně tak termín **hyperoxie** implikuje zvýšenou tkáňovou tenzi kyslíku a **hyperoxemie** znamená zvýšený parciální tlak kyslíku v krvi samotné.

Mezi pojmy hypokapnie a hypokapnemie (a obdobně hyperkapnie a hyperkapnemie) panují stejné nomenklaturní rozdíly, nicméně v literatuře se termíny hyperkapnemie a hypokapnemie v souvislosti s respiračním selháním příliš neobjevují. Souvisí to s rozdílnou fyziologií přenosu kyslíku a oxidu uhličitého v organismu, přičemž parciální tlaky CO_2 se mezi různými kompartmenty (intracelulární \leftrightarrow extracelulární prostor, extracelulární prostor \leftrightarrow krev) při absenci hypoperfuzních stavů vyrovnávají podstatně rychleji než v případě kyslíku. V dalším textu proto bude pod pojmem **hyperkapnie** označována obecně zvýšená tenze oxidu uhličitého v tkáních i krvi a jako **hypokapnie** snížený obsah oxidu uhličitého v tkáních a krvi.

Jaké jsou kritické hodnoty parciálních tlaků O_2 a CO_2 v krvi? Pro P_aO_2 jsou nejčastěji udávány hodnoty 8–13,3 kPa (60–100 mmHg) a pro P_aCO_2 to je 4,6–6,0 kPa (35–45 mmHg) [1]. Vymezit arbitrární limity však není pro klinickou praxi příliš praktické. Například mladý zdravý jedinec ve vysokohorských podmínkách s P_aO_2 6,5 kPa vzhledem k nižšímu parciálnímu tlaku kyslíku ve vdechovaném vzduchu patrně nebude pociťovat žádný větší diskomfort a jeho buněčný metabolismus nebude vykazovat žádné poruchy z nedostatku kyslíku. Naproti tomu u staršího pacienta s chronickou ICHS s hraniční tolerancí zátěže může hypoxemie s P_aO_2 9,0 kPa v důsledku bronchopneumonie znamenat hrozící respirační selhání s nutností okamžité intervence. Stejně tak pacient s pokročilou formou chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) může být trvale adaptovaný na P_aO_2 mezi 7 a 8 kPa. Při zvýšení FiO_2 může u takového pacienta dojít k částečnému zrušení hypoxické vazokonstrikce, což vede k nárůstu mrtvého prostoru a následně k progresi hyperkapnie, v těch nejzávažnějších případech až s výslednou poruchou vědomí (tzv. CO_2 narkóza) [2].

Obdobná je situace s P_aCO_2 . Tabulkově normální hodnoty P_aCO_2 můžou u pacienta s těžkou metabolickou acidózou (a tím pádem v situaci respirační kompenzace s vynuceným snížením parciálního tlaku CO_2) znamenat hrozící vyčerpání dechového svalstva a respirační selhání. Naproti tomu hodnota P_aCO_2 6,0 kPa (čili na horní hranici „normy“) u pacienta s těžkým kraniocerebrálním poraněním a nitrolební hypertenzí nereagující na standardní terapii bude patrně cílem další intervence (hyperventilace s následným snížením P_aCO_2 povede ke snížení nitrolebního tlaku). Čili – co je „normální“, nemusí být pro konkrétního pacienta „adekvátní“. Blíže tuto problematiku probereme v oddílech zabývajících se tzv. permissivní hyperkapnií a permissivní hypoxemií.

Pro potřeby dalšího textu budeme hypoxemii v situaci ARDS definovat na základě Americko-Evropské konsenzuální konference (AECC) týkající se ARDS z roku 1994 [3] jako $P_aO_2/FiO_2 \geq 300 \text{ mmHg (40 kPa)}$. Recentně publikovaná tzv. Berlínská definice [4] rozšiřuje toto kritérium o nutnost současně aplikovaného PEEP či CPAP $\geq 5 \text{ cmH}_2\text{O}$ (cestou invazivní umělé plicní ventilace či neinvazivní ventilace), jak je blíže vysvětleno v kapitole týkající se definice ARDS. Pro úplnost – poměr P_aO_2/FiO_2 (někdy též označovaný jako Horowitzův index) nezohledňuje tlakové gradienty mezi vdechovaným vzduchem a krví. Komplexnější je v tomto ohledu tzv. oxygenační index (OI), jenž bere v potaz střední tlak v dýchacích cestách (MAP) jako jednu z determinant parciálního tlaku kyslíku v alveolech. Vypočítá se následovně: $OI = MAP \times FiO_2/P_aO_2$. V širší klinické praxi je nicméně pro svou jednoduchost stále užíván daleko častěji poměr P_aO_2/FiO_2 . Bohužel v širokém kruhu odborné veřejnosti dochází často k terminologické záměně těchto dvou pojmů.

9.2 HYPEROXEMIE A TOXICITA O₂

Zamysleme se nyní nejdříve nad kyslíkem samotným. Ačkoliv si to patrně většina kliniků neuvědomuje, jedná se s trochou nadsázky o léčivo v prostředí intenzivní péče vůbec nejčastěji ordinované. Většinou se jeho užití chápe obecně jako nezbytný a zcela samozřejmý prostředek ke korekci hypoxemie, nicméně je třeba si uvědomit, že stejně jako každé jiné terapeutikum má i kyslík možné nežádoucí účinky. Hyperoxemie obecně znamená zvýšení tenze kyslíku v krvi pomocí vyššího FiO_2 a/nebo zvýšeného parciálního tlaku kyslíku ve vdechované směsi plynů. V dalším textu se budeme zabývat pouze hyperoxemií **normobarickou**, tzn. dosaženou pomocí oxygenoterapie či umělé plicní ventilace za normálního atmosférického tlaku vzduchu. Nebudeme se věnovat hyperbarické hyperoxii a pomineme i terapeutickou normobarickou hyperoxii, která se u některých stavů (např. časné stadium těžké sepse) jeví jako slibný, leč zatím klinicky neověřený léčebný postup [5].

Toxicita kyslíku je odborné veřejnosti známa již od 18. století, kdy Lavoisier provedl experiment na morčatech. Jako první ukázal, že 100% O₂ vede k smrti na podkladě zásadního poškození plicního parenchymu [6]. Od té doby byla publikována řada animálních experimentů víceméně potvrzujících letalitu vysokého FiO_2 ($\geq 0,8$), přičemž obecně v těchto experimentech zvířata umírala typicky mezi 3. a 6. dnem a jako příčina smrti bylo stanoveno respirační selhání s histologickým nálezem akutního exsudativního edému v akutní fázi následované subakutním fibroproliferativním stadiem. Naproti tomu několik zvířecích studií potvrdilo bezpečnost $FiO_2 \geq 0,6$ [7].

Dat z humánních studií je nepoměrně méně. Experimenty na **zdravých dobrovolnících** byly prováděny zhruba v polovině minulého století. 48hodinová spontánní ventilace v atmosféře se 100% O₂ vedla k různým subjektivním obtížím charakteru retrosternální bolesti, kašle, bolesti v krku a kongesci nosní sliznice. Objektivním nálezem byl pokles vitální kapacity vyplývající z resorpčních atelektáz či retrosternální bolesti [8]. Atelektázy v této situaci vznikají „vytěsněním“ dusíku z alveolárního plynu kyslíkem a následnou resorpcí plynu bohatého na kyslík do krve. Maximální doba tolerance ventilace 100 % FiO_2 byla 110 hodin. Za **toxický práh** byla stanovena hranice **FiO_2 0,75 po dobu alespoň 24 hodin** [9]. Nutno však zopakovat, že toto jsou staré údaje získané na malých souborech zdravých dobrovolníků, čili extrapolovat tato data na pacienty podstupující umělou plicní ventilaci lze velmi obtížně.

Jak je to tedy s toxicitou O₂ u pacientů s již poškozenými plícemi? Pokud chceme pochopit vztah hyperoxie a hyperoxemie ve vztahu k umělé plicní ventilaci, je vhodné se krátce podívat do historie problému. První publikace zabývající se hyperoxickým akutním plicním poškozením (**hyperoxic acute lung injury – HALI**) u pacientů podstupujících umělou plicní ventilaci byly zveřejněny v 60. letech minulého století [10]. Nicméně již autoři této základní práce poukazují, že na vzniku HALI se podílí celá řada jiných faktorů, jako je hypertermie, hyperkapnie, některá léčiva (katecholaminy a insulin) a další. Ještě podstatnější však bylo několik rozporů týkajících se přímo použité umělé plicní ventilace. Ty provázely tuto problematiku i v následujících dekádách. První rozpor se týká použitého dechového objemu. Pacienti byly v té době ventilováni běžně s nastaveným V_t okolo 13 ml/kg aktuální tělesné hmotnosti [11], což jsou dechové objemy prokazatelně škodlivé [12]. Je tedy pravděpodobné, že popisované HALI minimálně u části pacientů ventilovaných v 60. letech pramenilo ze zcela „neprotektivních“ dechových objemů a odpovídalo vlastně **ventilátorem indukovanému plicnímu poškození (tzv. VILI) – viz kapitolu o VILI u ARDS**. Tím druhým podstatným faktorem byla nedostatečná kontrola FiO_2 na tehdejších ventilátorech, která byla regulována pouze značně primitivním systémem. V případě nastavení směsi vzduchu a O₂ se aktuální frakce kyslíku měnila v závislosti na dosažených inspiračních tlacích, takže např. při PIP > 20 cmH₂O bylo reálné $FiO_2 > 0,9$ [13]. Dlouhodobě ventilovaní pacienti tedy byli v té době proto vystaveni značnému riziku rozvoje (HALI).

Další předěl v dané problematice znamenala přelomová práce Ashbaugha [14], která popisovala syndrom označený jako **ARDS** a zavedla novou techniku pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP). Zároveň byla zpochybněna role hyperoxie v patogenezi ARDS. V 70. letech minulého století pak nastal významný rozvoj mechanické ventilace, a to zavedení objemově cyklovaných režimů, podstatně přesnější kontrola FiO_2 , a zejména rozšíření PEEP. To umožňovalo docílit dostatečné oxygenace i při $FiO_2 < 0,6$. Od té doby byla provedena řada studií zaměřených na bezpečnost umělé plicní ventilace, zavedl se koncept tzv. **protektivní UPV** a nastal rozvoj dalších strategií ke zlepšení oxygenace u pacientů s těžkou hypoxemií (pronační poloha, recruitment manévry

atd.). Ohnisko zájmu ve výzkumu patogeneze ARDS se v souvislosti s mechanickou plicní ventilací přesunulo na roli baro-/volutraumatů a atelektraumatů (trauma působením střížných sil).

Recentních dat v problematice HALI tudíž není mnoho. Animální studie prokazují snížení rizika HALI při použití protektivních parametrů ventilace [15]. Pacienti zařazení do velkých randomizovaných studií porovnávajících ventilační strategie s rozdílnými V_t [11] a/nebo PEEP [16] byli ventilováni s FiO_2 na hranici obecně akceptované toxicity (0,65–0,75). Určit přesnou úroveň FiO_2 , která je u konkrétního pacienta toxická, s jistotou nelze. Je nicméně racionální předpokládat, že i nadále existuje podskupina pacientů s ARDS, u kterých existuje reálné riziko rozvoje HALI.

Zajímavá je otázka chronické toxicity O_2 . Dat v této oblasti je však velmi málo, jedná se o kazuistická sdělení či dlouhodobá pozorování jednotlivých pacientů. V průměru 27měsíční expozice FiO_2 0,22–0,27 u 14 pacientů s těžkou COPD vedla ke klasickým autoptickým známkám kapilární proliferace, intersticiální fibrózy a epiteliální hyperplazie [17]. Nicméně přiřadit tyto známky plicního poškození u těchto pacientů pouze toxicitě O_2 je značně problematické.

Pojďme se stručně podívat na patofyziologii HALI. Toxicita O_2 je primárně zprostředkována **volnými kyslíkovými radikály (reactive oxygen species – ROS)**, lépe řečeno **oxidativním stresem**, tj. nepoměrem mezi produkcí ROS a jejich eliminací tzv. antioxidačními mechanismy [18]. Klíčovým dějem v celém komplexu dějů je samotný proces oxidativní fosforylace, čili tvorba energetických substrátů pomocí tzv. dýchacího řetězce na vnitřní membráně mitochondrií. Ten je tvořen 4 proteinovými komplexy (I až IV), které, trošku zjednodušeně formulováno, zprostředkovávají transport elektronů přes proteinové komplexy na koncový metabolit čili kyslík. Energie takto získaná (transport po gradientu na dýchacím řetězci) je využita na transport protonů přes vnitřní membránu mitochondrie a tvorbu protonového gradientu. Protonový gradient posléze „pohání“ ATP syntázu, enzym katalyzující tvorbu ATP. Kyslík, konečný akceptor elektronů, je nakonec redukován a sloučen s protony za vzniku molekul vody. Na komplexu I a III respiračního řetězce dochází za normálních podmínek při transportu elektronů k jejich úniku a tvorbě tzv. superoxidového radikálu (O_2^-). Zhruba 1–2 % molekul kyslíku je přeměněno v superoxidový radikál [19]. Superoxid poté může být několika metabolickými cestami transformován na jiné ROS (peroxid vodíku H_2O_2 , hydroxylový radikál OH^-) a s pomocí oxidu dusnatého (NO) na volné dusíkové radikály (RNS, jako např. peroxynitrit $ONOO^-$). ROS a RNS „berou“ elektrony okolním molekulám proteinů a lipidů, čili způsobují jejich oxidaci, dysfunkci, strukturální změny a nakonec degradaci.

Obr. 2

Proti toxicitě volných kyslíkových radikálů funguje řada mechanismů, vytvořených evolucí ve všech eukaryotických buňkách. Jsou to enzymy superoxidodismutáza (SOD), kataláza, glutathionperoxidáza a několik neenzymatických faktorů souborně označovaných jako antioxidanty. Patří sem vitaminy C, E a beta-karoten. Obecně lze říci, že výsledek poškození tkání při zvýšené expozici O_2 , čili při vyšším tkáňovém parciálním tlaku O_2 (P_tO_2), je určen rovnováhou mezi toxicitou ROS (a RNS) a těmito antioxidačními ději.

Na tkáňové úrovni vede hyperoxie v první fázi k poškození endotelu s následnou agregací trombocytů a akumulací neutrofilů, až ve druhé fázi je poškozen alveolární epitel [20]. Souvisí to nepochybně s vysokou metabolickou aktivitou endotelu jako takového, s významnou produkcí vazoaktivních a fibrinolytických substancí. Poškozené buňky endotelu uvolňují některé cytokiny (zejména IL-1), které kaskádově stimulují imunocyty, trombocyty, komplement a koagulační faktory k vzájemně velmi složité interakci, jejímž výsledkem je významná sekundární produkce ROS a prohloubení tkáňového inzultu. Je aktivována apoptóza neboli řízená buněčná smrt, a to jak zevní, tak zejména vnitřní cestou (poškozením mitochondrií a uvolněním cytochromu C do cytoplasmy, jenž aktivuje klíčový enzym kaspázu-9).

Výše popsané děje vyjadřují složitou subcelulární podstatu buněčného poškození vyvolaného hyperoxií, které na úrovni plicního parenchymu rezultuje v makroskopický obraz ARDS, nerozeznatelný od poškození z jiných dobře definovaných příčin, jako je sepsa, pankreatitida, trauma apod. Mimo plicního poškození vyvolává hyperoxemie řadu kardiovaskulárních změn, jako je snížený tepový objem, zvýšená periferní vaskulární rezistence, vazokonstrikce v koronárním řečišti a redukováný koronární průtok, což jsou účinky u kriticky nemocných pacientů většinou výrazně nežádoucí [21]. Pro klinickou praxi, proto vyplývá nutnost pečlivé monitorace oxygenace u pacientů s ARDS, se snahou nepřekračovat horní limit P_aO_2 .

9.3 HYPOXEMIE

9.3.1 Patogeneze hypoxemie

Hypoxemie vzniká u jakéhokoli patologického stavu třemi způsoby:

existencí ventilačně-perfuzního (V_A/Q) nepoměru

přítomností pravého shuntu, tedy extrémního případu V_A/Q nepoměru, kdy V_A/Q poměr je rovný nule

poruchou difuze plynů, přičemž tento způsob se obvykle uplatňuje pouze marginálně

Podle studií s použitím metody MIGET (multiple inert gas elimination technique) je hlavním mechanismem vzniku hypoxemie u ARDS **pravý plicní zkrat** [22], tedy extrémní případ poruchy V_A/Q poměru, kdy tento je rovný nule. Plicní zkrat vzniká příměsí venózní odkysličené krve přitékající plicními žilami do levé síně při existenci neventilovaných oblastí plicního parenchymu.

Z patofyziologie ARDS víme, že se jedná o syndrom vzniklý na podkladě různorodé etiologie, jehož podstatou jsou zánětlivé změny plicního parenchymu. Zánět vede k poškození a zvýšené permeabilitě endotelu plicních cév a alveolárních buněk. Následně dochází k tvorbě intersticiálního a alveolárního edému. Edém je distribuován rovnoměrně do celého zánětem změněného plicního parenchymu. Zvýšená váha plicní tkáně v důsledku edému vytváří hydrostatický tlak, který byl pojmenován jako „nadstavený tlak“ (superimposed pressure). Tento tlak spolu s dalšími faktory, jako je deficit surfaktantu, vede doslovně k „vytlačení“ vzduchu z alveolů a tím k jejich kolapsu dominantně v takzvaných „dependentních“ oblastech, to znamená v oblastech umístěných nejnižší podle gravitačního spádu. Distribuce alveolárního kolapsu do dependentních oblastí byla potvrzována CT studii od 80. let 20. století [23]. Znamená to také, že při změně polohy pacienta například z polohy na zádech (supiní) do polohy pronační se podle gravitace mění také distribuce ventilované a kolabované plicní tkáně.

Obr. 3.

Zbývající ventilované oblasti plicního parenchymu, jejichž celkový objem je vlivem alveolárního kolapsu zmenšen, jsou situované v tzv. non-dependentních oblastech. U pacienta s těžkým ARDS odpovídá objem zbývajícího normálně ventilovaného parenchymu přibližně objemu plic pěti- až šestiletého dítěte. Tato část plice má mechanické vlastnosti (to znamená poddajnost a elastanci) přibližně stejné jako zdravá plice stejné velikosti. Na základě těchto poznatků vznikl tzv. koncept „baby lung“, tedy „dětská plice“, který se uplatňuje při umělé plicní ventilaci (UPV) pacientů s ARDS [24].

Pro vznik hypoxemie u pacienta s ARDS je ale důležitá právě velikost plice, která je v důsledku alveolárního kolapsu neventilovaná. Tíže hypoxemie totiž u ARDS **prokazatelně přímo koreluje s velikostí neventilovaného plicního parenchymu**, který tvoří podstatu vzniku onoho pravého plicního zkratu. Za normálních okolností krev obtéká kolem ventilovaných alveolů a přes alveolokapilární membránu dochází k výměně plynů. Velikost **ventilace a perfuze** je za ideálních podmínek stejná, tedy jejich poměr je rovný jedné. Udržení V_A/Q poměru blízkého hodnotě 1 napomáhá tzv. hypoxická plicní vazokonstrikce, tedy mechanismus způsobující snížení průtoku krve kapilárami těch alveolů, ve kterých vlivem poklesu ventilace klesá parciální tlak kyslíku. V plicích postižených ARDS je tento mechanismus v různé míře porušen.

Vztah ventilace a perfuze se dá aplikovat na celou plíci, její určitou oblast nebo na jednotlivý alveolus. Za patologických okolností může docházet k poruše ventilace nebo perfuze, což způsobuje, že poměr V_A/Q je větší nebo menší než 1. V prvním případě, kdy velikost ventilace převyšuje perfuzi, vzniká alveolární mrtvý prostor, v opačném případě stoupá příměs neokysličené krve v plicních žilách. V případě, kdy krev protéká plicními kapilárami obsaženými v neventilované oblasti plicního parenchymu, jako v případě ARDS, dochází ke vzniku **pravého plicního zkratu**.

Poměr ventilace a perfuze každého alveolu se nachází někde mezi hodnotou 0 a nekonečnem. Pro zjednodušení se dají poruchy ventilačně-perfuzního poměru vysvětlit na **tříkompartmentovém modelu**. Alveoly plicního parenchymu totiž můžeme rozdělit na tři kompartmenty, které zahrnují:

alveoly neperfundované s poměrem V_A/Q rovným ∞ , zvyšující mrtvý prostor (viz další text)

ideální alveoly s poměrem V_A/Q rovným 1

alveoly neventilované s poměrem V/Q rovným 0, tedy ty, které se podílí na vzniku pravého plicního zkratu

Obr. 4 Tříkompartmentový model V_A/Q nepoměru

Jelikož je výměna plynů na alveolokapilární membráně extrémně rychlá, dochází ke srovnání parciálních tlaků plynů v ideálně perfundovaném a ventilovaném alveolu téměř okamžitě a parciální tlaky plynů v alveolu jsou posléze rovné parciálním tlakům plynů v kapilární krvi. Pro ulehčení pochopení tříkompartmentového modelu a tím patofyziologie hypoxemie slouží matematické vztahy, které popisují složení plynu v ideálním alveolu, čili ve 2. kompartmentu.

Rovnice alveolárního plynu

Množství CO_2 odstraněného za 1 minutu z alveolů je rovno minutové alveolární ventilaci (\dot{V}_A) vynásobené alveolární frakcí CO_2 ($F_A CO_2$), a v ustáleném stavu zároveň produkci CO_2 ($\dot{V} CO_2$):

$$\dot{V} CO_2 = F_A CO_2 \times \dot{V}_A$$

Alveolární frakce plynu a jeho parciální tlak je podle Daltonova zákona ve vztahu $P_A = P_1 \times F_A$, kde P_1 je tlak vdechovaného plynu. Posléze:

$$\dot{V} CO_2 = P_A CO_2 / P_1 \times \dot{V}_A$$

Za předpokladu, že na alveolokapilární membráně dochází k extrémně rychlému přenosu CO_2 , je $P_A CO_2 = P_a CO_2$, tedy:

$$P_A CO_2 = \dot{V} CO_2 \times P_1 / \dot{V}_A = P_a CO_2$$

Množství O_2 přijatého do alveolů musí být v ustáleném stavu rovno výdeji z alveolů. Výdej probíhá dvěma směry: do krve jako spotřeba kyslíku $\dot{V} O_2$ a ve vdechovaném vzduchu $\dot{V}_A \times F_A O_2$:

$$\text{Příjem} = \dot{V}_A \times F_I O_2$$

$$\text{Výdej} = \dot{V} O_2 + \dot{V}_A \times F_A O_2$$

$$\text{Příjem} = \text{Výdej}$$

$$\dot{V}_A \times F_I O_2 = \dot{V} O_2 + \dot{V}_A \times F_A O_2$$

Po převedení:

$$\dot{V} O_2 = \dot{V}_A \times [F_I O_2 - F_A O_2]$$

Po vložení do vztahu pro respirační kvocient RQ:

$$RQ = \dot{V} CO_2 / \dot{V} O_2$$

$$RQ = F_A CO_2 \times \dot{V}_A / \dot{V}_A \times [F_I O_2 - F_A O_2]$$

Po převedení:

$$RQ = F_A CO_2 / [F_I O_2 - F_A O_2]$$

$$[F_I O_2 - F_A O_2] = F_A CO_2 / RQ$$

$$F_A O_2 = F_I O_2 - F_A CO_2 / RQ$$

Po převedení na parciální tlaky a při předpokladu, že dochází k ideálnímu srovnání alveolárního a kapilárního PCO_2 , tedy $P_A CO_2 = P_a CO_2$, dostaneme rovnici alveolárního plynu:

$$P_A O_2 = P_I O_2 - P_a CO_2 / RQ$$

Uvedené rozdělení na kompartmenty nám posléze umožňuje z dostupných hodnot vypočítat podíl arteriální krve, ve kterém nedošlo ke srovnání parciálního tlaku kyslíku s alveolárním plynem. Tento podíl posléze tvoří krev z teoretického třetího kompartmentu, tedy podíl pravého plicního zkratu.

Rovnice pravého zkratu

Podíl krve ze třetího kompartmentu, tedy krve, která se nedostane do styku s ventilovanými alveoly, z celkového množství protékajícího plicemi za minutu se udává pomocí tzv. podílu pravého zkratu:

$$Q_s / Q_t = (C_c O_2 - C_a O_2) / (C_c O_2 - C_v O_2)$$

Q_s – minutový průtok krve (část srdečního výdeje) protékající pravým plicním zkratem.

Q_t – celkový průtok krve plicemi rovný srdečnímu výdeji (CO).

$C_a O_2$ – arteriální obsah kyslíku, což je množství kyslíku v litrech na litr krve. $C_a O_2$ lze vypočíst z rovnice:

$$C_a O_2 = 1,34 \times Hb \times S_a O_2 + P_a O_2 \times 0,03$$

Konstanta 1,34 je množství kyslíku, které transportuje 1 g hemoglobinu. Hb je koncentrace hemoglobinu v krvi v g/l. $S_a O_2$ – saturace arteriální krve kyslíkem. $P_a O_2$ – parciální tlak kyslíku v krvi v mmHg. Konstanta 0,03 je množství kyslíku fyzikálně rozpuštěného v 1 litru plasmy při daném $P_a O_2$.

$C_c O_2$ – obsah kyslíku v kapilární krvi. Za předpokladu, že za normálních okolností dochází k ideálnímu srovnání parciálních tlaků kyslíku v alveolárním plynu a plicních kapilárách, dostaneme hodnotu $C_c O_2$ dosazením do uvedeného vztahu pro $C_a O_2$ za $P_a O_2$ hodnotu $P_A O_2$, to znamená alveolární tenze kyslíku v alveolu podle rovnice alveolárního plynu (viz výše).

$$C_c O_2 = 1,34 \times Hb \times S_c O_2 + P_a O_2 \times 0,03$$

Při výpočtu venózního obsahu kyslíku – $C_v O_2$ stejnou rovnicí dosadíme hodnotu parciálního tlaku kyslíku ve smíšené krvi – $P_v O_2$.

$$C_v O_2 = 1,34 \times Hb \times S_v O_2 + P_v O_2 \times 0,03$$

Tento matematický model je sice určitým zjednodušením reálné patofyziologie, nicméně umožňuje pochopit mechanismus vzniku hypoxemie. V případě plic postižených ARDS je tento model vysoce relevantní, jelikož vznik hypoxemie je skutečně podmíněn existencí alveolů, u kterých je poměr ventilace a perfuze rovný 0.

Uvedené poznatky tvoří patofyziologický podklad pro použití pozitivního expiračního tlaku – PEEP – a tzv. otevíracích (recruitment) manévrů ke zmírnění hypoxemie u pacienta s ARDS, a to prostřednictvím zmenšení podílu neventilovaných alveolů, a tím snížením pravého plicního zkratu. K otevření neventilovaných alveolů je nutné zevním tlakem překonat takzvaný otevírací tlak, který se liší v různých oblastech plic, nicméně obecně roste zároveň s „nastaveným tlakem“ ve vertikálním gradientu směrem k dependentním oblastem. Postupným navyšováním tlaku v dýchacích cestách by bylo teoreticky možné otevřít postupně

většinu neventilovaných alveolů. K otevření „nejdependentnějších“, to znamená nejnižše uložených oblastí plic, je však potřeba vysokých tlaků, často přesahujících hodnotu 45 cm vodního sloupce. Toto logicky vede k nebezpečnému zvyšování tlaku (stress) a pnutí (strain) non-dependentních, již otevřených alveolů, a tím k indukci ventilátorového poškození plic (ventilator-induced lung injury – VILI). Tyto patofyziologické poznatky vysvětlují výsledky přelomové studie ARDS network [12], která zjistila vyšší mortalitu u pacientů ventilovaných vyššími dechovými objemy navzdory lepším oxygenačním parametrům (lepší korekci hypoxemie) v úvodní fázi sledování.

9.3.2 Permisivní hypoxemie

Snaha o „normalizaci“ oxygenace z výše uvedených důvodů není za každých podmínek na místě. „Normalizace“ arteriálního obsahu kyslíku také není většinou nutná. Za prvé, pro vznik globální hypoxie je totiž určující poměr mezi systémovou dodávkou a spotřebou kyslíku. Je však nutné si uvědomit, že arteriální obsah kyslíku (C_aO_2) je pouze jedním z determinantů systémové dodávky kyslíku (DO_2). Za druhé, na subcelulární úrovni existuje množství mechanismů snižujících spotřebu kyslíku a umožňujících určitý stupeň adaptace buňky na nedostatek kyslíku [25]. Je prokázáno, že na buněčné úrovni dochází při déletrvajícím (v řádu několika dní až týdnů) mírné hypoxii k reverzibilní down-regulaci „neesenciálních“ buněčných procesů, a tím pádem k poklesu buněčné spotřeby kyslíku. Dále se snižuje úroveň mitochondriálního „uncouplingu“ a tedy zefektivňuje se tvorba ATP [26]. Z těchto důvodů jsou pojmy jako hypoxemie, „normální“ parciální tlak kyslíku a arteriální obsah kyslíku za nefyziologických podmínek u kriticky nemocných pouze relativní. Schopnost tolerance hypoxemie kriticky nemocným pacientem se nicméně obtížně predikuje. Je třeba spíše mluvit o „adekvátní“ oxygenaci a „adekvátním“ arteriálním obsahu kyslíku, to znamená takovém, který ještě nevede ke vzniku globální tkáňové hypoxie. Adekvátní oxygenace může být ale u každého pacienta jiná.

Vztah pro dodávku kyslíku – DO_2

DO_2 je množství kyslíku transportovaného krví do tkání za minutu.

$$DO_2 = CO \times C_aO_2$$

CO – srdeční výdej (cardiac output). Po dosazení vztahu pro C_aO_2 (viz výše) dostaneme:

$$DO_2 = CO \times (1,34 \times Hb \times S_aO_2 + P_aO_2 \times 0,03)$$

Jelikož je množství fyzikálně rozpuštěného kyslíku za normobarických podmínek řádově 100× menší než množství kyslíku transportovaného hemoglobinem, častěji se používá vztah vynechávající poslední část:

$$DO_2 = CO \times 1,34 \times Hb \times S_aO_2$$

Z uvedeného vztahu je patrné, že tři nejdůležitější komponenty DO_2 jsou koncentrace hemoglobinu v krvi, saturace hemoglobinu kyslíkem a srdeční výdej.

Permisivní hypoxemie je zatím jenom teoretická a pohledem EBM (evidence based medicine) neověřená protektivní strategie s cílem zabezpečit pacientovi s ARDS minimální dodávku kyslíku (DO_2), která je adekvátní k zabránění vzniku tkáňové hypoxie, a zároveň omezit negativní působení UPV na plicní tkáň. Tato strategie umožňuje udržování nižší než konvenčně uznávané saturace krve kyslíkem, přičemž její cíl se snižuje až na hodnoty 82–88 %. Koncept permisivní hypoxemie však neznamená snahu docílit určité S_aO_2 , ale spíše pečlivé balancování mezi toxicitou kyslíku, poškozující (traumatizující) ventilací a tkáňovou hypoxií. V praxi to znamená udržování protektivní ventilace i za cenu hypoxemie a zároveň pečlivým monitoringem (sérové koncentrace laktátu, BD, pH krve a případně S_vO_2) předcházet vzniku tkáňové hypoxie.

Zvýšení srdečního výdeje je fyziologický mechanismus chránící organismus před tkáňovou hypoxií při poklesu P_aO_2 nebo koncentrace hemoglobinu v krvi. Jedním z prostředků k zabránění globální hypoxie u pacientů při použití strategie permisivní hypoxemie může být tedy cílená manipulace se srdečním výdejem s cílem udržet adekvátní (ne supranormální!) DO_2 , která nepovede ke vzniku tkáňové hypoxie [27].

9.4 HYPERKAPNIE

9.4.1 Vztah minutové ventilace a P_aCO_2

V ustáleném stavu se produkce CO_2 ($\dot{V}CO_2$) rovná jeho eliminaci. V případě vzestupu $\dot{V}CO_2$ a zachované MV stoupá jeho parciální tlak v krvi, nicméně pouze do určitého stupně. Vzestup $\dot{V}CO_2$ povede ke vzestupu P_vCO_2 a k vzestupu parciálního tlaku CO_2 v alveolárním plynu (P_ACO_2) a stejná MV povede ke zvýšené eliminaci CO_2 . Tímto způsobem nastane nová rovnováha.

Pokud předpokládáme konstantní $\dot{V}CO_2$, pak koncentrace nebo P_aCO_2 , je přímou funkcí alveolární ventilace. Pokles ventilace vede pak ke zvýšení alveolárního P_aCO_2 a k nové rovnováze.

$$\dot{V}CO_2 = F_A CO_2 \times \dot{V}_A$$

$$\dot{V}CO_2 = (P_A CO_2 / P_I) \times \dot{V}_A$$

za předpokladu, že $P_aCO_2 = P_A CO_2$ (viz výše)

$$P_aCO_2 = \dot{V}CO_2 \times P_I / \dot{V}_A$$

9.4.2 Mrtvý prostor

Z učebnic patofyziologie víme, že část dechového objemu (V_t) je „ztracena“ na ventilaci mrtvého prostoru (V_D), to znamená objemu vdechovaného vzduchu, který se nepodílí na alveolární výměně plynů (alveolární dechový objem V_A), přičemž:

$$V_t = V_D + V_A$$

Mrtvý prostor se skládá z anatomického mrtvého prostoru, což je objem dýchacích cest tvořící přibližně třetinu klidového dechového objemu (u dospělého jedince tedy cca 150 ml) a z alveolárního mrtvého prostoru, který vzniká při existenci alveolů s $V_A/Q > 1$. Jak již bylo uvedeno, u pacientů s ARDS může použití PEEP ve snaze o rozeptnutí kolabovaných alveolů vést k hyperinflaci – nadměrnému rozeptnutí alveolů v non-dependentní oblasti. To vede ke zvětšení alveolárního objemu, zároveň zvýšeným tlakem k útlaku kapilár a redukcí perfuze, a tím k nárůstu ventilovaného mrtvého prostoru. Ve snaze minimalizovat vzestup alveolárního mrtvého prostoru použitím excesivních tlaků v dýchacích cestách byla vyvinuta metoda nastavení správné hodnoty PEEP pomocí měření alveolárního mrtvého prostoru.

Fyziologický mrtvý prostor je na rozdíl od celkového mrtvého prostoru (anatomická veličina) fyziologickou veličinou určenou matematicky, kterou popisuje Bohrova rovnice. Fyziologický mrtvý prostor má přímo vliv na redukcii alveolární ventilace a nárůst. Udává se jako poměr objemu mrtvého prostoru k dechovému objemu – V_D/V_t .

Bohrova rovnice

Množství vydechaného oxidu uhličitého je násobkem jeho frakce ($F_E CO_2$) a dechového objemu – $V_t \times F_E CO_2$. Oxid uhličitý ve vydechaném vzduchu je naředěn vzduchem z mrtvého prostoru, proto jeho koncentrace ve vydechaném vzduchu je nižší než v alveolárním plynu, nicméně jeho absolutní množství v alveolárním plynu a ve vydechaném vzduchu je stejné podle vztahu:

$$V_t \times F_E CO_2 = V_A \times F_A CO_2$$

Po substituci za $V_A = V_t - V_D$ dostaneme:

$$\begin{aligned} V_t \times F_E CO_2 &= (V_t - V_D) \times F_A CO_2 \\ V_t \times F_E CO_2 &= V_t \times F_A CO_2 - V_D \times F_A CO_2 \\ V_D \times F_A CO_2 &= V_t \times F_A CO_2 - V_t \times F_E CO_2 \end{aligned}$$

Po přeskupení a substituci podle Daltonova zákona $P_A CO_2 = P_I \times F_A$ za předpokladu, že $P_aCO_2 = P_A CO_2$ (viz výše), dostaneme rovnici podílu ventilovaného mrtvého prostoru, tj. **Bohrovu rovnici**:

$$V_D / V_t = (P_aCO_2 - P_E CO_2) / P_aCO_2$$

Z uvedených vztahů je patrné, že použití nízkých dechových objemů V_t v zájmu protektivní ventilace vede podle vztahu $V_A = V_t - V_D$ ke snížení minutové alveolární ventilace a ke vzestupu V_D/V_t . Při konstantní produkci CO_2 vede pokles alveolární ventilace k vzestupu P_aCO_2 . Hyperkapnie, tedy vzestup P_aCO_2 , byla původně pokládána za nežádoucí účinek protektivní ventilace. K omezení respirační acidózy je proto doporučováno kompenzovat pokles alveolární ventilace při použití nízkých dechových objemů zvýšením dechové frekvence, někdy až na více než 30 dechů za minutu. Pokud vezmeme do úvahy vztahy uvedené v předešlém textu, je kompenzace poklesu alveolární ventilace zvyšováním frekvence při použití velmi nízkých dechových objemů, vzhledem k významnému vzestupu V_D/V_t , pouze omezená. Zvyšování dechové frekvence podle posledních dat navíc také není bez rizika pro plicní parenchym [28].

9.4.3 Permisivní hyperkapnie

Permisivní hyperkapnie je protektivní ventilační strategie, umožňující tolerovat při UPV pacienta s ARDS hodnoty P_aCO_2 až několiknásobně vyšší než je norma. Výraz „permisivní“ popisuje hyperkapnii, jako pasivní fenomén, provádějící protektivní ventilaci malými dechovými objemy.

Navzdory původním obavám ze škodlivosti hyperkapnie a respirační acidózy (RAC) je jejich fyziologický účinek obtížně predikovatelný a lidský organismus je až překvapivě dobře toleruje [29]. V dnešní době existují silné důkazy pro bezpečnost hyperkapnické acidózy s poklesem pH až pod hodnotu 7,2 u kriticky nemocných pacientů. Byly dokonce popsány případy bezpečného vzestupu P_aCO_2 až k hodnotám několika desítek kilopaskalů [30]. Naopak se na hyperkapnii začíná nahlížet jako na protektivní adaptaci na buněčný stres, s pozitivním vlivem na vývoj multiorganového selhání. V současnosti existují důkazy pro protektivní účinky hyperkapnie per se, tedy nezávisle na ventilaci malými objemy [31].

Hyperkapnie potencuje hypoxickou plicní vazokonstrikci a snížením bronchiálního tonu zvyšuje lokální alveolární ventilaci, čímž zlepšuje V/Q poměr a oxygenační funkci plic. Hyperkapnie dále několika mechanismy zvyšuje srdeční výdej, způsobuje vazodilataci v mikrocirkulaci a navíc posouvá disociační křivku oxyhemoglobinu doprava (viz výše), čímž ulehčuje uvolňování kyslíku ve tkáních. Těmito účinky hyperkapnie zlepšuje dostupnost kyslíku ve tkáních.

Hyperkapnie má zároveň antiinflamatorní účinky a protektivní účinky na sepsi a ischemii –reperfuzí indukované orgánové poškození. Tyto účinky hyperkapnie jsou zprostředkovány jak nepřímo – poklesem pH, tak přímým supresivním účinkem CO_2 na aktivitu nukleárního faktoru kappa B (NF- κ B) a tím genovou expresi mnoha proinflamatorních cytokinů.

Nadále je nicméně na místě obava z negativního působení nadměrných hodnot P_aCO_2 . RAC může inhibicí zánětlivé odpovědi potlačovat lokální imunitu [32]. Zároveň RAC omezuje hojení dýchacích cest a regeneraci alveolárních buněk [33].

Sekundární analýzou dat již opakovaně citované klíčové studie ARDS network byla prokázána souvislost hyperkapnie se snížením mortality u pacientů ventilovaných vysokými dechovými objemy [34], což poukazuje na potenciální nezávislý protektivní efekt hyperkapnie v klinických podmínkách. Silná klinická data nicméně v tomto ohledu zatím chybí.

9.5 SHRNUTÍ A DOPORUČENÍ

V současnosti nejsou k dispozici guidelines odborných společností stran použití kyslíku a cílových hodnot oxidu uhličitého u subpopulace kriticky nemocných pacientů s ARDS. Existují doporučení zabývající se emergentními stavy [35], která ale nejsou pro pacienty s ARDS z větší části aplikovatelná.

Hyperoxie

kyslík je nejpoužívanější „lék“ v prostředí intenzivní péče, jeho použití ve vyšší koncentraci ($F_I O_2 > 0,75$) po dobu delší než 24 hodin představuje riziko vzniku hyperoxického poškození plic (HALI), klinicky odpovídající ARDS

používat potenciálně toxické $F_I O_2$ pouze k zajištění takové oxygenace, která vede k dostatečné dodávce kyslíku do tkání. Časně zvážit tzv. záchranné (rescue) postupy s cílem zachování dostatečné oxygenace a snížení $F_I O_2$ (recruitment manévry, pronační poloha, kortikoidy, vysokofrekvenční oscilace, extrakorporální oxygenace)

u pacientů s ARDS neexistuje jednoznačně definovaná hodnota cílové saturace arteriální krve, nicméně u většiny těchto pacientů by se $S_a O_2$ měla udržovat v rozmezí 90–94 %

dlouhodobé použití (> 24 h) potenciálně toxických hodnot $F_I O_2$ může potencovat plicní patologii díky zvýšené tvorbě volných kyslíkových radikálů (ROS)

neustále brát v potaz celkovou dynamiku klinického vývoje a nastavené parametry umělé plicní ventilace

Hypoxemie

akutně vzniklá hypoxemie představuje život ohrožující stav, snahou klinika je její dostatečná korekce

permisivní hypoxemie je postup zatím neověřený a nelze jej široce doporučit

permisivní hypoxemii lze zvážit u některých pečlivě selektovaných pacientů s refrakterním respiračním selháním, u nichž je nutná potenciálně toxická $F_I O_2$

cílem je udržení takové oxygenace, která nevede k prohlubování buněčné hypoxie, kterou je potřeba pečlivě detekovat a monitorovat (sérový laktát, deficit bazí, markery orgánové dysfunkce)

jelikož poraněný mozek je extrémně citlivý na hypoxemii, permisivní hypoxemie není vhodnou metodou u pacientů s traumatickým poškozením mozku (TBI) a mozkovou ischemií

hypoxemie může mechanismem hypoxické plicní vazokonstrikce zvyšovat tlak v plicnici, permisivní hypoxemie není vhodná u pacientů s pravostranným -srdečním selháním

použití časných markerů buněčného poškození jako S100 či parametrů oxidativního stresu (ROS) je zatím experimentální a nelze jej pro rutinní klinickou praxi doporučit

Hyperkapnie

při racionálně vedené UPV u pacientů s ARDS tolerujeme mírnou respirační acidózu s $pH \geq 7,2$

není jednoznačně definovaná absolutní hodnota tolerované úrovně P_aCO_2

hyperkapnie má řadu potenciálně příznivých fyziologických účinků (zvýšení minutového srdečního výdeje, periferní vazodilatace, posun disociační křivky oxyhemoglobinu doprava a tím lepší dostupnost kyslíku v tkáních)

hyperkapnická acidóza per se má velmi pravděpodobně protektivní vliv na rozvoj VILI

u pacientů s koexistující nitrolební hypertenzí je nutné vzít v potaz vazodilatační efekt

respirační acidózy s možným zvýšením nitrolebního tlaku. U takto komplikovaných pacientů je potřeba zvážit rizika případného překročení protektivních parametrů ventilace a na druhé straně progresi nitrolební hypertenze

Hypokapnie

hypokapnie a s ní spojená respirační alkalóza vedou k řadě negativních systémových účinků, jako je např. těsnější vazba kyslíku na oxyhemoglobin a jeho zhoršená dostupnost ve tkáních či vazokonstrikce v mozkové cirkulaci

tyto efekty jsou pro většinu kriticky nemocných značně nežádoucí

hyperventilaci s vyplývající hypokapnií tedy nelze obecně u kriticky nemocných pacientů doporučit, ARDS pacienty nevyjímaje výjimkou může být opět pacient komplikovaný nitrolební hypertenzí, kdy krátkodobá hyperventilace s cílem $P_a\text{CO}_2$ 25–35 mmHg může pomoci redukovat nitrolební tlak

Literatura

- Shoemaker WC, Ayres SM, Holbrook PR et al. Textbook of Critical Care, 3rd Edition, Saunders, 1995
- Crossley DJ, McGuire GP, Barrow PM, et al. (1997) Influence of inspired oxygen concentration on deadspace, respiratory drive, and PaCO_2 in intubated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 25:1522–1526
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149:818–824
- The ARDS Definition Task Force (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 307:2526–2533
- Calzia E, Asfar P, Hauser B, et al. (2010) Hyperoxia may be beneficial. *Crit Care Med*. 38:S559–568
- Bean JW (1945) Effects of O_2 at increased pressure. *Physiol Rev* 25:1–147
- Kallet RH, Matthay MA (2013) Hyperoxic acute lung injury. *Respir Care* 58:123–141
- Kafer ER (1971) Pulmonary O_2 toxicity. *Br J Anaesth* 43:687–695
- Clark JM, Lambertsen CJ (1971) Pulmonary O_2 toxicity: a review. *Pharmacol Rev* 23:37–133
- Nash G, Blennerhassett JB, Pontoppidan H (1967) Pulmonary lesions associated with O_2 therapy and artificial ventilation. *N Engl J Med* 276:368–374
- Pontoppidan H, Hedley-Whyte J, Bendixen HH, et al. (1965) Ventilation and O_2 requirements during prolonged artificial ventilation in patients with respiratory failure. *N Engl J Med* 273:401–409
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network (2000) 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* 342:1301–1308
- Fairley HB, Britt BA (1964) The adequacy of the air-mix control in ventilators operated from an O_2 source. *Can Med Assoc J* 1964:1394–1396
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, et al. (1967) Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 12:319–323
- Sinclair SE, Altmeier WA, Matute-Bello G (2004) Augmented lung injury due to interaction between hyperoxia and mechanical ventilation. *Crit Care Med* 32:2496–2501
- Mercat A, Richard JCM, Vielle B, et al. (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 299:646–655
- Petty TL, Stanford RE, Neff TA (1971) Continuous oxygen therapy and chronic airway obstruction. Observations on possible oxygen toxicity and survival. *Ann Intern Med* 75:361–367
- Kallet RH, Matthay MA (2013) Hyperoxic acute lung injury. *Resp Care* 58:123–141
- Janssen YMW, Van Houten B, et al. (1993) Biology of disease: cell and tissue responses to oxidative damage. *Lab Invest* 69:61–274
- Crapo JD, Freeman BA, et al. (1983) Mechanisms of hyperoxia injury to the pulmonary microcirculation. *Physiologist* 26:170–175
- Martin DS, Grocott MP (2013) Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med*. 41:423–432
- Rodriguez-Roisin R, Roca J (2005) Mechanisms of hypoxemia. *Intensive Care Med* 31(8): 1017–9.
- Gattinoni L, Caironi P, et al. (2001) What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome? *Am J Respir Crit Care Med* 164(9): 1701–11
- Gattinoni L, Pesenti A (2005) The concept of “baby lung“. *Intensive Care Med* 31(6): 776–84
- Singer M, De Santis V, et al. (2004) Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 364(9433): 545–8
- Martin DS, Grocott MP (2013) Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med* 41:423–432
- Abdelsalam M, Cheifetz IM (2010) Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. *Respir Care* 55(11): 1483–90.
- Marini JJ, Hotchkiss JR, et al. (2003) Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 7(6): 435–44.
- Bidani A, Tzouanakis AE, et al. (1994) Permissive hypercapnia in acute respiratory failure. *JAMA* 272(12): 957–62.
- Slinger P, Blundell PE, et al. (1997) Management of massive grain aspiration. *Anesthesiology* 87(4): 993–5.
- Laffey JG, Honan D, Hopkins N, et al. (2004) Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 169:46–56.
- O’Croinin DF, Nichol AD, et al. (2008) Sustained hypercapnic acidosis during pulmonary infection increases bacterial load and worsens lung injury. *Crit Care Med* 36(7): 2128–35.
- O’Toole D, Hassett P, et al. (2009) Hypercapnic acidosis attenuates pulmonary epithelial wound repair by an NF-kappaB dependent mechanism. *Thorax* 64(11): 976–82.
- Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, et al. (2006) Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. *Crit Care Med* 34:1–7.
- O’Driscoll BR, Howard LS, Davison AG, British Thoracic Society (2008) BTS guideline for emergency oxygen use in adult patients. *Thorax* 63 Suppl 6:vi1–68.

10 PATOLOGICKÉ NÁLEZY PŘI ARDS – CYTOLOGIE A HISTOLOGIE

Jana Dvořáčková, Igor Dvořáček

10.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Histopatologickým obrazem ARDS je difuzní alveolární postižení (DAD – diffuse alveolar damage). Podkladem patogeneze ARDS je difuzní postižení endotelu plicních kapilár a často, i když ne pravidelně, poškození alveolární výstelky. Vyvolávající inzult cestou různých cytokinů vede k aktivaci neutrofilů a následné aktivaci jejich enzymů. Tyto enzymy po přestupu neutrofilů přes stěny cév do intersticia a za spoluúčasti dalších faktorů, způsobí poškození plicního parenchymu. Tímto se ARDS dospělých liší od ARDS novorozenců, kde vyvolavatelem tohoto patologického stavu je porucha tvorby surfaktantu u nezralé plíce. Schematicky jsou znázorněny rozdíly ARDS u dospělých a novorozenců na obrázku 10.1 (1).

Podle etiologie rozlišujeme **primární** (pulmonální) ARDS – vzniklý důsledkem pneumonie, aspirace, tonutí, inhalací škodlivých látek, traumatu plic a **sekundární** (extrapulmonální) ARDS – projevující se v souvislosti se sepsí, SIRS (syndrom systémové zánětlivé odpovědi), šokovými stavy, traumatem všeobecně, akutní pankreatidou, popáleninami, TRALI (akutní poškození plic v souvislosti s transfúzí), drogami, srdeční zástavou, DIC (diseminovanou intravaskulární koagulopatií) atd.

ARDS se obvykle rozvíjí do 24–48 hodin po úvodním poškození nebo onemocnění. Jelikož etiopatogeneze ARDS je široká, provádí se při diferenciálně diagnostických pochybnostech a s ohledem na stav pacienta mikroskopické vyšetření vzorku plicní tkáně odebrané speciálními technikami v rámci endoskopického vyšetření dýchacích cest. Jde nejčastěji o transbronchiální plicní biopsii (TBB) anebo o odběr materiálu získaného výplachem průdušek, tzv. bronchoalveolární laváž (BAL). Vzhledem k poměrně vysoké úmrtnosti pacientů s ARDS, bývá charakteristický histologický obraz často popisován až ze vzorků sekčního materiálu (1,2,3).

Obr. 10.1 Schematické znázornění sledu vzniku hyalinních membrán u ARDS novorozenců a dospělých

10.2 ZPRACOVÁNÍ MATERIÁLU PRO HISTOLOGICKÉ A CYTOLOGICKÉ VYŠETŘENÍ

Při odběru jsou bioptické/nekroptické vzorky fixovány v 10 % pufrovaném formalínu při pokojové teplotě, nefixovaný materiál, určený k peroperačnímu vyšetření nebo ze kterého je v bioptické laboratoři proveden odběr k dalším specializovaným vyšetřením jako je molekulárně genetické vyšetření nebo otisková cytologie, se zasílá v gáze navlhčené ve fyziologickém roztoku. V tomto případě je vždy nutné zajištění materiálu v termoboxu a okamžité doručení do laboratoře.

Bioptický materiál musí být fixován potřebnou dobu (dle velikosti vzorku), ne déle jak 48 hodin, poté je zablokován. Velké resekáty jsou lékařem přikrojeny na tkáňové bloky maximální velikosti 1×1×0,5 cm. V odvodňovacím automatu je tkáň vzestupnou alkoholovou řadou zbavena vody a prosycena parafinem, v zalévacím automatu je tkáň zalita do parafinu a takto vytvořené parafinové bloky jsou připraveny k histologickým řezům na mikrotomech. Tkáňové řezy tloušťky cca 5 μm (3–7 μm) jsou napínány na podložní skla, sušena v termostatu a barvena v barvicím automatu základním histologickým barvením hematoxylin – eosinem (HE). V případě potřeby se provádí další speciální a imunohistochemická vyšetření.

Bronchoalveolární tekutina (BAT) je do laboratoře dodávána ve sterilních plastových nádobách či zkumavkách nejpozději do 30 minut od odběru v boxech o teplotě 2–8 °C a je okamžitě cytocentrifugována v Cytospinu. K základním cytologickým barvením BAT patří May–Grünwald–Giemsa (MGG) a barvení dle Pappenheima (PAP), ke speciálním barvením používáme Periodic Acid Schiff (PAS) k průkazu mukopolysacharidů, Grocott-Gomori barvení při podezření na mykózu, Perlsovou reakci k barvení na přítomnost železa, barvení kongo červení na průkaz amyloidu a barvení dle Grama pro průkaz bakterií. Zpracování může být také doplněno o imunohistochemické vyšetření.

V souvislosti s bronchoalveolární laváží nutno uvést ještě nově modifikovanou verzi cytologického vyšetření, tzv. on site cytologii – ROSE (rapid on site evaluation). Ta dle literárních údajů může pacienty s ALI (acute lung injury)/ARDS až ve 40 % případů ušetřit od plicní biopsie a zlepšit prognózu nemocných s ARDS. Jejím podkladem je přítomnost patologa nebo cytotechnologa při odběru a bezprostřední kvantitativní a kvalitativní zhodnocení odebraného materiálu na odběrovém sálku (4).

10.3 HISTOLOGICKÝ OBRAZ ARDS – DAD DIFUZNÍ ALVEOLÁRNÍ POŠKOZENÍ

Histopatologickým korelátem ARDS je difuzní alveolární poškození (DAD – obr. 10.2-foto 1). Jak již bylo řečeno, příčiny akutního poškození plic jsou různorodé. Plíce však reagují na různé typy poškození podobným způsobem, tedy bez ohledu na etiologii. Makroskopicky v sekčním nálezu je plíce těžká, tužší konzistence se sníženou vzdušností, tmavě červené barvy. Podle mikroskopických nálezů, v iniciálních stádiích ARDS, dochází k úniku edémové tekutiny přes poškozené kapiláry do intersticia alveolárních sept a ev. dále do alveolů. Zde se tvoří hyalinní blanky/membrány, sestávající z bílkovinného materiálu a zbytků nekrotických pneumocytů. Hyalinní blanky tapetují vnitřní plochu alveolů a tímto jsou velmi podobné změnám, které souvisejí se syndromem respirační tísně novorozenců. V alveolech jsou někdy přítomny odloupané epitelie, makrofágy a fibrin. Po fázi buněčné exsudace dochází k reparaci, ve smyslu fibroblastického šíření a regeneraci alveolární výstelky, projevující se proliferací a hyperplasií pneumocytů II. typu. V alveolech dochází k úklidové reakci zbytků hyalinních blanek za účasti plicních makrofágů. V alveolárních septech výrazně proliferují fibroblasty a tak DAD vyústí do obrazu intersticiální plicní fibrózy. Celý tento proces lze shrnout do třech prolínajících se fází: na časnou exsudativní tzv. akutní fázi, která je nejvýraznější v prvním týdnu poškození, na druhou fázi subakutní proliferativní (tzv. fázi organizace) a na třetí pozdní fázi fibrotizace (tab. 10.1). Při hojení zpravidla nedochází k restituci ad integrum, ale pouze k organizaci fibrinového exsudátu, fibróze a ztluštění mezialveolárních sept. Tento konečný obraz má velmi charakteristický vzhled, kterému se říká voštinovitá plíce. Výše popisovaný sled morfoloogických změn v plíci nebývá v histologické praxi pravidelně zachycován. Zpravidla se setkáváme se změnami, kdy obraz akutní exsudativní fáze se prolíná s morfoloogickými změnami fáze proliferativní, a to se známkami organizace či už i fibrotizace (1,2,5).

V kontextu s výše popsanými změnami je nutné se zmínit o novější entitě, popsané v roce 2002, kterou je akutní fibrinózní a organizující se pneumonie (AFOP) (obr. 10.3 - foto 2). Jde o zvláštní typ poškození plicní tkáně s přítomností intra-alveolárního fibrinu ve formě „kuliček“ a obrazem organizující se pneumonie s nepravidelnou distribucí, která ještě nesplňuje kritéria pro klasický histologický obraz obliterující bronchiolitidy s organizující se pneumonií (BOOP), eozinofilní pneumonií (EP) nebo difuzním alveolárním poškozením (DAD). AFOP se může vyskytovat jako forma idiopatická nebo může souviset s dalšími chorobami jako jsou: autoimunitní revmatická onemocnění, choroby související s expozicí prachu, inhalací toxických a alergenních látek, choroby vzniklé v důsledku změny imunitního statusu (dlouhodobá steroidní léčba, nekontrolovaný diabetes, alkoholismus, lymfom, akutní myeloidní leukémie, alogenní transplantace krvetvorných buněk, HIV infekce a další). AFOP byla popsána i v souvislosti s pneumonií způsobenou *Pneumocystis jiroveci*, nebo i v důsledku jiných infekčních příčin (*Haemophilus influenzae*, coronavirus a jiné), event. z abúzu léků (2).

10.4 ETIOLOGIE A PATOGENEZE DIFUZNÍHO ALVEOLÁRNÍHO POŠKOZENÍ

Etiologie a patogeneze DAD je stále předmětem vědeckého zkoumání. Jak jsme již výše uvedli, jsou dosud známy patologické obrazy v plicích, které souvisí buď s poškozením epitelu alveolárních sept anebo se projevují změnami endotelu. Zatímco poškození alveolárních kapilár vede ke změnám permeability s následným výstupem především tekutiny do alveolů, destrukce alveolární výstelky má za následek sníženou produkci surfaktantu (2).

Tabulka 10.1 Časový průběh DAD a jeho projevy

Fáze DAD	Časná fáze (fáze akutní zánětlivé reakce)	Subakutní fáze	Chronická fáze
Doba trvání	Hodiny, dny	Dny až dva týdny	Dva týdny až měsíce
Typické morfoloogické projevy	Stimulace makrofágů k produkci TNF a interleukinů	Organizace intraalveolární exsudace	Proliferativní změny
	Agregace neutrofilů v plicních kapilárách, stimulace	Stimulace fibroblastů	Fibrotická transformace a remodelace plicního parenchymu

	produkce proteáz		
	Intersticiální a alveolární edém	Proliferace a hyperplazie pneumocytů 2. typu	
	Deposita hyalinních membrán		

Dále se předpokládá, že velmi důležitou roli v patogenezi ARDS a tudíž i DAD hrají neutrofilové. Zvýšená tvorba interleukinu 1, 8 a TNF přispívají k stagnaci neutrofilů v alveolárních kapilárách. Tím dochází k uvolňování řady produktů, jako jsou oxidanty, proteázy, faktory ovlivňující krevní destičky a leukotrieny, které spouštějí kaskádu zánětlivého procesu. Cytokiny se dále uplatňují v terminální fázi, protože přispívají k dělení fibroblastů produkujících kolagen a tím výrazně ovlivňují intenzitu reparativních pochodů (1,2,4).

10.5 PRIMÁRNÍ A SEKUNDÁRNÍ ARDS

Akutní respirační distress syndrom je definován jako difúzní buněčná dysfunkce plicního parenchymu vyvolaná faktory, které jsou součástí celkové zánětlivé reakce organismu na přímé či nepřímé poškození. ARDS se vyskytuje buďto v souvislosti s některými primárními změnami plicní tkáně jako jsou například záněty plic, aspirace žaludečního obsahu, kontuze hrudníku, plicní embolie nebo inhalace některých chemických látek. Zvláštní situací je poškození plic v souvislosti s perfuzí plicní tkáně po transplantaci. Nebo se vyskytuje jako sekundární syndrom ARDS, který vzniká v souvislosti s patologickými procesy, které původně plicní tkáň vůbec nepoškodily. Poprvé byly tyto změny popsány u vojáků ve II. světové válce v souvislosti s traumatickým šokem. Podobně tento sekundární syndrom vzniká v souvislosti se septickým šokem, renální insuficiencí, akutní pankreatitidou, předávkováním drogami a jinými. V přehledné tabulce 10.2 jsou shrnuty etiopatologické jednotky zodpovědné za vznik ARDS (2).

10.5.1 Specifické nálezy při typickém ARDS primární či sekundární etiologie

Jednou z nejčastějších příčin akutního poškození plic patří infekční onemocnění. K nim řadíme jak virová a bakteriální infekční agens, tak i onemocnění vznikající na podkladě agens mykotických. Jmenujme aspoň některé z nich.

10.5.1.1 INFEKČNÍ ETIOLOGIE

Virové a mykoplasmové pneumonie

Virové (Foto 3A-C) a mykoplasmové pneumonie jsou charakterizovány ložiskovými změnami v intersticiu plicního parenchymu převážně bez výraznějšího výpotku v alveolech. K nejčastějším infekčním agens patří respiratory syncytial virus, viry chřipky, parainfluenzy, adenoviry, rinoviry, cytomegalovirus (**foto 4A,B**), herpes viry a dále *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia* a *Coxiella*. Morfologický obraz je bez ohledu na infekční agens podobný. Plíce jsou těžké, překrvené, na čerstvém řezu se zachycením vytékání zpěněné, zakrvácené tekutiny. Mikroskopické obrazy lze shrnout do čtyř skupin:

- zánět v intersticiu
- nekrotizující bronchiolitidu
- reaktivní změny
- změny v plicních alveolech

Add. 1) Zhrubnutí interalveolárních sept je způsobeno kongescí kapilár a edémem v intersticiu. Na zánětlivém obraze se podílejí také lymfocyty, plasmocyty a makrofágy. Add. 2) Nekrózu části epitelu průdušinek doprovází monocelulární infiltrát, který prostupuje celou stěnou bronchiolů a vyplňuje i jejich lumen. Add. 3) Přítomnost viru stimuluje epitelie průdušinek a alveolů, ty se množí a vytvářejí mnohojaderné obrovské buňky a syncytia. U některých virových infekcí lze optickým mikroskopem v jádře nebo cytoplasmě epitelii pozorovat virové inkluze, nejtypičtější jsou při infekci cytomegalovirové (1). Mnohé virové inkluze lze pozorovat pouze při ultrastrukturálním vyšetření rastrovacím elektronovým mikroskopem. Add. 4) Edémovou tekutinu, fibrin a obraz podobný hyalinním membránám lze pozorovat v případech velmi závažných stavů odpovídajícím ARDS nebo v případech komplikací sekundární bakteriální nákazou (6,7).

Tabulka 10.2 Etiopatologické jednotky podmiňující vznik primárního a sekundárního ARDS
--

Infekční procesy	Sepse	Idiopatické	Hamman-Rich syndrom
	Difuzní zánětlivé postižení plic – viry, mykoplasmata, pneumocystis aj.		
Traumata	Skoroutnutí	Systémová autoimunitní onemocnění	Lupus erytematodes
	Tuková embolie		Sklerodermie
	Popáleniny		Poly/Dermatomyozitida
	Poranění hlavy		Revmatoidní artritida
Otravy	Barbituráty	Plicní hemoragický syndrom a vaskulitidy	Goodpasture syndrom
			Wegenerova granulomatóza
	Saliciláty		Polyarthritis nodosa
	Předávkování heroinem		Vaskulitidy asociované s kolagenním vaskulárním onemocněním
Inhalace toxických látek	Kouř	Jiná etiologie	Akutní masivní aspirace
	Kyslík a plyny		Akutní pankreatitida
	Iritační páry		Kardiopulmonální by-pass
Hematologická problematika	DIC		Vysokohorská nemoc
	Mnohočetné transfuze		Infuze kontrastní látky
Radiace			Molární těhotenství
			Uremie
Šok	Traumatický		Alergická reakce
	Hemoragický		Lýza leukemických buněk
	Neurogení		
	Kardiogenní		

***Pneumocystis jiroveci* (carinii) pneumonie**

Jde o pneumonii způsobenou takřka všudypřítomným plísňovým oportunním patogenem, která se projevuje jako oportunní infekce u novorozenců a pacientů s potlačenou imunitní reakcí. Jde nejčastěji o pacienty s HIV/AIDS, nebo pacienty s potlačenou imunitou po transplantaci orgánů či v důsledku agamaglobulinemie, tumoru nebo podvýživy. Makroskopický obraz odpovídá konsolidované, našedlé plicní tkáni. Mikroskopicky lze postřehnout ztluštělá interalveolární septa s nahromaděním monocelulárního zánětlivého infiltrátu, který dokresluje obraz intersticiální pneumonie. V alveolech je přítomna oxyfilní tekutina s oválnými či elipsoidními cystami obklopenými černými tečkami trofozoitů *Pneumocystis jiroveci*. V alveolech není zánětlivý výpotek (8).

Bakteriální infekce – *Legionella pneumonie*

Běžné bakteriální pneumonie se jen vzácně mohou projevovat jako ARDS včetně morfologického obrazu DAD s výjimkou pneumonie způsobené *Legionella pneumonie*. *Legionella* je náročný, ve vlhkém prostředí žijící gramnegativní mikroorganismus, který způsobuje akutní infekce dýchacích cest u starších a imunodeficitních osob s obrazem pyogenní nekrotizující bronchopneumonie. Makroskopický obraz odpovídá konsolidované laloku či celé plíci, často provázených zánětlivým výpotkem. Mikroskopické změny zahrnují intraalveolární výpotek, v iniciální fázi tvořený neutrofilními granulocyty, v pozdějších fázích přicházejí do popředí makrofágy, ve kterých lze prokazovat stříbřením nebo imunofluorescenčními technikami tyčinkovité mikroorganismy. V alveolárních septech jsou v drobných kapilárách tromby a patrná je hyperplazie výstelky alveolů (1).

10.5.1.2 INTERSTICIÁLNÍ PLICNÍ PROCESY

Intersticiální plicní procesy (IPP) představují heterogenní skupinu více než 200 převážně chronických nenádorových chorob, které jsou charakterizovány různým stupněm zánětu alveolů a intersticia, granulací, vaskulitid a remodelací, ústících do obrazu fibrózy plicní tkáně. Existují různé klasifikace IPP; asi nejrozšířenější je klasifikace podle etiologie, tzn. IPP známé a neznámé etiologie.

Klasifikace idiopatické intersticiální pneumonie (IIP) prodělala četné změny. Nyní se v závislosti na morfologickém obraze rozlišuje celkem 7 podtypů IIP (UIP, NSIP, BOOP, LIP, AIP, DIP a RB-ID).

Pojmem idiopatická plicní fibróza je v současné době označováno pouze onemocnění s patologicko-anatomickým průkazem běžné intersticiální pneumonie (UIP) (**Foto 5A,B**). U akutní intersticiální pneumonie nacházíme difúzní alveolární poškození, u kryptogenní organizující se pneumonie (synonymum bronchiolitis obliterans s organizující se pneumonií – BOOP) organizující se pneumonii. Patologicko-anatomický obraz dává název pro skupinu zbývajících IIP – deskvamativní, nespecifická a lymfocytární intersticiální pneumonie či intersticiální plicní nemoc navázanou na respirační bronchioly (9,10,11).

Akutní intersticiální pneumonie (Hamman-Rich syndrom)

Na rozdíl od ostatních IIP jde o onemocnění s akutním začátkem a rychlou ztrátou plicních funkcí. Akutní intersticiální pneumonie (AIP – **Foto 6A,B**) vzniká většinou u dospělých středního věku, z plného zdraví, bez výrazné predilekce pohlaví. I když mechanismus vzniku intersticiální pneumonie stále uniká, nedávné studie naznačují možné patogenetické mechanismy. Konkrétně poukazují jak na „natural killer cells“ a chemokiny, tak na interleukin-18, kteří hrají důležitou roli ve vývoji nejen akutního poškození buněk, ale i na vzniku fibrózy (12). Biopsie v akutních stádiích se dělá pouze výjimečně. Je prezentováno rozšíření alveolárních sept edémem a monocelulárním zánětlivým infiltrátem. Výstelka alveolů může být hyperplastická, fokálně však vykazuje i známky oploštění. Typická je tvorba hyalinních blanek. Alveoly dále obsahují tekutinu s přítomností makrofágů, lymfocytů a neutrofilních granulocytů. Makrofágy mohou obsahovat lamelová tělíska odvozená ze surfaktantu z odumřelých alveolárních epitelů. V pokročilém stadiu dochází k organizaci výpotku a fibrotizaci plicních alveolů a intersticia s různým stupněm zánětlivého infiltrátu. Vznikají cystické formace s ložisky vzhledu pláštíku medu, které se střídají s ložisky fibrózy s tlustostěnnými cévami se zúžením jejich lumen. Diferenciální diagnóza je mimo jiné založena i na bioptickém vyšetření, které by mělo vyloučit další choroby, které se morfologicky blíží k AIP. Jmenujme aspoň některé: infekce, kolagenní onemocnění cév, akutní exacerbace idiopatické plicní fibrózy (IPF), účinek léků a jiné příčiny (14,15).

Akutní eozinofilní pneumonie

Akutní eozinofilní pneumonie byla poprvé popsána v roce 1989 a je charakterizována akutním respiračním selháním. Typická je pro ni eozinofilie v bronchoalveolární laváži (BAL). Akutní eozinofilní pneumonie je snadno zaměnitelná s akutní intersticiální pneumonií. Histologicky je popsán edém alveolárních sept, přítomnost makrofágů a eozinofilů v alveolech i septech a místy i reaktivní atypie pneumocytů II. typu. Tvorba hyalinních membrán a organizace fibrinu v alveolech bývá také popisována (4,17).

V případě této jednotky je důležité rozlišovat mezi akutní eozinofilní pneumonií a DAD s přítomností eozinofilů z jiných příčin, protože parazitární a plísňové infekce se také mohou projevit tkáňovou eozinofilií, stejně jako projevy lékové toxicity (17,18).

Pneumonie při systémovém autoimunitním onemocnění

Všechna systémová onemocnění pojiva se mohou projevit plicním onemocněním a to akutním, subakutním nebo chronickým. Mnohá onemocnění typu kolagenóz mohou vyústit do obrazu chronické intersticiální fibrózy. V některých případech je

onemocnění plic i prvním projevem systémového onemocnění, u fulminantních forem pod obrazem DAD. V této kapitole uvádíme některé nejfrekventovanější.

Systémový lupus erytematoses (SLE): Až v 50 % případů je prvním projevem SLE akutní lupusová pneumonie (ALP). Jde o fulminantní formu intersticiálního postižení plic s vysokou mortalitou, jehož nejběžnějším histomorfologickým rysem je DAD (1).

Dermatomyozitida a polymyozitida: Tato onemocnění často doprovázejí intersticiální pneumonie anebo intersticiální fibróza plic. Jsou popisovány tři základní klinické projevy tohoto onemocnění:

akutní fulminantní dýchací obtíže srovnatelné se syndromem Hamman-Rich

pomalá progresivní dušnost

asymptomatická forma s abnormitami v zobrazovacích metodách

Tyto formy mají své histopatologické protějšky v DAD, v subakutní organizující se pneumonii s intersticiálním mononukleárním infiltrátem (obraz NSIP – nespecifická, intersticiální pneumonie) a obvyklé intersticiální pneumonie (UIP) vyúsťující do fibrózy s mikroskopickou voštinovitou přestavbou.

Sklerodermie: Sklerodermie je jednou z řady systémových autoimunitních nemocí, které poškozují řadu orgánů a tkání těla. Nemoc se vyskytuje mnohem častěji u žen než u mužů. Přesná příčina nemoci není známa, v organizmu se začnou vyskytovat protilátky, které začnou napadat naše vlastní tkáň (autoprotilátky). Tyto protilátky jsou většinou zaměřené proti stěnám drobných tepének, které jsou poškozovány, odumírají a jsou nahrazovány vazivem. To pak vede k narušení funkce příslušných tkání, až v 80 % jej provází DAD a intersticiální plicní fibróza (1,10).

Revmatoidní artritida (foto 7): Při opakovaných atakách zánětů kloubů bývají současně postiženy převážně dolní laloky plic. Typickým obrazem je chronická intersticiální pneumonie s přítomností variabilního množství lymfoplasmocytární celulizace až tvorby lymfatických agregátů, dále ložiska fibrotizace charakteru UIP nebo NSIP. Přítomnost nekrobiotických revmatoidních uzlíků ev. i DAD může být také zaznamenána. U horníků forma Caplanova syndromu odpovídající revmatoidní pneumonii (1,10).

Plicní hemoragický syndrom a vaskulitidy

Tato skupina je zastoupena dvěma hlavními představiteli jednak Goodpasteurovým syndromem a dále Wegenerovou granulomatózou. Neméně známé jsou polyarthritis nodosa, angitidy a vaskulitidy (1,10).

Goodpasteurovův syndrom

Morfologické projevy onemocnění jsou kombinací nekrotizující hemoragické intersticiální pneumonie a rychle se projevující progresivní glomerulonefritidou. Plice jsou těžké, hnědo-červené barvy. V mikroskopickém obraze v akutních stádiích pozorujeme fokální hemoragie a ložiskové nekrózy stěn alveolů, v pozdějších stádiích dominuje intersticiální fibróza s příznačnými depozity železitého pigmentu v alveolárních makrofázích (1,2).

Wegenerova granulomatóza

Probíhá jako nekrotizující granulomatózní zánět nejasné etiologie se 4 základními složkami: granulomy v horním úseku respiračního traktu, granulomy v plicích, obrazem systémové vaskulitidy a fokální nekrotizující glomerulonefritidou (foto 8 A,B). Hlavními histopatologickými projevy Wegenerovy granulomatózy jsou různé obrazy vaskulitidy, nekróza parenchymu ve smyslu abscesů či větších tzv. geografických ložisek a granulomatózní zánět se smíšeným zánětlivým infiltrátem. K nim se řadí další přidružené histopatologické obrazy jako např. intersticiální fibróza, ložiska organizující se pneumonie, alveolární krvácení, agregace lymfocytů, makrofágů aj. (1,2,10).

10.5.1.3 LÉKOVÁ A LÉČEBNÁ TOXICITA

Farmaka

Většina pacientů s výše uvedenými chorobami je léčena. A právě farmakoterapie může potencovat obraz postižení plic, jelikož je známo, že hlavním projevem plicní lékové toxicity je DAD. V současné době jsou známy 4 mechanismy lékového poškození plic: poškození zprostředkované oxidanty (nejčastěji po nitrofurantoinu a po podání celé řady chemoterapeutik), přímé cytotoxické poškození (nejlépe prostudováno po podání cytostatika bleomycinu), poškození způsobené produkcí fosfolipidů v alveolárních makrofázích a buňkách II. typu (typické pro postižení plic po podání amiodaronu) a poškození vyvolané imunologicky (14,17,18).

Problematika širokého spektra lékové toxicity však přesahuje rámec náplně této kapitoly.

Radiační terapie

Další typ terapie, související s vyvoláním ARDS, je např. radiační terapie. Při té dochází ke vzniku volných kyslíkových radikálů, k poškození buněčných membrán, k poškození endotelií, alveolárních epiteliálních buněk, objevují se „bizarní buňky“ a dochází k zánětlivé infiltraci, která přechází ve fibrózu (foto 9) (17).

Kyslík a těkavé plyny

Toxicitu kyslíku můžeme velmi dobře demonstrovat u novorozenců, kde jeho příjem vede ke tvorbě hyalinních blanek a ke vzniku bronchopulmonální dysplazie. Obraz je takřka k nerozeznání od DAD dospělých v důsledku vdechování vysokých koncentrací

kyslíku při léčbě šoku, traumat či sepse. Obdobný efekt vzniku ARDS mohou vyvolat další plyny jako je chlór, oxid uhličitý, rtuťové páry a další těkavé látky (2).

Toxické látky

Herbicidey, petrolej, řepkový olej a řada dalších mohou po požití vyvolat obraz rozvíjejícího se ARDS, jehož morfologickým podkladem je DAD.

Závěrem lze tedy konstatovat, že ARDS/DAD odpovídá patologickému jevu s nescifickým nálezem, kde v kontextu dalších klinických a laboratorních vyšetření lze vyloučit či potvrdit některé bližší nosologické jednotky, které toto poškození vyvolávají.

10.6 MODS PŘI ARDS – NEPOMĚR KLINICKÉHO A HISTOPATOLOGICKÉHO OBRAZU

Postižení respiračního systému ve formě ARDS (acute respiratory distress syndrome) je specifickou formou plicního postižení, které se manifestuje difúzním alveolárním poškozením, vedoucím ke snížení funkčnosti plic v oblasti výměny plynů a bariérové funkce. Při ARDS dochází ke snížení objemu funkčního parenchymu až do stavu, který je obvyklý u dětí. ARDS vyžaduje mechanickou podporu ventilace, jejímž primárním cílem je dosažení dostatečné oxygenace.

U některých těžkých stavů např. v rámci sepse se ARDS sdružuje s multiorgánovým selháváním. Jedná se o případy, kdy dojde k selhání dvou a více orgánových systémů (multiple organ distress syndrome – MODS). Není jednoduché posoudit, jak velkou roli hraje v patofyziologii MODS snížená dostupnost kyslíku ve tkáních u pacientů s ARDS. Jednotlivé buňky mohou do jisté míry a určitý čas překonat sníženou dostupnost kyslíku. Naopak při těžké nebo prolongované hypoxii dochází k aktivaci mechanismů, které mají za cíl udržet buněčnou integritu. První reakcí je inhibice proteosyntézy a dalších významných procesů náročných na spotřebu ATP. Důležitou roli sehrává také útlum mitochondriálních funkcí. Obecným jevem je snížení spotřeby ATP. Při současné úrovni znalostí není zatím možné rozhodnout, zda je multiorgánové selhávání nežádoucí reakcí systémového procesu, nebo ochrannou odpovědí organismu s cílem snížení bazálního metabolismu srovnatelným s pojmem hibernace. Tato však nemá morfologický obraz. Za původ orgánové dysfunkce je považována dysfunkce mitochondriální. Vyvolávající příčinou MODS bývá seps, šokové stavy různé etiologie, popáleniny, těžká traumata a další. Klinické a laboratorní známky multiorgánového selhání se objevují i tam, kde primární noxa k přímému poškození jednotlivých orgánů nevedla. Vznik MODS byl obvykle vysvětlován vyplavením zánětlivých mediátorů s následnou hypotenzí a celkovou tkáňovou hypoxií. Poškození buněk orgánů bylo přičítáno právě tkáňové hypoxii. Při selhání orgánů na podkladě ischemie by bylo tedy logické očekávat v postižených orgánech přítomnost buněčné apoptózy, respektive nekrózy buněk tak, jak ji vidáme např. u kardiomyocytů při ischemii myokardu. Mikroskopickým vyšetřením orgánů pacientů, kteří zemřeli pod obrazem multiorgánového selhání, však bylo zjištěno, že tyto tkáně mají téměř normální mikroskopický obraz. Znamky apoptózy nebo nekrózy v orgánech přítomny nejsou. U přeživších pacientů dochází časem k úplné obnově funkce i orgánů. Apoptóza je jeden z plánovaných, geneticky kontrolovaných typů buněčné smrti. Zahrnuje sled biochemických procesů vedoucích k degradaci cytoskeletu, chromatinové kondenzaci a nukleární fragmentaci. Následně dochází k odstranění zbylých částí buňky bez reaktivních změn v okolí, čímž se apoptóza v základech liší od nekrózy. Mezi nekrozou a apoptózou však není ostrá hranice a často se tyto jevy kombinují. Při apoptóze endotelií se tvoří místa, která nejsou chráněna endotelem a krev přímo komunikuje s extracelulární matrix a subendoteliálními buňkami. Výsledkem je aktivace koagulace a agregace trombocytů. Pro osvětlení role endotelu je nutné vědět, že tvoří výstelku cév od srdce až ke kapilárám a tvoří dynamické komunikační a transportní rozhraní mezi krví a jednotlivými buňkami v tkáních. Klíčová je zejména jeho role v regulaci hemostázy (19).

10.7 SHRNUÍ

DAD je morfologickým obrazem ARDS s třemi základními histologickými projevy:

akutní fáze – alveolární a intersticiální edém, tvorba hyalinních blanek

subakutní fáze – fibroblastické šíření – postupná plicní fibróza a regenerace alveolární výstelky

chronická fáze – fibrotická transformace a remodelace plicního parenchymu

pod obrazem DAD se skrývá mnoho příčin, nutno rozlišit primární a sekundární ARDS

přesná diagnostika a odlišení od ostatních nosologických jednotek jsou zásadní, k tomu slouží:

bronchoalveolární laváž event. modifikovaná on site cytologií s klasickým barvením MGG

bioptické vyšetření s následnými speciálními metodami a imunohistochemií k stanovení přesné diagnózy

ARDS/DAD odpovídá patologickému obrazu s nescifickým nálezem, kde v kontextu dalších klinických a laboratorních vyšetření lze vyloučit či potvrdit některé bližší nosologické jednotky, které toto poškození vyvolávají

příčiny DAD:

idiopatická

infekční

léková
kolagenní vaskulární choroby
plicní hemorhagický syndrom a vaskulitidy
otravy požitím toxických a jedovatých látek
inhalace toxických látek
šok
sepsy
radiace
jiná etiologie (20)

Literatura

- Mohan H. Patologie. Textbook of pathology. Sixth Edition 2010. Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd. Slovenské vydání 2011:966s.
- Leslie KO, Wick MR. Practical pulmonary pathology. Second edition 2011. Saunders an sprint of Elsevier Inc:828 s.
- Sarmiento X, Guardiola JJ, Almirall J, et al. Discrepancy between clinical criteria for diagnosing acute respiratory distress syndrome secondary to community acquired pneumonia with autopsy findings of diffuse alveolar damage. *Respir Med.* 2011 Aug;105(8):1170-5.
- Ravaglia C, Gurioli C, Casoni G, et al. Diagnostic role of rapid on-site cytologic examination (ROSE) of broncho-alveolar lavage in ALI/ARDS. *Pathologica.* 2012 Apr;104(2):65-9.
- Povýšil C, Šteiner I. Speciální patologie. Galén. 2007; p. 430.
- Nakajima N, Sato Y, Katano H, et al. Histopathological and immunohistochemical findings of 20 autopsy cases with 2009 H1N1 virus infection. *Mod Pathol.* 2012 Jan;25(1):1-13.
- Skálová H, Povýšil C, Hofmanová J, et al. Histopathological autoptic findings in 8 patients with pandemic influenza A (H1N1) pneumonia. *Cesk Patol.* 2012 Summer;48(3):161-4.
- Su YS, Lu JJ, Perng CL, CHang FY. Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients without and with human immunodeficiency virus infection. *JMicrobiol ImmunolInfect.* Dec 2008, 41(6):478-82.
- Vašáková M, Matěj R, Polák J. Intersticiální plicní procesy. Maxdorf 2011, 410 stran.
- Beasley MB. The pathologist's approach to acute lung injury. *Arch Pathol Lab Med.* 2010 May;134(5):719-27.
- Povýšil C. Histopatologická klasifikace idiopatických intersticiálních pneumonií. *Cesk Patol.* 2010 Jan;46(1):3-7.
- Bruminhent J, Yassir S, and Pippim J. Acute Interstitial Pneumonia (Hamman-Rich Syndrome) as a Cause of Idiopathic Acute Respiratory Distress Syndrome, Hindawi Publishing Corporation Case Reports in Medicine, Volume 2011. 1-4.
- Avnon LS, Pikovsky O, Sion-Vardy N, Almog Y. Acute interstitial pneumonia Hamman-Rich syndrome: clinical characteristics and diagnostic and therapeutic considerations. *Anesthesia and Analgesia.* 2009; 108(1): 232-7.
- Watkins J, Slade JH, Phan A, et al. Fatal diffuse alveolar damage associated with oxaliplatin administration. *Clin Colorectal Cancer.* 2011 Sep;10(3):198-202.
- Beasley MB, Franks TJ, Galvin JR, Gochuico B, Travis WD. Acute Fibrinous and Organizing Pneumonia. *Arch Pathol Lab Med.* 2002 Sept ;126:1064-70.
- Plasek J, Dvorackova J, Jahoda J, et al. Acute interstitial pneumonia (Hamman-Rich syndrome) in idiopathic pulmonary fibrosis and bronchoalveolar carcinoma: a case report. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2011 Dec;155(4):403-7.
- Lenka Babičková, Petr Brhel, Anna Hrazdírová, Jana Jančíková, Olga Kubová, Pavel Matuška, Zdeněk Merta, Olga Pilařová, František Salajka, Jana Skříčková, Pneumologie – skripta. http://spolek1.med.muni.cz/files/skripta_pneumologie.pdf
- Larsen BT, Vaszar LT, Colby TV, et al. Lymphoid hyperplasia and eosinophilic pneumonia as histologic manifestations of amiodarone-induced lung toxicity. *Am J Surg Pathol.* 2012 Apr;36(4):509-16.
- Chvojka J, Karvunidis T, Kroužecký A, et al. Syndrom multiorganové dysfunkce – od molekul k lůžku. *Anest intenziv Med.* 2010;21:158-64.
- Katzenstein AL, Bloor CM, Leibow AA. Diffuse alveolar damage – The role of oxygen, shock, and related factors. *Am J Pathol* 1976; 85:209-28.

11 VILI A ARDS

Jan Máca

11.1 OBECNÝ ÚVOD

Za fyziologické situace, když pacient ventiluje spontánně bez arteficiální podpory, je inspirační fáze dechového cyklu zahájena aktivním úsilím dýchacích svalů (zejména bránice a mezižeberního svalstva). Pohybem hrudní stěny dochází k zvětšení intrathorakálního objemu a vzniklý/zvýrazněný podtlak v pleurální dutině a dýchacích cestách vede k proudění vzduchu do dýchacích cest a alveolů. Zjednodušeně řečeno, jde o nasávání vzduchu do alveolů negativním podtlakem.

Mechanická (umělá) plicní ventilace (UPV) je nejčastěji užívaná forma orgánové podpory/náhrady na jednotkách intenzivní péče. Indikace k zahájení UPV jsou mnohočetné a svou povahou i značně heterogenní. Zahrnují nejen různé formy plicního poškození (respirační selhání včetně nejtěžší formy – ARDS), ale i mimoplicní onemocnění (akutní neurologická onemocnění – myasthenia gravis, polytraumata apod.). V současnosti je v podstatě jejím jediným užívaným principem tzv. ventilace pozitivním přetlakem (PPV), kdy je plyn pomocí ventilačního přístroje vhnán pod tlakem do dýchacích cest. V dýchacích cestách je tedy cyklicky tvořen přetlak (ne přirozený podtlak) a jedná se o zcela nefyziologickou situaci, která představuje zátěž pro respirační systém s nutností jeho adaptace, s rizikem vzniku celé řady patologických situací. K nejvýznamnějším rizikům PPV patří zejména poškození plicní tkáně (VILI) a systémové komplikace při dekompartmentizaci zánětové plicní odpovědi s rozvojem orgánové dysfunkce (MODS). K dalším negativním dopadům mechanické ventilace patří její vliv na kardiovaskulární aparát,

intraabdominální a intrakraniální tlak a renální funkce. S užitím UPV je navíc spojena nutnost zajištění dýchacích cest, což představuje další možné lokální komplikace:

přímé (např. slizniční dekubity v oblasti orotracheální/nazotracheální rourky, krvácení, tracheomalacie a tracheostenózy jako následek zajištění tracheostomické kanyly apod.)

nepřímé pro plicní parenchym (ventilator-associated pneumonia – VAP) a ventilátorem indukovaná dysfunkce dýchacích svalů, zejména bránice (ventilator-induced diaphragm dysfunction)

Při užití PPV může tedy nastat paradoxní situace, kdy v mnoha případech nesporně život zachraňující terapeutická modalita se zároveň stává i příčinou (pachatelem) život ohrožujících komplikací.

Z historického pohledu se přístup k principům náhrady plicních funkcí několikrát změnil. Velice důležitým obdobím byly padesátá léta 20. století, v době epidemie poliomyelitidy, kdy byl hojně užíván princip negativního podtlaku v podobě tzv. železné plíce (iron lung) [Lassen, 1954]. V tehdejší době byl prokázán signifikantní vliv na redukci mortality právě užitím mechanické náhrady plicních funkcí. Zároveň s tím se zrodily i základy moderní organizace intenzivní péče (vyčlenění jednotek intenzivní péče – JIP). V průběhu dalších desetiletí pak došlo k přesunu pozornosti k ventilaci pozitivním přetlakem (PPV). Hlavními důvody byla její technická jednoduchost, snazší ošetrovatelská péče, redukce finančních nákladů apod. V 80. a zejména 90. letech minulého století byla v řadě prací popsána patologická jednotka vztahující se k poškození plicního parenchymu při PPV. V posledním desetiletí 20., ale zejména od počátku 21. století se standardem při UPV stává dosažení co nejnižší míry plicní traumatizace, tzv. princip protektivní ventilace (low tidal volume, low $P_{plateau}$, best PEEP) [ARMA]. Existuje však řada důkazů, že i zajištění a dodržování zásad protektivní a pravděpodobně dokonce i ultraprotektivní ventilace může vést k regionální traumatizaci a následným klinickým konsekvencím. V riziku jsou zejména pacienti s některými typy plicního poškození s významně nehomogenním rozložením mechanických vlastností v rámci plicní tkáně (ARDS).

11.2 TERMINOLOGIE VILI/VALI

Patologické procesy vyvolané PPV se označují jako tzv. ventilátorem indukované plicní poškození (VILI), které je užíváno zejména pro experimentální podmínky. V odborné literatuře lze nalézt i termín „s ventilátorem asociované plicní poškození“ (VALI), který je vyhrazen pro klinické situace vznikající v souvislosti s UPV, stav ale nemusí být způsoben jen přímým působením ventilační terapie.

Mírně stranou stojí stavy, které nejsou přímo způsobeny mechanickou ventilací, ale nepřímo s ní souvisí. Patří mezi ně například tzv. s ventilátorem asociovaná pneumonie (VAP) a ventilátorem indukovaná dysfunkce bránice (VIDD), ovlivnění kardiovaskulárního aparátu a změny v jiných orgánových systémech (např. zvýšení intraabdominálního tlaku, intrakraniálního tlaku, snížení glomerulární filtrace apod.).

Pro větší jednotnost a přehlednost bude pro plicní poškození způsobené pozitivním přetlakem v rámci UPV v dalším textu užíván jen termín VILI.

11.3 STRUČNÁ ANATOMIE SKELETU BRONCHIÁLNÍHO STROMU VE VZTAHU K VILI (GATTINONI 2010)

Plicní pojivový skelet se skládá ze dvou základních vláknitých proteinových systémů:

centrifugální systém vedoucí v peribronchiálních prostorech od hilů do periferie

centripetální systém, který je ukotven v oblasti viscerální pleury a proplétá se s prvním systémem na úrovni plicních alveolů

Systém fibril je ale značně komplexnější a vlákna probíhají v intersticiálním prostoru alveolokapilární membrány (AKM) nejen lineárně, ale jsou také propletené, jsou různé délky, šířky, orientace a zakřivení. Skelet se skládá převážně z elastinové a kolagenové sítě, které nesou největší část mechanického stresu/napětí při UPV. Elastinová vlákna tvoří 10 % hmoty plicní tkáně, jsou snadno deformabilní (až o 100 % své délky) a jsou zodpovědná zejména za elasticitu (stažlivost) plicní tkáně. Kolagenová vlákna (2 % plicní tkáně) díky své minimální roztahitelnosti fungují spíše jako pevná výztuž (riziko ruptury je už při 10 % prodloužení jejich délky). Zjednodušeně si lze vzájemný vztah pojivových vláken představit jako pružinu (elastin) a paralelně s ní strunu (kolagen) (**obr. 1**). Při inspiriu dochází k postupnému napínání kolagenových a elastinových vláken. Expanze je omezena při maximálním napětí rigidnějších kolagenových vláken. Plicní objem při dosažení maximálního napětí kolagenových vláken odpovídá totální plicní kapacitě (total lung capacity – TLC). Pokud je poté nadále zvyšována mechanická zátěž, dochází k ruptuře vláken (hrubé barotrauma). V klinické realitě dochází často k situaci, kdy přestože není překonána zmíněná kritická hranice, je opakovaná zátěž plicního skeletu dostatečná k tomu, že buňky zakotvené v této kolagen/elastické síti jsou opakovaně nadměrně napínány a stlačovány. Aktivací jejich mechanoreceptorů tím dochází k tzv. mechanotransdukcii a vzniku lokálního zánětu (biotrauma). Zároveň vzniká i přímé mechanické narušení integrity vrstvy epiteliálních a endoteliálních buněk nejen cestou narušení jejich vzájemného kontaktu, ale také i aktivací buněčné smrti. Dále pak dochází k dysfunkci endogenního surfaktantu.

Přestože je při ARDS distribuce plicního zánětu difuzní, díky oblastem s jinou mechanikou plicního parenchymu je distribuce mechanické zátěže skeletu nehomogenní. To platí zároveň i o distribuci VILI. Deformace kolagen/elastické sítě fibril je výraznější zejména na rozhraní mezi konsolidovanou a vzdušnou tkání (střížné síly – viz níže, atelektrema).

Plicní epitel a endotel a rozhraní tekutina/vzduch

Cytoskelet buněk alveolárního epitelu a vaskulárního endotelu je propojen s matrix intersticiálního prostoru cestou integrinového systému. Je pravděpodobné, že deformace fibrózní intersticiální matrix při PPV vede prostřednictvím membránových integrinových proteinů a iontových kanálů ke stimulaci produkce různých mediátorů buňkami epitelu i endotelu, vycestování leukocytů do intersticia, remodelaci extracelulární intersticiální matrix a potenciaci zánětu.

Alveolární vzduch je při normální teplotě (37 °C) nasycen vodou a epitelální buňky jsou rovnoměrně pokryty tenkou vrstvou vody. Molekuly H₂O na povrchu epitelu interagují navzájem kohezními silami, které sečteny dohromady vytvářejí tzv. povrchové napětí alveolu. V rámci inspiria dochází ke zvětšení průměru alveolu a vzhledem k neustálé snaze molekul vody udržet vzájemný kontakt i ke zvýšení povrchového napětí. Za fyziologických podmínek pomáhá toto napětí snižovat endogenní surfaktant (lipidově/proteinová substance produkovaná pneumocyty II. řádu). Pokud dochází k dysfunkci tvorby nebo kvality surfaktantu, je nutno vynaložit výraznější inspirační úsilí k překonání povrchového napětí, aby došlo k rozepnutí alveolu. Zároveň je výraznější pohotovost k expiračnímu kolapsu alveolu.

11.4 PATOGENETICKÝ PODKLAD VILI (LOKÁLNÍ POŠKOZENÍ POZITIVNÍM PŘETLAKEM)

Mechanické vlastnosti plicního parenchymu a vliv UPV

Při ARDS je plicní parenchym relativně homogenně postižen zánětem. Přesto se při užití UPV jeví z hlediska mechanických vlastností (zejména lokální poddajnost a rezistence) značně heterogenně.

Inspiračně-expirační tlakově-objemová křivka

V naprosté většině případů jsou kriticky nemocní pacienti v rámci intenzivní péče ošetřováni dlouhodobě v jedné poloze. Nejčastěji se jedná o supinaci (poloha na zádech), ve které dochází z mechanického a radiologického hlediska postupně k rozvrstvení plicního parenchymu orientačně na 3 zóny: 1. nondependentní, 2. přechodnou, 3. dependentní (**obr. 2**). Ve směru gravitace horní nondependentní zóna bývá obvykle dobře ventilována (provzdušněna), alveoly jsou otevřeny po celou dobu dechového cyklu a jsou vystaveny riziku hyperinflace (přepětí, stress/strain), zatímco dolní dependentní zóna je konsolidována a má výrazně omezenou nebo žádnou vzdušnost, a nepodílí se tedy téměř vůbec na výměně plynů. Prostřední (přechodová) zóna je vystavena riziku opakovaného otevírání a zavírání alveolů v rámci dechového cyklu. Užití pozitivního přetlaku (včetně pozitivního přetlaku na konci expira – PEEP) často vede k žádoucím změnám v této oblasti, tzv. recruitmentu, což je spojeno se zvýšením funkční reziduální kapacity (lépe end-expirační plicní objem – EELV) a zvětšením plochy pro výměnu plynů. Tím se zlepšují mechanické a oxygenační vlastnosti plic. K tomuto efektu dochází především v přechodové zóně, zatímco v nondependentní a dependentní zóně k výraznějším změnám nedochází, naopak v extrémním případě může PEEP vést i k poškození tkáně (přepětí – overdistenze nondependentních plicních aveolů).

Cyklické změny vznikající na úrovni plicní tkáně orientačně vystihuje inspiračně/expirační smyčka vyjadřující závislost objemu plic na tlaku v DC v průběhu dechového cyklu (**graf 1**). Tato křivka má v inspiriu zhruba hysterezní tvar, kdy zpočátku v první fázi při navyšování tlaku na vstupu do DC dochází k pouze malému přírůstku objemu (část tlaku je spotřebována na napětí bronchiální stěny a rozepnutí kolabovaných alveolů). Tato fáze je zakončena tzv. dolním inflekčním bodem (lower inflection point – LIP), od kterého následuje 2. fáze se zhruba lineárním vztahem mezi tlakem a objemem (změna inflačního tlaku vede k ekvivalentním změnám dechového objemu). 2. fáze končí ke konci inspiria, tzv. horním inflekčním bodem (upper inflection point – UIP) a přechází do 3. fáze, kdy se opět přírůstky objemu vzhledem ke změnám snižují (redukce plicní poddajnosti při hyperinflaci a alveolární interdependenci). Expirační fáze má jiný tvar, je mírně posunuta doleva, má pozvolnější průběh a obsahuje bod, ve kterém začínají alveoly opět kolabovat. Tento bod se vyskytuje na nižší tlakové hladině než LIP, kdy dochází k otevírání alveolů.

11.5 VILI A ARDS

Při ARDS je objem funkčního plicního parenchymu (vzdušného) významně redukován („baby lung“). V tomto případě při UPV může dojít k situaci, kdy užití normálního fyziologického dechového objemu (V_T) se stává nepřiměřeným a vede v nondependentních oblastech k regionálnímu bronchoalveolárnímu převzdušnění (overdistenzi, hyperinflaci – viz níže volutrauma). Dokonce i užití redukováných objemů obvykle vede k přednostní distribuci V_T do nondependentních oblastí

s jen relativně malým souběžným ovlivněním rekrutabilní přechodové zóny. Na druhou stranu, při užití neadekvátně nízké hladiny PEEP může část plicních sklípků na konci expiria kolabovat a rozvíjí se atelektáza (viz níže atelekt trauma).

Míra regionální plicní distenze je z hlediska geneze VILI důležitější než absolutní hodnota tlaku v DC (P_{aw}), jmenovitě špičkový tlak v DC (PIP) a plateau tlak ($P_{plateau}$) [Slutsky lecture]. Měřené hodnoty P_{aw} ve velkých DC ovšem neodrážejí přesně míru rozeptjetí na úrovni od malých DC až po alveoly. Míru tohoto rozeptjetí a tedy i potenciální plicní traumatizace nejlépe vystihuje tzv. transpulmonální tlak (P_{tp}), který je rozdílem mezi P_{aw} a tlakem v pleurální dutině (P_{pl}), tedy: $P_{tp} = P_{aw} - P_{pl}$ (schéma 1). Hodnota P_{tp} je závislá na kvalitě hrudní stěny a velikosti intraabdominálního tlaku (IAP). Obézní pacienti nebo pacienti s tuhou a málo poddajnou hrudní stěnou nebo vysokým IAP mohou tudíž tolerovat vyšší P_{aw} , aniž by se u nich rozvinula traumatizace parenchymu – VILI. Je to z důvodu toho, že jejich P_{tp} zůstává i při vyšších P_{aw} relativně nízký díky tomu, že část zvýšeného tlaku v DC, určeného k rozeptnutí plic, se „spotřebuje“ na rozeptnutí hrudní stěny a zploštění bránice. Vlastní plicní parenchym u těchto pacientů nemusí tedy být nadměrně distendován. Transpulmonální tlak (P_{tp}) lze také definovat jako tlak potřebný k rozeptnutí jednotky plicní tkáně a skládá se z tlaku potřebného k rozeptnutí alveolární stěny (překonání povrchového napětí alveolu – P_{pn} (povrchové napětí) – viz výše) a tlaku potřebného k rozeptnutí plicního skeletu (P_{ps} (plicní skelet) – viz výše), tzv. $P_{tp} = P_{pn} + P_{ps}$. Vztahy mezi tlaky v respiračním systému tedy matematicky vypadají takto: $P_{aw} = (P_{pn} + P_{ps}) + P_{pl}$. Při nedostatku nebo dysfunkci endogenního surfaktantu dochází paradoxně k situaci, kdy část P_{aw} se „spotřebuje“ na překonání povrchového napětí alveolů, a tím je plicní skelet méně traumatizován.

Podobný vztah jako u P_{tp} platí také u plicní elastance, kde celková elastance respiračního systému (E_{rs}) je rovna součtu elastancí plíce (E_l) a hrudní stěny (E_{cw}), tedy $E_{rs} = E_l + E_{cw}$ (schéma 2).

Nejdůležitějším faktorem, který rozhoduje o traumatizaci plicního parenchymu, je tedy výše uvedený transpulmonální tlak (P_{tp}). Kvalita hrudní stěny (elastance E_{cw}) přímo ovlivňuje P_{pl} . Jakékoliv zvýšení E_{cw} (omezení pohybu hrudníku) vede ke zvýšení pleurálního tlaku (P_{pl}) a k tomu, aby dechový objem zůstal stacionární (udržení adekvátní výměny plynů), je nutno navýšit P_{aw} . Pokud se souběžně zvedne P_{aw} i P_{pl} a hodnota P_{tp} zůstává neměnná a nepřekračuje únosnou mez, nedochází k traumatizaci plicního parenchymu. Pokud ovšem při stejné E_{cw} dojde k navýšení P_{aw} , zvýší se úměrně tomu i P_{tp} a k traumatizaci plíce dochází (obr. 2 – viz – nebo jiný obr.).

Vliv na plicní parenchym vyvolaný P_{tp} se obvykle označuje jako stres (angl. stress), zatímco deformace plicní tkáně vzniklá při určitém dechovém objemu (tidal inflation) je označována jako napětí (strain). Stres a napětí jsou za fyziologické situace lineárně závislé, tzn. $\text{stres} = \text{napětí} \times K$. Parametr K je označován jako tzv. specifická plicní elastance a jde o transpulmonální tlak při V_t odpovídající dvojnásobku funkční reziduální kapacity (resting volume). Její hodnota byla stanovena přibližně na 13 cmH₂O u nemocné i u zdravé plíce. Rozdíl mezi barotraumatem (stress) a volutraumatem (strain) se tím tedy v zásadě stává nepodstatným a oba mechanismy spolu úzce souvisí. Maximální hodnota fyziologického zatížení plíce pak odpovídá tzv. totální plicní kapacitě (TLC). Pokud je expanze plíce rovna 25 % FRC jako při normálním dýchání, je dle některých autorů málo pravděpodobné, že by mohlo dojít k traumatizaci parenchymu [Gattinoni 2010].

11.6 MECHANISMY VILI

Pokud je mechanická ventilace traumatizující, dochází ke vzniku VILI u postižené i u zdravé plíce. Pokud je plíce postižena již primárně (ARDS různé etiologie), je pak více náchylná k traumatizaci při UPV.

Základní popisované mechanismy, které vedou ke vzniku VILI, se orientačně rozdělují na čtyři podskupiny:

- barotrauma
- volutrauma
- atelekt trauma
- biotrauma

Tyto mechanismy spolu všechny úzce souvisí, probíhají v podstatě souběžně a vzájemně se podmiňují. Výsledný negativní dopad na plicní parenchym je jejich komplexním působením.

S těmito mechanismy se pojí přímá mechanická disrupce buněčných vrstev AKM a také dysfunkce endogenního surfaktantu, což významně přispívá k patogenezi VILI.

11.6.1 Barotrauma

Z historického hlediska bylo barotrauma známo zřejmě již v polovině 18. století. V té době bylo k dechové resuscitaci doporučováno spíše užití dýchání z úst do úst místo měchů, u kterých bylo zvýšené riziko zjevného mechanického poškození plicního parenchymu. V současnosti je pojem barotrauma omezen na strukturální poškození plicního parenchymu při použití nepřiměřeně vysokého tlaku v dýchacích cestách. Nejčastějším popisovaným patologickým projevem tzv. hrubého barotraumatu je pneumothorax (PNO); detekovatelný na zadopředním, popřípadě bočním rtg plic nebo při CT plic. Méně časté je pneumomediastinum, které se může rozšířit do podkoží hrudníku, krku, hlavy i břicha, ale i skrota. Z dalších lze zmínit spíše raritní komplikaci typu vzduchové embolie a rupturu zejména malých DC apod.

Za mírnější formy barotraumatů jsou označovány stavy, u nichž se jedná o poškození plicní tkáně, aniž by docházelo k významnému makroskopickému strukturálnímu poškození (ruptuře). Jde o cyklické přetěžování parenchymu nadměrným stresem (neadekvátní P_{tp}).

11.6.2 Volutrauma

V experimentální práci z roku 1988 bylo zjištěno, že nadměrná distenze alveolů vede k rozvoji plicního edému (**Dreyfuss**). V této studii byl na animálním modelu zkoumán vliv UPV na čtyři skupiny subjektů:

1. skupina: vysoké objemy (high tidal volume – V_t) a vysoké špičkové tlaky (high peak inspiratory pressure – PIP)
2. skupina: vysoké objemy (high V_t) a nízké tlaky (low PIP – iron lung)
3. skupina: nízké objemy (low V_t – omezení pohybu hrudního koše pásem) a vysoké tlaky (high PIP)
4. skupina: kontroly (low PIP, PEEP, low V_t)

Ve výsledku měla 3. skupina obdobné výsledky jako kontrolní, což vedlo autory k závěru, že pro zvýšení alveolární permeability je důležitější míra roztažení alveolární stěny než vlastní hodnota špičkových tlaků na vstupu do DC. Třetí skupina z výše uvedené práce odpovídá za normálních okolností stavu, kdy zdravý potápeč při ponoru potřebuje k normální ventilaci pod vodní hladinou přetlak v DC kolem 2 atmosfér. Jeho dechové objemy jsou v normálním rozmezí, ale expanze hrudníku jsou omezeny tlakem okolního prostředí, a tlaky v DC tudíž mohou dosáhnout až 1034 cmH₂O. I přesto, že tlaky v DC jsou takto vysoké, k plicní traumatizaci nedochází, pokud by se ovšem tlak v okolí navrátil do normy, pak by byly plíce výrazně poškozeny.

Ultrastrukturálním nálezem při volutraumu je postižení alveolokapilární membrány, kam patří kromě dominantního postižení alveolárního epitelu (disrupce a porucha funkce pneumocytů I. typu) porucha funkce endogenního surfaktantu, obnažení bazální membrány, ale také smrt a odlučování endoteliálních buněk, intrakapilární puchýřky („blebs“) apod.

11.6.3 Atelektrauma

Koncept atelektraumatů byl popsán na počátku sedmdesátých let minulého století. Všeobecně byl ovšem akceptován až v roce 1992, kdy byl definován tzv. open lung koncept provázený známou citací „open up the lung and keep the lung open“. Podstatou atelektraumatů jsou tzv. střížné síly (shear forces) opakovaně generované v plicním intersticiu a na rozhraní mezi otevřenými a nevzdušnými alveoly (nebo na expiračně kolabované a inspiračně otevírané alveoly). Svou roli hraje i interdependence interalveolárních sept. Střížné síly působící na kolabované plicní sklípky jsou vyšší, protože plocha, na kterou působí, je menší než u expandovaných alveolů (stres = síla / plocha). Například při desetinásobném zvětšení objemu původně kolabované tkáně (V_0) lze nárůst povrchu alveolů vypočítat dle vzorce: $s = (V/V_0)^{2/3}$, tzn. $10^{2/3} = 4,6$. Pokud je síla působící na expandovaný objem 30 cmH₂O, pak na kolabovanou tkáň je síla $30 \times 4,6$, tzn. cca 140 cmH₂O [**gattinoni, 2010**]. V praxi to znamená, že střížné síly na rozhraních obvykle výrazně převyšují výsledný P_{tp} (při hodnotě P_{tp} 30 cmH₂O mohou být lokální střížné síly až 140 cmH₂O [**mead**], a mohou tedy být jednou z hlavních příčin disrupce alveolárního epitelu (včetně poruchy funkce endogenního surfaktantu) a následně poruchy jeho bariérové funkce.

Již zmíněné patologické biofyzikální síly vznikající cyklickým otevíráním a zavíráním alveolárních jednotek v průběhu dechového cyklu byly popsány v práci z roku 1994. Muscedere a kol. v experimentálním krysím modelu ventilovali nízkými objemy při nízkých inspiračních tlacích (zahájení inspiračního cyklu bylo dle objemově/tlakové křivky pod hranicí LIP a inspirium končilo nad LIP). U studijní skupiny byl dramatický pokles plicní poddajnosti a výraznější známky plicního poškození [**Muscedere**].

Obecně lze říci, že end-expirační (atelektrauma) a end-inspirační stres/strain (volutrauma/barotrauma) jsou úzce provázány. Znamená to, že množství tkáně, která zůstává otevřena na konci expiračního cyklu (a s tím související množství tkáně podstupující cyklické zavírání a otevírání), je závislá na dechovém objemu dosaženém v předchozím dechovém cyklu (dosažený recruitment spojený se zvětšením alveolární plochy). Jinými slovy, čím nižší je tzv. klidový plicní objem na konci expiračního cyklu (resting lung volume), tím větší je zatížení (stress/strain) plicní tkáně při dané objemové změně v rámci inspiračního cyklu [**Fan**].

11.6.4 Biotrauma

Termínem biotrauma je označována situace, kdy užitím traumatizující PPV dochází k ovlivnění celulárních a molekulárních procesů a rozvoji zánětové reakce v plicním parenchymu. Podkladem pro tento stav jsou biofyzikální síly vznikající při mechanické ventilaci, které modifikují normální fyziologické plicní funkce až na celulární úrovni. Dochází k mechanotransdukci, jejímž výsledkem je:

- vyšší lokální produkce zánětlivých mediátorů a dalších potenciálně škodlivých látek (ROS, RNS apod.)
- porušení integrity biomembrán (permeabilita)
- zvýšený průnik leukocytů z krevního oběhu do plicní tkáně
- narušení procesu plicní reparace a remodelace
- narušení procesu apoptózy plicních buněčných populací

Mechanotransdukce je konverze mechanického signálu na biologický, jehož podkladem jsou výše popsané formy plicního poškození (barotrauma, atelektrauma, volutrauma).

Značně zjednodušeně lze dokonce říci, že například ve volutraumatizovaném plicním parenchymu dochází k rozvoji lokálního zánětu, tvorbě edému v intersticiu a alveolech, dysfunkci endogenního surfaktantu se zvýšenou pohotovostí alveolů ke kolapsu. To vede k nutnosti užití vyššího přetlaku v DC a tím k uzavření bludného kruhu. Dalším možným příkladem je situace, kdy atelektrema vede svým mechanickým efektem na imunitní buňky deponované v plicní tkáni k rozvoji zánětu. Vzniklý zánět provázený intersticiálním a alveolárním edémem je pak opět součástí patogeneze atelektrematu.

V experimentu bylo prokázáno, že při mechanické stimulaci alveolárních makrofágů docházelo už při 7% změně jejich poloměru k aktivaci NF- κ B a zvýšené produkci prozánětlivých mediátorů. Synergický efekt mechanické stimulace a endotoxinu na zvýšení produkce a sekreci mediátorů bylo možno inhibovat kortikosteroidní terapií (dexamethason). Obdobně na mechanický stres reagují i epiteliální a endoteliální buňky [Pugin, Kula]. Tremblay a kol. na kryším modelu (V_t 40 ml/kg a nulový PEEP – zero PEEP, ZPEEP) prokázali vzestup hladiny některých mediátorů zánětu: TNF α , IL-6, IL-1 β , INF- γ a IL-10 v broncholaveolární tekutině (BAT) už 2 hodiny po zahájení traumatizující plicní ventilace [Tremblay 1997].

Humánní práce sledující vliv UPV na proinflamatorní stav lokálně i systémově jsou zmíněny níže.

Mechanotransdukce pravděpodobně není jediným mechanismem vedoucím ke zvýšení extravaskulární plicní vody (plicnímu edému). Bylo prokázáno, že přímé působení nefyziologického stresu/napětí může také vést k tzv. kapilárnímu stresovému selhání (capillary stress failure – CSF) provázenému zvýšenou permeabilitou, patogeneticky bez vztahu k zánětu indukovanému mechanotransdukci [West]. Míra CSF závisí nejen na absolutní hodnotě stresu, ale také na délce jeho působení.

Lze tedy shrnout, že nadměrný stres/strain a shear stres/atelektrema vede ve svém důsledku v plicním parenchymu ke třem základním patologickým procesům:

k mechanotransdukci, kdy nadměrná cyklická změna tvaru imunocytů zavzatých do plicního pojivového skeletu (natahování – stretch) vede k lokální produkci proinflamatorních mediátorů s tvorbou zánětlivého edému bohatého na proteiny
k přímému mechanickému narušení integrity alveolokapilárních bariér (rozhraní epitel-intersticiu a rozhraní intersticiu-endotel). To je provázeno zvýšenou permeabilitou, rozvojem intersticiálního a alveolárního edému, a následně rizikem úniku různých látek (např. mediátorů, cytokinů, proteinů) směrem do alveolárního prostoru, ale i do systémové cirkulace.
k dysfunkci endogenního surfaktantu spojené se zvýšeným povrchovým napětím alveolu a zvýšené tendencí k jeho kolapsu.

11.7 SYSTÉMOVÉ KONSEKVENCE VILI (BIOTRAUMATU)

Při jednom srdečním stahu protéká plicemi prakticky celý tepový objem pravé komory. Plicní sliznice je při dýchání cyklicky (více než 17 000 dechových cyklů za den) vystavována velkému množství různorodých potenciálně nebezpečných stimulů infekční a neinfekční povahy. Plicní parenchym obsahuje obrovské množství různých buněčných elementů a tkáňových struktur. Je v něm přítomna rozsáhlá hustá kapilární síť, pokrytá endoteliální buněčnou výstelkou. Pokud by se epiteliální buňky respiračního systému naskládaly do jedné vrstvy, měly by zhruba plochu tenisového kurtu. Epitelové a endotelové buňky a různé další buňky plicního intersticia (např. dendritické buňky, makrofágy apod.) jsou výrazně funkčně aktivní (metabolická, hormonální aktivita, imunologické funkce apod.). Při ARDS je plicní parenchym díky vyvolávajícímu inzultu již primárně vystaven zánětové reakci. Při souběžné nešetrné UPV pak dochází k další traumatizaci plicního parenchymu a následně k potenciaci lokálního zánětu a významnému zvýšení produkce zánětlivých mediátorů.

Systémová dekompartimentizace zánětu pak představuje riziko velké cytokinové zátěže pro systémovou cirkulaci. Z ní vyplývají komplikace ve smyslu dysregulovaného systémového zánětlivého stavu (souběžně a nekoordinovaně probíhající proinflamatorní a antiinflamatorní stav). Aktivace antiinflamatorního stavu může vést k funkci deaktivaci některých imunokompetentních buněk (makrofágů). Cytokinová bouře v systémové cirkulaci pak vede k makrocirkulačním (vazoparalýza, hypotenze, porucha perfuze orgánů) a mikrocirkulačním změnám, jako jsou endoteliální dysfunkce se zvýšenou kapilární permeabilitou, porucha vazorelaxace, mikrotrombotizace, mitochondriální dysfunkce apod. Tento stav často přechází do orgánového selhávání (multiple-organ dysfunction syndrome/multiple organ failure – MODS/MOF, někdy v literatuře označovaný jako multiple system organ failure – MSOF) (schéma 3).

Kromě dekompartimentizační teorie se někteří autoři snaží vysvětlit rozvoj MODS na podkladě VILI také přítomností souběžně lokální tkáňové aktivace zánětu, spojené s místní produkcí zánětlivých mediátorů a jiných látek jako např. katecholaminů (sympatická aktivace prozánětlivých procesů). Součástí této představy jsou i změny v neuroimunitní regulaci. Bylo prokázáno, že disrupce antiinflamatorního působení n. vagus (n. X.) vede ke zvýšení plicní produkce IL6, zvýšení neutrofilní infiltrace a zvýšení množství apoptóz, zatímco stimulace n. vagus tyto změny redukovala [dos santoz].

Experimentálně bylo také zjištěno, že při traumatizující ventilaci (po 4 hodinách od zahájení high pressure V_t) došlo k de novo expresi některých adhezních molekul nejen v plicním řečišti, ale i v některých vzdálených orgánech – játrech a ledvinách (hegeman, 2009). Navíc při ventilaci velkými dechovými objemy byla prokázána zvýšená přítomnost epiteliální apoptózy v ledvinách a tenkém střevě a vyšší hladina sérového kreatininu svědčící pro možnost narušení renálních funkcí při UPV (Imai). V roce 2011 byla publikována práce, jejímž závěrem bylo, že i dodržení dechového objemu V_t 6 ml/kg PBW není zárukou prevence vzniku nebo zhoršení akutního renálního selhání (AKI) u pacientů bez ARDS [Cortjens].

Pacienti s ARDS v naprosté většině případů neumírají na respirační selhání, ale na MODS/MOF [esteban, ferring]. Jednou ze studií podporujících systémovou propagaci zánětových mediátorů vlivem traumatizující ventilace u ARDS byla experimentální práce in vivo na krysím modelu po intratracheální aplikaci kyseliny. Po aplikaci vysokého dechového objemu (16 ml/kg) a nulového PEEP (ZPEEP) byl prokázán významný vzestup sérové hladiny TNF α [Chiumello 1999]. Traumatizaci plicního parenchymu může ovšem také dojít nejen k systémové dekompartentizaci lokálně vyprodukovaných cytokinů, ale také bakterií a jejich toxických produktů (např. endotoxinu – LPS apod.) [Verbrugge, Murphy]. Dále bylo zjištěno, že vysoké lokální hladiny cytokinů měly souvislost s akcelerací růstu bakterií [Meduri GU], což by mohlo přispět k vysvětlení častějšího výskytu VAP u pacientů s traumatizujícím typem UPV.

V roce 2000, ještě před publikací ARDSnet study, byla publikována řada klinických prací týkajících se rizik UPV. Mezi významnější patřila studie z roku 1990 [Hickling], která retrospektivně prokázala redukcí mortality (reálná vs predikovaná pomocí APACHE II skóre – 16 vs 39,6 %) při použití nízkých dechových objemů (V_t cca 7 ml/kg, limitace byla tlaková) oproti historickým kontrolám. Obnovení zájmu o nízké dechové objemy vedlo k realizaci tří studií, z nichž ovšem žádná nezahrnula více než 120 pacientů. Ve skupinách byl srovnáván V_t 7 vs 10 ml/kg. Zlepšení klinického výsledku ovšem prokázáno nebylo [brochard, brower 1999, stewart].

Práce kolektivu kolem profesora Ranieriho randomizovala pacienty s ARDS do dvou ramen: tradiční ventilační režim

protektivní skupina (low V_t a high PEEP)

V protektivní skupině byly prokázány signifikantně nižší hladiny zánětových markerů, což korelovalo s nižší frekvencí výskytu MODS a zlepšením klinického výsledku (outcome) pacientů. Vztah vyšších sérových hladin zánětových markerů a MODS byl demonstrován i v další práci [ranieri + giunta], kdy velikosti hladin IL-6, IL-8, IL-10 přímo úměrně korelovaly s počtem selhávajících orgánových systémů a outcome pacientů.

Přelomovou prací byla ARDSnet study publikovaná v roce 2000 (V_t 6 vs 12 ml/kg PBW), která prokázala redukcí mortality o 9 % ve skupině s nízkým V_t . Zajímavé je, že průměrná PBW byla cca o 20 % nižší než reálná BW (V_t bylo tedy cca 10 ml reálné BW). Práce zařadila více pacientů ve srovnání s předchozími studiemi. Tato skutečnost spolu s větším sledovaným rozdílem V_t a důslednou prevencí a terapií acidózy mohla, dle některých komentářů, vést k výslednému statisticky významnému pozitivnímu efektu.

Byla prokázána i asociace mezi traumatizující ventilací (VILI) a zvýšenou propustností sliznice pro střevní bakterie [Guery].

Experimentálně byl prokázán vztah mezi VILI a indukovanou apoptózou strukturálních buněk v ledvinách a střevní sliznici. Pravděpodobným mechanismem je vyplavení Fas a Fas ligand z plic do systémové cirkulace [Ymai JAMA 2003]. Bronchoalveolární tekutina u pacientů s neprotektivní ventilací je schopna vyvolat apoptózu také mechanismem Fas/Fas ligand a této apoptóze lze zabránit blokátory Fas [Albertine KH 2002]. V rámci některých studií bylo zjištěno, že při změně ventilačního režimu dochází v řádu hodin (1 hodina) ke změnám (poklesu) hladin mediátorů [Stuber]. U polytraumatizovaných pacientů korelovala frekvence vzniku ARDS a MODS s výškou hladiny zánětlivých mediátorů [roumen]. Další autoři pak uzavírají, že výsledný outcome ARDS je závislý na míře a délce SIRS, nezávislý na příčině (precipitating cause) a přítomnosti infekce [headley 1997].

11.8 VILI Z POHLEDU EBM

Některé práce založené na důkazech (experimentální i klinické/humánní) byly zmíněny již v předchozím textu a jsou zmíněny i v kapitole Mechanická ventilace u ARDS (viz tam).

Klinické studie věnující se problematice VILI lze orientačně rozdělit dle toho, jaký aspekt VILI v nich byl zkoumán:

Práci týkající se současně obou základních aspektů potenciální traumatizace, baro/volutraumatu a atelektraumatu není mnoho [Amato, Villar, Ranieri 1999]. Všechny potvrdily klinický benefit pro pacienty v protektivní skupině (low V_t a high PEEP).

Další skupina prací se zabývala pouze aspektem baro/volutraumatu (end-inspiratory stress/strain), tzn. použití různých V_t při daném PEEP. Mezi ně patří již v předchozím textu zmíněná ARMA study (6 vs 12 ml/kg) publikovaná v roce 2000 [ARMA], která prokázala významný mortalitní benefit. Skupina zařazených pacientů byla výrazně variabilní v závažnosti ARDS (např. v dosažených hodnotách $P_{plateau}$) a PEEP byl přizpůsobován dle míry oxygenačních parametrů (atelektrauma tedy v podstatě nebylo řešeno). Statisticky významný mortalitní benefit mohl být pravděpodobně prokázán i na podkladě toho, že ve skupině 12 ml/kg byla přítomna podskupina pacientů s těžkým ARDS, jejichž plicní traumatizace byla tak velká, že statisticky překonala podskupinu s méně závažným ARDS u nichž by V_t 12 ml/kg nemusel významné VILI vyvolat. Ostatní práce, srovnávající menší rozmezí užitých dechových objemů (6 vs 8–10 ml/kg), nepřinesly podobné výsledky stran ovlivnění klinického outcome pacientů [Brochard, Stewart].

Práce zabývající se převážně atelektraumatem, tzn. end-expirační traumatizací (přístup „keep the lung open“). Patří mezi ně například práce užívající „low“ PEEP pod 10 (8,3 \pm 3,2 vs 13,2 \pm 3,5 cmH $_2$ O) a „high“ PEEP nad 13 cmH $_2$ O [Brower]. Práce nepřinesla významnější benefit z pohledu klinického outcome pacientů. Jinými slovy: pokud bylo užit V_t 6 ml/kg a byl dodržen $P_{plateau}$ limit do 30 cmH $_2$ O, pak užití různého PEEP nevedlo k rozdílu v klinickém výsledku. Relativně recentní metaanalýza většího množství prací vztahujících se k PEEP (6 studií, n = 2484) ale přinesla informaci, že užití high PEEP vede

k mortalitnímu benefitu (trend ke zlepšení přežití – 4% redukce). U pacientů s těžkou formou ARDS je tedy užití vyšších hladin PEEP doporučeno [phoenix].

11.9 VILI U NONARDS PACIENTŮ (SCHÉMA 4)

VILI vzniká v naprosté většině u pacientů s různou formou plicního poškození. Nejčastěji jde o stavy, kdy jsou fyziologické vlastnosti plicního parenchymu významně redukovány, plicní tkáň je z mechanického pohledu značně heterogenní a velikost ventilovatelného objemu plicního parenchymu je snížena (ARDS). Několik prací ovšem prokazuje možnou příčinnou souvislost rozvoje ARDS (mechanismem VILI) při použití traumatizující ventilace u pacientů bez předchozího plicního poškození. Například užití vysokého V_t po dobu 5 hodin u chirurgických pacientů vedlo ve srovnání s pacienty s menšími V_t a vyšším PEEP k určitému stupni aktivace intraalveolární koagulace [Choi]. Někteří autoři tento fakt ovšem zpochybňují. I když je zjevné, že i normální plicní parenchym může být cestou mechanické ventilace také významně poškozen, hodnoty stres/strain, při kterých by k tomu došlo, jsou ve srovnání s pacienty s ARDS významně vyšší než hodnoty standardně u těchto pacientů užívané [gattinoni 2010]. V situaci, kdy přestože není přítomno ARDS, je přítomna nějaká forma plicní patologie (pneumonická infiltrace, atelektáza, nezánětlivý edém apod.), je nutné počítat s redukováným objemem ventilovatelné plicní tkáně a přizpůsobit tomu nastavení ventilačních parametrů.

11.10 TERAPIE VILI (FAN)

Po napojení pacienta na mechanickou ventilaci by mělo být nastavení ventilačních parametrů zaměřeno v první řadě na prevenci vzniku VILI. V případě, že je plicní poškození již rozvinuto, by měl být terapeutický management zaměřen směrem k maximálnímu zmírnění další traumatizace a zkrácení jejího průběhu, eventuálně k zabránění systémové propagace a následnému rozvoji MODS.

Důležitým problémem při volbě terapeutické modalitě k prevenci popřípadě redukcí míry VILI je to, že prozatím není zcela jasné, jaké podmínky musí být splněny, aby došlo k iniciaci traumatického působení UPV. Zjednodušeně řečeno: literatura nedává jednoznačnou odpověď na otázku, zdali je ke vzniku VILI nutno dosáhnout určité prahové traumatizace (Gattinoni), nebo zdali je vzhledem ke své nefyziologičnosti UPV traumatizující více či méně vždy.

Na níže uvedené terapeutické strategie je nutno pohlížet ne jako na izolovaně použitelné jednotky, ale jako na konglomerát vzájemně se ovlivňujících modalit. Nejvýraznější terapeutický efekt by mohl být dosažen právě užitím jejich vhodné (racionální) kombinace u vhodného pacienta ve vhodném časovém intervalu.

Mezi preventivně-terapeutické prvky se dají zařadit následovně.

1. Zajištění protektivní formy ventilace pozitivním přetlakem (PPV)

Základním prvkem managementu pacientů na UPV jak z hlediska prevence tak i terapie VILI je protektivní ventilace (více viz kapitola o UPV). Je nutno zdůraznit potřebu individualizace nastavení ventilačních parametrů a dynamického přizpůsobování tohoto nastavení dle vývoje aktuálního klinického stavu (zejména ventilačně-oxygenačních vlastností plic). Z pohledu medicíny založené na důkazech (EBM) lze stanovit některé konkrétní cíle, kterých se u pacientů s ARDS snažíme dosáhnout (dle ARDS network group):

oxygenace: PaO_2 55–80 mmHg nebo SpO_2 88–95 %

dechový objem: V_t 6–8 ml/kg PBW (lépe 6 ml/kg) při snaze o co nejnižší tlaky na vstupu do DC ($PIP < 32$ cmH₂O, $P_{plateau}$ 25–30 cmH₂O)

pH: 7,30–7,45, při pH 7,15–7,35 navyšovat dechovou frekvenci (RR) ke korekci respirační acidózy (maximum je RR 35/min), pokud je pH pod 7,15, pak navyšovat V_t o 1 ml/kg, $P_{plateau}$ může převýšit 30 cmH₂O, při pH nad 7,45 redukovat RR

optimalizace nastavení PEEP (best PEEP) ve snaze o zachování maximální dosažitelné C_{RS}

I : E: snaha o to aby inspirium bylo kratší než expirium

snaha o redukcí FiO_2 (minimálně pod 0,6)

2. PPV zaměřená ke kontrole P_{tp}

Transpulmonální tlak nelze jednoduše měřit. K jeho odhadu se užívá nejčastěji extrapolace hodnot $P_{plateau}$ (end-inspiračního, end-expiračního), popřípadě měření ezofageálního tlaku (P_{es}) jako zástupu (surrogate) za pleurální tlak (P_{pl}). Měření tlaku v jícnu má řadu nevýhod: je semiinvazivní a je ovlivněno řadou lokálních i celkových faktorů (dislokace katétru, změny tonu jícnu, různá onemocnění jícnu, srdeční aktivita apod.). Doposud nebyl prokázán jednoznačný benefit měření P_{es} na outcome pacientů s ARDS.

3. Recruitment manévry (open lung concept), individualizovaná titrace PEEP

Dokonce i u striktně dodržované tlakové a objemové limitace je velká část pacientů (až 1/3) s ARDS ohrožena end-inspirační overdistenzí různě velké části plicního parenchymu. Je to způsobeno především přítomností velice malého ventilovatelného plicního objemu a výrazným zastoupením neventilovatelných oblastí, zejména u těžkých forem ARDS. Optimální nastavení

(titrace) PEEP v rámci provádění tzv. recruitment manévru (RM) vede ke zvýšení vzdušnosti plicní tkáně otevřením a poté udržením otevřených terminálních částí dýchacích cest (zejména alveolů). Hlavním mechanismem výše uvedeného efektu RM je tranzientní významné navýšení P_{tp} . Následně adekvátní nastavení hladiny PEEP je nástrojem k prevenci, popřípadě minimalizaci atelektromatů. Bylo to opakovaně prokázáno v experimentálních modelech. I přesto, že humánní studie konzistentní výsledky nepřinášejí je tento fakt obecně akceptován.

Použití RM v časně fázi ARDS je efektivnější pro zvýšení vzdušnosti plicního parenchymu, vede k elevaci PaO_2/FiO_2 . Toto zlepšení oxygenace přetrvává, pokud je po provedení RM nastavena optimální hladina PEEP. Přesvědčivá data stran pozitivního efektu RM na klinické výsledky pacientů s ARDS z pohledu EBM ovšem prozatím nebyla prezentována (**více viz kapitola o UPV**)

4. NAVA

Neurálně adaptovaná ventilační podpora (neurally adjusted ventilatory assist – NAVA) je metodou, kdy na podkladě měření brániční elektrické aktivity (inspiratory diaphragmatic electrical activity – EAdi) je přizpůsobován ventilátorem generovaný tlak v DC. Snímání bráničních elektrických potenciálů a chemických signálů je realizováno pomocí speciální nazogastrické sondy. Na podkladě získaných signálů lze poté odhadnout a následně přizpůsobit míru plicního **rozepnutí** (lung stretch). Snímaná hodnota EAdi se reflexně zvyšuje, pokud je dodaný minutový objem (MV) nižší než optimální, a je na druhou stranu redukována, pokud je MV nadměrný. NAVA tedy může vést ke zlepšení adaptace míry MV dle aktuálních potřeb pacienta s ohledem na individuální plicní fyziologii, tzv. breath by breath asistence, u pacientů na UPV s podílem spontaneity ventilace. V experimentální práci, ve které byli králíci s ALI rozděleni na tři skupiny (1. NAVA, 2. V_t 6 ml/kg, 3. V_t 15 ml/kg), se zjistilo, že NAVA skupina měla výsledné V_t kolem 3,1 ml/kg a PaO_2/FiO_2 , dechová frekvence a $PaCO_2$ byly významně vyšší než ve 2. skupině (V_t 6 ml/kg). VILI byla významně redukována ve skupině NAVA a V_t 6 ml/kg oproti 3. skupině s V_t 15 ml/kg. Z dalších výsledků byla, podobně jako v nízkoobjemové skupině v NAVA skupině redukována systémová propagace zánětu (SIRS) a frekvence mimoplicních orgánových dysfunkcí [**brander**]. Některé humánní práce prokázaly, že užitím systému NAVA došlo k redukcii plicní práce, redukcii nadměrné plicní distenze a zlepšení pacient-ventilátorové dyssynchronie [**Piquilloud**].

5. Méně časté mody PPV (HFOV, APRV, PRVC)

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV) je u pacientů s ARDS k dispozici již několik desítek let. Její význam z hlediska efektu na některé klinické výsledky není jednoznačný a není obecně doporučen jako základní ventilační modalita. Další alternativnější ventilační režimy jako APRV a PRVC také nepatří mezi standardní ventilační management pacientů s ARDS (**více viz kapitola o UPV**).

6. Extracorporeal lung/life support – ECLS (ECMO, ECCO₂R)

ECLS je soubor metod založených na principu mimotělní membránové eliminace CO_2 a/nebo oxygenace. Jejich užití umožňuje tzv. ultraprotektivní plicní ventilaci s V_t pod 6 ml/kg PBW, což je možno označit jako tzv. parciální „lung rest“. ECLS má svá významná rizika jako například nutnost užití kontinuální dávky antikoagulace s rizikem krvácení, lokální komplikace při zajištění cévních vstupů apod. S rychlým rozvojem technologií vedoucích k menší invazivitě a vyšší biokompatibilitě lze ovšem předpokládat, že se tyto nevýhody budou do budoucna postupně snižovat. V některých zemích s vyspělým zdravotním systémem (Německo, Rakousko) se v současné době užití ECLS stává již součástí standardního managementu pacientů s těžkou formou ARDS. Indikace se rozšiřují i na střední a lehkou formu, což u těchto pacientů přináší výhody v podobě redukce potřeby analgesie, se souběžným snížením rizika delirantních stavů, umožněním návratu různého stupně vědomí, kooperace a mobility pacienta, což usnadňuje včasné zahájení rehabilitace za účelem prevence rozvoje neuromyopatie kriticky nemocných. O použití ECLS lze uvažovat i v jiných indikacích, jako je například těžká exacerbace CHOPN, k oddálení nutnosti invazivního zajištění DC a zahájení UPV, která je pro pacienty tohoto typu velice riziková a často fatální. Zajištění spontaneity ventilace s významně redukovanou (případně žádnou) potřebou ventilační a oxygenační podpory je jednou z cest k redukcii výskytu VILI (no mechanical ventilation = no VILI) (**více viz kapitola o ECMO u ARDS**).

7. Ovlivnění neuroimunitní regulace

V experimentálním modelu bylo prokázáno, že lokální stimulace sympatiku (produkce katecholaminů) vede ke zvýšení zánětlivé odpovědi v plicním parenchymu a že sympatická blokáda (konkrétně α_2 adrenoreceptorů) vede ke zlepšení různých orgánových dysfunkcí [**Miksa 2009**]. Na druhou stranu cholinergní stimulace n. X vedla k redukcii zánětu v plicním parenchymu a měla také pozitivní vliv na snížení rizika VILI [**dos Santos, 2011**]. Popis komplexní problematiky ovlivnění neuroimunitní signalizace a vliv na systémový a lokální zánět přesahuje rámec této kapitoly. Použití v reálné praxi prozatím nepatří mezi standardní terapeutické postupy.

8. Terapie zaměřená na redukci míry biotraumatu (potenciální farmakoterapie VILI)

a) cytokinová a anticytokinová terapie

Na experimentální úrovni byla testována celá řada látek, například protilátky proti $\text{TNF}\alpha$, blokátory IL-1, užití IL-10. Tyto terapeutické postupy určené k potlačení excesivní zánětové odpovědi v plicích anebo k zabránění systémové dekompartimentizace prozatím vedou k pozitivním výsledkům jen v animálních studiích, ale jejich extrapolace do humánní medicíny prozatím selhává.

b) glukokortikoidní terapie

Glukokortikoidy mají z hlediska svého antiinflamatorního efektu potenciál ovlivnit vznik i průběhu VILI. Ve snaze o zmírnění průvodních nežádoucích metabolických efektů a o cílenější efekt na imunocyty (převážně granulocyty) byly vytvořeny lipozomální formy označené protilátkami třídy IgG (IgG-Dex-lipozomy). Byla prokázána výraznější farmakokinetická efektivita takto modifikovaného hormonu v experimentálním modelu VILI [Hegeman 2011]. V klinické praxi se tato forma aplikace prozatím nevyskytuje.

c) protektivní vliv odpovědi na tepelný stres (heat-shock response)

Další zajímavou terapeutickou variantou by mohla být aplikace nebo indukce tvorby tzv. heat shock proteinů. Jde o stresem (např. teplotou) indukované látky proteinové povahy regulující intracelulárně celou řadu protektivních a reparačních mechanismů. Extracelulárně pak jim byla připisována role alarminů (více viz Patofyziologie ARDS). *In vitro* mají v situaci zánětového inzultu cytoprotektivní efekt (endotoxinem mediovaná apoptóza) a redukují negativní vliv ROS a RNS. *In vivo* mají pozitivní vliv při I/R poškození, sepsi a ARDS [wheeler]. Heat shock odpověď vede v buňkách respiračního epitelu k inhibici nukleární translokace $\text{NF-}\kappa\text{B}$, a tím brání expresi celé řady inflamatorních cytokinů [wong]. Výsledky publikovaných prací stran HSP se prozatím do klinické praxe výrazněji neprotíply.

d) mezenchymální kmenové buňky

Kmenové buňky dospělých si zachovaly schopnost diferenciaci na buněčné linie s různými vlastnostmi. Patří mezi ně v současnosti asi nejlépe popsané mezenchymové buňky. Jejich důležitou schopností je vycestovat do místa tkáňového poškození a ve spolupráci s poškozenými buňkami regulovat lokální reparaci, redukci zánětu, modulaci vaskulární permeability apod. Navíc dokáží podpořit a stimulovat lokální mezenchymální kmenové buňky k diferenciaci.

e) zachování integrity vaskulárního endotelu

Ovlivnění Ang-Tie2 systému. Ang1 stimulace tyrosinkinázového receptoru Tie2 vede ke stabilizaci endoteliální integrity v experimentu, zatímco stimulace Ang2 má efekt nepříznivý.

Inhibice faktorů ovlivňujících mechanosenzitivní regulaci integrity AKM. Rho GTPáza označovaná jako RhoA má destabilizující efekt na vaskulární integritu a tvorbu stresových aktinových a myosinových fibril. Guanin exchange factor (GEF) vede k aktivaci RhoA, a ta pak signalizuje cestou Rho-associated coiled-coil forming kinase (ROCK). Inhibice GEF, RhoA a ROCK se jeví jako slibné v příznivé modulaci integrity endotelu.

f) inhibice buněčné smrti

Kalpainové inhibitory. Kalpainové proteázy jsou Ca^{2+} dependentní proteázy aktivované v rámci zahlcení cytoplasmu Ca^{2+} v rámci buněčné nekrózy, které vedou k aktivaci kathepsinů – potentních intracelulárních lysozomálních proteolytických enzymů. Užití nekrostatinu, což je inhibitor RIP1/RIP3 interakce (formace nekrozomu). Nekrozom vede mimo jiné k intracelulární produkci ROS.

11.11 DISKUZE

VILI je dynamický klinický stav, který je charakterizován na jedné straně poškozením plicní tkáň mechanickým stimulem (PPV) a na druhé straně komplexní lokální interakcí mezi různými inflamatorními stimuly (mediátory/cytokiny, matrikiny, imunocyty, mikroorganismy a jejich produkty, ROS apod.) a intersticiálními, epiteliálními a endoteliálními buňkami.

Hlavní rizika VILI spočívají nejen v samotném poškození plicního parenchymu, ale zejména v jeho systémové propagaci (dekompartimentizaci) s rizikem rozvoje MODS. MODS je zodpovědný za přetrvávající vysokou mortalitu pacientů s ARDS.

Při ARDS je plicní parenchym obvykle v první fázi poškozen primárním inzultem (sepsí, akutní pankreatitida, aspirace, polytrauma apod.). Tento inzult vyvolá systémový zánětový stav (SIRS, popř. sepsi). O závažnosti výsledného plicního poškození rozhoduje především charakter, míra a délka působení zmíněného primárního inzultu. Užití traumatizující UPV pak vede k udržení, popřípadě reaktivaci a agravaci systémové inflamace s rizikem její dysregulace, a tím k iniciaci nebo prohloubení

sekundárního poškození vzdálených orgánů. Dekompartimentizace lokálního plicního zánětu představuje systémové vyplavení mnoha potenciálně škodlivých látek (cytokiny, matrikiny, AT II, oxidanty, bakterie, endotoxin apod.), které spolu s dalšími potenciálně negativními vlivy traumatizujícími UPV (KVS interference se změnami srdečního výdeje, vzestup IAP, ICP, pokles glomerulární filtrace apod.) uzavírají bludný kruh vedoucí k MODS/MOF.

VILI může vzniknout jen ve ventilované plicní tkáni. Konsolidovaný parenchym se ventilace neúčastní a není tedy traumatizován. Rozhraní mezi konsolidovanou a ventilovanou oblastí je naopak vystaveno značné traumatizaci (viz atelaktrauma). K posouzení, zdali je zvolený dechový objem, popřípadě špičkový inspirační tlak, bezpečný z hlediska rizika traumatizace, je nutné vzít v úvahu objem ventilované plicní tkáně, kvalitu hrudní stěny a hodnotu intraabdominálního tlaku. K posuzování aktuální míry vzdušnosti je potřebná schopnost odhadnout základní referenční statické plicní objemy – FRC a TLC. U sedmdesátikilového normostenického dospělého muže je hodnota TLC obvykle kolem 7,5 litrů, FRC tvoří z této hodnoty zhruba 2,5 litrů. American Thoracic Society (ATS) publikovala v roce 1995 algoritmy pro predikci TLC a FRC, kde například zdravý 180 cm vysoký muž by měl mít 6 litrů TLC respektive 3 litry FRC [Stocks]. Interindividuální variabilita je výrazná nejen u zdravých, ale zejména u poškozených plic. Variabilitu objemů ovlivňuje nejen věk a výška, ale i poloha pacienta (jednotlivé statické plicní objemy jsou různé vleže, vsedě a vstoje) a stav vědomí (míra sedace a neuromuskulární blokády) [gattinoni]. Pomoc v odhadu aktuální míry redukce vzdušného (ventilovatelného) plicního parenchymu při plicním poškození (ARDS) představuje s různou přesností vyšetření některými zobrazovacími metodami (rtg P + S, počítačová tomografie – CT, elektrická impedanční tomografie – EIT). Konkrétně při CT vyšetření lze plicní tkáň arbitrárně rozdělit na několik zón dle Hounsfieldových jednotek (HU) [Gattinoni 1987]:

pod -900 HU odpovídá zóně převzdušnění

-500 až -900 HU je vzdušná zóna s normálním poměrem plyn/tkáň

-100 až -500 HU je zóna s částečnou redukcí vzdušnosti

densita tkáně s více než -100 HU je zónou konsolidace

Kvalitu hrudní stěny (obezita, kachexie, kvalita svalové hmoty, symetrie a tvar hrudního koše, pleurální patologie – fluidothorax, fibrothorax, empyém, pneumothorax apod.) lze s určitým omezením posoudit klinicky (fyzikální vyšetření) nebo některými zobrazovacími metodami (rtg P + S, CT, UZ). Hodnotu IAP lze zjistit extrapolací tlakových změn v močovém měchýři po aplikaci definovaného objemu tekutiny.

U ARDS dochází k významné redukci ventilovatelného plicního parenchymu, jedná se o tzv. koncept dětské plíce („baby lung“). Ventilovaná oblast baby lung, která se při zobrazovacích vyšetřeních jeví jako normální, je ve skutečnosti také významně poškozena. To bylo potvrzeno při PET/CT vyšetření i na mikroskopické úrovni (intersticiální edém, zánět, časné fibrózní změny, funkční alterace endogenního surfaktantu apod.) [Bellani]. Přestože vzdušnost této oblasti nebyla výrazněji narušena, byly již přítomny významné patologické změny. Na druhou stranu, specifická elastance baby lung je srovnatelná se zdravou tkání, což pravděpodobně znamená, že časné plicní poškození významně nenarušuje mechanické vlastnosti plicního parenchymu. Někteří autoři proto udávají, že nelze jednoznačně uzavřít, že je vzdušná tkáň v rámci baby lung více náchylná k VILI ve srovnání se stejným objemem zdravé plicní tkáně při ventilaci stejným V_t [gattinoni 2010].

Hlavním mechanismem VILI je konverze nadměrné/nadhraniční mechanické stimulace na biologický signál indukující zánět. Na otázku, která forma mechanické stimulace je nejvýznamnější v indukci VILI, není aktuálně zcela jednoznačná odpověď. Řada autorů se přiklání k myšlence, že hlavní příčinou na overdistenze (stress/strain) alveolů a malých DC je tzv. volutrauma, jiní za ni považují střížné síly na rozhraní vzdušné a nevzdušné tkáně (ateletrauma). Lze zjednodušeně říci, že všechny popsané mechanismy (barotrauma, volutrauma, ateletrauma) se podílí na vzniku biotraumatu. Jejich výsledný negativní efekt na plicní parenchym je komplexní a je v různých oblastech plicního parenchymu vyjádřen odlišnou mírou.

Další otázkou je názor některých autorů, že zvýšení plicního zánětu není primárním faktorem vedoucím k porušení alveolokapilární membrány. Dle nich vede k redukci oxygenace a zvýšení vaskulární permeability v první řadě přímé mechanické poškození (stretch) při vysokých hodnotách V_t a až poté se přidává biotrauma v podobě poškození zánětem. Toto mechanické poškození indukuje destabilizaci alveolokapilární bariéry, zvýšení vaskulární propustnosti a vznik intersticiálního edému. Tato skutečnost by mohla vysvětlit experimentální selhání některých antiinflamatorních preparátů (například užití kortikosteroidní terapie nebo Ang-1) v modelu VILI, zatímco u modelu sepse nebo endotoxinem indukovaného ARDS preparáty efekt mají [Hegemann 2010].

Odbornou diskuzi rozpoutala otázka, zdali je plicní parenchym traumatizován jakoukoliv formou pozitivního přetlaku, nebo zdali existuje jakési bezpečné pásmo nastavení ventilačních parametrů, při kterých k traumatizaci a rozvoji VILI nedochází. Jinými slovy: existuje nějaká prahová hodnota end-inspiračního stresu (P_{ip} nebo jeho hrubá extrapolace v podobě $P_{plateau}$) nebo napětí (V_t), od které již k VILI dochází a pod níž je ventilace ještě netraumatizující? Hraje nějakou roli dechová frekvence? Je z hlediska biologické odpovědi významnější intermitentní nebo kontinuální aplikace stresu [gattinoni 2010]? Odpovědi na tyto otázky prozatím nejsou jednoznačné.

Velká část dosud publikovaných prací, které se snažily určitou terapeutickou intervencí ovlivnit outcome pacientů s ARDS za podmínek protektivní ventilace, selhala v průkazu signifikantního benefitu. Hlavní problém je spatřován ve výrazné heterogenitě populace pacientů s ARDS. Podílet se může také přítomnost tzv. tranzientní a perzistentní formy ARDS, kdy

tranzientní forma vykazuje zlepšení PaO₂/FiO₂ nad 200 po 30 min od nastavení standardního režimu a jako perzistentní ARDS se označuje stav, pokud nedojde ke zlepšení ani po 30 min (mortalita 12,5 % respektive 52,9 % [ferguson]. Opět tedy vyvstává otázka vhodné stratifikace pacientů s ARDS k identifikaci specifictějších podskupin v rámci syndromu, které mohou mít výraznější prospěch z určitých forem terapie. Zároveň je nutno zmínit potřebu individualizace nastavení ventilačních parametrů a jejich častou dynamickou úpravu/přizpůsobení aktuálnímu vývoji klinického stavu pacienta (např. znalost velikosti objemu ventilovatelného plicního parenchymu – „baby lung“ koncept).

Vzhledem k neustálému technologickému pokroku se v současnosti stává významnou i otázka užití různých extrakorporálních oxygenačních metod k umožnění maximálně protektivní ventilace (tzv. ultraprotektivní ventilace nebo tzv. lung rest) (**viz kapitolu ECMO a ARDS**).

Lze uzavřít, že protektivní ventilační strategie není ve své podstatě terapeutická modalita, ale snaha o redukci poškození plicního parenchymu nefyziologickou formou orgánové náhrady ventilace pozitivním přetlakem. Protektivita je fundamentálním požadavkem v managementu všech pacientů na UPV, nejvíce však u nejtěžších forem refrakterního respiračního selhávání – u ARDS.

11.12 SHRNUTÍ

v současnosti je téměř jediným užívaným principem UPV ventilace pozitivním přetlakem (PPV)

UPV/PPV je život zachraňující terapeutická modalita (UPV), která se může stát příčinou (pachatelem) život ohrožujících komplikací.

rizika a komplikace PPV:

přímé (související s PPV)

poškození plicní tkáně (VILI)

nepřímé (související se zajištěním DC)

slizniční dekubity

krvácení do DC

stenózy horních DC (tracheomalacie, tracheostenóza apod.)

VAP

VIDD (ventilátorem indukovaná dysfunkce dýchacích svalů), zejména bránice

systémové komplikace

orgánové dysfunkce (MODS)

negativní vliv na kardiovaskulární aparát

↑ intraabdominální tlak

↑ intrakraniální tlak

↓ renální funkce apod.

trendem umělé plicní ventilace (UPV) je dosažení co nejnižší míry plicní traumatizace, tzv. princip protektivní ventilace (low tidal volume, low P_{plateau}, best PEEP)

terminologie:

VILI = patologické procesy vyvolané PPV, užívané zejména v experimentu

VALI = klinicko-patologické stavy související s UPV, kdy patologický stav nemusí být způsoben jen přímým působením ventilace

mechanické vlastnosti plicního parenchymu charakterizuje dobře inspiračně-expirační tlakově-objemová křivka, důležité body na křivce jsou dolní a horní inflexní bod (LIP a UIP)

VILI nemá specifickou rentgenologickou manifestaci. U zdravé plíce se může rozvinout až do podoby ARDS, při užití neprotektivní ventilace může agravovat stávající ARDS jiné etiologie nebo jinou přítomnou plicní patologií

VILI může vzniknout jen ve ventilované plicní tkáni (no UPV = no VILI)

Mechanické vlastnosti plic v rámci ARDS:

plicní parenchym relativně homogenně postižen inzultem

ve vztahu k mechanickým vlastnostem při UPV se parenchym chová heterogenně

vlivem gravitace a lokálních poměrů má parenchym obvykle tendenci k rozdělení na 3 zóny (ve směru gravitace):

nondependentní

přechodnou

dependentní

při ARDS je objem funkčního plicního parenchymu (vzdušného) významně redukován („baby lung“)

transpulmonální tlak (P_{tp}):

je definován jako rozdíl mezi tlakem v DC a pleurálním tlakem: $P_{tp} = P_{aw} - P_{pl}$

P_{tp} je hlavním tlakovým mechanismem působícím rozpínání plic při inspiriu

nadměrné hodnoty transpulmonálního tlaku (P_{tp}) odrážejí nejlépe míru potenciální plicní traumatizace

hodnotu P_{tp} přímo ovlivňuje elastance respiračního systému ERS, která je dána součtem elastance plic a hrudní stěny

poddajnost/compliance je převrácenou hodnotou elastance $ERS = 1/CRS$

mechanismy VILI:

ovlivnění plicní tkáně vyvolané Ptp se obvykle označuje jako stres (angl. stress)
deformace plicní tkáně (**rozepnutí**) vzniklá při určitém dechovém objemu (tidal inflation) je označována jako napětí (strain)
základní popisované mechanismy, orientační rozdělení:

- barotrauma (poškození tlakem)
- volutrauma (poškození objemem)
- atelektrauma (poškození na rozhraní nevzdušná a vzdušná tkáň)
- biotrauma (mechanotransduce – konverze mechanického signálu na biologický – vznik zánětu)

kapilární stresové selhání (capillary stress failure – CSF) – zvýšená permeabilita bez vztahu k mechanotransdukcii (přímá
disrupce působením nefyziologického stresu/napětí), přímé mechanické poškození se může týkat i alveolárního epitelu
dysfunkce endogenního surfaktantu

systémové konsekvence VILI:

- systémová dekompartimentizace zánětu (cytokiny, endotoxin, bakterie, proapoptotické látky a jiné látky jako např. AT II, prokoagulační látky, eikosanoidy, ROS, RNS apod.) vede k postižení:
 - makrocirkulace (vazoparalýza, hypotenze, porucha perfuze orgánů)
 - mikrocirkulace (endoteliální dysfunkce se zvýšenou kapilární permeabilitou, porucha vazorelaxace, mikrotrombotizace, apoptóza, mitochondriální dysfunkce apod.)
- orgánové selhávání (MODS/MOF)

pacienti s ARDS v naprosté většině případů neumírají na respirační selhání, ale na MODS/MOF

pro rozvoj VILI je, ve srovnání se zdravou, náchylnější postižená plicní tkáň při jiném procesu (například při sepsi nebo SIRS různé etiologie) – názory na tento fakt ale nejsou jednotné

traumatizující UPV může vyvolat VILI i v původně zdravé plicní tkáni

i když není přítomno ARDS, ale je přítomna nějaká forma plicní patologie (pneumonická infiltrace, atelektáza, nezářetlivý edém apod.), je nutné počítat s redukováním objemem ventilovatelné plicní tkáně a přizpůsobit tomu nastavení ventilačních parametrů

významnou roli v patogenezi VILI hraje i neuroimunitní dysregulace (proinflatorní sympatikus vs antiinflatorní parasympatikus)

terapie VILI:

základním prvkem managementu pacientů na UPV jak z hlediska prevence tak i terapie VILI je protektivní ventilace

terapeutické cíle v rámci protektivní mechanické ventilace:

oxygenace: PaO_2 55–80 mmHg nebo SpO_2 88–95 %

dechový objem: V_t 6–8 ml/kg PBW (lépe 6 ml/kg) při snaze o co nejnižší tlaky na vstupu do DC (PIP pod 32 cmH_2O , P_{plateau} 25–30 cmH_2O)

pH: 7,30–7,45, při pH 7,15–7,35 navyšovat dechovou frekvenci (RR) ke korekci respirační acidózy (maximum je RR 35/min), pokud je pH pod 7,15, pak navyšovat V_t o 1 ml/kg, P_{plateau} může převýšit 30 cmH_2O , při pH nad 7,45 redukovat RR

I : E: snaha o to aby I bylo kratší než E

snaha o redukcii FiO_2 (minimálně pod 0,6)

optimalizace nastavení PEEP (best PEEP) ve snaze o zachování maximální dosažitelné CRS a oxygenace (snaha o redukcii FiO_2 pod 0,6)

protektivní ventilace:

není terapeutická modalita v pravém slova smyslu, ale snaha o snížení poškození plicního parenchymu v podstatě nefyziologickou formou orgánové náhrady

je základním požadavkem v managementu všech pacientů na UPV, obzvláště u nejtěžších forem refrakterního respiračního selhávání – u ARDS

jako další potenciálně slibné terapeutické intervence se jeví:

užití individuální a dynamické optimalizace nastavení PEEP

užití recruitment manévrů v rámci open lung konceptu

užití ECLS k zajištění ultraprotektivity UPV

aplikace mezenchymálních kmenových buněk

Literatura

- Lassen HC. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet* 1953; 1(1):37–41
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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; 342:1301–1308
- Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med* 2010; 38(10 Suppl):539–548
- Slutsky AS. Ventilator-Induced Lung Injury: From Barotrauma to Biotrauma. *Respir Care* 2005 May;50(5):646–59
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:1159–1164
- Mead J, Takashima T, Leith D. Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970;28:596–608
- Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18:319–321
- Muscadere JG, Mullen JB, Gan K, et al. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149:1327–1334
- Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Medicine* 2013 Mar 28;11:85
- Pugin J, Dunn I, Jolliet P et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 1998;275:1040–1050
- Kula R, Sklienka P, Chýlek V et al. Dnešný pohľad na riziká umelej pľučnej ventilácie. *Vnitr Lek*. 2007 Dec;53(12):1319–24
- Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99(5):944–952

- West JB. Invited review: Pulmonary capillary stress failure. *J Appl Physiol* 2000;89:2483–2489
- dos Santos CC, Shan Y, Akram A, et al. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 183:471–482
- Hegeman MA, Hennis MP, Heijnen CJ, et al. Ventilator-induced endothelial activation and inflammation in the lung and distal organs. *Crit Care* 2009;13(6):R182
- Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2003, 289:2104–2112
- Cortjens B, Royakkers AA, Determan RM, et al. Lung-protective mechanical ventilation does not protect against acute kidney injury in patients without lung injury at onset of mechanical ventilation. *J Crit Care* 2011
- Esteban A, Anzueto A, Frutos F, et al: Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: A 28-day international study. *JAMA* 2002;287:345–355.
- Ferring M, Vincent JL: Is outcome from ARDS related to the severity of respiratory failure? *Eur Respir J* 1997;10:1297–1300.
- Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1999;160(1):109–116
- Meduri GU, Clinical review: A paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth. Clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2002;6:24–29
- Verbrugge SJ, Sorm V, van't Veen A, et al. Lung overinflation without positive end expiratory pressure promotes bacteremia after experimental Klebsiella pneumoniae inoculation. *Int. Care Med* 1998;24:172–177
- Murphy DB, Cregg N, Tremblay LN, et. El. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-system translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:27–33.
- Vlahakis NE, Hubmayr RD. Cellular stress failure in ventilator-injured lungs. *Am Resp Crit Care Med* 2005;171:1328–1342
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trials. *JAMA* 1999;282:54–61
- Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, et al: Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000;284:43–44
- Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, et al: Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005;33:1–6; discussion 230–23
- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R: Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372–377.
- Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:1831–1838.
- Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999;27:1492–1498.
- Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998;338:355–361.
- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347–354.
- Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–336
- Guery BPH, Welsh DA, Viget N, et al. Ventilation-induced lung injury is associated with an increase in gut permeability. *Shock* 2003;19:559–563
- Phoenix SI, Paravastu S, Columb M, et al. Does a higher positive end expiratory pressure decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A systematic review and meta-analysis. *Anesthesiology* 2009; 110:1098–1105
- Choi G, Wolthuis EK, Bresser P, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury. *Anesthesiology* 2006; 105:689–695
- Piquiloud I, Vignaux L, Bialais E, et al. Neurally adjusted ventilatory assist improves patient-ventilator interaction. *Intensive Care Med* 2011;37: 263–271
- Miksa M, Das P, Zhou M, et. Al. Pivotal role of the alpha(2A)-adrenoreceptor in producing inflammation and organ injury in a rat model of sepsis. *PLoS ONE* 2009, 4:e5504
- Brander L, Sinderby C, Lecomte F, et al. Neurally-adjusted ventilatory assist decreases ventilator-induced lung injury and non-pulmonary organ dysfunction in rabbits with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2009;35:1979–1989
- Wheeler DS, Wong HR. Heat shock response and acute lung injury. *Free Radic Biol Med* 2007; 42:1–14
- Wong HR, Ryan M, Wispé JR. Stress response decreases NF-kappaB nuclear translocation and increases I-kappaBalpha expression in A549 cells. *J Clin Invest* 1997, 99:2423–2428
- Stocks J, Quanjer PH. Reference values for residual volume, functional residual capacity and total lung capacity. *ATS Workshop on Lung Volume Measurements. Official Statement of The European Respiratory Society. Eur Respir J.* 1995 Mar;8(3):492–506.
- Hegeman MA, Hennis MP, van Meurs M, et al. Angiotensin-1 Treatment Reduces Inflammation but Does Not Prevent Ventilator-Induced Lung Injury. *PLoS One.* 2010; 5(12): e15653.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avali L, et. al. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure: Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:730–736
- Bellani G, Massa C, Guerra L, et al. Lungs of patients with acute respiratory distress syndrome show diffuse inflammation in normally aerated regions: A (18F)-fluoro-2-deoxy-D-glucose PET/CT study. *Crit Care Med* 2009; 37:2216–2222
- Ferguson ND, Kacmarek RM, Chiche JD, et al: Screening of ARDS patients using standardized ventilator settings: Influence on enrollment in a clinical trial. *Intensive Care Med* 2004;30:1111–1116.
- Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, et al: Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002;28: 834–841.
- Roumen RM, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, et al: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. Relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Ann Surg* 1993;218:769–776.
- Headley AS, Tolley E, Meduri GU: Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest* 1997;111:1306–1321.
- Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez, et al. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilator strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 2006;34:1311–1318

SEZNAM OBRAZOVÉ DOKUMENTACE (SJEDNOTIT OBR. A SCHÉMATA)

Obr. 1 Elastin-kolagenová interakce

Obr. 2 Nondependentní a dependentní zóny (NDZ – nondependentní zóny, PZ – přechodová zóna, DZ – dependentní zóna)

Schéma 1 Transpulmonální tlak (P_{tp})

Schéma 2 Vztah mezi E_{rs} a P_{tp}

Schéma 3 Vztah mezi VILI, ARDS a MODS u poškozené plicé

12 TERAPIE ARDS

autoři

Ve snaze ovlivnit klinický průběh pacientů s ARDS bylo preklinicky i klinicky testováno široké spektrum látek a intervencí farmakologické i nefarmakologické povahy. Tyto intervence lze orientačně rozdělit na několik skupin podle charakteru a účelu jejich použití:

ventilační, které souvisí s náhradou plicní funkce nebo zabraňují vzniku a redukuje její možné komplikace (např. VILI, VAP apod.). Jde především o tyto intervence:

symptomatická náhrada plicní funkce: ventilace pozitivním přetlakem

intervence k umožnění protektivní ventilace: pronační poloha, inhalace NO, ECMO/ECCO₂R, HFOV, likvidní ventilace, myorelaxace apod.

neventilační, převážně farmakoterapeutické a podpůrné, určené k redukcii plicního poškození a podpoře reparace plicního parenchymu. Patří sem:

preventivní terapie – ketokonazol, heat-shock proteiny, anticytokinová terapie apod.

kauzální terapie vyvolávajícího faktoru (inzultu) – ATB, volumoterapie, časná stabilizace fraktur apod.

terapie plicního poškození (inflamace, edém, koagulopatie a jejich kombinace) – kortikosteroidy, restriktivní tekutinový režim, anticytokinová terapie, β -mimetika, antikoagulancia (heparin, aktivovaný protein C), antitrombocytární látky (acetylsalicylová kyselina), kmenové buňky, exogenní surfaktant, farmakonutrice, statiny, antioxidanty (N-acetylcystein), lisofylin, inhibitory neutrofilní elastázy apod.

terapie zaměřená na podporu reparace – kmenové buňky, růstové faktory (KGF, HGF, GM-CSF) apod.

terapie komplikací ARDS a podpůrná terapie – drenáž fluidothoraxu, ATB léčba sekundárních infekčních komplikací, fyzioterapie, analgosedace, farmakonutrice apod.

ostatní: genová terapie, ovlivnění angiotenzin konvertujícího systému (ACE II) apod.

Pozn.: Řada výše uvedených intervencí má multifaktoriální efekt, např. kombinace imunomodulace a podpora reparace u kmenových buněk, vazodilatační a virostatický efekt u inhalačního podání NO, nebo antiinflamatorní a antikoagulační efekt podání aktivovaného proteinu C apod. Je velice pravděpodobné, že největší šanci na terapeutický úspěch má právě mnohočetný efekt intervence ovlivňující více základních patogenetických mechanismů ARDS a zároveň i mimoplicní orgánové dysfunkce, které jsou považovány za hlavního pachatele zvyšujícího mortalitu pacientů s ARDS.

Rescue terapie je definována jako intervence, jejíž použití lze zvážit v případě, pokud se klinický stav pacienta zhoršuje i přes použití všech dostupných standardně používaných intervencí. Patří sem: ECMO/ECCO₂R, HFOV, inhalační NO, pronační poloha, exogenní surfaktant a jiné.

Doporučení pro management ARDS se ovšem dynamicky mění a rozvíjí. Některé, původně záchranné modalitty se postupně stávají, nebo pravděpodobně brzy stanou, standardními (pronace, extrakorporální membránová oxygenace) postupy. Některé další jsou zase odsouvány do pozadí (INO, HFV, farmakonutrice apod.), přestože není vyloučena jejich „reinkarnace“ v budoucnu.

Udržet si orientaci v převládajících názorových proudech a aktuálních doporučeních je v mnoha ohledech značně složité a doposud neexistují žádná souhrnná doporučení obsahující algoritmy použití jednotlivých intervencí na časové ose vývoje syndromu například tak, jak je tomu u sepsy, tzv. balíčky pro léčbu sepsy (severe sepsis bundles).

Následující kapitoly se zabývají popisem jen některých významnějších forem ventilační a neventilační terapie pacientů s ARDS.

Detailnější výčet a popis všech doposud preklinicky i klinicky testovaných terapeutických intervencí přesahuje záměr a rámec této kapitoly.

12.1 KONVENČNÍ UMĚLÁ PLICNÍ VENTILACE U NEMOCNÝCH S ARDS

Pavel Dostál

12.1.1 Úvod

Umělá plicní ventilace je základní formou orgánové podpory nemocných s ARDS. Výchozím používaným způsobem umělé plicní ventilace je ventilace pozitivním přetlakem (PPV), jinak také považovaná za konvenční umělou plicní ventilaci. Její použití vychází z obecných principů, platných pro všechny ventilované nemocné, nicméně při realizaci ventilační podpory u nemocných

s ARDS je nezbytné respektovat specifickou patofyziologickou podstatu tohoto syndromu a časový faktor, který významně ovlivňuje efektivitu a rizikovost zvolené ventilační strategie (Artigas et al., 1998, Ranieri et al., 2012, Fergusson et al., 2012).

Bylo opakovaně prokázáno, že použití vhodné, tzv. protektivní ventilační strategie nejenom příznivě ovlivňuje morbiditu a letalitu nemocných s ARDS (Amato et al., 1998, Brower et al., 2000, Villar et al., 2006, Meade et al., 2008, Mercat et al., 2008, Talmor et al., 2008), ale také samotný výskyt ARDS (Gajic et al., 2004, Gajic et al., 2005, Mascia et al., 2008).

12.1.2 Patofyziologická charakteristika ARDS z pohledu ventilace pozitivním přetlakem

12.1.2.1 PERMEABILITA ALVEOLOKAPILÁRNÍ BARIÉRY – INTERSTICIÁLNÍ A ALVEOLÁRNÍ EDÉM

ARDS je svou povahou převážně restriktivní plicní onemocnění, vzniklé v důsledku zvýšené permeability alveolokapilární membrány při difuzním alveolárním poškození – diffuse alveolar damage (DAD) – zánětlivé povahy (Bernard et al., 1998, Ranieri et al., 2012).

Průnik sérových proteinů s inaktivací a snížením produkce surfaktantu při poškození

alveolocytlů I. typu vede ke zvýšení povrchového napětí na rozhraní vzduch/tekutina v alveolech a malých dýchacích cestách (Bernard et al., 1998). Důsledkem zvýšené permeability endotelu, epitelu alveolů a terminálních bronchiolů s porušením funkce surfaktantového systému je zmožení extravaskulární plicní vody s intersticiálním a alveolárním edémem. Přes difuzní charakter zvýšení permeability alveolokapilární membrány je maximum morfologických změn (edému a alveolárního kolapsu) obvykle lokalizováno do oblastí plic s nejnižším transpulmonálním tlakovým gradientem, tj. vzhledem k vertikálnímu gradientu transpulmonálního tlaku a působení tlaku viscerálních orgánů na bránici v tzv. dependentních plicních oblastech (tj. u nemocného v poloze na zádech v dorzálních plicních segmentech (Gattinoni et al., 1995). Regionální transpulmonální tlakový gradient, a tím i lokalizace změn, jsou významně ovlivněny polohou nemocného, přítomností srdce a vlastnostmi hrudní stěny (edém tkáně hrudní stěny, pleurální výpotek, různé nitrobřišní patologie apod.) (Gattinoni et al., 1998). Výše uvedená distribuce morfologických změn se typicky vyskytuje u pacientů s tzv. sekundárním nebo také extrapulmonálním ARDS. U primárně plicních příčin ARDS většinou nemá distribuce infiltrátů v plicích uvedený ventro-dorzální charakter (Goodman et al., 1999).

12.1.2.2 FUNKČNÍ REZIDUÁLNÍ KAPACITA – FRC

Při alveolárním edému a kolapsu dochází k poklesu funkční reziduální kapacity (u ventilovaných nemocných je používán termín endexpirační plicní objem – EELV) a celkové plicní kapacity. Tento fenomén byl v 80. letech popsán jako tzv. *baby lung* (Gattinoni et al., 1987). Ventilace tzv. normální velikosti dechového objemu je proto spojena se zvýšením regionální ventilace ve zbylých vzdušných plicních oblastech. Při velkých změnách objemu alveolů v průběhu dechového cyklu se významně zvyšuje riziko poškození plic (tzv. volutrauma) (Dreyfuss, et al., 1988, Corbridge et al., 1990).

12.1.2.3 PROVZDUŠNITELNOST PLICNÍ TKÁŇE, RECRUITMENT

A. Typy plicních jednotek

Z funkčního hlediska se některé plicní oblasti nemocných s ARDS chovají při inflaci plic jako trvale vzdušné (tzv. *healthy units*), jiné jako trvale nevzdušné (tzv. *non-recruitable units*) a v některých oblastech dochází po zvýšení tlaku v dýchacích cestách k jejich skokovému provzdušnění (tzv. *recruitable units*) (Gattinoni et al., 1994).

B. Mechanismy vzniku plicní nevzdušnosti

Obecně se na nevzdušnosti plicní tkáně podílí více mechanismů, jejichž význam a vzájemný podíl pravděpodobně závisí jak na časové fázi onemocnění (akutní, subakutní, chronické), tak i na vyvolávající příčině vzniku ARDS.

V některých částech plic je alveolární epitel destruován a alveoly jsou vyplněny proteiny, tkáňovým detritem a buňkami, podílejícími se na zánětlivé reakci (Artigas et al., 1994).

V jiných částech plic dominuje tzv. „zaplavení“ alveolů a malých dýchacích cest zánětlivou tekutinou (Martynowicz et al., 2001). Na základě výsledků experimentálních studií se předpokládá, že za určitých okolností je možné vysokými dlouhodobě působícími tlaky přesunout rozhraní tekutiny a vzduchu z malých dýchacích cest do alveolárního prostoru a provzdušnit tyto plicní jednotky, některými autory je ale tato možnost zpochybňována (Martynowicz et al., 2001). Dalším mechanismem vzniku nevzdušnosti plicní tkáně je vznik kompresních atelektáz v důsledku snížení transpulmonálního tlakového gradientu a narušení funkce surfaktantového systému (Lachmann, 1992, Marini, Amato, 1997).

I u nemocných s ARDS může především v dependentních plicních oblastech docházet v průběhu dechového cyklu k cyklickému kolapsu dýchacích cest. Fenomén cyklického kolapsu může vést k mechanické traumatizaci a následně k zánětlivému poškození (D'Angelo et al., 2002). Potenciálně ventilovatelné plicní sklípky v těchto oblastech dostávají snížené množství „čerstvé“ vdechované směsi. Důsledkem hypoventilace vznikají v takto ventilovaných plicních jednotkách resorpční atelektázy, rychlost vzniku nevzdušnosti plicní tkáně stoupá při použití vyšších koncentrací kyslíku (Santos et al., 2000).

C. Recruitment

Zvrat kompresních a resorpčních atelektáz je možný zvýšením tlaku v dýchacích cestách. Fenomén provzdušnění do té doby nevzdušných plicních oblastí je označován jako tzv. recruitment a manévry, které vedou k dosažení provzdušnění, se označují jako tzv. recruitment manévry (Marini, Amato, 1997). Vzhledem k dysfunkci surfaktantového systému a zvýšenému intersticiálnímu tlaku, který je určen především hodnotou pleurálního tlaku a hydrostatického tlaku v plicní tkáni, tj. především množstvím extravaskulární vody a výškou plicního parenchymu (Gattinoni et al., 1987, Gattinoni et al., 1994), jsou alveoly a malé dýchací cesty i po provzdušnění nestabilní, s tendencí k opětovnému kolapsu a zaplavení edémovou tekutinou. Proto je nutné po celou dobu dechového cyklu, a tedy i v době expirace, udržet nezbytný transpulmonální tlakový gradient, v průběhu konvenční UPV nejčastěji aplikací pozitivního endexpiračního přetlaku – PEEP (Gattinoni et al., 1994, Lachmann et al., 1992).

Dochází-li v průběhu dechového cyklu v inspiraci k otevření, provzdušnění určité plicní jednotky a v expiraci k jejímu kolapsu, označujeme tento jev jako tzv. dechový recruitment (Marini, Amato, 1997). Předpokládá se, že tento fenomén je spojen s vysokým rizikem poškození především malých dýchacích cest v průběhu ventilace pozitivním přetlakem (Muscedere et al., 1994, D'Angelo et al., 2002).

12.1.2.4 ZMĚNY MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU

A. Změny poddajnosti

Snížení plicního objemu s relativní hyperinflací vzdušných plicních oblastí v průběhu dechového cyklu je příčinou snížení statické plicní compliance/poddajnosti (Gattinoni et al., 1987, Gattinoni et al., 1994). Sledujeme-li vliv ARDS na statickou poddajnost celého respiračního systému (Crs), dochází hlavně u nemocných s ARDS extrapulmonální etiologie také k významné redukci poddajnosti hrudní stěny. Tyto změny jsou vysvětlovány převážně existencí edému hrudní stěny a zvýšeného nitrobřišního tlaku (Gattinoni et al., 1998).

B. Vliv plicního recruitmentu a hyperinflace na poddajnost

Obvykle se předpokládá, že provzdušnění nových plicních oblastí v průběhu PPV je spojeno se zvýšením statické, dynamické i efektivní plicní poddajnosti, a naopak hyperinflace by měla být spojena s poklesem těchto parametrů (Artigas et al., 1994, Böhm et al., 1998). K recruitmentu plicní jednotky je nezbytné překonat potřebný otevírací tlak, tzv. prahový otevírací tlak – threshold opening pressure (TOP). Po jeho překonání dochází ke skokovému zvýšení plicního objemu a mělo by dojít i ke zvýšení plicní poddajnosti. Vzhledem k charakteru plicního poškození s rozdílnými hodnotami otevíracích tlaků (v plicích existuje vertikální gradient otevíracích tlaků, otevírací tlak narůstá směrem k dependentním, tj. v supiní poloze dorzálním partiím plic) dochází k tomuto jevu v různých plicních oblastech při různých hodnotách tlaku (Gattinoni et al., 1995). Se zvyšováním tlaku v respiračním systému dochází ale také ve stále větším počtu plicních jednotek k regionální hyperinflaci, spojené s poklesem regionální compliance (Gattinoni et al., 1987, Hickling, 1998, Hickling, 2001). Hodnocení compliance respiračního systému je dále komplikováno změnami vlastností hrudní stěny při změnách objemu hrudníku (Mergoni et al., 1997). Přesné posuzování vlivu změn tlaku v respiračním systému na compliance plic vyžaduje sledování nitrohruďního tlaku, obvykle hodnoceného prostřednictvím měření jícnového tlaku (Rossi, et al., 1998).

C. Změny rezistance respiračního systému

U nemocných s ARDS bylo opakovaně prokázáno i zvýšení rezistance respiračního systému, na kterém se podílí jednak skutečné zvýšení rezistance dýchacích cest při jejich ovlivnění zánětlivým plicním poškozením (Koutsoukou et al., 2000), jednak zvýšení rezistance plic (při změněných vlastnostech plicní tkáně) a hrudní stěny (Rossi et al., 1998).

12.1.2.5 PORUCHA VÝMĚNY PLYNŮ V PLICÍCH

Mechanismy vzniků poruchy krevních plynů jsou podrobně popsány v kapitole 10. Krevní plyny u ARDS, zde jsou opakovány vybrané aspekty důležité z pohledu umělé plicní ventilace.

A. Porucha oxygenace

Přítomnost nevzdušných nebo výrazně hypoventilovaných plicních oblastí je hlavní příčinou hypoxemie u nemocných s ARDS (Artigas et al., 1998). Obsah kyslíku v arteriální krvi je určen inspirační frakcí kyslíku, množstvím kyslíku ve smíšené žilní krvi a velikostí plicního zkratu. Při narušení hypoxické plicní vazokonstrikce u nemocných s ARDS je velikost plicního zkratu závislá, kromě skutečného rozsahu nevzdušné plicní tkáně, na hodnotách inspirační frakce kyslíku (nižší hodnoty FiO_2 než 1,0 nadhodnocují skutečnou velikost tzv. pravého plicního zkratu měřeného při $FiO_2 = 1,0$ díky podílu hypoventilace na stanovené velikosti plicního zkratu), tlaku v dýchacích cestách (ovlivňuje stupeň redistribuce krevního průtoku ze vzdušných oblastí s hyperinflací do oblastí nevzdušných) i na velikosti srdečního výdeje. Pokles srdečního výdeje vede obvykle ke snížení velikosti plicního zkratu (Marino, 1998). U nemocných s významným plicním zkratem stoupá vliv změn obsahu kyslíku ve smíšené žilní krvi na obsah kyslíku v arteriální krvi, tj. zvýšení spotřeby kyslíku nebo pokles velikosti srdečního výdeje se může projevit výraznými změnami obsahu kyslíku v arteriální krvi (Marino, 1998). Z uvedeného je patrné, že změny parciálního tlaku kyslíku

v arteriální krvi u nemocných s ARDS v průběhu PPV mohou mít multifaktoriální příčinu a neodpovídají vždy změnám rozsahu vzdušné plicní tkáně.

B. Porucha eliminace CO₂

Rozvoj ARDS je provázen zhoršením eliminace CO₂ v důsledku zvýšení velikosti mrtvého prostoru (Artigas et al., 1994). Předpokládá se, že příčinou tohoto zvýšení je kromě mikrotrombóz v alveolární kapilární síti i prohlubující se nerovnoměrnost distribuce plicní ventilace (Marino, 1998, Putensen et al., 1999). Umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem a použití endexpiračního přetlaku – positive end-expiratory pressure (PEEP), mohou být navíc také spojeny se zvýšením poměru mrtvého prostoru a dechového objemu (zvýšením tlaku v dýchacích cestách může dojít ke zvětšení objemu části plic, která je ventilována, ale není perfundována), v některých případech ale dosažení recruitmentu nových plicních oblastí může tyto změny částečně kompenzovat (Böhm et al., 1998, Marini, Amato, 1997).

C. Význam spontánní dechové aktivity

Faktory, které významně ovlivňují velikost EELV, jsou klidové napětí (tonus) hrudní stěny a aktivita bránice. Snížením tonu hrudní stěny v důsledku sedace a/nebo relaxace dochází k vzestupu pleurálního tlaku a poklesu distenčně působícího transpulmonálního tlaku (Hedenstierna, Edmark, 2010). Současně dochází ke zvýšení nepoměru mezi distribucí perfuze a ventilace, neboť vyřazením bráničního dýchání dochází k redistribuci ventilace do non-dependentních částí plic. Proto je udržení spontánní dechové aktivity při zajištění ventilační podpory nemocných s ARDS považováno za velmi významné (Putensen et al., 1999), nevede-li ke zhoršení oxygenace (Ranieri et al., 2012). Ke zhoršení oxygenace dochází u některých nemocných s patologickým dechovým vzorem buď při příliš krátké době inspiria (následně klesá střední tlak v dýchacích cestách a zvyšuje se ventilace mrtvého prostoru) nebo u nemocných s usilovným aktivním expiriem (dochází k poklesu EELV). U nejtěžších forem ARDS je obvykle nutná řízená ventilace, usilovné spontánní dýchání je spojeno s rizikem augmentace plicního poškození (Yoshida et al., 2012, Ranieri et al., 2012, Güldner et al., 2014).

12.1.2.6 VLIV ČASOVÉHO FAKTORU

Patofyziologie ARDS je významně modifikována vlivem časového faktoru a vlivem charakteru základního onemocnění, které vedlo ke vzniku ARDS (Artigas et al., 1994, Ranieri et al., 2012). Vývoj ARDS je z časového hlediska tradičně členěn do akutní, subakutní a pozdní fáze (Artigas et al., 1994, Ranieri et al., 2012).

A. Akutní fáze

Výše popsané patofyziologické změny jsou typické pro akutní fázi ARDS. Z pohledu umělé plicní ventilace lze v závislosti na etiologii ARDS v této fázi očekávat lepší ovlivnitelnost stupně plicní dysfunkce umělou plicní ventilací, tj. použitím PEEP, případně recruitment manévřů.

B. Subakutní fáze

V subakutní fázi dochází k přestavbě plicního parenchymu a uplatnění reparačních dějů, jejichž výsledkem je obnovení strukturální integrity a rozvoj plicní fibrózy v různém poměru (Tomashefski, 2000). Při nepříznivém vývoji a převaze fibrotických dějů dále klesá plicní compliance, přetrvává porucha oxygenační funkce plic (na rozdíl od dominantní úlohy plicního zkratu v akutní fázi nyní stoupá význam regionálního nepoměru ventilace a perfuze). PEEP je v této fázi méně efektivní, cílem jeho aplikace je především ovlivnění homogenity ventilace (Artigas et al., 1994). Vzhledem k porušení plicního pojivového skeletu dále stoupá riziko plicního poškození způsobeného umělou plicní ventilací (Gattinoni et al., 1987).

C. Pozdní fáze

V pozdní, tzv. fibroproliferativní fázi onemocnění přetrvává výrazná porucha oxygenační funkce plic, spojená často s velmi nízkou compliance plic, statická křivka tlak/objem respiračního systému je charakterizována velmi nízkou uloženým horním inflexním bodem. Dochází ke snížení účinnosti aplikace PEEP jak z pohledu zlepšení mechanických vlastností plic, tak z hlediska zlepšení oxygenace (Böhm et al., 1998). Z morfologického hlediska vznikají pseudocysty, pseudoemfyzém, pneumatokély (v konsolidovaných oblastech plic), bronchodysplazie nebo jiné známky barotraumatu (Gattinoni et al., 1994, Puybasset, Rouby, 1998).

12.1.2.7 VLIV PŘÍČINY ARDS

Přestože existuje tendence považovat ARDS za klinicky samostatnou nozologickou jednotku a ventilovat všechny nemocné obdobně, je nezbytné akceptovat rozdíly v patofyziologii ARDS s ohledem na příčiny syndromu (Gattinoni et al., 1998, Rocker et al., 2001). Vzhledem ke klinickému charakteru diagnostických kritérií ARDS, založených na hodnocení plicní funkce, nálezu na RTG a vyloučení levostranného srdečního selhání, je možné zahrnout pod diagnózu ARDS stavy patofyziologicky i prognosticky naprosto odlišné, jako např. ARDS po tonutí, ARDS při septickém šoku nebo ARDS při pneumonii u nemocného s imunosupresí po transplantaci kostní dřeně.

Z hlediska přístupu k umělé plicní ventilaci je některými autory považováno za důležité rozlišení na ARDS vznikající v důsledku primárně plicního nebo mimoplicního onemocnění [Gattinoni et al., 1998, Rocker et al., 2001]. Přes určitou schematičnost tohoto rozdělení a různý stupeň překrývání nebo souběhu plicní a mimoplicní příčiny ARDS uvádíme toto rozdělení.

A. Mimoplicní příčiny ARDS

U nemocných s ARDS vznikajícím působením mimoplicních příčin lze schematicky předpokládat, že pokles compliance/zvýšení elastance plic je doprovázen také poklesem poddajnosti/zvýšením elastance hrudní stěny v důsledku edému hrudní stěny a/nebo zvýšení nitrobřišního tlaku [Artigas et al., 1994, Gattinoni et al., 1998, Marini et al., 1997, Mergoni et al., 1997].

Elastance hrudní stěny může představovat i více než 50 % elastance respiračního systému, tj. i více než 50 % tlaku, nezbytného k udržení respiračního systému v rozepnutém stavu, je spotřebováno na rozepnutí hrudní stěny [Gattinoni et al., 1998, Gattinoni, 2004] (**obr. 1 elastance**). Za těchto okolností stoupají hemodynamické důsledky ventilace pozitivním přetlakem a klesá efektivita PEEP na zvýšení transpulmonálního tlakového gradientu [Böhm et al., 1998, Gattinoni et al., 1998]. Pro přesné stanovení elastance plic a elastance hrudní stěny je nezbytná znalost pleurálního tlaku. V klinické praxi je měření pleurálního tlaku nepraktické a jako ukazatele pleurálního tlaku je používáno měření tzv. ezofageálního tlaku s pomocí balonkového jícnového katétru. Hlavní determinantou elastance hrudní stěny je hodnota nitrobřišního tlaku. U sedovaných a relaxovaných nemocných byla zjištěna významná korelace mezi hodnotou nitrobřišního tlaku a elastancí hrudní stěny [$Est_{cw} = 0,46 \times \text{nitrobřišní tlak (cmH}_2\text{O)} + 1,65, r = 0,84, p < 0,01$]. Za zvýšenou hodnotu elastance hrudní stěny jsou považovány hodnoty nad 10 cmH₂O/l [Gattinoni et al., 1998].

K zajištění adekvátní velikosti dechových objemů je u nemocných s extrapulmonální příčinou ARDS pravděpodobně bezpečné použití vyšších inspiračních tlaků ve srovnání s nemocnými s ARDS vzniklým v důsledku primárně plicní patologie.

B. Plicní příčiny

U nemocných s ARDS vznikajícím v důsledku primárně plicního onemocnění může naopak být poddajnost hrudní stěny normální [Gattinoni et al., 1998]. U těchto nemocných existuje menší rozdíl mezi inspiračním a transpulmonálním tlakem a předpokládá se vyšší riziko vzniku plicního poškození v průběhu umělé plicní ventilace při použití vyšších inspiračních tlaků [Marini, 2002, Marini, Gattinoni, 2004].

12.1.2.8 POŠKOZENÍ PLIC V PRŮBĚHU UMĚLÉ PLICNÍ VENTILACE

Problematika poškození plic v průběhu umělé plicní ventilace je podrobně uvedena v kapitole 11. VILI a ARDS. V tabulce 1 jsou shrnuty hlavní rizikové i protektivní faktory. Na tomto místě je pouze stručně komentován tzv. stres a strain koncept.

Tabulka 1 Přehled faktorů indukujících nebo snižujících riziko plicního poškození v průběhu umělé plicní ventilace (volně podle Maron-Gutierrez et al., 2012). Některé uváděné postupy nejsou podloženy výsledky prospektivních randomizovaných studií

Indukující faktory	Preventivní faktory
Vysoký V_t	Nízký V_t (6 ml/kg predikované hmotnosti)
Vysoký P_{pl} respiračního systému (vysoký stres)	P_{pl} respiračního systému < 28 cmH ₂ O
Vysoký P_{pl} plic	P_{pl} plic < 24 cmH ₂ O
Vysoký $V_t/EELV$ (vysoký strain)	Pronační poloha, strain < 2 (1,5) Vzpřímená poloha dle hemodynamické tolerance
Nehomogenní distribuce P_{pl} plic a alveolární ventilace	Pronační poloha při $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg a PEEP ≥ 10 cmH ₂ O Zachování spontánní dechové aktivity při $PaO_2/FiO_2 > 150$ mmHg a PEEP ≤ 10 cmH ₂ O
PEEP (neadekvátně nízký nebo vysoký)	PEEP nastavený dle individuální odpovědi (viz další kapitoly) PEEP nastavený dle analýzy plicní morfologie (CT plic, UZ plic nebo elektrická impedanční tomografie)

Vysoká dechová frekvence	Nejnižší dechová frekvence k udržení arteriálního pH 7,25–7,30 Minimalizace auto-PEEP
Vysoký inspirační průtok	Nejnižší inspirační průtok dle dechového objemu a času inspira
Inspirační frakce kyslíku	Nejnižší inspirační frakce kyslíku k udržení SaO ₂ 88–92 % Pronační poloha Hluboká sedace a svalová relaxace v prvních 24 h u nemocných s PaO ₂ /FiO ₂ pod 100–150 mmHg
Asynchronie pacienta s ventilátorem a přetížení tekutinami	Optimalizace synchronie Restriktivní tekutinový režim
Primární a sekundární infekce	Včasná diagnostika a správná antimikrobní terapie
Časná a pozdní fibrotická remodelace	Nízká dávka kortikoidů

V_t – dechový objem, P_{pl} – inspirační plató tlak, PEEP – pozitivní endexpirační přetlak, EELV – endexpirační plicní objem

Koncept napětí a zatížení

Tradiční koncept vzniku plicního poškození při umělé plicní ventilaci byl nedávno doplněn o teoretický koncept nazvaný *stress and strain concept* [Protti et al., 2011, Gattinoni et al., 2012], který vychází z popisu mechanismu plicního poškození terminologií používanou teoretickou fyzikou tekutin. Dle tohoto konceptu je při inflaci plicní tkáň vystavena dvěma typům zátěže.

Prvním typem zátěže je tlakové zatížení plicních struktur, tzv. *stress*. Ekvivalentem stresu je transpulmonální tlak. Stres tedy stoupá se zvyšujícím se tlakem v dýchacích cestách, klesá se stoupajícím pleurálním tlakem. Recentní analýzy ukazují, že za nefyziologický stres lze považovat překročení transpulmonálního tlaku na úrovni 23–24 cmH₂O, v literatuře je udávána limitní hranice kolem 20 cmH₂O [Gattinoni et al., 2012], při jejímž překročení dochází k aktivaci tzv. biotraumatu.

Druhým typem zátěže je deformační zátěž, tzv. *strain*, vzniklá změnou tvaru plicní tkáně proti výchozímu tvaru, který plíce zaujímá při objemu plic na úrovni funkční reziduální kapacity. V rámci dechového cyklu dochází k cyklickému natažení plicních struktur, tj. elongaci elastických vláken plicního cytoskeletu. Mechanismem tzv. *mechanotrasdukce* jsou konformační změny plicní struktury spouštěčem zánětlivé reakce na umělou plicní ventilaci. Při překonání strukturálních konformačních limitů dochází k poškození plicního skeletu tvořeného pevnými (neelongovatelnými) kolagenovými vlákny a flexibilními elastickými vlákny a strukturální disrupci, která je následně spouštěčem intenzivní zánětlivé reakce [Gattinoni et al., 2012].

Klinickým ekvivalentem strainu je poměr mezi velikostí změny plicního objemu a velikostí výchozího plicního objemu, při nulovém PEEP tedy poměru mezi velikostí dechového objemu a funkční reziduální kapacitou. Pro strain platí výpočet:

$$strain = \Delta V / V_0,$$

kde delta V je změna plicního objemu a V₀ je výchozí plicní objem, tj. objem funkční reziduální kapacity – FRC. Fyziologicky je objem FRC blízko hodnotě 2,5 l. Vitální kapacita plic je 5 litrů, maximální „fyziologická“ hodnota takto stanoveného strainu (označovaného někdy jako celkový strain) je tedy blízko hodnotě 2. Na základě experimentálních studií [Caironi et al., 2011] bylo zjištěno, že pokud hodnota strain dosahovala v průběhu umělé plicní ventilace dlouhodobě hodnotu do 1,5, nerozvíjelo se plicní poškození v průběhu plicní ventilace.

Při ARDS může FRC klesnout až na objem cca 500 ml. Maximální bezpečná změna plicního objemu (ΔV) může být za těchto okolností 750 ml. Část z tohoto objemu je spotřebována použitým PEEP, který, pokud nevede k významnému zvýšení EELV, pouze snižuje použitelný objem pro dechový objem (tj. použití PEEP zvyšuje celkový strain) (Gattinoni et al., 2012). Platí tedy:

$$strain = (V_t + \text{objem generovaný PEEP}) / FRC.$$

Z fyzikálního hlediska je možné na plicní tkáň zjednodušeně nahlížet jako na tekutinu, v níž dochází k pohlcení mechanické energie dodané ventilátorem. Mechanické namáhání plicních struktur je zvýšené za přítomnosti nevzdušných okrsků. PEEP snižuje riziko poškození plic podle této koncepce tím, že:

homogenizuje plicní strukturu (odstraňuje nevzdušné plicní okrsky, tzv. stress risers)

snižuje dechový objem nezbytný k dosažení určitého středního tlaku v dýchacích cestách nutného k zajištění oxygenace, a tím snižuje množství energie dodané ventilátorem, které musí být v plicní tkáni pohlceno.

PEEP vytváří tzv. konstantní strain, který není spojen s dodávkou mechanické energie do plicní tkáně. Strain v důsledku dechového objemu je označován jako tzv. cyklický strain [Protti et al., 2014].

Množství pohlcené energie je vždy kromě velikosti dechového objemu také funkcí dechové frekvence a času, tj. doby trvání umělé plicní ventilace. Matematické analýzy ukazují, že s klesající hodnotou EELV narůstá důležitost redukce velikosti dechového objemu a že různým velikostem EELV odpovídají různé optimální kombinace velikosti dechového objemu a dechové frekvence [Brunner, Wysocki, 2012].

Z výše uvedeného vyplývá zájem o měření a sledování velikosti EELV v průběhu umělé plicní ventilace.

12.1.3 Protektivní plicní ventilace u pacientů s ARDS

Vzhledem k riziku zhoršení plicního poškození při nevhodně vedené ventilaci pozitivním přetlakem byla navržena řada tzv. protektivních ventilačních strategií, jejichž cílem je minimalizovat rozsah tohoto poškození. Vzhledem k rozdílným přístupům daným odlišným hodnocením klinického významu volutraumatu a atelektromatu, tj. významu PEEP, jsou některé z těchto strategií neslučitelné. Na tomto místě budou představeny hlavní protektivní ventilační strategie, doporučované pro nemocné s ARDS. V současné době neexistují klinické údaje, na jejichž základě by bylo možné některou z uvedených strategií jednoznačně doporučit či preferovat, je pravděpodobně vhodné uplatňovat je výběrově dle etiologie plicní dysfunkce a aktuálního stavu plicních funkcí.

Všem protektivním postupům je společná redukce velikosti dechového objemu, volba vhodné úrovně PEEP a snaha o použití tzv. netoxických hodnot inspirační frakce kyslíku [Ranieri et al., 2012]. Odlišnosti jsou dány především použitými postupy identifikace zvolené hodnoty PEEP a přijatými limity dechových objemů, tlaků a hodnoty PaCO₂ nebo pH v průběhu umělé plicní ventilace.

12.1.3.1 PROTEKTIVNÍ PLICNÍ VENTILACE S OMEZENÍM VELIKOSTI DECHOVÝCH OBJEMŮ

Použití tradiční velikosti dechových objemů kolem 10–15 ml/kg tělesné hmotnosti u nemocných s akutním plicním selháním je často spojeno s vysokými inspiračními tlaky v průběhu umělé plicní ventilace. V řadě experimentů bylo ventilací s vysokými inspiračními tlaky možné vyvolat nebo zhoršit poškození plic [Dreyfuss et al., 1988, Muscedere et al., 1994, Tremblay et al., 1997]. V první polovině 90. let byly publikovány observační studie, ve kterých byla při použití malých dechových objemů a tzv. permissivní hyperkapnie nalezena nižší mortalita ARDS než mortalita predikovaná na základě srovnání s historickou kontrolní skupinou [Hickling et al., 1990, Hickling et al., 1994].

Americko-evropská konsenzuální konference o ARDS, jejíž závěry byly publikovány již v roce 1998, doporučila, aby v průběhu umělé plicní ventilace u nemocných s ARDS byly minimalizovány tlaky v dýchacích cestách a aby maximální transalveolární tlak nepřekračoval 25–30 cmH₂O v průběhu dechových cyklů [Artigas et al., 1998]. Těto hodnotě obvykle odpovídá end-inspirační statický (plató – P_{pl}) tlak do 30 až 40 cmH₂O v závislosti na aktuální poddajnosti plic a hrudní stěny [Roupie et al., 1995].

Tři malé prospektivní randomizované studie, publikované v druhé polovině 90. let u nemocných s ARDS nebo u nemocných s rizikem vzniku ARDS, neprokázaly příznivý vliv strategie s limitací velikosti dechového objemu [Stewart et al., 1998, Brochard et al., 1998, Brower et al., 1999]. Až prospektivní multicentrická randomizovaná studie, organizovaná pod záštitou NIH (National Institute of Health, USA) v rámci pracovišť ARDS Network, ve které byla srovnávána ventilace s velikostí dechového objemu 6 ml/kg ideální tělesné hmotnosti s ventilací s dechovým objemem 12 ml/kg ideální tělesné hmotnosti, prokázala snížení letality ze 40 na 31 % (ARDS Network, 2000). Velikost dechového objemu 6 ml/kg byla dále redukována až na 4 ml/kg, bylo-li to nezbytné k udržení endinspiračního plató tlaku (inspirační pauza 0,5 s) ≤ 30 cmH₂O. Úplný protokol studie je k dispozici na internetové adrese www.ardsnet.org, nejvýznamnější body protokolu shrnuje **tabulka 2**.

Tabulka 2 Přehled vybraných údajů z protokolu studie ventilace s nízkými dechovými objemy (NIH ARDS Network)

Parametr	Protokol
Ventilační režim	asistovaná/řízená – objemově kontrolovaná ventilace s konstantním inspiračním průtokem
Dechový objem	≤ 6 (4–8) ml/kg predikované ideální tělesné hmotnosti
Dechová frekvence/cílové pH	6–35/min, upravitelná s cílem dosáhnout arteriálního pH ≥ 7,3
Inspirační průtok, poměr inspira	inspirační průtok nastaven tak, aby poměr inspira k expiriu byl 1 : 1–1 : 3

a exspira	
Cílové parametry oxygenace	PaO ₂ 55–75 mmHg, SpO ₂ 88–95 %
Povolené kombinace FiO ₂ /PEEP	0,3/5, 0,4/5, 0,4/8, 0,5/10, 0,6/10, 0,7/10, 0,7/12, 0,7/14, 0,8/14, 0,9/14, 0,9/16, 0,9/18, 1,0/18, 1,0/22, 1,0/24, dovoleno zvýšení PEEP až na 34 cmH ₂ O
Ukončování ventilační podpory	odpojení režimem tlakové podpory při FiO ₂ /PEEP ≤,40/8
SpO ₂ – saturace hemoglobinu stanovená pulzní oxymetrií; F _i O ₂ – inspirační frakce O ₂ ; predikce ideální tělesné hmotnosti: muži = 50 + [0,91 × (výška v cm – 152,4)], ženy = 45 + [0,91 × (výška v cm – 152,4)]	

Při srovnání s předchozími studiemi, které přínos redukce velikosti dechového objemu neprokázaly, zdůrazňovali autoři studie velikost sledovaného souboru nemocných (cca 800 nemocných) a odlišný způsob řešení hyperkapnie vzniklé v důsledku redukce velikosti dechových objemů, kdy v protokolu této studie bylo doporučeno použití vyšších dechových frekvencí (až do 35/min) a případně i alkalizace infuzí bikarbonátu sodného ke korekci respirační acidózy.

Vzhledem k významné redukcí letality, zjištěné v této studii, doporučují autoři studie považovat použitý způsob umělé plicní ventilace za standard podpůrné péče pro nemocné s ARDS. Toto stanovisko není přijímáno bezvýhradně. Studie může být kritizována především z pohledu použité velikosti dechového objemu 12 ml/kg ideální tělesné hmotnosti v kontrolní skupině, která je větší než hodnoty používané v současné době na většině klinických pracovišť a větší než průměrné hodnoty velikosti dechového objemu v kontrolních skupinách studií s negativním výsledkem [Stewart et al., 1998, Brochard et al., 1998, Brower et al., 1999]. Druhým sporným bodem protokolu studie je použití fixních kombinací PEEP a FiO₂, které preferují relativně nižší hodnoty PEEP a neumožňují individualizaci nastavení ventilátoru. Na základě této studie proběhla další fáze studie, která používala vyšších hodnot PEEP, ale opět bez možnosti individualizovat PEEP podle odpovědi nemocného na změny PEEP [Brower et al., 2004]. Studie neprokázala signifikantní rozdíl mezi skupinou s vysokou a nízkou hodnotou. Limitem studie je opět především nemožnost individualizace nastavení použité hodnoty PEEP u nemocných s těžkou oxygenační dysfunkcí a minimální odpovědí na PEEP a rozdíly mezi oběma skupinami nemocných.

Na základě dostupných údajů z experimentálních i klinických studií je v současné době všeobecně akceptováno, že dechové objemy o velikosti 12–15 ml/kg ideální tělesné hmotnosti by u pacientů s ARDS neměly být použity a end-inspirační plató tlak by měl být nižší než 30 cmH₂O.

12.1.3.2 OPEN LUNG APPROACH

V animálních modelech bylo prokázáno, že absence určité minimální úrovně PEEP v časně fázi ARDS vede ke zvýšení plicního poškození [Corbridge et al., 1990, Muscedere et al., 1994, D'Angelo et al., 2002]. Střížné síly, vznikající při inflaci na rozhraní nevzdušné a vzdušné plicní tkáň a při opakovaném kolapsu plicních sklípků a malých dýchacích cest, jsou pravděpodobně důležitou součástí plicního poškození v důsledku umělé plicní ventilace [Muscedere et al., 1994, D'Angelo et al., 2002]. Úroveň PEEP, která zabrání expiračnímu kolapsu malých dýchacích cest a plicních sklípků, závisí mimo jiné na hydrostatických tlakových silách, a proto k zamezení vzniku atelektáz v dependentních plicních oblastech jsou nezbytné vyšší tlaky než v oblastech nondependentních [Gattinoni et al., 1998]. V 80. a 90. letech minulého století se objevily experimentální práce ukazující, že použití úrovně PEEP větší než hodnota tzv. dolního inflexního bodu na statické křivce tlak/objem respiračního systému snižuje rozsah plicního poškození při ventilaci s vysokými inspiračními tlaky [Dreyfuss et al., 1988, Corbridge et al., 1990].

Nastavení PEEP nad úroveň dolního inflexního bodu je v klinických studiích v kombinaci s limitací velikosti dechového objemu a úrovně inspiračního tlaku označováno jako tzv. open lung approach [Amato et al., 1998, Ranieri et al., 1999]. Amato se spolupracovníky ve své studii porovnával skupinu 24 nemocných ventilovaných tzv. konvenčně, s velikostí dechového objemu 12 ml/kg bez omezení inspiračního tlaku (cílem bylo dosáhnout normálních hodnot arteriální tenze CO₂) a úrovní PEEP titrovanou podle arteriální tenze kyslíku (průměrná použitá hodnota PEEP v této skupině byla 8 cmH₂O), se skupinou 29 nemocných ve skupině protektivní ventilace, kteří byli ventilováni s velikostí dechového objemu 6 ml/kg predikované tělesné hmotnosti a s limitací inspiračního tlaku do 30 cmH₂O. Ve skupině protektivní ventilace bylo současně používáno provádění tzv. recruitment manévru technikou kontinuálního pozitivního přetlaku v dýchacích cestách (CPAP = 40 cmH₂O po dobu 40 s). Hodnota PEEP byla nastavena nad úroveň dolního inflexního bodu na statické křivce tlak/objem respiračního systému (a při nemožnosti jeho detekce byla volena úroveň PEEP 15 cmH₂O), průměrná použitá hodnota ve skupině protektivní ventilace byla 16 cmH₂O.

Ve skupině protektivní ventilace byla zjištěna nižší letalita (28 vs 71 %), nižší výskyt barotraumatů a vyšší počet dní bez umělé plicní ventilace u přeživších nemocných k 28. dni od zahájení ventilace.

Ranieri a Suter se spolupracovníky ve studii používající obdobný protokol demonstrovali snížení letality (38 vs 58 %), zvýšení počtu dní bez ventilační podpory a snížení hladiny prozánětlivých cytokinů v tekutině získané bronchoalveolární laváží. Vzhledem k současnému použití limitace inspiračních tlaků a velikosti dechového objemu s vyšší úrovní PEEP ve skupině protektivní ventilace v obou citovaných studiích nebylo ale možné jednoznačně rozlišit protektivní efekt PEEP a protektivní efekt limitace velikosti dechových objemů/inspiračních tlaků.

12.1.3.3 OPEN LUNG CONCEPT

Tato strategie navržená Lachmannem vychází z La Placeova zákona, který z pohledu umělé plicní ventilace zjednodušeně říká, že k provzdušnění systému (alveolu) je nezbytný vyšší tlak než k udržení systému (alveolu) ve vzdušném stavu.

Bylo prokázáno, že provzdušnění plic je možné až po dosažení dostatečných inspiračních tlaků, u nemocných bez významné plicní patologie je nutný transpulmonální tlakový gradient 30–40 cmH₂O, u nemocných s ARDS/ALI jsou někdy krátkodobě nutné až tlaky 60–80 cmH₂O [Böhm et al., 1998]. Po otevření těchto alveolů je k udržení dosaženého provzdušnění potřebný již nižší tlak a ventilace plic je možná s nízkým tlakovým gradientem mezi inspiračním tlakem a hodnotou PEEP.

Uvedená ventilační strategie by měla předcházet plicnímu poškození vzniklému působením střížných sil a poškození dýchacích cest a plicních sklípků při opakovaném kolapsu a otevření alveolů v průběhu dechového cyklu, dále díky možnosti snížit FiO₂ by měla omezit riziko toxicity kyslíku a modifikací hemodynamických intrapulmonálních poměrů (snížením tlaku v plicnici a snížením plicního kapilárního tlaku při snížení hypoxické plicní vazokonstrikce) urychlit resorpci intersticiálního edému.

Ventilační strategie by tedy podle této koncepce měla zajistit nejprve otevření plic (tj. dosáhnout PaO₂ nad 400 mmHg při FiO₂ 1,0) a poté udržet plíce otevřenou, tj. najít nejnižší hodnoty tlaků v dýchacích cestách, při kterých nedochází k opětovnému kolapsu alveolů. Z výše uvedeného je zřejmé, že tato strategie může být efektivně využita pouze tehdy, jsou-li plicní alveoly provzdušnitelné (tj. především u nemocných s tzv. sekundárním ARDS) a není-li k udržení otevřené plic nutně použít takových tlaků, které by zásadním způsobem ovlivňovaly stabilitu oběhu (v průběhu manévru může být nutná jednorázová nálož tekutin, ev. využití katecholaminů).

Při použití této ventilační strategie (Böhm, et al., 1998, Haitsma et al., 2003) je nezbytné projít čtyřmi postupnými kroky. Nejprve je plic nutně otevřít otevřecím manévrem – tzv. recruitment manévr. Druhým krokem je hledání minimálního tlaku v respiračním systému, při kterém je zachována jeho vzdušnost a po jehož podkročení dochází k náhlé masivní ztrátě vzdušnosti systému – tzv. uzavíracího tlaku. Ve třetím kroku je systém opět manévrem provzdušněn a ve čtvrtém je tlak v systému rychle snížen na úroveň těsně nad úroveň uzavíracího tlaku (**obr. 2 a 3 open lung concept**). Zásadní odlišností od postupu dle tzv. open lung approach je, že při identifikaci vhodné úrovně PEEP není používáno stanovení dolního inflekčního bodu na statické křivce tlak/objem respiračního systému.

Přestože přes řadu experimentálních dat není dosud k dispozici přesvědčivý důkaz z velké multicentrické studie, že použití této ventilační strategie má příznivý vliv na klinický výsledek u nemocných s ARDS, je na řadě tuzemských i evropských pracovištích tento způsob

ventilace v různých modifikacích rutinně používán vzhledem k příznivému vlivu na ukazatele plicních funkcí (výměnu plynů a mechanické vlastnosti respiračního systému). Některými autoritami v oblasti umělé plicní ventilace je ale provádění otevřecích manévru právě pro absenci průkazu pozitivního vlivu na klinický výsledek a možnost komplikací (oběhová nestabilita, barotrauma, vzestup nitrolebního tlaku) přijímáno rezervovaně [Lapinski, Mehta, 2005, Fan et al., 2008].

Provedení recruitment manévru

Vlastní recruitment manévr lze provést řadou způsobů [Lapinski, Mehta, 2005, Fan et al., 2008, Lowhagen et al., 2011]. Vzhledem k jednoduchosti je u nemocných s nižším stupněm plicního poškození možné se pokusit rozepnout plíce krátkodobou aplikací vysokých hodnot kontinuálního pozitivního přetlaku – continuous positive airway pressure (CPAP). Nevýhodou tohoto postupu je skutečnost, že u řady komerčně dostupných ventilátorů je nemožné nastavit vyšší hodnotu CPAP než 30 cmH₂O, což u nemocných se závažnou plicní patologií neumožňuje dosáhnout stavu plného otevření plic.

Dalším možným způsobem je provedení recruitment manévru v průběhu tlakově řízené ventilace (Böhm et al., 1998). Inspirační tlaky jsou na vysoké hodnotě PEEP postupně zvyšovány v krocích po 3–5 cmH₂O až na hodnoty kolem 60 cmH₂O (PEEP 20 až 25 cmH₂O, dechová frekvence 25–30 d/min, poměr inspiria k expiriu je nastaven tak, aby byl přítomen minimální endexpirační průtok). V průběhu tohoto manévru je sledován PaO₂ (technika byla popsána s použitím kontinuálního intraarteriálního měření PaO₂, zvyšování inspiračního tlaku je ukončeno při absenci dalšího zlepšování PaO₂). Při absenci dostupnosti kontinuálního intraarteriálního měření je v praxi obvykle empiricky zvolena výše tlaků, na které bude manévr prováděn, s rizikem použití zbytečně vysokého nebo naopak nízkého tlaku. Hodnoty inspiračního tlaku při provádění manévru se obvykle podle závažnosti plicní dysfunkce pohybují v rozmezí 40–60 cmH₂O při současném použití PEEP v rozmezí 15–30 cmH₂O, vyšší hodnoty v uvedeném rozmezí jsou používány u nemocných se zvýšenou elastancí hrudní stěny.

Hledání uzavíracího tlaku a výsledné nastavení ventilátoru

Po dosažení stavu otevření plic (viz výše) nebo po uplynutí plánovaného času provedení manévru je inspirační tlakový gradient snížen na hodnotu zajišťující cílovou velikost dechového (cca 6 ml/kg predikované tělesné hmotnosti). Poté je při zachování tlakového gradientu mezi PEEP a inspiračním tlakem snižována hodnota PEEP až do doby, kdy dojde k signifikantnímu poklesu plicní poddajnosti nebo PaO₂ (**Obr. 4? Vývoj hodnot krevních plynů při optimalizaci nastavení ventilátoru dle tzv. open lung concept**). Poté je postup opakován a tlaky v dýchacích cestách jsou nastaveny na úroveň o 2 cmH₂O vyšší, než byla úroveň, při které došlo ke zhoršení oxygenace.

Faktory ovlivňující efektivitu recruitment manévru

Efektivita otevíracího manévru závisí nejenom na použitém způsobu provedení a dosažené výši inspiračních tlaků, ale také na době trvání manévru. Maximálního provzdušnění je možné dosáhnout podle typu plicní patologie za desítky sekund i déle.

Počet manévru

V experimentální studii bylo prokázáno, že maximální provzdušnění plic může být možné až po opakovaném provedení časově limitovaného otevíracího manévru [Fujino et al., 2001].

Poloha v době provedení manévru

Provedení manévru v pronační poloze bývá účinnější [Cakar et al., 2000].

Typ plicní patologie

Nižší nebo žádný efekt lze očekávat u nemocných, u kterých se na vzniku plicní nevdždnosti významně podílí konsolidace plicní tkáně nebo obstrukce dýchacích cest např. při bronchopneumonii [Van der Kloot et al., 2000].

„Body mass index“ a hodnota nitrobřišního tlaku

Vyšší hodnota tzv. body mass indexu a vyšší hodnota nitrobřišního tlaku jsou spojeny se snížením účinku otevíracího manévru [Pelosi, Vargas et al., 2012].

Fáze ARDS

Vzhledem k vývoji plicní patologie u nemocných s ARDS lze předpokládat postupný pokles efektivit otevíracích manévru při přechodu do fibroproliferativní fáze ARDS [Grasso et al., 2002].

Způsob umělé plicní ventilace

Efekt otevíracího manévru je menší, je-li nemocný již před jeho provedením ventilován na úrovni celkové plicní kapacity – total lung capacity (TLC) (inspirační tlaky nad 35 až 40 cmH₂O) – s velkými dechovými objemy [Richard et al., 2001]. Samotný efekt recruitment manévru na PaO₂ při „nedostatečné“ hodnotě PEEP přetrvává pouze řádově minuty, vliv na plicní zkrat odeznívá v experimentu do 5 až 10 minut [Cakar et al., 2000].

Mimo rámec open lung konceptu byla publikována řada alternativních postupů provedení recruitment manévru, které se liší v použitých tlacích, délce jejich působení a schématu zvyšování tlaků. Obecně lze říci, že manévry využívající pomalé, případně stupňovité zvyšování PEEP a tlakově řízenou ventilaci v průběhu manévru jsou hemodynamicky lépe tolerovány [Odenstedt et al., 2005, Lowhagen et al., 2011].

Určitou variantou recruitment manévru je zařazení tzv. *sigh*, tj. pravidelné použití dechu s vyšším inspiračním tlakem nebo objemem [Pelosi et al., 1999], např. 3 dechy s insp. objemem, při kterém je dosahován endinspirační plató tlak 45 cmH₂O 3× za minutu po nastavenou dobu, obvykle 1 h. Tento postup obecně vede ke zlepšení oxygenační funkce plic [Pelosi et al., 1999, Badet et al., 2009], ale jeho bezpečnost tohoto postupu nebyla dosud prokázána na velkém souboru nemocných.

Z praktického hlediska je nutné počítat se skutečností, že v průběhu provádění recruitment manévru dochází ke snížení srdečního výdeje a může dojít k přechodnému vzestupu PaCO₂ a poklesu PaO₂. Příčinou je komprese perialveolárních cév vedoucí ke zvýšené plicní vaskulární rezistenci, zvětšení Westovy plicní zóny I (**obr. 4**) (tj. ventilované, ale neperfundované části plic) a je možná i redistribuce krevního průtoku z oblastí ventilovaných do oblastí neventilovaných, jejímž důsledkem je vzestup plicního zkratu v průběhu manévru u nemocných s neprovzdušnitelnými plicními okrsky. Zvýšené opatrnosti při provádění otevíracího manévru je proto třeba u nemocných s dysfunkcí pravé komory a u nemocných s nitrolební hypertenzí [Bein et al., 2002] a omezená klinická data ukazují vyšší rizikovost manévru provedeného pomocí CPAP [Nemer et al., 2011].

12.1.3.4 STRATEGIE ZVÝŠENÉHO RECRUITMENTU

Ve francouzské tzv. EXPRESS studii (Mercat et al., 2008) byly srovnávány strategie minimálního PEEP (byl použit redukovaný dechový objem a nejnižší hodnota PEEP k dosažení cílového hodnoty SpO₂ 88 až 95 %) se strategií tzv. zvýšeného recruitmentu.

V terapeutické skupině byli pacienti ventilováni objemově řízenou ventilací s dechovým objemem 6 ml/kg predikované tělesné hmotnosti. PEEP byl těmto nemocným zvýšen tak, aby s použitým dechovým objemem bylo dosaženo limitu Ppl na úrovni 28 až 30 cmH₂O. Bylo možné použití otevíracích manévrů, ale jejich použití nebylo povinné. Pro posouzení nutnosti pokračování ve vyšší úrovni PEEP byl od 4. dne u pacientů s PaO₂/FiO₂ nad 150 mmHg při FiO₂ do 0,6 prováděn tzv. PEEP weaning test (PEEP 5 cmH₂O, FiO₂ 0,5 na dobu 30 min, za úspěšný byl považován při PaO₂ nad 100 mmHg (13,3 kPa). Ve skupině se zvýšeným recruitmentem byl zjištěn nižší výskyt použití tzv. rescue postupů a zkrácení doby umělé plicní ventilace. Z pohledu klinického použití se jeví tento postup jako použitelný u nemocných se středně těžkým ARDS na podkladě primárně plicní etiologie. U nemocných oběžných nebo se zvýšeným nitrobřišním tlakem by použitý tlakový limit vedl k nedostatečné oxygenaci a u této skupiny nemocných nelze bez úpravy tlakového limitu tento postup doporučit.

12.1.3.5 VENTILAČNÍ PODPORA VEDENÁ DLE HODNOT JÍCNOVÉHO TLAKU

Riziko poškození plic umělou plicní ventilací a současně provzdušnění plic stoupá s transpulmonálním tlakem [Artigas et al., 1998, Muscedere et al., 1994]. U nemocných se sníženou poddajností hrudní stěny je i více než 50 % tlaku generovaného ventilátorem v dýchacích cestách spotřebováno na distenzní hrudní stěny (tj. transpulmonální tlak může představovat i méně než 50 % tlaku v dýchacích cestách) [Gattinoni et al., 1998]. U některých nemocných může být navíc v době expiria pleurální tlak vyšší než použitá hodnota PEEP a docházet k plicnímu derecruitmentu [Talmor et al., 2006]. Znalost hodnot jícnového tlaku jako náhrady za pleurální tlak je tedy teoreticky atraktivní možností, jak maximalizovat distenzní terapii pomocí PEEP u těchto nemocných a současně nezvyšovat nepřiměřeně riziko plicního poškození. Na základě komplexních úvah je doporučeno stanovit transpulmonální tlak na základě vzorce:

$$P_{tp} = P_{aw} - P_{es} + 5 \text{ cmH}_2\text{O},$$

kde P_{tp} je stanovený transpulmonální tlak, P_{aw} tlak v dýchacích cestách a P_{es} jícnový tlak [Benditt et al., 2005, Washko et al., 2006].

V klinické studii [Talmor et al., 2008] byl testován protokol, při kterém byl nastavován PEEP s cílem dosáhnout v době expiria hodnot transpulmonálního tlaku 0 až 10 cmH₂O dle předdefinované škály (**tab. 3**) založené na hodnocení stupně poruchy plicních funkcí (**tabulka s hodnotami FiO₂**) a v době inspiria do 25 cmH₂O. Použití jícnového tlaku bylo spojeno se zlepšením oxygenace a plicní poddajnosti. Výsledky studie i použitá metodika nejsou obecně přijímány. Obecně platí, že jícnový tlak je pouze nepřesným ukazatelem při stanovení pleurálního tlaku a použití vyžaduje detailní znalost metodiky a limitací měření jícnového tlaku.

Použití postupu je vhodné zvážit u pacientů s extrapulmonálním ARDS a refrakterní poruchou oxygenační funkce plic [Talmor et al., 2008] nebo u nemocných zvažovaných k připojení na mimotělní plicní podporu [Grasso et al., 2012].

Tabulka 3 Škála nastavení expiračního transpulmonálního tlaku dle použití inspirační frakce O₂ [Talmor et al., 2008]

Esophageal-Pressure – Guided Group													
Fi O ₂	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,7	0,7	0,8	0,8	0,9	0,9	1,0	
P _{ie xp}	0	0	2	2	4	4	6	6	8	8	10	10	
Control Group													
Fi O ₂	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	10	10	10	10	10	20–24

12.1.3.6 VENTILAČNÍ PODPORA VEDENÁ POMOCÍ ZOBRAZOVACÍCH METOD

Zobrazení plicní tkáně a sledování odpovědi na změnu nastavení ventilátoru je jednou z možností optimalizace nastavení ventilátoru u nemocných s ARDS [-Luecke et al., 2012].

CT analýza plic

Použití výpočetní tomografie u nemocných s ARDS přineslo nejenom zásadní informace o patofyziologii ARDS [Gattinoni et al., 1991, Gattinoni et al., 1994, Puybasset et al., 2000] a její různorodosti [Goodman et al., 1999, Roubyet al., 2000, Desai et al., 2001], ale byla publikována řada prací, v rámci kterých bylo pro optimalizaci nastavení ventilátoru použito CT analýzy plic

[Rouby et al., 2000, Gattinoni et al., 2005]. CT vyšetření lze použít ke zjištění potenciálu pro recruitment (tj. k odlišení tzv. kolapsu od plicní konsolidace), tento potenciál kvantifikovat a určit i hodnoty tlaků v dýchacích cestách nezbytných jednak k provedení recruitmentu, jednak k zamezení derecruitmentu nebo naopak závažné hyperinflaci.

Princip metody je založen na CT vyšetření plic při různých inspiračních tlacích (testování recruitability) a na různých hodnotách PEEP. Po provedení daného manévru (změny tlaku v respiračním systému) jsou v referenčních řezech kvantitativně hodnoceny změny plochy (a při započítání tloušťky řezu i změny objemu) „normálně vzdušné“ tkáně (charakterizované tzv. Hounsfieldovými jednotkami, HU, v rozsahu -1000 až -500 HU), „špatně vzdušné“ tkáně (-500 až -100 HU) a „nevzdušné“ tkáně (-100 až +100 HU). Přestože je vyšetření prováděno pouze na několika referenčních řezech, je hlavní nevýhodou metody riziko radiační zátěže, která je spolu s komplikovanou logistikou (nutnost transportu na CT s možností deteriorace v průběhu transportu, možnost omezené dostupnosti CT, časová zátěž a dynamický vývoj stavu plicních funkcí vyžadující opakování CT v čase) důvodem omezeného používání této metody pro nastavení ventilátoru na většině pracovišť.

Elektrická impedanční tomografie

Elektrická impedanční tomografie je zobrazovací metoda založená na měření a analýze změn impedance hrudníku v průběhu dechového cyklu [Blankman, Gommers, 2012].

Při elektrické impedanční tomografii (EIT) je na hrudník (nad úroveň bránice) umístěn elastický pás s elektrodami. Přístroj mezi dvěma sousedními elektrodami generuje elektrický proud, z ostatních elektrod snímá napětí mezi sousedními elektrodami. Následně je proud aplikován do další dvojice elektrod na páse a postup je opakován tak, že jsou postupně vystřídány všechny sousední dvojice elektrod (**Obr. 5 a,b u části b. prosím odstranit E s úsečkou!!!JN!!!**). Získaná informace o impedanci v jednotlivých částech hrudníku je následně zpracována a vyjádřena v grafické podobě. Hodnota impedance a její změny odpovídají velikosti a změnám vzdušného podílu v plicní tkáni [Lundin, Stenquist, 2012].

EIT lze použít při identifikaci příčiny zhoršení stavu nemocného (např. zjištění pneumothoraxu). Hlavní oblast použití EIT je optimalizace nastavení ventilátoru, především volby PEEP. Technika umožňuje sledování změn distribuce ventilace při změně nastavení ventilátoru, hodnocení provzdušnitelnosti plicní tkáně a sledování regionálních nebo globálních změn endexpiračního plicního objemu (**obr. 12.4???**). Příznivé ovlivnění výsledku léčby nemocných s umělou plicní ventilací optimalizované dle sledování EIT dosud bohužel nebylo ověřeno klinickými studiemi.

Ultrazvukové vyšetření

Ultrazvukové vyšetření srdce a plic je možné využít při optimalizaci nastavení ventilátoru. Vysoké hodnoty PEEP mohou zvýšit plicní vaskulární rezistenci a indukovat až vznik akutního cor pulmonale [Jardin et al., 2007, Repesse et al., 2012]. Rozvoj echokardiografických známek akutního cor pulmonale (ACP) je indikací ke snížení PEEP a snaze o redukci endexpiračního plató tlaku. Za známku ACP je považováno zvětšení pravé komory (poměr enddiastolických ploch pravé a levé komory nad 0,6 ve čtyřdutinové apikální projekci), přítomnost paradoxního pohybu septa a zvýšená variabilita rychlosti toků ve výtokovém traktu pravé komory. Byl navržen tzv. right ventricle protective protocol, který obsahuje 4 základní kroky (**tab. 4**).

Tabulka 4 Right ventricle protective protocol [Repressé et al., 2012]

Cíl	Metoda dosažení
Ppl < 28 cmH ₂ O	1. snížení velikosti dechového objemu 2. snížení PEEP
Plicní recruitment	úprava PEEP dle rovnováhy mezi příznivým (recruitment) a škodlivým působením (funkce pravé komory)
Kontrola hyperkapnie (PaCO ₂ < 55–60 mmHg)	1. nahraďte pasivní zlhčovací filtr aktivním zvlhčováním 2. upravte dechovou frekvenci s cílem maximalizovat eliminaci CO ₂
Zlepšení plicní mechaniky a hemodynamiky	zvažte pronační polohu (zlepšení oxygenace koriguje hypoxickou plicní vazokonstrikci, zlepšení eliminace CO ₂ snižuje PaCO ₂)

Ultrazvuk má ale své místo i v hodnocení odpovědi na otevírací manévry a změnu PEEP [Stafanidis et al., 2011, Rode et al., 2012], je sledován vliv změn PEEP na velikost nevzdušné části plic.

12.1.3.7 METODY ZALOŽENÉ NA STANOVENÍ ENDEXPIRAČNÍHO PLICNÍHO OBJEMU (EELV) V KOMBINACI SE SLEDOVÁNÍM MECHANICKÝCH VLASTNOSTÍ RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU

Metody založené na stanovení endexpiračního plicního objemu je možné v klinické praxi využít jen na pracovištích s dostupností specifického technického vybavení. Endexpirační plicní objem je možné měřit řadou technik. Kromě techniky tzv. heliové diluce, která je považována za zlatý standard v měření EELV, a diluce dusíku, je dnes nejčastěji v různých modifikacích používána tzv. nitrogen washout/washing technique, při které je sledována rychlost změny koncentrace měřeného plynu (obvykle kyslíku) po zvýšení a následném snížení jeho inspirační koncentrace [Olegard et al., 2005, Chiumello et al., 2008, Richard, Guerin, 2013]. Objem dusíku je určen nepřímou vývojem koncentrace kyslíku a minutové ventilace v průběhu manévru. Tato technologie byla validována a integrována i do některých přístrojů k umělé plicní ventilaci.

Dostupnost informace o hodnotě EELV umožňuje ověřit, zda rozdíl mezi původní EELV a EELV na vyšší úrovni PEEP je větší než rozdíl, který by byl očekáván při pouhé inflaci vzdušných jednotek. Očekávaná změna EELV je rovna násobku statické plicní poddajnosti stanovené na nižší úrovni PEEP a rozdílu hodnot PEEP. Větší než očekávaná změna odpovídá recruitmentu nových plicních jednotek. Menší než očekávaná změna může nastat při snížení poddajnosti respiračního systému na vyšší úrovni PEEP. Přestože kalkulace tzv. očekávané změny EELV je jednoduchá, v praxi je nahrazována sledováním statické plicní poddajnosti. Pokud dojde zvýšením EELV ke zvýšení statické plicní poddajnosti (tj. navýšení počtu vzdušných plicních jednotek), předpokládá se, že došlo k recruitmentu. Pokud dojde ke zvýšení EELV bez zvýšení statické plicní poddajnosti, předpokládá se, že došlo pouze k inflaci [Lu, 2013]. Příznivé ovlivnění výsledku léčby nemocných s umělou plicní ventilací optimalizované dle sledování EELV dosud bohužel nebylo ověřeno klinickými studiemi.

12.1.4 Souhrn doporučení pro umělou plicní ventilaci pacientů s ARDS

1. Nepoužívat velké dechové objemy a vysoké plató tlaky

Na základě výsledků studie NIH ARDS Network a studie M. Amata je doporučeno snížit iniciačně velikost dechového objemu k cca 6 ml/kg ideální (predikované) tělesné hmotnosti a případnou další redukcí tak, aby bylo dosaženo inspiračního plató tlaku (P_{pl}) do 30 cmH₂O, lépe 27 cmH₂O. Není jisté, zda existuje určitý bezpečný limit inspiračních tlaků, nicméně P_{pl} do 20 cmH₂O je spojen s nízkým rizikem poškození plic umělou plicní ventilací a při P_{pl} do 27 cmH₂O je výskyt nemocných s dechovou hyperinflací nízký (tidal hyperinfl). U nemocných s nízkou poddajností hrudní stěny je limit P_{pl} 30 cmH₂O možné překročit, ale bezpečnou hranici nelze u těchto nemocných bez rozšířeného monitorování stanovit. Recentní informace ukazují, že u nemocných s těžkými formami ARDS může být vhodná další redukce velikosti dechového objemu až na cca 4 ml/kg/IBW. Tento postup je označován jako tzv. ultraprotektivní ventilace [Gattinoni et al. 2012], jejíž použití ale vyžaduje k zajištění dostatečné eliminace CO₂ doplnění umělé plicní ventilace o některou z metod mimoplicní podpory – extracorporeal lung support (ECLS). Recentně publikovaná studie Xtravent study [Bein et al., 2013] ukázala v post-hoc analýze zlepšení přežívání nemocných s těžkou ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg) plicní dysfunkcí.

2. Tolerovat mírnou hyperkapnii a respirační acidózu

Na základě klinických a experimentálních údajů lze konstatovat, že mírná hyperkapnie ($PaCO_2 < 65$ mmHg, $pH > 7,2$) je většinou nemocných krátkodobě dobře tolerována a že respirační alkalóza je z fyziologického hlediska méně výhodná. Respirační acidóza má z krátkodobého hlediska protektivní antiinflamatorní účinky, z dlouhodobého hlediska ale zvyšuje riziko plicní infekce (**viz kapitulu 9. Krevní plyn u ARDS**).

3. Nastavit PEEP, který zabrání kolapsu nestabilních plicních jednotek na konci dechového cyklu

Nastavení PEEP by mělo být individualizováno podle odpovědi nemocného, ale optimální strategie nastavení PEEP není obecně akceptována. Na některých pracovištích je jako univerzální ventilační strategie používán v různých modifikacích open lung concept, jehož předností je, že PEEP je titrován sestupně dolů, tj. eliminuje zbytečně vysoké hodnoty PEEP u nemocných nereagujících příznivě na PEEP a výsledná hodnota je tedy individualizována. Na pracovištích s nízkou obecnou znalostí umělé plicní ventilace je možné preferovat systémy využívající tabulky s fixními kombinacemi PEEP a FiO_2 . Pro pacienty s $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg je doporučeno použití vyšších hodnot PEEP. U pacientů s primárně plicním ARDS lze doporučit použití algoritmu dle EXPRESS studie [Mercat, 2008]. Při ventilaci morbidně obézních nebo u nemocných se zvýšeným nitrobřišním tlakem lze použít open lung concept nebo sledování jícnového tlaku, je-li tato metoda na pracovišti k dispozici. Na pracovištích bez této technologie je nutné vycházet z hodnoty nitrobřišního tlaku a předpokládat, že u nemocných s vyššími hodnotami nitrobřišního tlaku je také zvýšená elastance hrudní stěny. Pro orientační posouzení vlivu nitrobřišního tlaku u relaxovaných nemocných lze použít schematický postup, využívající kalkulaci elastance hrudní stěny z hodnoty nitrobřišního tlaku ke stanovení transpulmonálního tlaku:

V první kroku je kalkulována elastance hrudní stěny dle vzorce:

$$E_{cw} = 0,46 \times \text{nitrobřišní tlak (cmH}_2\text{O)} + 1,65$$

V druhém kroku je stanovena elastance respiračního systému dle vzorce:

$$E_{rs} = (P_{pl} - PEEP_{tot})/V_t$$

(P_{pl} je endinspirační plató tlak, $PEEP_{tot}$ je celkový PEEP v cmH_2O a V_t je dechový objem v litrech).

Ve třetím kroku je stanoven kalkulovaný inspirační transpulmonální tlak dle vzorce:

$$P_{tp} = P_{aw} \times (E_{rs} - E_{cw})/E_r$$

Použití tohoto postupu pro stanovení transpulmonálního tlaku je nutné považovat za velmi orientační a bezpečnost úpravy limitů inspiračního tlaku dle tohoto postupu u nemocných se zvýšeným inspiračním tlakem nebyla ověřena klinickými studiemi. Je nutné zdůraznit, že vliv nitrobřišního tlaku na hodnotu transpulmonálního tlaku a velikost EELV významně závisí na stupni sedace a případné svalové relaxaci.

4. Použít vhodný ventilační režim

Volba ventilačního režimu u nemocných s ARDS je dlouhodobě předmětem kontroverze [Esteban et al., 2010]. Většina studií srovnávajících redukované a neredukované dechové objemy použila ve svém protokolu objemově řízenou ventilaci, která garantuje nepřekročení velikosti dechového objemu. Nevýhodou objemové ventilace může být vytváření velkých transpulmonálních tlaků pro interferenci s ventilátorem [Slutsky, 2010]. Tlakově limitované ventilační režimy naopak z principu negarantují udržení bezpečné velikosti dechového objemu. Jejich částečnou předností je udržení konstantních hodnot endinspiračního plató tlaku, tj. udržení konstantního stupně oxygenační podpory a teoreticky i lepší prevence derecruitmentu. Ve srovnání s objemově řízenou ventilací s konstantním inspiračním flow je při stejné hodnotě PEEP a velikosti dechového objemu dosaženo vyššího středního tlaku v dýchacích cestách (plató tlak je dosažen již na počátku inspiria), což může být spojeno s mírným zlepšením oxygenační funkce plic po převedení na tlakově limitovanou ventilaci [Mancebo et al., 1994].

Nevýhodou tlakové ventilace je vysoké inspirační flow na počátku inspiria, neboť v experimentálních podmínkách bylo prokázáno zvýšené riziko poškození dýchacích cest při vysokém flow generovaném při tlakové ventilaci [Fujita et al., 2007], a především riziko dosažení vysokých transpulmonálních tlaků u nemocných s intenzivní spontánní dechovou aktivitou, kteří svým inspiračním úsilím vytvářejí vysoký transpulmonální tlak (Ricard et al., 2013).

U nemocných s mírnými až středně těžkými formami ARDS je považováno za výhodné udržení spontánní dechové aktivity [Putensen et al., 1999. Ranieri et al., 2012]. Byla publikována řada experimentálních i klinických prací, které prokazují lepší oxygenační funkci plic, lepší eliminaci CO_2 a v některých případech i nižší riziko poškození plic v experimentu při použití bifázické ventilace – biphasic airway positive pressure (BiPAP), nebo její varianty s převráceným poměrem trvání inspiria expiria ventilátoru – airway pressure release ventilation (APRV). Především varianta APRV, při které je po více než 50 % dechového cyklu udržován nemocný na vysokém inspiračním tlaku s možností spontánního dýchání, je ventilační režim s velkým potenciálem k dosažení maximálního plicního recruitmentu, jeho klinická aplikace ale vyžaduje zkušenost s tímto režimem [Sadamori et al., 2009, Maung, Kaplan, 2011] a není doporučována pro nemocné s těžkým ARDS [Kallet, 2011].

V souhrnu lze konstatovat, že každý z dostupných přístupů má své potenciální přednosti a rizika a konkrétní volba při absenci průkazu signifikantních rozdílů v randomizovaných klinických studiích závisí především na zvyklostech pracoviště. Použití objemově řízené ventilace se z praktického pohledu jeví jako vhodný výchozí přístup na pracovištích s omezenou zkušeností s umělou plicní ventilací nebo omezenými možnostmi monitorace, neboť při tlakové ventilaci existuje vyšší riziko ventilace nadměrnými dechovými objemy a při použití deceleračního inspiračního flow se přednosti tlakové ventilace z pohledu lepší oxygenace na srovnatelné úrovni PEEP prakticky eliminují.

5. Zvážit použití pronační polohy u nemocných s těžkými formami ARDS

Pronační poloha snižuje riziko plicního poškození umělou plicní ventilací, ovlivňuje funkční reziduální kapacitu, distribuci ventilace a perfuze. Svým vlivem na výměnu plynů v plicích může pozitivně působit na klinický výsledek léčby (Gattinoni et al., 2013). V současné době je použití pronační polohy doporučeno pro nemocné s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{--}150 \text{ mmHg}$ [Gattinoni et al., 2010, Guerin et al., 2013] (**více viz odd. 12.3.2 Pronace**)

6. Vhodně použít sedaci a svalovou relaxaci

Sedace může snížit spotřebu kyslíku, předejít expiračnímu kolapsu hrudníku kontrakcí břišních a hrudních svalů při usilovném výdechu a zajistit adekvátní komfort. Udržení spontánní aktivity dýchacích svalů může zlepšit soulad mezi distribucí plicní ventilace a plicní perfuze. Při kontinuální aplikaci sedativ je možné denním přerušením jejich podávání snížit riziko akumulace farmak a jejich metabolitů, nadměrné hloubky sedace a prodloužení délky umělé plicní ventilace [MacGrane, Pandharipande, 2013]. U nemocných se závažnějším stupněm plicní dysfunkce existuje riziko interference s ventilátorem nebo nadměrného

dechového úsilí, které generuje vysoké transpulmonální tlaky [Slutsky, 2010]. Na základě prospektivní randomizované studie (Papazian et al., 2010) je v současné době doporučeno zvážit použití svalové relaxace u nemocných s $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150 \text{ mmHg}$ [Ranieri et al., 2012] (více viz odd. 12.4.6. NMBA u ARDS).

Literatura

- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus conference on ARDS, part 2. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157: 1332–1347.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA.* 2012; 307: 2526–2533.
- Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, Brochard L, Brower R, Esteban A, Gattinoni L, Rhodes A, Slutsky AS, Vincent JL, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ranieri VM. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1573–1582.
- Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. 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; 299: 637–645.
- Mercat A, Richard JCM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2008; 299: 646–655.
- Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2095–2104.
- Villar J, Kacmarek RM, Perez-Mendez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1311–1318.
- Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2004; 32: 1817–1824.
- Gajic O, Frutos-Vivar F, Esteban A, Hubmayr RD, Anzueto A. Ventilator settings as a risk factor for acute respiratory distress syndrome in mechanically ventilated patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 922–926.
- Mascia L, Mastroianni I, Viberti S. High tidal volume as a predictor of acute lung injury in neurotrauma patients. *Minerva Anestesiologica.* 2008; 74: 325–327.
- Bernard GR, Artigas BA, Brigham K., et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 818–824.
- Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1807–1814.
- Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease – different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 3–11.
- Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology.* 1999; 213: 545–552.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, et al. Pressure–volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis.* 1987; 136: 730–736.
- Corbridge T C, Wood LD H, Crawford GP, et al. Adverse effects of large tidal volume ventilation and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142 311–315.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, tidal volume, and positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 1159–1164.
- Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P. et al. Lung structure and function in different stages of the adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1994; 271: 1772–1779.
- Martynowicz MA, Walters BJ, Hubmayr RD. Mechanisms of recruitment in oleic acid-injured lungs. *J Appl Physiol.* 2001; 90: 1744–1753.
- Lachman B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med.* 1992; 18: 319–321.
- Marini JJ, Amato MBP. Lung recruitment during ARDS. In: Marini JJ, Evans TW (eds). *Acute lung injury.* New York, Springer Verlag, 1997, p. 236–257.
- D'Angelo E, Pecchiari M, Baraggia P, et al. Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits. *J Appl Physiol.* 2002; 92: 949–956.
- Santos C, Ferrer M, Roca J, et al. Pulmonary gas exchange response to oxygen breathing in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 26–31.
- Muscledere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149: 1327–1334.
- Böhm HS, Vauquez de Anda GF, Lachman B.: The open lung concept. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* Springer-Verlag, Berlin, 1998, p. 430–440.
- Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 1807–1814.
- Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure. A mathematical model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care.* 2001; 163: 69–78.
- Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. *Am J Respir Care Med.* 1998; 158: 194–202.
- Mergoni M, Volpi A, Rossi A. Inflection point and alveolar recruitment in ARDS. In: Vincent JL (ed). *Yearbook of intensive care and emergency medicine.* Springer Verlag, Berlin, 1997, p. 556–568.
- Rossi A, Polese Q, Milic-Emili J. Monitoring respiratory mechanics in ventilator dependent patients. In: Tobin MJ (ed). *Principles and practice of intensive care monitoring.* New York, Mc Graw Hill, 1998, p. 553–596.
- Koutsoukou A, Armaganidis A, Stavrakaki-Kallergi C, et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1590–1596.
- Marino JJ. Hypoxemia and hypercapnia. In: Marino JJ. *The ICU book.* Williams and Wilkins, Baltimore, 1998, p. 339–354.
- Putensen C, Mutz N, Putensen-Himmer G, et al. Spontaneous breathing during ventilatory support improves ventilation-perfusion distribution in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 1241–1248.
- Güldner A, Pelosi P, Gama de Abreu M. Spontaneous breathing in mild and moderate versus severe acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 69–76.
- Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. *Crit Care Med.* 2012; 40: 1578–1585.
- Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010; 24: 157–169.
- Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000; 21: 435–466.
- Puybasset L, Rouby JJ. Barotraumatic effects of mechanical ventilation. In: Vincent JL (ed): *Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine,* Springer-Verlag, Berlin, 1998, p. 472–485.
- Rocker MG. Acute respiratory distress syndrome: Different syndromes, different therapies. *Crit Care Med.* 2001; 29: 210–211.
- Marini JJ. American-European consensus report on ARDS/Vent management. *Proceedings from the First World Congress of Respiratory Care, Praha,* 24.–27.3. 2002, p. 76–81.
- Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med.* 2004; 32: 250–255.
- Maron-Gutierrez T, Pelosi P, Rocco PRM. Chapter 1. Ventilator-induced lung injury European Respiratory Society Monographs, 2012; 55 (New Developments in Mechanical Ventilation): 1–18.
- Protti A, Cressoni M, Santini A et al. Lung Stress and Strain during Mechanical Ventilation. *Am J Resp Crit Care Med.* 2011; 183: 1354–1362.
- Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 42–47.

- Caironi P, Langer T, Carlesso E, Protti A, Gattinoni L. Time to generate ventilator-induced lung injury among mammals with healthy lungs: a unifying hypothesis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 1913–1920.
- Protti A, Votta E, Gattinoni L. Which is the most important strain in the pathogenesis of ventilator-induced lung injury: dynamic or static? *Curr Opin Crit Care.* 2014; 20: 33–38.
- Brunner JX, Wysocki M. Is there an optimal breath pattern to minimize stress and strain during mechanical ventilation? *J Applied Physiology in Intensive Care Medicine.* 2012; 1: 25–29.
- Dreyfuss D, Soler P, Basset G, et al. High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, tidal volume, and positive end expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988; 137: 1159–1164.
- Tremblay LN, Valenza F, Ribeiro SP, et al. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997; 99: 944–952.
- Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality rate associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 1990; 16: 372–377.
- Hickling KG, Walsch J, Henderson SJ, et al. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med.* 1994; 22: 1568–1578.
- Roupie E, Dambrosio M, Serillo G, et al. Titration of tidal volume reduction and induced hypercapnia in adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 121–128.
- Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotraumas in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome: Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med.* 1998; 158: 355–361.
- Brochard L, Roudot-Thorval F, Roupie D, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome: the Multicenter Trial Group in Tidal Volume Reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158: 355–361.
- Brower RG, Shnaholtz CB, Fessler HE, et al. Prospective, randomised, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med.* 1999; 27: 1492–1498.
- The ARDS Network: 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; 342: 1301–1308.
- Brower RG, Lanke 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; 351: 327–336.
- Corbridge TC, Wood LDH, Crawford GP, et al. Adverse effects of large tidal volume ventilation and low PEEP in canine acid aspiration. *Am Rev Respir Dis.* 1990; 142: 311–315.
- Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomised controlled trial. *JAMA.* 1999; 282: 54–61.
- Haitisma, JJ, Lachmann RA, Lachmann B. Open lung in ARDS. *Acta Pharmacol Sin* 2003; 24: 1304–1307.
- Lapinsky SE, Mehta S. Bench-to bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers. *Crit Care.* 2005; 9: 60–65.
- Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 178: 1156–1163.
- Odenstedt H, Lindgren S, Olegård C, et al. Slow moderate pressure recruitment maneuver minimizes negative circulatory and lung mechanic side effects: evaluation of recruitment maneuvers using electric impedance tomography. *Intensive Care Med.* 2005; 31: 1706–1714.
- Lowhagen K, Lindgren S, Odenstedt H, Stenqvist O, Lundin S. Prolonged moderate pressure recruitment manoeuvre results in lower optimal positive end-expiratory pressure and plateau pressure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2011; 55: 175–84.
- Pelosi P, Cadringer P, Bottino N, et al. Sigh in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159: 872–80.
- Badet M, Bayle F, Richard JC, Guérin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2009; 54: 847–854.
- Nielsen J, Nilsson M, Fredén F, et al. Central hemodynamics during lung recruitment maneuvers at hypovolemia, normovolemia and hypervolemia. A study by echocardiography and continuous pulmonary artery flow measurements in lung-injured pigs. *Intensive Care Med.* 2006; 32: 585–594.
- Fujino Y, Goddon S, Dolnikoff M, et al. Repetitive high-pressure recruitment maneuvers required to maximally recruit lung in a sheep model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2001; 29: 1579–1586.
- Cakar N, van der Kloot T, Youngblood M, et al. Oxygenation response to a recruitment maneuver during supine and prone positions in an oleic acid-induced lung injury model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1949–1956.
- Van der Kloot T, Blanch L, Youngblood AM, et al. Recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. Effect on lung volume and gas exchange. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 161: 1485–1494.
- Pelosi P, Vargas M. Mechanical ventilation and intra-abdominal hypertension: 'Beyond Good and Evil'. *Crit Care.* 2012; 16: 187.
- Grasso S, Mascia L, Del Turco M, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002; 96: 795–802.
- Richard JCh, Maggiore SM, Jonson B, et al. Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163: 1609–1613.
- Bein T, Kuhr LP, Bele S, et al. Lung recruitment maneuver in patients with cerebral injury: effects on intracranial pressure and cerebral metabolism. *Intensive Care Med.* 2002; 28: 554–558.
- Guérin C, Debord S, Leray V, et al. Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2011; 1: 9.
- Nemer SN, Caldeira JB, Azeredo LM, Garcia JM, Silva RT, Prado D, Santos RG, Guimarães BS, Ramos RA, Noé RA, Souza PC. Alveolar recruitment maneuver in patients with subarachnoid hemorrhage and acute respiratory distress syndrome: a comparison of 2 approaches. *J Crit Care.* 2011; 26: 22–27.
- Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *J Appl Physiol.* 2006; 100: 753–758.
- Benditt JO. Esophageal and gastric pressure measurements. *Respir Care.* 2005; 50: 68–75.
- Talmer D, Sarge T, Malhotra A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008; 359: 2095–2104.
- Talmer D, Sarge T, O'Donnell CR, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Crit Care Med.* 2006; 34: 1389–1394.
- Grasso S, Terragni P, Birocco A, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 395–403.
- Luecke T, Corradi F, Pelosi P. Lung imaging for titration of mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25: 131–140.
- Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, et al. Body position changes redistribute lung computed-tomography density in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology.* 1991; 74: 15–23.
- Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, et al. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA.* 1994; 271: 1772–1779.
- Goodman LR, Fumagalli R, Tagliabue P, et al. Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations. *Radiology.* 1999; 213: 545–552.
- Desai SR, Well AU, Suntharalingam G, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary injury: a comparative computed tomographic study. *Radiology.* 2001; 218: 689–693.
- Puybasset L, Cluzel P, Gusman P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 857–869.
- Rouby JJ, Puybasset L, Cluzel P, et al. Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome: II. Physiological correlations and definition of an ARDS Severity Score. CT Scan ARDS Study Group. *Intensive Care Med.* 2000; 26: 1046–1056.

- Gattinoni L, Chiumello D, Cressoni M, Valenza F. Pulmonary computed tomography and adult respiratory distress syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2005; 135: 169–174.
- Jardin F, Vieillard-Baron A. Is there a safe plateau pressure in ARDS? The right heart only knows. *Intensive Care Med.* 2007; 33: 444–447.
- Repsé X, Charron C, Vieillard-Baron A. Right ventricular failure in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78: 941–948.
- Stefanidis K, Dimopoulos S, Tripodaki ES, et al. Lung sonography and recruitment in patients with early acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Crit Care.* 2011; 15: R185.
- Rode B, Vučić M, Siranović M, et al. Positive end-expiratory pressure lung recruitment: comparison between lower inflection point and ultrasound assessment. *Wien Klin Wochenschr.* 2012; 124: 842–847.
- Olegard C, Sondergaard S, Houlzt E, et al. Estimation of functional residual capacity at the bedside using standard monitoring equipment: a modified nitrogen washout/washin technique requiring a small change of the inspired oxygen fraction. *Anesth Analg.* 2005; 101: 206–212.
- Chiumello D, Cressoni M, Chierichetti M, et al. Nitrogen washout/washin, helium dilution and computed tomography in the assessment of end expiratory lung volume. *Crit Care.* 2008; 12: R150.
- Richard JC, Guerin C. Nitrogen washout/washin, helium dilution, and computed tomography in the assessment of end-expiratory lung volume. *Crit Care.* 2013; 17: 453.
- Lu Q. How to assess positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment? *Minerva Anesthesiol.* 2013; 79: 83–91.
- Blankman P, Gommers D. Lung monitoring at the bedside in mechanically ventilated patients. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 261–266.
- Lundin S, Stenqvist O. Electrical impedance tomography: potentials and pitfalls. *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 35–41.
- Leonhardt S, Lachmann B. Electrical impedance tomography: the holy grail of ventilation and perfusion monitoring? *Intensive Care Med.* 2012; 38: 1917–1929.
- Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, et al. Tidal Hyperinflation during Low Tidal Volume Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Resp Crit Care Med.* 2007; 175: 160–166.
- Gattinoni L, Carlesso E, Langer T. Towards ultraprotective mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012; 25: 141–147.
- Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≈ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 847–856.
- Esteban A, Alía I, Gordo F, et al. Prospective randomized trial comparing pressure-controlled ventilation and volume-controlled ventilation in ARDS. For the Spanish Lung Failure Collaborative Group. *Chest.* 2000; 117: 1690–1696.
- Mancebo J, Vallverdú I, Bak E, et al. Volume-controlled ventilation and pressure-controlled inverse ratio ventilation: a comparison of their effects in ARDS patients. *Monaldi Arch Chest Dis.* 1994; 49: 201–207.
- Fujita Y, Fujino Y, Uchiyama A, et al. High peak inspiratory flow can aggravate ventilator-induced lung injury in rabbits. *Med Sci Monit.* 2007; 13: BR95–100.
- Richard JC, Lyazidi A, Akoumianaki E, et al. Potentially harmful effects of inspiratory synchronization during pressure preset ventilation. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 2003–2010.
- Maung AA, Kaplan LJ. Airway pressure release ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011; 27: 501–509.
- Liu L, Tanigawa K, Ota K, Tamura T, et al. Practical use of airway pressure release ventilation for severe ARDS – a preliminary report in comparison with a conventional ventilatory support. *Hiroshima J Med Sci.* 2009; 58: 83–88.
- Kallet RH. Patient-ventilator interaction during acute lung injury, and the role of spontaneous breathing: part 2: airway pressure release ventilation. *Respir Care.* 2011; 56: 190–203.
- Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188: 1286–1293.
- Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76: 448–454.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2159–2168.
- McGrane S, Pandharipande PP. Sedation in the intensive care unit. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78: 369–380.
- Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1176–1178.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010; 363: 1107–1116.

12.2 NEKONVENČNÍ VENTILAČNÍ INTERVENČE

12.2.1 Vysokofrekvenční ventilace u ARDS

12.2.1.1 ÚVOD A PRINCIP

Principem vysokofrekvenční ventilace (*high frequency ventilation, HFV*) je ventilace dechovými objemy menšími než anatomický mrtvý prostor vysokou frekvencí – více jak 60 min^{-1} .

Během několika posledních desetiletí bylo vyvinuto několik možných způsobů vysokofrekvenční ventilace. Mezi nejčastěji používané formy HFV patří:

Vysokofrekvenční trysková ventilace (*high frequency jet ventilation, HFJV*), která pomocí úzké trysky přivádí směs do dýchacích cest pacienta. Expirium je pasivní a tato metoda si našla uplatnění spíše v anesteziologii např. pro plicní ventilaci u bronchoskopických výkonů.

Vysokofrekvenční oscilační ventilace (*high frequency oscillatory ventilation, HFOV*), kde je pohyb plynné směsi zajištěn kmitáním membrány oscilátoru a inspirium i expirium je aktivní (**obr. 1**). Tato forma je v současnosti nejrozšířenější nekonvenční vysokofrekvenční ventilační technikou, viz níže. Její původní použití v pediatrii a neonatologii se v některých centrech rozšířilo i na dospělé pacienty s ARDS. HFOV je prováděna speciálním ventilátorem s oscilační membránou, která generuje malé dechové objemy ($1\text{--}4 \text{ ml.kg}^{-1} \text{ t. hm.}$) o vysoké frekvenci $3\text{--}15 \text{ Hz}$ [2]. Ventilace nemá klasické inspirium a expirium, obě fáze dechového cyklu jsou však aktivní. Jedná se o nízkotlaký systém, a vdechovaná směs může být tedy zvlhčována pomocí speciálních zvlhčovačů [3].

Výměna plynů v plicích je zajištěna několika mechanismy. Kromě přímé alveolární ventilace proximálních alveolů i konvektivním prouděním (proudění plynu v dýchacích cestách), zvýšenou molekulární difuzí, fenoménem *pendelluft* (promíchávání plynů v alveolech s různou časovou konstantou) a kardiogenním promícháváním plynu (srdeční stahy působí tlakově na okolní plicní tkáň, čímž dochází k pohybu plynů). K významným změnám tlaků a objemů v alveolech nedochází.

Je zajištěn kontinuální *recruitment* plicní tkáně při nižších maximálních inspiračních tlacích v dýchacích cestách ve srovnání s konvenčními ventilačními režimy. Střední tlak je však vyšší, což má pravděpodobně hlavní podíl na zlepšení oxygenace [4] (**obr. 2**). Dvě studie prokázaly snížené riziko barotraumatů plicní tkáně [5,6].

Monitorace mechaniky vysokofrekvenční oscilace se soustřeďuje na sledování tlaků v dýchacích cestách a dýchacím okruhu. Pacienti jsou z bezpečnostních důvodů ventilováni přes tracheální kanylu bez těsnící manžety, systém je tedy otevřený do atmosféry. Tím je vzhledem k měnícímu se odporu dýchacích cest problematický objemový monitoring. Zároveň dochází k nedefinovatelnému úniku vydechované směsi spolu se sekretem z dýchacích cest do okolí pacienta (expulsní efekt), což je spojeno s určitým infekčním rizikem pro ošetřující personál. Nezanedbatelný je i zvýšený hluk přístroje pro vysokofrekvenční ventilaci.

Zvýšený plicní *recruitment* a redukce alveolární *overdistenze* („přefouknutí“ či „přepětí“ alveolů) redukuje *ventilator induced lung injury* (VILI). To potvrdily i dřívější experimenty na animálních modelech, které histologicky prokázaly, že alveolární *overdistenze* je nižší než u konvenční ventilace, pravděpodobně díky nižším dechovým objemům [7].

12.2.1.2 INDIKACE A KONTRAINDIKACE

Kromě ARDS je tato metoda použitelná i u traumat hrudníku, pneumothoraxu či bronchopleurálních píštělí. Nasazení se nedoporučuje u pacientů s astmatem, chronickou obstrukční plicní chorobou, plicním emfyzémem a výraznou nitrolební hypertenzí.

12.2.1.3 HFOV VE VZTAHU K EBM

Tato technika je od svého vzniku v sedmdesátých letech minulého století používána v některých centrech u nejtěžších případů ARDS s refrakterní hypoxemií, přestože chyběla jasná evidence redukce mortality.

Studie srovnávající HFOV s konvenční ventilací u refrakterní hypoxemie přinášely protichůdné výsledky. Studie z roku 2002 ukázala trend ke snížení 30denní mortality, přestože byly v kontrolní skupině použity relativně vysoké dechové objemy [8]. Následná studie z roku 2005 byla ukončena předčasně z důvodu pomalého náboru pacientů. Po zhodnocení zahrnutých pacientů nepřinesla výsledky, které by svědčily pro mortalitní benefit HFOV, jen *post hoc* analýza prokázala, že pacienti s vyšším baseline oxygenačním indexem ($OI = FiO_2 \times MAP \times 100/PaO_2$) z HFOV profitovali více [9].

Ani metaanalýzy nevnesly do komplexní problematiky HFOV více světla. Zatímco první zahrnovala pouze dvě studie a neprokázala ani snížení mortality ani zlepšení oxygenace [10], druhá metaanalýza osmi randomizovaných kontrolovaných studií ($n = 419$) zlepšení oxygenace a snížení komplikací spojených s umělou plicní ventilací (refrakterní hypoxemie, hypekapnie, hypotenze a barotrauma) prokázala. Zároveň dokonce ukázala i signifikantní snížení 30denní a nemocniční mortality ve srovnání s konvenčně ventilovanými pacienty s ARDS ($p = 0,03$) [11].

Dlouho se tedy očekávala publikace výsledků recentní randomizované multicentrické kontrolované studie, která vyšla v roce 2013. Studie byla prováděna na 39 JIP pěti zemí a primární *outcome* byla nemocniční mortalita. Přestože bylo plánováno zahrnout celkem 1200 pacientů, byla předčasně ukončena po 548 pacientech. Ve skupině HFOV byla výrazně vyšší mortalita oproti skupině pacientů ventilovaných konvenčně (47 vs 35 %, $p = 0,005$), navíc tito pacienti vyžadovali vyšší dávku sedativ a relaxancií. V kontrolní skupině byli pacienti ventilováni protektivně, tedy nižšími objemy a vysokým PEEP [12].

Pro neprokázaný vliv na zlepšení mortality, omezené zkušenosti a především v souvislosti s rozvojem mimotělních náhrad plicních funkcí se tato metoda doposud nedočkala výraznějšího klinického rozšíření. Její nasazení u ARDS je tedy v současné době standardního provádění protektivní plicní ventilace kontroverzní. Přesto lze její použití zvážit v určitých situacích u závažného selhání plic (viz indikace HFV) za účelem pomoci překlenout kritický stav pacienta do doby zlepšení stavu plicní tkáně, nebo do doby přechodu na jinou léčebnou metodu (*bridge to recovery*, *bridge to decision*, *bridge to bridge*).

12.2.1.4 SHRNUTÍ

vysokofrekvenční ventilace (high frequency ventilation, HFV) provádí ventilaci dechovými objemy menšími než anatomický mrtvý prostor vysokou frekvencí – více jak 60 min^{-1}

mezi nejčastěji používané formy HFV patří:

vysokofrekvenční trysková ventilace (*high frequency jet ventilation, HFJV*) uplatňující se spíše v anesteziologii

vysokofrekvenční oscilační ventilace (*high frequency oscillatory ventilation, HFOV*)

HFOV nemá klasické inspirium a expirium, obě fáze dechového cyklu jsou však aktivní

na výměně plynů se podílí:

přímá alveolární ventilace

konvektivní proudění

zvýšená molekulární difuze

fenomén *pendelluft* (promíchávání plynů v alveolech s různou časovou konstantou)

kardiogenní promíchávání plynů

je zajištěn kontinuální *recruitment* plicní tkáně vyšším P_{plat} (*plateau pressure*) a nižším PIP (*peak inspiratory pressure*)

indikace HFV:

ARDS

traumata hrudníku a plic
pneumothorax
bronchopleurální píštěle

kontraindikace:

bronchiální astma
chronická obstrukční plicní choroba
plicní emfyzém
nitrolební hypertenze

některé studie ukázaly zlepšení oxygenace a snížení komplikací spojených s umělou plicní ventilací (refrakterní hypoxemie, hypekapnie, hypotenze a barotrauma)

recentní metaanalýza ukázala zvýšení mortality u pacientů léčených HFV

použití HVF u ARDS je v současné době kontroverzní

její použití lze zvážit v určitých situacích u závažného selhání plic jako *bridge to recovery*, *bridge to decision*, *bridge to bridge*, zejména při nedostupnosti jiných metod (ECLS)

Literatura

Hess D, Mason S, Branson R. High-frequency ventilation design and equipment issues. *Respir Care Clin N Am*. 2001;7(4):577–98.

Hager DN, Fessler HE, Kaczka DW, et al. Tidal volume delivery during high-frequency oscillatory ventilation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2007;35:1522–9.

Rimensberger PC. ICU cornerstone: high frequency ventilation is here to stay. *Crit Care*. 2003;7(5):342–4.

dos Santos CC, Slutsky AS. Overview of high-frequency ventilation modes, clinical rationale, and gas transport mechanisms. *Respir Care Clin N Am*. 2001;7(4):549–75.

Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol*. 1983;55:131–8.

Chan KP, Stewart TE, Mehta S. High-frequency oscillatory ventilation for adult patients with ARDS. *Chest*. 2007;131(6):1907–16.

Kacmarek RM, Malhotra A: High-frequency oscillatory ventilation: what large-animal studies have taught us! *Crit Care Med* 2005, 33:148–54.

Derdak S, Mehta S, Stewart TE, et al. Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (MOAT) Study Investigators. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(6):801–8.

Bollen CW, van Well GT, Sherry T, et al. High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. *Crit Care*. 2005;9(4):430–9.

Wunsch H, Mapstone J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD004085.

Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al. High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:2327–37.

Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, et al. OSCILLATE Trial Investigators; Canadian Critical Care Trials Group. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013;368(9):795–80

Chan KPW, Stewart TE, Mehta S. High-Frequency Oscillatory Ventilation for Adult Patients With ARDS. *CHEST* 2007; 131:1907–1916

Obr. 1 Schéma funkce HFOV – technické aspekty

Obr. 2 Schématické znázornění vztahu HFOV a konvenční ventilace (pressure controlled ventilation – PCV)

Obr. 3 Mechanismus výměny plynů u HFOV (k překreslení – zachovat jednotlivé oddíly (konvekce, konvekce a difuze, difuze – označeno červeně) + ponechat modře označené mechanismy) - chybí odkaz v textu?

12.2.2 Likvidní ventilace u ARDS

12.2.2.1 OBECNÝ ÚVOD A HISTORIE

Savci získávají pro život potřebný kyslík v plicích z vdechované plynné směsi a nejsou schopni ho získávat z kapalin. U ARDS dochází zejména vlivem poruchy kvality a kvantity endogenního surfaktantu k výraznému zvýšení povrchového napětí na vnitřní straně alveolů. Myšlenkou použití likvidní ventilace bylo naplnit plíce látkou, která by opět snížila povrchové napětí a zároveň byla schopna snadno přenášet kyslík a oxid uhličitý.

Likvidní ventilace byla zkoumána od počátku šedesátých let minulého století, kdy bylo na spontánně ventilujících myších prokázáno přežití při naplnění plic fyziologickým roztokem okysličeným pod tlakem 0,6 MPa [1] a později perfluorokarbyny za normobarických podmínek [2].

První studie byla provedena u předčasně narozených dětí v roce 1989. Všechny tři děti gestačního věku 28. týdne a méně zemřely do 19 hodin od počátku likvidní ventilace. Studie však ukázala možnost jejího použití v humánní medicíně [3].

12.2.2.2 MATERIÁL

Existuje málo kapalin, které jsou schopny přenášet O₂ a CO₂. V podstatě jde pouze o silikonový olej a pak perfluorokarbyny, které jsou, vzhledem k toxicitě silikonu, jako jediné schopny klinického použití. Perfluorokarbyny byly syntetizovány během projektu Manhattan za druhé světové války a jejich účinek byl v posledních 40 letech studován na mnoha animálních modelech [4].

Syntetické perfluorokarby jsou chemicky i biologicky inertní látky, bez barvy a zápachu (**obr. 1**). Mají nízké povrchové napětí a nepodléhají metabolismu v játrech ani v ledvinách. Hlavní vlastností je vysoká rozpustnost pro O₂ a CO₂. Jsou schopny vázat více než třikrát větší množství kyslíku než lidská krev (35–70 ml. dl⁻¹ při 25 °C), obdobně to platí i pro oxid uhličitý (122–255 ml. dl⁻¹ při 25 °C) [5]. I přes vyšší viskozitu než má plyn, jsou tedy díky vysokému difuznímu koeficientu schopny ve spojení s mechanickou ventilací přenášet kyslík [6]. V medicíně jsou studovány perfluorokarby i v jiných indikacích (kontrastní látka v radiologii, senzibilizující látka v radioterapii a jako přenašeč kyslíku v bezkrevní medicíně) [7]. Optimální vlastnosti perfluorokarbonů jsou uvedeny v **tabulce 1**.

Tabulka 1 Optimální vlastnosti perfluorokarbonů pro likvidní ventilaci [8].

Vlastnost	Význam
vysoká rozpustnost pro O ₂ a CO ₂	výměna krevních plynů
vyšší hustota než tělní tekutiny	gravitační zatečení do dependentních plicních partií a jejich znovuotevření
nízké povrchové napětí	nahradiť funkci surfaktantu a zvýšit plicní <i>compliance</i>
chemická i biologická inertnost	zabránění toxickým účinkům

12.2.2.3 KLINICKÉ POUŽITÍ

Primárně existují dva možné způsoby likvidní ventilace – *totální* (plíce úplně zaplněny kapalinou) a *parciální* (částečně). Zatímco první způsob je vyhrazen pro experimentální modely, parciální likvidní ventilace je v klinické praxi proveditelná metoda. Provádí se při ní intratracheální aplikace perfluorokarbonů v dávce zpravidla 10–20 ml.kg⁻¹, vyšší dávky zhoršují oxygenaci [9]. V optimálním případě dojde následně ke znovuotevření zkolabovaných alveolů, zlepšení oxygenace a drenážnímu efektu na plíce s mobilizací sekretů do dýchacích cest. Je popisován i antiinflamatorní efekt spojený se sníženou produkcí cytokinů IL-1, IL-6, IL-8 v tekutině získané bronchoalveolární laváží i poklesem počtu makrofágů v cirkulující krvi [10]. Mezi potenciálními nežádoucími účinky perfluorokarbonů jsou uváděny pneumothorax, hypotenze, laktátová acidóza a zkrácení radiologických vyšetření hrudníku [11].

12.2.2.4 LIKVIDNÍ VENTILACE A ARDS Z POHLEDU EBM

Účinek aplikace perfluorokarbonů na mortalitu a morbiditu u dospělých pacientů s ARDS byl zkoumán několika studiemi. Většinou se prokázalo zlepšení oxygenace, zvýšení plicní poddajnosti či více dnů bez umělé plicní ventilace. Jednoznačné snížení mortality doposud prokázáno nebylo [12,13,14]. Recentně byla publikována přehledná práce z Cochrane databáze z roku 2013, zahrnující 401 pacientů léčených parciální likvidní ventilací. Srovnávala účinek parciální likvidní ventilace s vysokými dávkami perfluorokarbonů (20 ml.kg⁻¹ u 170 pacientů) oproti nízkým dávkám (10 ml.kg⁻¹ u 99 pacientů) a kontrolní skupině (konvenční plicní ventilace bez perfluorokarbonů u 132 pacientů). Nebyl zjištěn příznivý účinek likvidní ventilace na 28denní mortalitu nebo počet dnů bez ventilátoru oproti konvenční ventilaci. Signifikantně vyšší byl naopak výskyt bradykardie [15].

Z tohoto důvodu a v souvislosti s prokázaným úspěchem jiných metod léčby ARDS (pronační poloha, mimotělní podpora plicních funkcí) se likvidní ventilace doposud nedočkala zavedení do standardní klinické praxe.

12.2.2.5 SHRUTÍ

principem likvidní ventilace je naplnění plic látkou, která snižuje povrchové napětí a zároveň přenáší O₂ a CO₂
klinicky je možné použít jen syntetické perfluorokarby
syntetické perfluorokarby jsou chemicky i biologicky inertní látky
likvidní ventilace se dělí na totální (plíce úplně zaplněny kapalinou) a parciální (plíce částečně zaplněny kapalinou)
totální likvidní ventilace je vyhrazena pro experimenty
parciální likvidní ventilace je proveditelná v klinické praxi
perfluorokarby v dávce 10–20 ml.kg⁻¹ zlepšují oxygenaci a mobilizují sekret do dýchacích cest, je popisován i jejich antiinflamatorní efekt
možné nežádoucí účinky jsou pneumothorax, hypotenze, bradykardie a laktátová acidóza
studie neprokázaly snížení mortality či morbidity
v současnosti není parciální likvidní ventilace doporučena k léčbě pacientů s ARDS

Literatura

- Kylstra JA, Tissing MO, Van der Maen A. Of mice as fish. *Trans ASAIO* 1962;8:378–83.
- Clark LC, Jr, Gollan F. Survival of mammals breathing organic liquids equilibrated with oxygen at atmospheric pressure. *Science* 1966;152(730):1755–1756.
- Greenspan JS, Wolfson MR, Rubenstein SD, Shaffer TH. Liquid ventilation of human preterm neonates. *J Pediatr* 1990;117:106–111.
- Kaisers U, Kelly KP, Busch T. Liquid ventilation. *Br J Anaesth* 2003;91(1):143–151.
- Weis CM, Wolfson MR, Shaffer TH. Liquid-assisted ventilation: physiology and clinical application. *Ann Med* 1997;29(6):509–517.
- Fuhrman BP, Paczan PR, DeFrancis M. Perfluorocarbon-associated gas exchange. *Crit Care Med* 1991;19(5):712–722.
- Lowe KC. Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Rev* 1999; 13(3):171–184.
- Tawfic QA, Kausalya R. Liquid ventilation. *Oman Med J*. 2011;26(1):4–9.
- Bateman ST, Doctor A, Price B, Murphy MA, Thompson JE, Zurakowski D, et al. Optimizing intrapulmonary perfluorocarbon distribution: fluoroscopic comparison of mode of ventilation and body position. *Crit Care Med* 2001;29(3):601–608.
- Thomas HS, Wolfson MR, Greenspan JS. Liquid Ventilation: Current Status. *Pediatr Rev* 1999;20:134–142.
- Hirschl RB, Pranikoff T, Gauger P, Schreiner RJ, Dechert R, Bartlett RH. Liquid ventilation in adults, children, and full-term neonates. *Lancet* 1995;346(8984):1201–1202.
- Hirschl RB, Pranikoff T, Wise C, Overbeck MC, Gauger P, Schreiner RJ, et al. Initial experience with partial liquid ventilation in adult patients with the acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 1996;275(5):383–389.
- Bartlett R, Croce M, Hirschl RB. A phase II randomized, controlled trial of partial liquid ventilation (PLV) in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure (AHRF). *Crit Care Med* 1997;25:A135.
- Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tütüncü AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):882–889.
- Galvin IM, Steel A, Pinto R, Ferguson ND, Davies MW. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;22;7:CD003707.

12.3 RESCUE INTERVENTENCE U ARDS – OBEČNÁ CHARAKTERISTIKA

Bronislav Stibor

Jako rescue se obecně v medicíně označují postupy, které se používají v situacích, kdy doposud prováděná léčba nevede k požadovanému zlepšení pacientova zdravotního stavu, popřípadě kdy se při standardní péči klinický stav pacienta nadále zhoršuje. Tyto postupy nejsou z různých důvodů (např. doposud nejednoznačně prokázané snížení úmrtnosti, četné či závažné nežádoucí účinky, vysoké finanční náklady apod.) dosud řazeny mezi standardní léčebné metody. U nemocných v intenzivní péči jsou ovšem tato možná rizika převážena potenciálním benefitem ve smyslu šance na zvládnutí kritického stavu.

Je důležité zdůraznit, že hranice mezi standardními a rescue postupy není zcela ostrá. Názor na to, zdali je určitý léčebný postup ještě rescue nebo již patří mezi standardní, je závislý nejen na regionálních zvyklostech a úrovni intenzivní péče, ale i na ekonomických možnostech jednotlivých pracovišť. Navíc se tato oblast intenzivní medicíny v čase velmi rychle vyvíjí.

Neexistuje jednoznačný překlad slova rescue léčba – někdy se překládá jako záchranná léčba. Proto se i v české literatuře používá anglický termín rescue nebo latinský výraz ultimum refugium – poslední útočiště, pokus, možnost, záchrana.

Pro použití rescue postupů u pacientů s ARDS existují obecně dva důvody. Hlavním důvodem použití je skutečnost, že u pacientů s kritickým respiračním selháním i protektivně prováděná konvenční ventilace nemusí zajistit adekvátní výměnu krevních plynů. Tito pacienti jsou ohroženi na životě těžkou hypoxemií a hyperkapnií ve spojení s respirační acidózou.

Dalším důvodem – dostávajícím se zejména v posledních letech do popředí – je snaha o minimalizaci poškození plicní tkáně umělou plicní ventilací. Princip protektivní plicní ventilace s použitím nízkých dechových objemů a vyšším PEEP je znám již takřka patnáct let. I přes slovo „protektivní“ ve svém názvu má však umělá plicní ventilace řadu vedlejších účinků, souhrnně označovaných jako biotrauma. Čím je ventilační režim agresivnější, tím větší je i traumatizace plicní tkáně.

Rescue postupy většinou dokáží zlepšit oxygenaci a zmírnit hyperkapnií, u některých byl prokázán randomizovanými prospektivními studiemi i pozitivní trend ke snížení mortality.

Terminologie i nomenklatura rescue postupů jsou nejednotné a z části i nepřehledné. V průběhu času se některé metody přesunují do standardní terapie ARDS (pronační poloha), či se tento posun v blízké budoucnosti dá očekávat (extrakorporální oxygenace a CO₂ eliminace). Jiné metody se naopak používají méně či jen u některých věkových skupin (vysokofrekvenční ventilace).

Mezi nejčastěji užívanými rescue postupy ve vyspělých zemích patří pronační poloha, mimotělní oxygenace spolu s eliminací CO₂. Méně se používá vysokofrekvenční oscilační terapie, aplikace surfaktantu a oxidu dusnatého. Velmi okrajově se používá likvidní ventilace a některé další experimentální postupy. Použití jednotlivých rescue metod závisí i na zvyklostech pracoviště, přístrojovém vybavení a finančních možnostech.

V tomto oddílu bude diskutována především problematika extrakorporální membránové oxygenace. Tato metoda, ač je prozatím většinou lékařů intenzivní péče považována za záchrannou, má významný potenciál do budoucna si získat pevné místo mezi standardními terapeutickými intervencemi.

Dále bude popsána pronační poloha, jednoduchá a významná metoda, která se v posledních letech, zejména díky pozitivním výsledkům EMB, rychle přesouvá do množiny standardních postupů, především u pacientů s těžkými formami ARDS.

Jako poslední bude uvedena terapie inhalačním oxidem dusnatým (INO), která naopak své místo v rámci terapie ARDS v poslední době pozvolna ztrácí.

Další intervence považované někdy také za rescue, jsou zmíněny vzhledem ke své povaze v jiných oddílech. Jedná se o vysokofrekvenční oscilační ventilaci – HFOV – a likvidní ventilaci uvedenou v rámci nekonvenčních ventilačních intervencí a exogenní surfaktant zařazený do kapitoly o farmakoterapii ARDS.

Shrnutí

terminologie i nomenklatura rescue postupů jsou nejednotné

rescue (záchranné) intervence se používají, pokud při standardní léčbě nedochází ke zlepšení klinického stavu, ale také když se klinický stav pacienta progresivně zhoršuje

mají potenciál pro zvýšení šance na zvládnutí kritického stavu

pro použití rescue postupů u pacientů s ARDS existují obecně dva důvody:

zajistit adekvátní výměnu krevních plynů při selhání konvenční umělou plicní ventilací

snaha o minimalizaci poškození plicní tkáně umělou plicní ventilací

hranice mezi standardními a rescue postupy není ostrá a tato oblast intenzivní medicíny v čase velmi rychle vyvíjí

některé metody se přesunují do standardní terapie ARDS (pronační poloha)

u některých se tento posun v blízké budoucnosti dá očekávat (extrakorporální oxygenace a CO₂ eliminace)

některé se naopak používají méně či jen u některých věkových skupin (HFOV, iNO, exogenní surfaktant)

použití jednotlivých rescue metod závisí i na zvyklostech pracoviště, přístrojovém vybavení a finančních možnostech

tato kapitola pojednává o ECLS, pronaci a iNO

ostatní postupy považované někdy také za rescue (HFOV, likvidní ventilace, exogenní surfaktant) jsou zmíněny vzhledem ke své povaze v jiných částech knihy

12.3.1 ECMO u ARDS

Jan Rulíšek

Úvod

Mimotělní membránová oxygenace (ECMO) je metoda mimotělní výměny plynů pomocí oxygenátoru a hnacího zařízení, které v současné době představuje nejčastěji centrifugální pumpa. Metoda je určena pro pacienty s kritickým selháním plicních funkcí a/nebo kardiálních funkcí. Venó-arteriální ECMO je dočasnou náhradou funkce plic a srdce současně, venó-venózní ECMO dočasně nahrazuje plicní funkce oxygenací krve žilního systému před dosažením pravé komory srdeční. Metoda je určena pro pacienty refrakterní k jiné léčbě kritického plicního a/nebo srdečního selhání. Pro dosažení významného oxygenačního příspěvku je zapotřebí průtok krve oxygenátorem 2–6 l/min, což vyžaduje kanylaci pacienta kanylami s širokým lumen (> 20 Fr).

Pokud je krevní průtok nižší než 2,5 l/min, je metoda vhodná pouze k mimotělní eliminaci oxidu uhličitého (ECCO₂-R), protože CO₂ má větší schopnost difuze přes membránu oxygenátoru. Pro eliminaci CO₂ je možné použít zařízení bez hnacího prvku (pumpy) v arteriovenózním zapojení (iLA, *Novalung BmbH*), kde průtok krve činí 1,0–2,5 l/min a hnací silou průtoku je tlakový spád mezi tepenným a žilním tlakem pacienta. Pokud je průtok krve zajištěn krevní pumpou, je možné zapojení venó-venózní s průtokem krve 0,3–0,5 l/min (*Decap, Hemodec*). Hlavní výhodou ECCO₂-R přístrojů je celkově nižší invazivita, k napojení pacienta stačí zavedení relativně tenké biluminální kanyly. Oxygenační příspěvek je však minimální a přístroje nejsou určeny pro pacienty s těžkou refrakterní hypoxií, ale pro pacienty, kde není možné dodržet homeostázu organismu a současně parametry protektivní ($V_t = 6$ ml/kg a PIP < 30 cmH₂O) nebo hyperprotektivní ($V_t = 4$ ml/kg) ventilace [1].

Historie mimotělní oxygenace a současné důkazy její prospěšnosti

První úspěšné užití mimotělního oběhu se datuje do roku 1953 při operačním uzávěru defektu septa síní Johnem H. Gibbonem [2]. Pro úspěch metody nepochybně sehrál významnou roli vývoj materiálů a technologií. Od prvních bublinkových oxygenátorů byla významným technickým krokem syntéza silikonové gumy Kammermeyerem v roce 1957 [3], která byla vhodná k výměně plynů a dostatečně tlakově odolná, tvořila zatočená do klubíčka první „membránu“ oxygenátoru, odkud pak pochází i název metody – membránová oxygenace. První okruhy vykazovaly špatnou biokompatibilitu a měly za následek hemolýzu již během prvních hodin.

Baffes publikoval v roce 1970 [4] úspěšné použití mimotělní podpory u dětí podstupujících paliativní kardiokirurgický zákrok. Na základě možnosti mimotělní podpory pak přistupuje častěji ke komplexním kardiokirurgickým výkonům. V následujících letech pak dominuje neonatální ECMO nad použitím podpor u dospělých.

První úspěšné použití mimo operační sály u dospělých publikoval JD Hill v roce 1972 [5], kdy připojil na venó-arteriální ECMO pacienta s těžkým ARDS po dopravní nehodě na motocyklu, a poskytl tak důkaz proveditelnosti metody (proof of concept).

Za otce moderní ECMO podpory je považován Robert H. Barlett, který v sedmdesátých letech používal metodu u dětí na jednotce intenzivní péče po aspiraci mekonie, které jinak umíraly hlavně v důsledku sekundární plicní hypertenze a pravostranného srdečního selhání. Na základě Barlettových prací byla ECMO u dětí uznána za metodu volby a vzrůstající množství celosvětových dat mělo za následek obecné uznání prospěšnosti technologie. U dospělých je cesta k úspěchu dlouhá a nepřesvědčivá, přestože k prvním studiím dochází již v 70. letech. Zapol a kol. (člen skupiny R. Barletta) provedli v letech

1975–1978 randomizovanou studií [6], kde pacienti s těžkým ARDS (N = 90) byli v jedné větvi připojeni na VA ECMO a v druhé ventilováni konvenčně. Studie měla špatné výsledky a dnes již neobvyklou mortalitu okolo 90 % v obou větvích, jejím následkem pak byl váhavý postoj k připojování dospělých pacientů na ECMO v této indikaci.

První aplikace mimotělní eliminace CO₂ (ECCO₂-R) publikoval v roce 1977 Kolobow společně s Gattinonim. Luciano Gattinoni, propagující koncept ECCO₂-R s vizí odpočinku plic, snížením objemů a inspiračních tlaků, prezentoval u této metody v roce 1986 mortalitu 49 % u pacientů s těžkým ARDS [7]. Koncept částečné mimotělní podpory s eliminací CO₂ při protektivní nebo hyperprotektivní (4 ml/kg) ventilaci je zkoumán dodnes [1] italskou skupinou vedenou M. Ranierim. Cílem je prokázat snížení zánětlivé odpovědi organismu a tím snížení rozvoje biotraumat, snížení počtu dní na ventilační podpoře.

Moderní průlomovou prací pro ECMO byla britská randomizovaná studie CESAR [8] probíhající v letech 2006–9, v níž bylo randomizováno 180 pacientů (90 v každé větvi), vedená Gillesem Peekem, kde primárním cílem bylo srovnání pľuloční mortality pacientů s těžkým ARDS. V konzervativní větvi této studie byli pacienti ponecháni v lokální nemocnici a léčeni standardně. V druhé větvi byli transportováni do ECMO centra a většina z transportovaných byla následně napojena na ECMO. Peek prokázal signifikantně nižší mortalitu ve skupině pacientů transportovaných do ECMO centra (47 vs 63 %), nikoliv však nižší mortalitu pacientů napojených na ECMO ve srovnání s pacienty léčenými konvenčně. Nicméně mezi těmito skupinami nebyla provedena randomizace.

Významným mezníkem v rozvoji ECMO terapie se pak stala epidemie chřipky subtypu H1N1 v roce 2009, která vedla u mnoha pacientů k rozvoji těžkého ARDS na podkladě virové pneumonitidy. Během této epidemie mnoho center přichází s vynikajícími výsledky, např. skupina z Austrálie a Nového Zélandu [9] publikovala přežití 71 % pacientů (N = 68). Analýza britského registru chřipky A subtypu H1N1 [9] pak za pomoci tří různých matematických modelů ukazuje, při použití multivariantského párování pacientů (připojení na ECMO vs konzervativně léčenými), lepší mortalitu ve skupině pacientů připojených na ECMO. Jedná se o jediné přímé srovnání konzervativního postupu vs ECMO podpora. Studie je retrospektivní, observační.

V roce 1989 byla založena společnost Extracorporeal Life Support Organization (ELSO), která si vzala za cíl periodické setkávání zainteresovaných odborníků, tvorbu konsenzuálních doporučených postupů pro mimotělní podpory a tvorbu registru těchto pacientů. V současné době zahrnuje ECMO registr desítky tisíc zařazených pacientů, jen v roce 2012 bylo do registru zadáno 3545 pacientů z 200 aktivních center. Výsledky registru a doporučené postupy jsou dostupné v elektronické podobě na stránkách www.elsonet.org.

V České republice byla metoda používána u dětských nekardiologických pacientů od r. 2002 na neonatologické JIP v Ústavu pro matku a dítě v Praze. ECMO centrum pro dospělé i děti bylo ve Všeobecné fakultní nemocnici založeno v roce 2007. Od té doby zde bylo napojeno 98 pacientů [10] včetně dětí. Ve Fakultní nemocnici v Ostravě pak bylo léčeno 61 pacientů [11]. Všeobecná fakultní nemocnice v Praze zůstává jediným centrem, které poskytuje komplexní zajištění pacientů v kritickém respiračním selhání, včetně kanylace pacientů v referující nemocnici a transportu na podpoře do ECMO centra. Pro stavy refrakterního respiračního nebo oběhového selhání je možné kontaktovat konzultační linku: 224 963 481.

Fyziologie a patofyziologie mimotělní orgánové podpory

Primárním cílem ECMO podpory je normalizace dodávky kyslíku do tkání (DO₂). Za fyziologických podmínek dodávka kyslíku do tkání (DO₂) převyšuje jeho spotřebu pětinasobně. Dodávka kyslíku je vypočítána dle rovnice:

$$DO_2 = CO \times [(1,31 \times Hb \times SaO_2) + (0,023 \times PaO_2)]$$

Z daného vyplývá, že hlavními parametry jsou srdeční výdej (CO), hladina hemoglobinu a saturace hemoglobinu kyslíkem. Při kritické hladině DO₂ (poměr DO₂/VO₂ < 2 : 1), je prvním krokem stanovení selhávajícího parametru, dle kterého je nutné zvolit optimální zapojení přístroje:

1. **Veno-arteriální ECMO (VA ECMO):** V tomto zapojení (**obr. 1**) je krev z organismu nasávána žilní kanylou (u dospělých 20–28 G), nejčastěji z dolní duté žíly, a zpětně vracena návratovou kanylou do tepny (**obr. 1**). V tomto případě dochází k přemostění srdce a plic, používá se zpravidla při oběhovém a/nebo respiračním selhání (nízký srdeční výdej a/nebo nízká saturace hemoglobinu kyslíkem). Průtok krve generovaný pumpou představuje aditivní srdeční výdej k současné práci srdce. Návratovou kanylu lze umístit do periferní tepny (nejčastěji arteria femoralis communis), pak hovoříme o periferním veno-arteriálním ECMO. Druhou možnost představuje zavedení návratové kanyly chirurgicky centrálně (do oblasti ascendentní aorty nebo její blízkosti), pak hovoříme o centrálním VA ECMO. Centrální zavedení je technicky náročnější, avšak má některé výhody. VA ECMO je indikováno u refrakterního postkardiotomického srdečního selhání, při refrakterní zástavě oběhu (jako součást rozšířené kardiopulmonální resuscitace), při kardiogenním šoku jiné etiologie. U periferního zapojení VA ECMO je nutné monitorovat oxigenační funkci plic. Je-li přítomna současná dysfunkce srdce i plic, pak levá komora srdeční vypuzuje špatně oxygenovanou krev, jejíž proud se setkává s periferním proudem ECMO (teče protiproudě descendentní aortou z periferně zavedené kanyly) v oblouku aorty nebo za ním. Výsledkem je těžká hypoxie horní části těla včetně mozku a dobrá oxigenace spodní části těla (syndrom harlekýna). Proto u periferního VA ECMO je potřeba monitorovat saturaci v pravé arterii radialis/brachialis nebo mozkovou saturaci pomocí NIRS. Při nízké saturaci v horní polovině těla je nutný přechod na centrální VA ECMO, kde tato komplikace nehrozí. Přechodně lze snížit srdeční výdej krátce účinkujícím betablokátozem (esmolol).

Obr. 1 Zapojení veno-arteriální A) periferní B) centrální

2. **Veno-venózní ECMO (VV ECMO):** Krev je nasávána ze žilního systému a vracena zpět do žilního systému (pravé srdeční síně nebo její blízkosti) **obr. 2**. Toto zapojení nahrazuje pouze plicní funkce, nemá žádný oběhový příspěvek. VV ECMO však zpravidla má pozitivní oběhový účinek, neboť po zahájení terapie upravujeme ventilační parametry s následným snížením nitrohruďního tlaku. Ke zvýšení srdečního výdeje dochází na podkladě snížení tlaku v perikardu, zlepšení preloadu, snížení tlaku v art. pulmonalis. Na našem pracovišti jde o nejčastější způsob zapojení z indikace těžkého refrakterního respiračního selhání. Základním požadavkem na toto zapojení je schopnost okruhu zajistit celkovou dodávku kyslíku (DO_2) do organismu. Její hodnota pro dospělé je 3–5 ml/kg/min, pro děti 4–6 ml/kg/min a 5–8 ml/kg/min v případě novorozenců. Teoreticky by tedy pro 70kilového dospělého stačil průtok oxygenátorem 3 l/min. Mezi konci kanyl však dochází vždy ke zpětnému nasávání již oxygenované krve zpět do systému (recirkulaci), jejíž množství lze jen obtížně stanovit. Vysoká saturace nasávané krve do okruhu (> 75–80 %) znamená takovou míru recirkulace, kterou je třeba řešit úpravou polohy kanyl.

Obr. 2 Veno-venózní zapojení ECMO, sací kanyla zavedena do vena cava inferior, návratová kanyla do pravé síně

3. Nejméně užívaným zapojením je možnost kombinace obou předchozích metod, kterou nazýváme **veno-arterio-venózní ECMO (VAV ECMO)**. Krev je v tomto případě nasávána ze žíly (dolní dutá žíla), vracena do žíly (vena jugularis) i arterie (arteria femoralis) současně. Toto zapojení parciálně řeší problémy spojené s periferním zavedením VA ECMO (syndrom harlekýna).

4. **Mimotělní eliminace CO_2 (ECCO₂-R):** Pokud se hodnoty průtoku krve okruhem pohybují mezi 0,3–2,5 l/min, pak metoda slouží jen k eliminaci CO_2 (ECCO₂-R). Eliminace CO_2 je relativně málo závislá na průtoku krve oxygenátorem, naopak významnou roli zde hraje plocha oxygenátoru a průtok čerstvé směsi plynů (sweep flow). Okruh může být vybaven krevní pumpou, pak lze použít v zapojení veno-venózním (např. cestou 14 G biluminální kanyly), nebo je zapojen v podobě arterio-venózní, kdy je krev hnaná oxygenátorem pomocí tlakového spádu mezi arteriálním a venózním tlakem pacienta (**obr. 3**). Tento průtok pak tvoří významný AV zkrat, který svojí hodnotou snižuje srdeční výdej pro organismus. Okruh bez pumpy lze tedy použít jen u pacienta s vysokým srdečním výdejem.

Obr. 3 iLA (Novalung), krev proudí oxygenátorem za pomoci tlakového spádu z arteria femoralis sinistra do vena femoralis dextra

Mimotělní okruh

ECMO okruh má některé nezbytné součásti (**obr. 4**). Dle doporučených postupů ELSO [12] by jeho konstrukce měla být taková, aby zajistil celkovou dodávku kyslíku do tkání (DO_2) a celkovou eliminaci CO_2 .

Nutnými součástmi okruhu jsou: hadicový set, který propojuje jednotlivé díly, krevní pumpa (peristaltická rotační nebo centrifugální), oxygenátor (výměník plynů) a tepelný výměník.

Kolobow zkonstruoval oxygenátor, který měl membránu ze silikonové gumy uspořádané do spirály. Výsledkem byl funkční oxygenátor, který měl, díky dlouhé cestě, kterou musela protékat krev urazit, vysokou rezistenci průtoku a tím vysoké tlaky v okruhu. To mělo podíl na destrukci krevních elementů a nízké biokompatibilitě. Hnacími zařízeními byla peristaltická pumpa. Tato konfigurace byla používána po dobu téměř 50 let.

Centrifugální pumpa, dnes preferovaná (např. Maquet Rotaflow, Levitronics Centrimag, Medos Delta Stream, Medtronic BPX) je hnací vrtule v uzavřené komůrce, umístěná v magnetickém poli, která se otáčí rychlostí do 5000 otáček/min. Pohonná jednotka je u starších přístrojů umístěna samostatně, výrobci moderních zařízení (např. Cardiohelp fy Maquet) mají pohonnou jednotku integrovanou jako součást konzole.

Oxygenátor (obr. 5) představuje v okruhu vlastní místo, kde probíhá výměna plynů. Na jedné straně jeho membrány protéká krev rychlostí průtoku okruhem, na druhé straně je trvalý průtok čerstvé směsi plynů. Inspirační frakce kyslíku (FiO_2), tedy procento kyslíku ve směsi plynů, určuje míru oxygenace krve. Velikost průtoku směsi se pak nazývá zametací průtok (sweep flow) a určuje míru eliminace CO_2 , jeho hodnota se pohybuje od několika stovek mililitrů za minutu do 10 litrů za minutu. Z důvodu postupné trombotizace oxygenátoru je zpravidla nutné s délkou terapie zvyšovat zároveň i velikost průtoku plynů k dosažení stejného výkonu. Pro ECMO přístroje s vysokým průtokem je zapotřebí relativně malé množství průtoku plynů oxygenátorem, na rozdíl od ECCO₂-R s nízkým průtokem krve je nutný relativně vysoký průtok plynů. Materiálem pro konstrukci současných oxygenátorů je polymethylpenten (PMP).

Vzhledem k tomu, že velké množství krve, které protéká okruhem, je vystavena pokojové teplotě a v oxygenátoru je ochlazována studenými plyny, je nutná kontrola teploty pomocí **tepelného výměníku**. Ten umožňuje ohřev i chlazení. Plocha pro výměnu tepla je pak součástí oxygenátoru.

Okruh je napojen na **řídící konzoli**, která ovládá otáčky pumpy a registruje hodnoty jednotlivých monitorovaných parametrů, kterými jsou průtok krve okruhem (měřený pomocí ultrazvukového měřiče průtoku), vstupní a výstupní tlaky (sací a návratový tlak), saturaci nasávané krve (SvO_2) na přístupové lince, detektor bublin a další. Na tyto komponenty navazují bezpečnostní systémy – zvukové a obrazové alarmy.

Obr. 4

Obr. 5 Oxygenátor (Česká republika)

Cévní přístup pro ECMO

Cévní přístup pro ECMO je zajištěn chirurgicky preparací žíly nebo punkční (Seldingerovou) technikou. V případě VV ECMO lze zavést jednu biluminální kanylu – přístup z jednoho místa (single site) nebo dvě jednoluminové kanyly ze dvou různých míst (double site).

V případě přístupu **z jednoho místa (obr. 6)** se kanylace provádí cestou vena jugularis interna dextra, kdy zavádíme biluminální kanylu (*Maquet Avalon Elite, nebo Novalung Novaport*) Seldingerovou technikou pod rentgenovou kontrolou. Nasávací otvory přístupového lumen jsou umístěny do dolní a horní duté žíly a otvor pro návrat oxygenované krve do pravé síně. Tento postup dovoluje extubaci a mobilizaci pacienta, je s výhodou používán u pacientů s dlouhodobější podporou, např. u čekatelů na transplantaci plic. V České republice není tato kanyla nyní používána pro její vysokou cenu.

Při kanylaci jednoluminovými kanylami (**obr. 7**) ze **dvou míst** je přístupová (nasávací) kanyla umístěna pod sonografickou kontrolou zpravidla do dolní duté žíly tak, aby její konec byl v místě ústí jaterních žil do dolní duté žíly, tedy přibližně 2–5 cm před ústím dolní duté žíly do pravé srdeční síně. Návratovou kanylu pak umístíme do horní duté žíly nebo pravé srdeční síně cestou vena jugularis interna dextra. Během kanylace provádíme rutinně kontrolu polohy kanyl pomocí ultrazvuku.

Obr. 6 Kanylace biluminální kanylou

Obr. 7 Jednoluminové kanyly

Při kanylaci se snažíme minimalizovat množství recirkulované krve úpravou polohy kanyl. **Vzájemné pozice ústí v případě jednoluminových kanyl (pozn. red.: ??kam)**. V případě biluminální kanyly je upravena hloubka zavedení, tak aby návratový otvor byl v pravé srdeční síni.

Pro kanylaci **VA ECMO** je nasávací kanyla umístěna do pravé síně nebo její blízkosti a návratová kanyla do arteria femoralis (periferní zapojení) nebo ascendenní aorty (centrální zapojení). Kanylaci je možné provést punkčně, Seldingerovou technikou v případě periferního zapojení nebo chirurgicky v případě centrálního zapojení. Centrální kanylaci provádí kardiochirurg nejlépe našitím cévní protězy na ascendenní aortu nebo pravou axilární tepnu, do které je pak zavedena kanyla.

Indikace ECMO z důvodu respiračního selhání

Indikace k napojení pacienta na mimotělní oxygenaci nejsou ve všech ECMO centrech jednotné a často jsou předmětem individuální diskuze. Existují však některá obecně přijímaná pravidla. Při indikaci lze vycházet ze studie CESAR [8], kde indikačními kritérii (**tab. 1**) byl věk 18–65 let, těžké respirační selhání s Murray skóre > 3 (**tab. 2**), délka umělé plicní ventilace, před napojením na ECMO < 7 dní a pravděpodobnost přežití pacienta minimálně dalších 6 měsíců při základním onemocnění. Podstatnou úlohu v rozhodování hraje současná míra agresivity plicní ventilace (vrcholový inspirační tlak > 30 cmH₂O, FiO₂ 1,0, PEEP > 15 cmH₂O) a současně dosažený poměr PaO₂/FiO₂ < 100. Pro stanovení tíže ARDS vycházíme z Berlínské klasifikace, která je také nástrojem pro stanovení pravděpodobnosti úmrtí [13]. Dle současných doporučených postupů ELSO, je třeba uvažovat o napojení mimotělní oxygenace při predikované mortalitě konzervativního postupu > **50 %** a indikovat napojení při predikované mortalitě > **80 %**. Další základní indikace dle doporučených postupů ELSO, představuje významný únik vzduchu při barotraumatu (air leak) a těžká neovlivnitelná respirační acidóza s pH < 7,2.

Tabulka 1 Indikace a kontraindikace ECMO [8]

Indikace ECMO	Kontraindikace
Věk 0–65 let	Agresivní ventilace > 7 dní
ARDS s Murray skóre > 3 nebo pH < 7,2 závažné barotrauma	Intrakraniální krvácení nebo jiná kontraindikace heparinizace
Potenciálně reverzibilní stav s pravděpodobným 6měsíčním přežitím	Neodůvodněné pokračování v aktivní léčbě z důvodu základního onemocnění

Tabulka 2 Murray skóre

Body jednotlivých položek se sečtou a vydělí 4.	
PaO ₂ /FiO ₂	> 300 = 0 bodů 225–299 = 1 bod 175–224 = 2 body 100–174 = 3 body < 100 = 4 body

RTG plic	1 bod za každý infiltrovaný kvadrant
PEEP	< 5 = 0 bodů, 6–8 = 1 bod, 9–11 = 2 body 12–14 = 3 body, > 14 = 4 body
compliance	> 80 = 0 bodů, 60–79 = 1 bod, 40–59 = 2 body 20–39 = 3 body, < 19 = 4 body

Většina kontraindikací je relativních a vždy je nutné zvážit potenciální přínos metody oproti jejímu riziku. Za absolutní kontraindikaci je považováno aktivní krvácení, obzvláště krvácení intrakraniální. ECMO je pouze dočasnou náhradou plicních a/nebo srdečních funkcí (bridging) a ne léčbou konečnou, při indikaci ECMO podpory je nutné vždy vidět potenciál uzdravení pacienta, spočívající v reparaci plicních a/nebo srdečních funkcí, nebo reálný výhled na transplantaci orgánu.

Jedním z rozhodujících parametrů při rozhodování o napojení pacienta na ECMO je délka umělé plicní ventilace před zvažováním napojením. V roce 1997 publikoval Kolla [14] soubor 100 pacientů napojených na ECMO, kde ukazuje pokles pravděpodobnosti přežití s délkou UPV před napojením na podporu, věkem a tíží ARDS vyjádřenou $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$. Kolla zaznamenal velmi sníženou pravděpodobnost přežití u pacientů ventilovaných déle než 7 dní před napojením podpory. Podobné výsledky publikoval Patroniti v roce 2011 [15], kde ukázal výrazný pokles přežití pro pacienty ventilované > 5 dní (**graf 1**) před napojením na ECMO.

Graf 1 (Patroniti et al., Intensive care medicine 2011) Závislost přežití pacientů napojených na ECMO na délce předchozí umělé plicní ventilace.

Z výše uvedených důvodů je ECMO preferovaným postupem u pacientů s chřipkovou pneumonitidou, rychlou progresí ARDS, kde dochází k časnému napojení na podporu, vzhledem k publikovaným výsledkům a věkové skladbě pacientů je zde ECMO rutinně indikováno.

Infekční ARDS je nejčastější indikací ECMO podpory, avšak je publikována celá řada jiných indikací, mezi které patří: masivní plicní aspirace, poúrazová kontuze plic [15], krvácení do plic [16], okluze horních cest dýchacích [18], plicní selhání u hematoonkologicky nemocných pacientů [19] a další.

ECMO centrum je vhodné kontaktovat v předstihu, nikoli ve zcela terminálním stavu pacienta a celý postup konsenzuálně vést s ohledem na maximální profit pacienta. Indikace pro kontakt ECMO centra jsou: $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$, Murray skóre 3–4 (**tab. 1???**), pacient < 7 dní na umělé plicní ventilaci, věk 0–65 let.

Komplikace spojené s mimotělní oxygenací

ECMO je velmi invazivní metodou a pojí se k ní celá řada komplikací, které více nebo méně souvisí přímo s metodou. Připojení pacienta na mimotělní oběh vyžaduje zavedení širokých kanyl. Veno-venózní ECMO má menší četnost komplikací spojených s kanylací, protože nevyžaduje přístup do arteriálního systému. Tepenná kanylace může mít za následek závažné krvácení, embolizaci do periferie, embolizaci do mozku s následnou cévní mozkovou příhodou, ischemii končetiny. Kanylace tepenného řečiště si může vyžádat chirurgickou revizi tepny, proto je potřebná spolupráce s cévním chirurgem pro řešení komplikací. Při rozvoji končetinové ischemie z důvodu okluze periferní tepny (arteria femoralis) širokou kanylou je dostatečným řešením zajistit distální perfuzi končetiny další tenkou kanylou (např. 7F sheath) zavedenou do arteria femoralis distálně od místa inzerce návratové kanyly.

Při současné srdeční i plicní dysfunkci může periferní veno-arteriální ECMO vyvolat tzv syndrom harlekýna, kdy oxygenovaná krev, která teče do organismu z periferně zavedené návratové kanyly obráceně než je fyziologické, se v oblouku aorty tlakově přetlačuje se špatně oxygenovanou krví z levé komory srdeční. Tepny aortálního oblouku včetně karotid jsou zásobeny krví s nízkou saturací, což vede k těžkému poškození mozku.

Mezi nejzávažnější komplikace spojené přímo s metodou patří intrakraniální krvácení (**obr. 8**), které má zpravidla fatální průběh. Jeho četnost je, dle ELSO registru, 2,9 % u dospělých. Další závažnou neurologickou komplikací je cerebrální ischemie na podkladě ischemického iktu (embolizační), nebo proběhlé globální hypoxie při pozdním napojení pacienta.

Obr. 8 Intrakraniální krvácení u pacienta na veno-venózní ECMO podpoře

V případě respiračního selhání je ECMO považováno za most k zotavení nebo transplantaci plic. Maximální délka mimotělní oxygenace není exaktně stanovena, jednotlivá centra udávají poměrně široké rozpětí. Nicméně setrváním na mimotělním oběhu se zvyšuje pravděpodobnost výskytu pozdních komplikací, jakými jsou infekce okruhu, postupná trombotizace oxygenátoru a ztráta jeho schopnosti výměny plynů. Zvyšováním negativních sacích tlaků zpravidla dochází k progresi hemolýzy, kdy zaznamenáváme zvýšené množství volného hemoglobinu v krvi a konzumaci koagulačních faktorů. Stav může vést až úplné afibrinogenemii, kdy je nutné hradit srážecí faktory, destičky a provést výměnu okruhu nebo ukončení ECMO terapie.

Cizí materiály (kanyly, hadicový set oxygenátor, pumpa) jsou širokým působištěm adheze bakterií a rozvoje infekce krevního proudu, známé jako device-related sepsis. V ELSO registru je udáván největší výskyt infekcí u dospělých (21,3 %). U VV ECMO

z indikace respiračního selhání je výskyt nižší než u VA ECMO z indikace rozšířené kardiopulmonální resuscitace (42,8 %). Mezi nejčastěji nalezená agens patří koaguláza negativní stafylokoky, pseudomonády a s prodlužující se délkou terapie kandidy. Diagnostika sepse na ECMO může být obtížná, neboť samotný průtok krve mimotělním oběhem vede k aktivaci imunitního systému (komplementu, destiček, leukocytů), což má za následek rozvoj systémové zánětlivé odpovědi, která tvoří pozadí septického stavu.

Antikoagulace

I přes maximální snahu výrobců nejsou současně používané sety zcela biokompatibilní, ale jedná se stále o cizí materiál, na jehož povrchu dochází k aktivaci koagulace a imunitních procesů. Hlavním spouštěčem koagulační kaskády je tkáňový faktor (TF), který je v průběhu sepse syntetizován za přispění monocytů, endoteliálních buněk a vyplaven při traumatizaci cévní stěny apod. Pro udržení průchodnosti setu je nutné pacienta vždy během ECMO terapie antikoagulovat. Ideální stav je udržet koagulaci dostatečně funkční tak, aby nedocházelo ke krvácivým komplikacím pacientů a na druhé straně bylo zabráněno trombotizaci krve uvnitř okruhu.

Jednotlivá centra si vytvořila vlastní protokoly antikoagulace. Nejčastěji používanou látkou je nefrakcionovaný heparin (UFH), který má stále nejpříjemnější farmakokinetický/farmakodynamický profil. Má antidotum a je cenově přijatelný. Kromě heparinu lze použít celou řadu jiných antikoagulancií. Druhou volbu představují přímé blokátory trombinu (hirudin, bivalirudin, argatroban), dále pak nízkomolekulární hepariny, epoprostenol. Kromě heparinu nemají ostatní zmíněná léčiva antidota. K použití léků druhé volby přistupujeme v případě heparinem indukované trombocytopenie typu II (HIT II), kde nelze heparin dlouhodobě použít, a v případě heparinové rezistence, kdy i supramaximální dávky heparinu nemají dostatečný antikoagulační účinek.

Míru antikoagulace je nutné těsně monitorovat. Při nedostatečné antikoagulaci hrozí trombotizace oxygenátoru se ztrátou jeho funkce. Při nadměrné antikoagulaci hrozí krvácivé komplikace včetně fatálního intrakraniálního krvácení (**obr.???**). Pro monitoraci antikoagulace UFH lze použít aktivovaný srážecí čas (ACT), který špatně koreluje s hladinou podávaného heparinu [20], nicméně je široce používán pro bed-side dostupnost metody. Doporučené časy se pohybují od 180 do 220 s. Dalším parametrem je APTT, jehož cílová hladina je v jednotlivých centrech stanovena v rozsahu od 1,5–2,5násobku normy. V kardiocentru VFN je cílová hladina APTT stanovena na 60 s. Monitorace je po 4 h, v případě nutnosti a výrazného kolísání hodnoty pak častěji. Dalšími monitorovanými parametry jsou krevní obraz po 6 h, kde je sledována koncentrace trombocytů, které jsou vychytávány ECMO okruhem. Hladina transfuzní prahu trombocytů je opět stanovena arbitrárně, tak aby nedocházelo k závažným krvácivým komplikacím. V britských centrech NHS je hladina transfuzní prahu 100 tis. trombocytů/ μ l, v ECMO centru VFN Praha pak 80 tis. trombocytů/ μ l.

Odpojování ECMO podpory

Rozhodnutí o zahájení odpojování pacienta od ECMO podpory není vždy jednoznačné a přistupujeme k němu zpravidla jen při celkovém zlepšení plicního nálezu (RTG snímek, CT obraz, pokles zánětlivých parametrů apod.). Ve vyšetření arteriálních krevních plynů, které je prováděno rutinně během léčby, je patrné zvýšení SaO₂, PaO₂, pH a snížení PaCO₂, při srovnatelné ventilační podpoře.

V ECMO centru Všeobecné fakultní nemocnice v Praze bylo během epidemie chřipky subtypu H1N1 v zimě 2012/2013 100 % pacientů připojeno v konfiguraci veno-venózní. V souboru vybraných velkých ECMO center bylo udáváno 94 % pacientů připojených na veno-venózní ECMO a 6 % na veno-arteriální. Pro odpojování pacientů od veno-venózní oxygenační podpory není potřeba měnit míru průtoku krve krevní pumpou, ale postupně dochází ke snižování FiO₂ v přiváděné směsi plynů do oxygenátoru a snižování průtoku této směsi, všechny parametry jsou upravovány postupně podle hodnot arteriálních krevních plynů. Na závěr vypneme přívod plynů do oxygenátoru úplně a tím simulujeme pokus o odpojení (trial off), který trvá minimálně 4 hodiny.

V případě veno-arteriální konfigurace snižujeme postupně míru průtoku krevní pumpy až do hodnoty 1 l/min. Pacient je ponechán na této hodnotě několik hodin a následně je krevní pumpa zastavena. Při současném srdečním a respiračním selhání je zapotřebí získat aktuální údaje o zlepšení srdeční činnosti, úpravě echokardiografického obrazu, zlepšení srdečního výdeje. V čase odpojování podpory zvyšujeme frekvenci echokardiografických vyšetření, neboť obraz se v této fázi může podstatně měnit.

U všech zapojení je vždy nakonec vypnuta krevní pumpa a hadicový set uzavřen, kanyly jsou následně extrahovány a místo vpichu dostatečně dlouho komprimováno. Kompresi volíme primárně u všech periferních konfigurací, nicméně u arteriálních kanyl je výjimečně nutná chirurgická revize tepny.

Marná léčba

Rozhodnutí o tom, kdy je léčba marná, je medicínsky i eticky často obtížné. Často není nalezen konsenzus mezi zúčastněnými odborníky nebo mezi odborníky a rodinou. Za marnou léčbu se považuje terminální selhání orgánu, bez možnosti regenerace a bez možnosti podstoupit transplantaci orgánu v daných podmínkách, dané země. Důkazy pro jasnou nevratnost stavu hledáme často obtížně. Ošetřující lékaři jsou často hnáni pocitem zdolávat nové hranice, a proto je často léčba maximálně prodlužována. Rozhodnutí o konečném odpojení pacienta, které má zpravidla za následek okamžitou smrt, proto musí vždy být rozhodnutím konsenzuálním, a to alespoň čtyř lékařů. Tento konečný verdikt je nutné citlivě sdělit rodině a dosáhnout souhlasu s navrhovaným postupem. Celý proces a jeho praktické důsledky musí být zaznamenány v dokumentaci s patřičným zdůvodněním. Neodpojení

neperspektivního pacienta a pokračování v marné léčbě je plýtváním finančními zdroji a snižováním důvěry ošetřujícího personálu k této metodě.

Výsledky ECMO podpory, očekávaný benefit pacienta

ECMO terapie u dospělých byla v 70. letech minulého století s ohledem na velmi špatné výsledky (mortalita okolo 90 %) [6] považována za slepou cestu. Současné výsledky léčby se až několikanásobně liší ve vztahu k indikaci terapie, věku pacienta a dle jednotlivých center. Snahou několika recentních studií bylo prokázat randomizovaný benefit pacientů napojených na podporu ve srovnání s těmi, kteří jsou léčeni konvenčně. Tento přímý důkaz prozatím neexistuje. Existují však série kazuistik, kde pacienti mající fatální kritický stav, jako je např. úplná nemožnost plicní ventilace, která by bez mimotělní oxygenace vedla ke smrti pacienta.

Pro indikaci z důvodu chřipkové pneumonitidy (subtypu H1N1) publikoval A. Zangrilo metaanalýzu 8 observačních studií zahrnujících 266 pacientů napojených na ECMO, mortalita se pohybovala od 7 do 65 % [21]. Ze všech pacientů přijatých na JIP pro H1N1 pneumonitidu bylo napojeno 19,6 % na ECMO. 39 % pacientů v ECMO skupině bylo obézních (BMI > 30 kg/m²), 20 % tvořily ženy v peripartálním období.

Mezinárodní kumulativní data registru ELSO pro respirační selhání dospělých do r. 2012 zahrnují 3761 pacientů napojených na podporu, kde 64 % pacientů bylo úspěšně odpojeno z mimotělní podpory a 55 % pacientů bylo propuštěno domů nebo přeloženo do jiného zdravotnického zařízení.

V České republice je poskytována mimotělní podpora ve Všeobecné fakultní nemocnici v Praze (možnost transportu pacienta na podpoře), kde bylo doposud napojeno 98 pacientů (k září 2013), přežití u ARDS na podkladě H1N1 pneumonitidy v sezoně 2012/2013 bylo 70 %. Dalším centrem je Fakultní nemocnice v Ostravě, kde bylo napojeno 61 pacientů, minimální počet pak v některých dalších fakultních nemocnicích.

Pacienty s těžkým neurologickým poškozením a následnou smrtí mozku nebo pacienty s nevratným poškozením srdce neslučitelným se životem lze považovat za potenciální donory orgánů. Odběr orgánů z ECMO byl již v České republice několikrát uskutečněn. Do budoucna bude nutné tento postup podstoupit všeobecnému etickému uznání.

Shrnutí

veno-arteriální ECMO je náhradou plicních a/nebo srdečních funkcí

veno-venózní ECMO je náhradou pouze plicních funkcí, nemá žádný cirkulační příspěvek

ECMO představuje přechodné řešení kritického plicního a/nebo srdečního selhání, které nelze zvládnout konvenční léčbou

indikací terapie z důvodu plicního selhání je délka umělé plicní ventilace < 7 dní, PaO₂/FiO₂ < 100, Murray skóre > 3, pH < 7,2 při maximální ventilaci, závažné neřešitelné barotrauma, reparable plicní onemocnění

ECMO s vysokým průtokem krve > 3 l/min slouží jak k oxygenaci krve, tak k eliminaci CO₂, vyžaduje zavedení kanyl s širokým lumen (> 20G). ECMO s nižším průtokem než 2,5 l/min. slouží jen k mimotělní eliminaci CO₂ (ECCO₂-R). ECCO₂-R je možné provádět i při kanylaci tenkou biluminální kanylou (14G)

ECMO je vysoce invazivní metodou, která vyžaduje antikoagulaci (ACT 180–220 s, APTT 60 s). Mezi závažné komplikace patří intrakraniální krvácení, infekce okruhu, rozvoj DIC

léčba pomocí ECMO je pokládána za marnou tehdy, když ani přes maximální úsilí nedochází k obnovení funkce orgánu a současně neexistuje reálný výhled jeho transplantace

uspokojivá mortalita ECMO terapie z indikace respiračního selhání by měla být nižší než 35 %

v České republice poskytují ve významné míře léčbu mimotělní oxygenací Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Literatura

- Pesenti A., Ranieri M. et al. Low-flow extracorporeal CO₂ removal and 4 ml/kg tidal volume vs. 6 ml/kg tidal volume to enhance protection from ventilator induced lung injury in acute lung injury: A randomised multicenter trial. Probíhající studie
- Gibbon JH, Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery, *Minn Med.* 1954;37(3):171–85.
- Kammermeyer K, Silicone rubber as selective barrier. *Ind Eng Chem* 1957; 49: 1685
- Baffès TG et al. Extracorporeal circulation for support of palliative cardiac surgery in infants. *Ann Thorac Surg* 1970; 10: 354–63.
- Hill JD et al. Extracorporeal oxygenation for acute posttraumatic respiratory failure (shock-lung syndrome use of the Bramson membrane lung. *N Engl J Med* 1972;286:629–34
- Zapol WM et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomised prospective study. *JAMA* 1979;242:2193–6
- Gattinoni L, Pesenti A. Low-frequency positive-pressure ventilation with extracorporeal CO₂ removal in severe acute respiratory failure. *JAMA*: 1986 Aug 15;256(7):881–6.
- Peek GJ, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised trial, *Lancet* 2009;374:1351–63
- Australia and New Zealand extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, et al. *JAMA.* 2009 Nov 4;302(17):1888–95
- Bělohávek J., Balík M., Rulišek J. Data z registru ECMO pacientů, Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
- Ústní komunikace Daněk T., Fakultní nemocnice Ostrava
- Annich GM, Lynch WR, MacLaren G, et al. Extracorporeal cardiopulmonary support in critical care 4th edition, 2005, 309–323, ISBN: 978-0-9656756-4-2
- The ARDS definition task force. Acute respiratory distress syndrome the Berlin definition, *JAMA*, 2012; 307(23):2526–2533
- Kolla S., Award SS., Rich PB et al., Extracorporeal support for 100 adult patients with severe respiratory failure: *Ann Surg*: 1997 Oct;226(4): 544–64
- Patroniti M, Zangrilo A, et al. The Italian ECMO network experience during the 2009 influenza A(H1N1) pandemic: preparation for severe respiratory emergency outbreaks: *Intensive care med.* 2011 Sep;37(9):1447–57.
- Ried M, Bein T, et al. Extracorporeal lung support in trauma patients with severe chest injury and acute lung failure: a 10-year institutional experience. *Crit Care.* 2013 Jun 20;17(3):R110

Kolníková I, Kunstýř J, Lindner J, Lipš M, Kopecký P, Rulišek J, Bělohávek J, Balík M. Extracorporeal membrane oxygenation used in a massive lung bleeding following pulmonary endarterectomy. Prague Med Rep. 2012;113(4):299–302
Collar ML et al. Awake extracorporeal membrane oxygenation for management of critical distal tracheal obstruction. Otolaryngol head neck surg.: 2010 Apr;142(4):618–20
Schelongowski et al., nepublikovaná data
Green TP et al., Whole blood activated clotting time in infants during extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Med. 1990 May;18(5):494–8
Zanglo A et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in patients with H1N1 influenza infection: a systematic review and meta-analysis including 8 studies and 266 patients receiving ECMO: Critical Care 2013, 17:R30

12.3.2 Pronační poloha u ARDS

12.3.2.1 OBECNÝ ÚVOD, PRINCIP PRONACE

Možný pozitivní vliv pronace na zlepšení oxygenace byl diskutován v polovině osmdesátých let minulého století [1]. Její použití v klinické praxi bylo poprvé popsáno o dva roky později, kdy *Piehl* prokázal u pěti pacientů s těžkou hypoxemií ($P_aO_2 < 50$ mmHg) dramatické zlepšení oxygenace v průměru o 50 % [2].

Uložením pacienta do polohy na břicho (pronační poloha, prone position) dochází k výrazným změnám nitrohručních poměrů. Mechanismy, které v pronační poloze vedou ke zlepšení oxygenace, jsou v posledních letech poměrně dobře popsány na podkladě vyšetření počítačovou tomografií a pokusech na zvířecích modelech [3].

V poloze na břicho dochází k provzdušnění dorzálních (dříve nevzdušných) plicních oblastí a k znovuotevření kolabovaných alveolů – fenomén recruitmentu. Tím dochází ke zvětšení plochy umožňující výměnu krevních plynů a k homogenizaci (úpravě) ventilačně-perfuzních nepoměrů a snížení intrapulmonálního pravolevého zkratu. Pronační poloha zvyšuje zároveň celkovou thorakální poddajnost a také váha srdce působí v pronační poloze přednostně na sternum a ne na plíce.

Vedlejším pozitivním efektem – kromě vlivu na oxygenaci – je tzv. drenážní poloha plic. Pravidelně v poloze na břicho dochází k mobilizaci sekretu z plicní tkáně a dýchacích cest, které jsou následně odsáty buď necíleně nebo bronchoskopicky. Flexibilní bronchoskopie v pronační poloze je překvapivě snadná, orientace neztížená, pouze sekret je díky gravitaci lokalizován na protilehlých stěnách dýchacích cest než je zvyklé. Zlepšená drenážní funkce plic se pravděpodobně podílí na prokázaném snížení výskytu ventilátorové pneumonie [4]. Fyziologické a klinické účinky pronační polohy jsou přehledně znázorněny v **tabulce 1**.

Tabulka 1 Fyziologické a klinické účinky pronační polohy

recruitment dorzálních atelektatických plicních partií
homogenizace ventilačně-perfuzních nepoměrů
snížení intrapulmonálního pravo-levého zkratu
zvětšení plochy umožňující výměnu krevních plynů
vzestup funkční reziduální kapacity
redukce overdistenze (nadměrného rozepětí)
nondependentních plicních partií
snížení rizika VAP (*ventilator associated pneumonia*)
snížení transpleurálního tlakového gradientu
snížení rizika dorzálních dekubitů (paty a sakrální oblast)
mobilizace sekretů z dorzobazálních plicních partií

12.3.2.2 TYPY PRONAČNÍ POLOHY

Úplná poloha na břicho (180°) se v současnosti používá zřídka. Je vázána na speciální pomůcky pro vypodložení pacienta v oblasti hlavy, hrudníku a pánve. Její provedení je poměrně náročné a mezi středním zdravotnickým personálem neoblíbené. V poloze na břicho je ztížený přístup k obličejové části hlavy.

Jako vhodná modifikace kompletní pronační polohy je často používána tzv. 135stupňová – přetočená poloha na boku. Tato metoda se účinností na zlepšení oxygenace blíží úplné pronační poloze, přičemž má výrazně nižší riziko komplikací, je snáze proveditelná, umožňuje lepší ošetrovatelskou péči, hygienu dutiny ústní i nosní včetně např. kontroly stavu zornic. I tolerance enterální výživy je zpravidla v této poloze lepší.

Od kontinuálního laterálního polohování pomocí speciálních rotačních lůžek se v současné době ustupuje. Jedná se o ekonomicky nákladnou metodu, jež je navíc prostorově a ošetrovatelsky velmi náročná a oproti přetočené poloze na boku nepřináší výrazný benefit.

Jednostranné polohování s umístěním více postižené plíce nahoru vychází z konceptu dle Fishmana „*down with the good lung*“ [5]. Tato účinná a snadno proveditelná metoda je vhodná pro jednostranné plicní patologie (úrazy, aspirace apod.) a pozitivní vliv je koncentrován na nemocnější plíci. Při praktickém provedení je nutno myslet na riziko zatečení krve či sekretu ve směru gravitace do spodní, tedy „zdravější“ plíce. Jednotlivé typy polohování pacientů s plicní patologií jsou přehledně uvedeny v **tabulce 2**.

Tabulka 2 Typy polohování pacientů s plicní patologií

Přetočená poloha na boku
135–180°
„kraulová“ pozice
snadnější provedení bez speciálních pomůcek
snadný přístup k očím a dutině ústní
Intermitentní dorzoventrální polohování
180°
kompletní pronační poloha
nutné speciální pomůcky
špatný přístup k očím a dutině ústní
Kontinuální axiální rotace
speciální lůžka, např. RotoRest
finančně nákladné
ošetřovatelsky velmi náročné
Intermitentní jednostranné polohování
„down with the good lung“, Fishman 1981
snadné provedení
vhodné pro jednostranné plicní patologie

12.3.2.3 INDIKACE

Indikací k pronační poloze je vždy těžké akutní respirační selhání, přičemž indikační kritéria se na jednotlivých pracovištích různí. Přítomnost atelektatických oblastí v dorzálních plicních partiích na CT hrudníku může predikovat pozitivní přínos pronační polohy u těchto pacientů [14].

Obecně se dá říci, že pronace je používána tehdy, pokud i při správně nastaveném ventilačním režimu – tedy dle principů protektivní ventilace s adekvátní hodnotou PEEP – je poměr P_aO_2/FiO_2 (Horowitzův index) menší než 150 mmHg při nutnosti FiO_2 0,60 a vyšším.

Důležité je včasné započítí s pronační polohou. Tedy pokud konvenční plicní ventilace nevede v průběhu několika málo hodin (max. 36 hodin) k uspokojivým hodnotám krevních plynů, či je jejich dosažení možné pouze při přílišné agresivitě ventilačního režimu – $FiO_2 > 0,60$, $P_{plat} > 30$ cmH₂O. Opakované hodnocení pacientova stavu a rozhodnutí o případném použití pronační polohy by mělo být prováděno nejméně každých 12 hodin.

Na základě úspěchů studie PROSEVA [6] se dá očekávat implementace podobných indikačních kritérií do doporučených postupů. Mezinárodně platná indikační kritéria však doposud neexistují, indikační kritéria použitá ve studii PROSEVA jsou uvedena v **tabulce 3**.

Tabulka 3 Indikační kritéria k pronační poloze dle studie PROSEVA

diagnóza ARDS dle kritérií „Berlínské definice“ umělá plicní ventilace méně než 36 h poměr p_aO_2/FiO_2 (Horowitzův index) < 150 mmHg

nutnost $FiO_2 > 0,60$
adekvátní PEEP (dle tabulky PEEP – FiO_2)

12.3.2.4 KONTRAINDIKACE

Pronační poloha není vhodná u pacientů s kraniocerebrálním poraněním především za přítomnosti intrakraniální hypertenze a také u nestabilních úrazů krční páteře. Dále u těžké kardiovaskulární instability či u pacientů s hrozící náhlou srdeční zástavou s nutností následné resuscitace. Samotná nutnost aplikace katecholaminů však kontraindikaci nepředstavuje. Bezprostředně po hrudních či rozsáhlých břišních operacích je použití pronační polohy diskutabilní, i když proveditelné.

Všechny tyto kontraindikace jsou ale relativní a záleží na individuálním posouzení každého případu. Zejména u nejtěžších stavů, kdy se žádným jiným způsobem nedaří zajistit okysličení organismu, může benefit v podobě zlepšení oxygenace převážit potenciální nežádoucí účinky.

12.3.2.5 PRAKTICKÉ PROVEDENÍ

Předpokladem pro úspěšné zvládnutí pronace je zkušený a zaškolený ošetrovatelský tým. Standardně ji provádí tři střední zdravotničtí pracovníci, u subtilních pacientů někdy stačí dva, naopak u pacientů s nadváhou je třeba až čtyř. Na některých pracovištích je vyžadována přítomnost lékaře na JIP, samotného otáčení pacienta do pronace či supinace se však neúčastní. Při zavádění metody nebo u méně zkušeného ošetrovatelského týmu je lékařova osobní asistence vhodná. Při otáčení stojí jeden pracovník za hlavou pacienta a kromě držení hlavy kontroluje i endotracheální tubus či tracheostomickou kanylu a ostatní centrální přístupy.

Otočení pacientů do pronace je poměrně jednoduché. Je třeba zajistit dostatečnou délku hadic dýchacího okruhu a infuzních linek. Je důležité dbát na dekompresi břišní oblasti pomocí polštářů kvůli zajištění dostatečného prostoru pro exkurze břišní stěny při inspiriu. Zvláštní pozornost je třeba věnovat poloze hlavy a zabránit tlaku na oči. Někdy dochází hydrostatickým tlakem k edémům očních víček a obličejových partií, které v supinační poloze opět rychle odezní.

Pacient se zpočátku posune na kraj lůžka, uvede se do polohy na boku a následně se (spolu se souběžně probíhající výměnou ložního prádla) „překlopí“ do polohy na břicho. Pomocí měkkých molitanových matrací a polštářů se zajistí přetočená poloha na boku pod úhlem asi 135° .

Konečná poloha pacienta připomíná plavecký styl kraul v okamžiku „nadechování“. Horní končetina na straně o něco níže položená je umístěna podél těla, zatímco paže strany umístěné výše je umístěna dopředu a její dlaň je položena na polštář. Na stejnou stranu je mírně pootočena i hlava. Stejnostranná dolní končetina je taktéž v mírné abdukcii v kyčelním i kolenním kloubu, což napomáhá i stabilitě této polohy. Velmi důležité je pečlivé podložení dolních končetin v oblasti bérců, kde je mezi dlouhými kostmi a kůží minimum svalů a podkožního tuku. Případné otlaky by vznikaly velmi rychle. Pronační poloha – „kraulová“ varianta, včetně detailu na oblast obličeje, je znázorněna na **obrázcích 1 a 2**.

12.3.2.6 DÉLKA DOBY PRONACE

Široce diskutována bývá i délka provádění pronační polohy. Zpočátku byla doba pronační polohy přibližně 8 hodin denně. U určitých plicních patologií (zejména u primárního ARDS, například pneumonické etiologie) se však její pozitivní vliv projeví později, s odstupem až 12 hodin. U sekundárního ARDS bývá efekt o něco rychlejší [7,8]. Z toho důvodu se v posledních letech doporučuje prodloužené setrvávání v poloze na břicho. Studie prováděné po roce 2005 ponechávají pacienty v pronační poloze po dobu výrazně delší – zpravidla 16 hodin a déle [6].

Na pracovišti autora jsou pacienti ponecháni v poloze na břicho vždy po dobu asi 11 hodin. Při nástupu ranní a noční směny středního zdravotnického personálu (tedy $2 \times$ denně) jsou otočeni zpět do supinace a je provedena toaleta obličeje a dutiny ústní. Během této necelé hodiny je pečlivě sledována pacientova reakce na polohu na zádech a provedeno vyšetření krevních plynů, popř. i snímek plic, a poté je pacient uveden zpět do polohy na břicho. V pronační poloze tedy stráví 20–22 hodin denně.

Pronační poloha je ukončována při zlepšení klinického stavu, poklesu agresivity ventilace a možnosti snížení FiO_2 . Na některých pracovištích se provádějí časté radiologické kontroly – předozadní snímek plic každých 24 až 48 hodin, vždy v supinální poloze. Monitorace pomocí pravidelných CT vyšetření hrudníku se s výjimkou klinických studií rutinně neprovádí. Důvodem je obtížný transport pacienta s těžkým ARDS a radiační zátěž počítačovou tomografií.

12.3.2.7 NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY A RIZIKOVÉ FAKTORY

Mezi obavy při provádění této metody patří především nebezpečí dislokace tracheální kanyly, možnost hemodynamické instability během otáčení, nechtěné rozpojení nebo vytažení cévních či jiných vstupů (nazogastrická sonda, hrudní drény, pooperační drenáže apod.). Přestože některé dřívější práce poukazyvaly na možné zvýšené riziko tlakových ulcerací oční rohovky či kůže bérců

dolních končetin a statisticky hraniční riziko dislokace hrudních drenáží, tak nejnovější randomizovaná studie tato podezření nepotvrdila [6]. Jako nejlepší prevence možných komplikací se ukazuje zkušený tým provádějící pronaci rutinně v klinické praxi.

V pronační poloze je nutné prohloubení analgosedace a někdy, ale zdaleka ne vždy, dochází k horší toleranci enterální výživy. U některých pacientů dochází k otokům měkkých tkání obličej, tento efekt je obvykle klinicky nevýznamný, dočasný a plně reverzibilní. Určitou nevýhodou je i nutnost otočení pacienta pro zavádění invazivních vstupů. Naopak je nutno zdůraznit, že např. flexibilní bronchoskopie je v pronační poloze naprosto bezproblémová.

12.3.2.8 VLIV NA KLINICKÉ VÝSLEDKY U PACIENTŮ S ARDS, KLINICKÉ STUDIE (EBM)

Efekt na oxygenaci bývá v některých případech překvapující a nejsou výjimkou případy, kdy během několika desítek minut dochází k vzestupu P_aO_2 o desítky procent. U některých pacientů přetrvává pozitivní efekt na oxygenaci pouze v pronační poloze a po otočení zpátky do supinační polohy dochází opět ke zhoršení výměny krevních plynů.

Procento respondentů se v různých studiích pohybuje mezi 60 až 80 %. U nich dochází v poměrně krátkém čase k výraznému zlepšení oxygenace, projevující se vzestupem P_aO_2 i úpravou pH. To následně dovolí zmírnit agresivitu plicní ventilace, především snížení FiO_2 a maximálních tlaků v dýchacích cestách.

Studie týkající se pronační polohy dříve prokazovaly pouze pozitivní vliv na zlepšení těžké hypoxemie, nebyly však schopné doložit i snížení mortality. První náznak zlepšeného přežití u pacientů s ARDS vyslovila studie Gattinoniho z roku 2001, která zahrnovala 304 pacientů s ARDS [9]. Protokol studie plánoval délku pronace nejméně 6 hodin denně po dobu 10 dnů. Průměrná doba provedené pronace byla $7,0 \pm 1,8$ hodin denně. Primární výsledky této studie neprokázaly mortalitní benefit. Avšak její *post-hoc* analýza ukázala snížení 10denní mortality u pacientů s těžkou hypoxemií ($P_aO_2/ FiO_2 < 100$ mmHg). Tato a podobné studie a metaanalýzy pracovaly většinou s krátkou dobou pronace.

Jednou z prvních studií pracujících s delší dobou a včasným nasazením pronace byla studie Manceba z roku 2006 [10]. Tato kontrolovaná randomizovaná studie zahrnovala 136 pacientů, kteří byli do 48 hodin od intubace pro těžké ARDS randomizováni do pronační a supinační skupiny. V pronaci byli ponecháni v průměru 17 hodin denně po dobu 10 dnů. *Post-hoc* analýza u 103 pacientů se SAPS II skóre < 50 ukázala hraniční, ale již signifikantní snížení mortality v pronační skupině (53 vs 33 %, $p = 0,049$).

Na začátku tohoto desetiletí bylo v rychlém sledu publikováno několik dalších prací a následných metaanalýz, používajících delší dobu pronace. Ty již prokázaly signifikantní snížení mortality, zejména u nejtěžších forem ARDS [11,12,13].

Poslední a nejvýznamnější recentní prací je studie PROSEVA z roku 2013, která byla prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná a multicentrická [6]. Byla prováděna v letech 2008–2011 celkem na 27 ICU (26 ve Francii, 1 ve Španělsku). Zahrnovala 466 pacientů s těžkým respiračním selháním (oxygenační index menší než 150 mmHg při FiO_2 0,60 a více) a srovnávala vliv pronační polohy na 28denní a 90denní mortalitu. Důležitým faktorem bylo ponechání pacientů v poloze na břiše po dobu nejméně 16 hodin denně a také minimálně pětileté zkušenosti každého centra s prováděním pronace. Pacienti byli uváděni do úplné (180°) pronační polohy promptně během 12–24 hodin po stanovení diagnózy ARDS, čím docházelo pravděpodobně k minimalizaci poškození plicní tkáně umělou ventilací.

Přes některé komentáře (např. použití jako *inclusion* kritéria nízké hodnoty PEEP > 5 cmH₂O) prokázala signifikantní snížení mortality po 28 dnech o více jak polovinu (16,0 vs 32,8 %, $p < 0,001$). Navíc tento příznivý trend setrvával i po 90 dnech (23,6 vs 41,0 %, $p < 0,001$) (**obr. 3**). Incidence komplikací se ve skupinách signifikantně nelišila (s výjimkou zástavy srdce, jež byla vyšší v supinační skupině).

12.3.2.9 SHRnutí

pronační poloha prokazatelně zlepšuje oxygenaci u těžkých forem ARDS (poměr $p_aO_2/ FiO_2 < 150$ mmHg při protektivně nastaveném ventilačním režimu a nutnosti $FiO_2 > 0,60$)

pronační poloha prokazatelně snižuje mortalitu u těžkých forem ARDS

pronační poloha umožňuje snížit agresivitu umělé plicní ventilace

pronační poloha se provádí v různých modifikacích (přetočená poloha na boku, intermitentní dorzoventrální polohování, kontinuální axiální rotace, intermitentní jednostranné polohování)

z hlediska klinických výsledků je důležité její včasné nasazení a ponechání po dostatečně dlouhou dobu (>16 h)

pozitivním efektem je i tzv. drenážní poloha plic (zlepšení derivace sekretu z dýchacích cest)

rizika pronace jsou sporadická: dislokace tracheální kanyly, rozpojení nebo vytažení cévních či jiných vstupů, tlakové ulcerace (např. oční rohovka)

je to metoda účinná, jednoduše proveditelná a levná

podmínkou úspěšnosti a bezpečného použití je provádění zaškoleným a zkušeným týmem

v současnosti se stává spíše rutinní léčebnou metodou než *rescue* postupem

Literatura

- Bryan AC. Conference on the scientific basis of respiratory therapy: pulmonary physiotherapy in the pediatric age group; comments of a devil's advocate. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110:143–4
- Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1976; 4:13–4

- Mutoh T, Guest RJ, Lamm WJ, et al. Prone position alters the effect of volume overload on regional pleural pressures and improves hypoxemia in pigs in vivo. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 146(2):300–6.
- Kopterides P, Siempos II, Armaganidis A. Prone positioning in hypoxemic respiratory failure: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2009; 24(1):89–100.
- Fishman AP. Down with the good lung. *N Engl J Med.* 1981; 304(9):537–8.
- Guérin C, Reignier J, Richard JC, et al. PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013; 368(23):2159–68.
- Pelosi P, Caironi P, Gattinoni L. Pulmonary and extrapulmonary forms of acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med.* 2001; 22(3):259–68.
- Lim CM, Kim EK, Lee JS, et al. Comparison of the response to the prone position between pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2001; 27(3):477–85.
- Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al. Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001; 345(8):568–73.
- Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(11):1233–9.
- Gattinoni L, Carlesso E, Taccone P, et al. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol.* 2010; 76(6):448–54.
- Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al. Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010; 36(4):585–99.
- Abroug F, Ouanes-Besbes L, Dachraoui F, et al. An updated study-level meta-analysis of randomised controlled trials on proning in ARDS and acute lung injury. *Crit Care.* 2011; 15(1):R6.
- Papazian L, Paladini MH, Bregeon F, et al. Can the tomographic aspect characteristics of patients presenting with acute respiratory distress syndrome predict improvement in oxygenation-related response to the prone position? *Anesthesiology* 2002; 97:599–607.

Obrazová dokumentace

Obř. 1 Pronační poloha, kraulová poloha

Obř. 2 Pravděpodobnost přežití v pronační a supinační skupině – studie -PROSEVA [6]

12.3.3 Inhalační oxid dusnatý (iNO)

12.3.3.1 OBECNÝ ÚVOD A POPIS EFEKTU INO

Oxid dusnatý (NO) je endogenní látka, která se svým výrazným vazodilatačním účinkem podílí na regulaci cévního tonu. Je tvořen NO-syntázou (NOS) za přítomnosti argininu a molekul kyslíku. Při inhalačním podání (iNO) selektivně dilatuje arterioly ve ventilovaných alveolech. Signalizace NO vede aktivaci cytosolické solubilní guanylát cyklázy (sGC) ke zvýšení koncentrace cGMP, který aktivací proteinkinázy G vede ke snížení koncentrace Ca²⁺ v buňkách hladkého svalstva, a tím pak k redukci fosforylace lehkých myozinových vláken a výsledkem je vazodilatace (**obr. 1**). Tím se zmenšuje ventilačně perfuzní nepoměr, který je u ARDS jedním z hlavních patofyziologických mechanismů poruchy oxygenace. Korekcí hypoxické pulmonální vazokonstrikce NO snižuje pulmonální vaskulární rezistenci. Tím dochází k přesměrování průtoku do dobře ventilovaných alveolů s následným zlepšením oxygenace. Velmi krátký biologický poločas oxidu dusnatého minimalizuje možná nežádoucí efekt na systémovou cirkulaci (hypotenze) [1].

Aplikace iNO může mít i antiinflatorní a antiproliferativní účinek. Animální i humánní studie prokázaly po jeho podání snížení produkce IL-8 a peroxidu vodíku (H₂O₂), i počtu neutrofilů v plicní tkáni. Obdobně byl pozorován pokles koncentrace IL-6, IL-8 a pokles počtu neutrofilů v tekutině získané bronchoalveolární laváží. Zda-li jsou tyto protizánětlivé účinky klinicky relevantní, zůstává zatím nejasné.

Přestože byl iNO původně schválen pro použití u perzistující pulmonální hypertenze u novorozenců, používá se v některých centrech i jako *rescue* postup u refrakterních hypoxemií u dospělých pacientů s ARDS.

12.3.3.2 RIZIKA PODÁVÁNÍ INO

Potenciálním rizikem je, že NO reaguje za přítomnosti kyslíku na oxid dusičitý (NO₂), který je pro plicní tkáň toxický. Oxid dusičitý působí negativně jak na sliznici dýchacích cest, tak na buňky plicních alveolů. Dochází ke ztlušťování alveolárních kapilárních membrán, poškození ciliárního epitelu a při déletrvajícím expozičním k tvorbě kolagenu v plicní tkáni. Z těchto důvodů je iNO podáván ve směsi s dusíkem a co nejbližší k pacientovi [2]. NO se podílí na tvorbě reaktivních dusíkových radikálů (RNS – jako peroxynitrit NO₃ apod.). Působením dusitanů a dusičnanů na krevní barvivo hemoglobin navíc dochází oxidací železa k jeho přeměně na methemoglobin (NOHb), který nemá afinitu ke kyslíku, a tedy není schopen kyslík přenášet (**obr. 1**) [17]. Methemoglobin je přeměňován zpět na hemoglobin methemoglobin reduktázami. V erythrocytech dětí je těchto enzymů mnohem méně, a proto jsou náchylnější na vznik methemoglobinemie než dospělí pacienti. Z těchto důvodů je tedy vhodné během aplikace iNO monitorovat hladinu methemoglobinu, která by neměla přesáhnout 5 %.

Efekt iNO není ovlivněn podáním vazopresorů (např. noradrenalinem), jeho účinek na oxygenaci je potencován almitrinem, což je selektivní plicní vazokonstriktor. Ten způsobuje konstrikcí plicních arteriol redistribuci perfuze do dobře ventilovaných alveolů. Vzhledem k obtížné predikci jeho efektu (působí pouze asi u 2/3 pacientů) a možným nežádoucími účinkům – zvýšení plicní vaskulární rezistence, periferní neuropatie, hepatotoxicita – není almitrin jako standardní doplněk léčby iNO doporučován [3].

Nevýhodou terapie iNO je její finanční nákladnost.

12.3.3.3 DÁVKOVÁNÍ iNO

Odbornou veřejností je široce diskutováno dávkování iNO. Uvádí se v hodnotách ppm („parts per million“), tedy jedna miliontina vdechované směsi (1 ‰ odpovídá 1000 ppm). Zlepšení oxygenace bylo pozorováno již při malých dávkách do 2 ppm [4] a přetrvává do hodnot 20 ppm [5]. Dávky vyšší mohou způsobit naopak zhoršení oxygenace, což je pravděpodobně způsobeno vazodilatací i hůře ventilovaných oblastí plicní tkáně [6]. Při několikadenním podávání iNO je pozorován posun křivky vztahu dávka vs odpověď (dosis-response curve) doleva (viz obr. 2). Znamená to, že k dosažení stejného efektu stačí nižší koncentrace a je nutné neustále upravovat dávku iNO dle klinické odpovědi pacienta [7]. Aplikace iNO inhibuje tvorbu endogenního NO, z toho důvodu náhlé ukončení aplikace může vyvolat rebound fenomén ve smyslu pulmonální hypertenze. Tomu se dá předejít postupným snižováním dávky. Dávky do 40 ppm by neměly způsobovat methemoglobinemii (viz výše), pokud není přítomen deficit methemoglobin-reduktázy [8].

12.3.3.4 iNO A ARDS Z POHLEDU EMB

Jedna z prvních klinických studií u dospělých pacientů s ARDS byla publikována v roce 1993 [9], a byla následovaná několika randomizovanými studiemi. Převážně bylo pozorováno přechodné zlepšení oxygenace bez vlivu na mortalitu či počet dní bez ventilátoru [10,11,15]. Podobně metaanalýza z roku 2007 zahrnující pacienty s ARDS z celkem 12 studií ukázala na mírné zlepšení oxygenace (zlepšení oxygenačního indexu o 13 %), avšak bez efektu na mortalitu či počet dní na umělé plicní ventilaci [12]. S podobným výsledkem byla terapie iNO použita v nedávné době i u 32 % pacientů léčených následně pomocí ECMO při pandemii chřipky H1N1 v Austrálii a na Novém Zélandu [13].

Na aktuálně negativní názor na užití iNO u ARDS mají vliv dvě poslední metaanalýzy:

Metaanalýza z roku 2010 studovala celkem 14 randomizovaných kontrolovaných studií s 1303 pacienty. Nebylo pozorováno žádné zlepšení mortality, naopak se objevilo podezření na zhoršení renálních funkcí. Závěrem bylo nedoporučení léčby inhalovaným oxidem dusnatým u pacientů s ARDS [14].

Další je recentní metaanalýza z roku 2014 (7 RCT, n = 1064), která tento fakt potvrzuje závěrem, že iNO nesnižuje mortalitu u dospělých ani dětí s ARDS bez ohledu na stupeň hypoxemie. Navíc bylo vysloveno podezření na zvýšení rizika poruchy renálních funkcí, nebyl prokázán negativní efekt v podobě krvácivých komplikací a zvýšení tvorby methemoglobinu nebo NO₂ [16].

Odpověď na otázku, zdali je inhalace NO vhodná alespoň pro některé podskupiny pacientů s ARDS, dostupné studie tedy zatím nedávají a, vzhledem k nedostatku probíhajících a plánovaných studií v dohledné budoucnosti ani nedají.

12.3.3.5 SHRNUTÍ

oxid dusnatý (NO) je endogenní látka s výrazným vazodilatačním účinkem

podílí se na regulaci cévního tonu plicních cév (vazodilatace)

inhalační podání (iNO) selektivně dilataje arterioly ve ventilovaných alveolech

snižuje pulmonální vaskulární rezistenci a zmenšuje ventilačně perfuzní nepoměr (V/Q)

rizika: za přítomnosti kyslíku se mění na toxický oxid dusičitý a způsobuje methemoglobinemii

iNO byl původně schválen pro použití u perzistující pulmonální hypertenze u novorozenců

v některých centrech je používán jako rescue postup u těžkého na standardní terapii refrakterního ARDS

účinek na oxygenaci může být u 2/3 pacientů potencován almitrinem (selektivní plicní vazokonstriktor), v rutinní praxi se tato kombinace nedoporučuje

studie a metaanalýzy prokázaly zlepšení oxygenace u pacientů s ARDS (pouze tranzientně v prvních 24 hodinách)

nebylo prokázáno snížení mortality

navíc bylo vysloveno i podezření na riziko zhoršení renálních funkcí

významnou nevýhodou terapie iNO je i její finanční nákladnost

v současnosti není léčba iNO u pacientů s ARDS doporučena a to bez ohledu na míru poruchy oxygenace

Literatura

- Roch A, Hraiech S, Dizier S, et al. Pharmacological interventions in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2013; 3:20.
- Dellinger RP, Zimmerman JL, Taylor RW, et al. Effects of inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome: results of a randomized phase II trial. *Crit Care Med*. 1998; 3:15–23.
- Gillart T, Bazin JE, Cosserant B, et al. Combined nitric oxide inhalation, prone positioning and almitrine infusion improve oxygenation in severe ARDS. *Can J Anaesth*. 1998; 3:402–409.
- Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory failure: dose-response curves. *Intensive Care Med*. 1994; 3:319–327.
- Gerlach H, Rossaint R, Pappert D, et al. Time-course and dose-response of nitric oxide inhalation for systemic oxygenation and pulmonary hypertension in patients with adult respiratory distress syndrome. *Eur J Clin Invest*. 1993; 3:499–502.
- Hsu CW, Lee DL, Lin SL, et al. The initial response to inhaled nitric oxide treatment for intensive care unit patients with acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2008; 3:288–295.
- Gerlach H, Keh D, Semmerow A, et al. Dose-response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe acute respiratory distress syndrome: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 3:1008–1015.
- Young JD, Dyar O, Xiong L, et al. Methaemoglobin production in normal adults inhaling low concentrations of nitric oxide. *Intensive Care Med*. 1994; 3:581–584.
- Rossaint R, Falke KJ, López F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1993; 328:399–405.
- Troncy E, Collet JP, Shapiro S, et al. Inhaled nitric oxide in acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 3:1483–1488.

Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. JAMA. 2004; 3:1603–1609.

Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. BMJ 2007; 334:779.

Davies A, Jones D, Bailey M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for 2009 influenza A(H1N1) acute respiratory distress syndrome. JAMA. 2009; 3:1888–1895.

Afshari A, Brok J, Mfller AM, et al. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2010; (7):CD002787.

Griffiths MJ, Evans TW. Inhaled nitric oxide therapy in adults. N Engl J Med. 2005; 353:2683–2695.

Adhikari NK1, Dellinger RP, Lundin S, et al. Inhaled nitric oxide does not reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome regardless of severity: systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2014 Feb; 42(2):404–12.

Ichinose F, Roberts JD, Zapol WM, et al. Inhaled Nitric Oxide: A Selective Pulmonary Vasodilator: Current Uses and Therapeutic Potential. Circulation 2004; 109:3106–3111

Obrazová dokumentace

Obr. 1 Mechanismus účinku NO na hladký sval plicních arteriál (bude překresleno)

Obr. 2 Grafické znázornění posunu křivky vztahu dávky a odpovědi na iNO

12.4 FARMAKOLOGICKÁ TERAPIE

12.4.1 Tekutinová terapie a ARDS (pozn. red. - správný text?)

12.4.1.1 OBECNÝ ÚVOD

Tekutinová terapie (TT), její optimalizace a monitorace patří mezi základní intervence v intenzivní péči. Má významný potenciál zajistit za určitých podmínek hemodynamickou stabilitu kriticky nemocného pacienta v akutním stadiu onemocnění. V elektivní medicíně patří TT neodmyslitelně k předoperačnímu zajištění pacienta, k optimalizaci v průběhu operačního výkonu a následně i k léčebné intervenci v pooperačním období.

Hlavní součástí TT je podávání přirozených i arteficiálních náhradních roztoků, popřípadě krevních derivátů. V průběhu posledních několika desetiletí se řada klinických prací věnovala této problematice ve snaze definovat potřebné množství, typ a vhodný algoritmus podání tekutin za účelem dosažení potřebného klinického efektu. Tato problematika tedy byla, je a s největší pravděpodobností i nadále bude neustálým zdrojem kontroverzí a odborných debat. S TT neodmyslitelně souvisí i rizika, která vyplývají z podávání náhradních roztoků, zejména možnost negativního ovlivnění některých fyziologických a homeostatických funkcí organismu (oxygenace, zvýšení IAP, alergické reakce, porucha hemostázy a acidobazické rovnováhy apod.).

Použitý typ a kvantita tekutinových preparátů se mohou výrazně lišit v závislosti na charakteru a míře závažnosti patologického procesu, ale také vzhledem ke stanoveným klinickým cílům. Jinými slovy lze napsat, že konkrétní patologický stav může vyžadovat specifickou TT. Odlišnou terapii bude nutné užít u polytraumatu provázenému hypovolemickým hemoragickým šokem a jinou u šoku kardiogenního. Rozdílnou TT bude vyžadovat také septický šok či popáleninový. Jiný postup zvolíme u pacienta s chirurgicky kontrolovaným krvácením a jiný u pacienta s pokračujícím krvácením. Míra této zmíněné odlišnosti je obvykle malá, ale v některých klinických situacích může být zcela zásadní a může mít i zcela zásadní vliv na prognózu pacienta.

V posledních letech se obecným trendem v TT stala snaha o minimalizaci užití transfuzních přípravků (erytrocytárních koncentrátů a plasmy) nejen kvůli jejich rizikům (inkompatibilita, infekce, alergické reakce, TRIM – transfusion-related immunomodulation, TRALI – transfusion-related acute lung injury), ale také vzhledem k širokému spektru jiných náhradních roztoků.

Pro klinickou praxi je v současné době k dispozici celá řada tzv. náhradních roztoků a díky možnostem současných výrobních technologií se jejich počet zvyšuje. Jednotlivé roztoky se liší svým molekulárním a iontovým složením, a z toho tudíž logicky plynou i odlišnosti v jejich fyzikálně-chemických a farmakologických vlastnostech.

Ideální univerzálně použitelný náhradní roztok v současnosti neexistuje. Některé roztoky (dextrany), užívané v dřívějších letech, byly pro jejich nevýhody z klinického užívání vyřazeny a aplikace dalších byla výrazně omezena (želatina, některé škroby). Jiné preparáty v praxi setrvávají celá desetiletí (krystaloidy). Preparáty jsou mezi sebou srovnávány z hlediska jejich hemodynamického efektu, ale i z důvodů ekonomických a farmaceutických. Tento trend bude pravděpodobně nadále pokračovat.

Stále trvá klasický spor týkající se výhod a nevýhod klinického užití krystaloidních ve srovnání s koloidními roztoky (krystaloidy versus koloidy), navzdory množství informací o jejich klinické efektivitě a zkušenostem při jejich užití. Navíc se objevují nové otázky při srovnávání jednotlivých druhů roztoků mezi sebou (koloid versus koloid, resp. krystaloid versus krystaloid). Diskuze se soustřeďuje především na bezpečnost a indikace užití preparátů založených na bázi hydroxyethylškrobu (HES) a dále na otázku balancování (pozn: balancovaný roztok odráží přesněji přirozené složení krevní plasmy) krystaloidních roztoků. Vzhledem k rozdílným farmakologickým vlastnostem různých typů roztoků se i jejich adekvátní množství a rychlost podání potřebné k dosažení stanoveného klinického cíle může značně lišit. Zároveň tady svou významnou úlohu má i individuální faktor pacienta, a také charakter konkrétní klinické situace, viz **tab. 1**.

Tabulka 1 Co ovlivňuje velikost podaného volumu při TT?

Primární příčina	sepsse, trauma, život ohrožující krvácení (ŽOK), popáleniny...
Stav předchozí hydratace	míra dehydratace, hyperhydratace
Přidružená onemocnění	renální, kardiální, jaterní insuficience ...
Algoritmus a časový interval podávání	bolusové versus kontinuální krátkodobé, dlouhodobé
Možnosti a rychlost podání	množství, lokalizace a typ cévních vstupů
Aktuálně dosaženému stavu hemostázy	definitivní chirurgické ošetření krvácení versus pokračující krvácení

12.4.1.2 TEKUTINOVÁ TERAPIE U SEPSSE

Sepsse je nejvýznamnějším faktorem ovlivňujícím morbiditu a mortalitu pacientů v intenzivní péči a je zároveň jedním z hlavních patologických stavů vedoucích ke vzniku a rozvoji ARDS. Proto strategie TT u těžké sepsse a septického šoku má vliv na prognózu a klinické výsledky ARDS pacientů. Bylo publikováno velké množství prací zabývajících se efektem podávání tekutin (synonyma: volumoterapie, tekutinová resuscitace) u septických pacientů. Platná doporučení odborných společností se v průběhu let průběžně mění a přizpůsobují, díky novým klinickým i experimentálním poznatkům.

Asi největší dopad na obecnou klinickou praxi a odborná doporučení měla z historického pohledu práce Riverse a kol., tzv. early-goal directed therapy (EGDT) [lit. EGDT]. Přestože studie byla v pozdějších letech v několika aspektech kritizována, nadále si v různých modifikacích drží svoji praktickou klinickou použitelnost. Práce se zabývala časným podáním TT a farmakologické optimalizace (vazopresorická a inotropní podpora, podávání náhradních roztoků a krevních derivátů) ke stabilizaci hemodynamických parametrů a rychlému zajištění adekvátní dodávky kyslíku do cílových tkání a orgánů (DO₂). Zařazováni byli pacienti s těžkou sepsí a septickým šokem do 1,5 hodiny po přijetí cestou urgentního příjmu jednoho centra v USA. Studijní skupina byla poté léčena v prvních 6 hodinách od přijetí dle jednoduchého protokolu (viz schéma 1). Výsledkem práce byla statisticky významná redukce mortality o 16 % (46,5 vs 30,5 %) oproti kontrolní skupině. To vedlo k zahrnutí závěrů této práce do doporučení formou jednoho z balíčků pro léčbu sepsse (bundles), vytvořených skupinou Surviving Sepsis Campaign (SSC). Z tohoto důvodu se mnoho lékařů přiklonilo k užití agresivní tekutinové resuscitace v časně fázi kritického onemocnění. Pokud je ovšem pokračováno v této agresivní terapii i v dalších fázích onemocnění, vede to obvykle k různým nepříznivým klinickým konsekvencím v podobě například tekutinového přetížení kardiovaskulárního aparátu a vzniku intersticiálních orgánových edémů (plicní, renální, gastrointestinální apod.). V posledních letech byla práce Riverse a kol. některými autory podrobena kritice a situace stran obecných doporučení pro TT se opětovně přehodnocuje [Ball, Otero]. Aktuální diskuze na téma EGDT přesahuje rámec této kapitoly.

V rozhodovacím procesu stran strategie podání tekutin má své důležité místo nejen složení tekutinových náhrad, ale i načasování léčby, které se jeví jako jeden z velice důležitých faktorů ovlivňujících klinické výsledky pacientů [Murphy].

12.4.1.3 TEKUTINY U ARDS

Jak již bylo zmíněno, TT je v intenzivní péči obecně indikována k substituci intravaskulární hypovolemie a zajištění adekvátní perfuze tkání a orgánů k prevenci rozvoje orgánových dysfunkcí. Lze popsat několik klinických situací, které vyžadují podání TT: absolutní hypovolemie, kdy dochází k extravaskulární ztrátě tekutiny (dehydratace, krvácení, popáleninové trauma, závažné zvracení a průjmové stavy)

relativní hypovolemie, kdy se jedná zejména o stavy charakterizované vaskulární paralýzou (sepsse, závažný reperfuční syndrom) kombinace stavů (těžký SIRS/septický šok s vazoparalýzou, zvýšenou vaskulární permeabilitou spojenou s únikem intravaskulární tekutiny směrem do intersticiálního prostoru)

U ARDS je jednou z hlavních alterací zvýšená propustnost alveolárního epitelu i cévního endotelu s únikem tekutiny a proteinů z cirkulace do intersticiálního prostoru a alveolů. Výsledkem je pak porucha oxygenace, mikroatelektázy, pokles plicní poddajnosti a zvýšení středního plicního arteriálního tlaku (PAP) [Neamu]

Problematika TT v situaci zvýšené vaskulární permeability (např. ARDS) je v klinické praxi nejvíce složitá. Jde o problematické balancování mezi zajištěním adekvátní intravaskulární náplně a ještě akceptovatelným únikem tekutin do intersticiálního prostoru. Nadměrná tekutinová nálož vede ke zvýšení hodnot extravaskulární plicní vody (extravascular lung water – EVLW), což je spojeno s horší prognózou pacientů [Sakka]. S TT také souvisí i otázka mikrovaskulárního hydrostatického tlaku, jehož hodnoty ovlivňují míru EVLW [Staub] (obr. 1).

Při rozhodování o podání TT u pacientů s ARDS má svou roli jednak rychlost aplikace a výsledné množství podané tekutiny, ale i manipulace s intravaskulární osmolaritou (plasmatický onkotický tlak – plasmatic oncotic pressure – POP).

Lze obecně říci, že ovlivnění mechanismů vedoucích k rozvoji plicního edému, popř. podpora procesů zvyšujících resorpci již vzniklého edému, se jeví jako významná intervence s možným pozitivním vlivem na průběh ARDS. Na druhou stranu také včasná a adekvátní hemodynamická optimalizace má svůj nesporný význam i u pacientů s ARDS, a to zejména v časně fázi (**Roch**). Stabilizace perfuze orgánů, konkrétně ledvin, a tím zlepšení jejich funkce a diurézy, vede ke snazšímu dosažení cílové kumulativní tekutinové bilance.

Plicní tekutinová homeostáza a plicní edém u ARDS

Za fyziologických podmínek je rovnováha tekutin mezi intravaskulárním a extravaskulárním (intersticiálním) kompartmentem charakterizována tzv. Starlingovou rovnováhou (viz obr. 2), která vyjadřuje vztah mezi silami vedoucími ke vzniku edémové tekutiny (hydrostatický tlakový gradient) a silami působícími proti (onkotický gradient). Rovnice zároveň obsahuje i dvě proměnné: hydraulický filtrační koeficient (K) charakterizující míru permeability kapiláry a onkotický reflexní koeficient (S) určující zpětnou permeabilitu cévní stěny pro onkoticky aktivní látky. Za normálního stavu je celková rovnováha tekutinového transportu spíše ve prospěch mírné pasivní extravazace (voda a soluty přecházejí pasivně v závislosti na tlakovém gradientu a makromolekuly – bílkoviny – přestupují z cév do intersticia složitým aktivním transcelulárním transportem). V mikrocirkulaci je filtrace tekutin směrem mimo cévní systém uskutečňována převážně na arteriální straně a resorpce na venózní straně. Nadbytečná tekutina z intersticia je poté odstraňována drenáží lymfatickými cévami. Aveolární epitel (těsně spojené pneumocyty I. a II. řádu) je pro bílkoviny i tekutinu nepropustný. Odhaduje se, že až intersticiální tlak kolem 50 mmHg vede k úniku tekutiny do alveolů [Ayres]. Tekutina z alveolů je odstraňována po koncentračním gradientu (alveolus → intersticiium) silných iontů (Na^+ , Cl^-), které jsou aktivním transepiteliálním transportem přesouvány zpět do intersticia (byla identifikována Na^+/K^+ ATPáza pro transport Na^+ z pneumocytu II typu do intersticia, a následně pak stejným směrem pasivně přechází Cl^- k zachování elektroneutality). Nadbytečná intersticiální tekutina je lymfatickým systémem drénována do systémové cirkulace.

V poslední době se začínají v literatuře objevovat zmínky o roli některých dalších faktorů, které mohou také významně ovlivnit parametry Starlingovy rovnováhy: extracelulární matrix, endoluminální vrstva endoteliálního glykokalyxu a bazální membrána endotelu [Woodcock].

U ARDS se hydraulický filtrační koeficient (plicní kapilární permeabilita) zvyšuje. Je to vlivem systémového a lokálního zánětu a vaskulární trombotizace (převážně na venózní straně mikrocirkulace). Onkotický reflexní koeficient se naproti tomu významně snižuje (v některých místech plicní tkáně je jeho hodnota velice nízká a někdy až rovna nule). Zároveň dochází k poklesu onkotického tlaku plasmy (hypoalbuminémie při redukované tvorbě, zvýšený katabolismus a diluce plasmatické hladiny albuminu) a k tvorbě intersticiálního edémové tekutiny obsahující velké množství proteinů, což je spojeno s redukcí zpětného onkotického gradientu. Z důvodu přítomné dysfunkce aveolárního epitelu je také narušena aktivní resorpce tekutin transportem iontů a tekutin z plicních sklípků (trvajících přítomnost tohoto iontového transportu je příznivým prognostickým ukazatelem u ARDS [Matthay]). Navíc je obvykle přetížen lymfatický drenážní systém viskózní tekutinou s vysokou koncentrací bílkovin, což je spojeno s přednostním hromaděním tekutiny v řídkém peribronchovaskulárním intersticiu plicních hilů a perihilózních oblastí a také v pleurální dutině.

Na vzniku a progresi míry plicního edému, který s jistým omezením odráží elevace EVLW, u ARDS se podílí několik faktorů:

zvýšená permeabilita kapilární a aveolární membrány (elevace hydraulického filtračního koeficientu)

zvýšená hodnota středního plicního arteriálního tlaku

redukce velikosti onkotického reflexního koeficientu a zpětného onkotického gradientu

porucha aktivní resorpce tekutiny pomocí iontového transportu při dysfunkci aveolárního epitelu

přetížení kapacity lymfatické drenáže intersticiální tekutinou

Plicní edém se v těchto případech může rozvinout i přesto, že někteří pacienti mají tlak v zaklínění (PAOP) < 18 mmHg. Je to proto, že prahová hodnota tlaku vedoucí k extravazaci tekutiny je v těchto případech významně nižší než u normálního plicního parenchymu. Pokud je v některých místech plicního parenchymu zároveň přítomna i vyšší plicní vaskulární rezistence (zejména na venózní straně mikrovaskulatury), je reálný odhad celkové hodnoty hydrostatického tlakového gradientu pouhým měřením PAOP silně podhodnocen. Celkový filtrační tlakový gradient je výsledkem komplexní interakce mezi lokálním arteriálním, kapilárním a venózním tlakem a působením lokálních a systémových vazoaktivních substancí (noradrenalin, vazopresin...). Jeho hodnota tedy není v klinické praxi stanovitelná, ale pouze odhadnutelná [Roch].

Zvýšení plicní vaskulární permeability a plicní edém u ARDS pacientů narušuje oxygenační a mechanické vlastnosti plic v několika aspektech (tab. 2).

Tabulka 2 Formy narušení oxygenačních a ventilačních vlastností plicního parenchymu v rámci plicního edému

↑ Plicní odém a zvýšení plicní vaskulární permeability

↑ Formy narušení oxygenačních a ventilačních vlastností

plicního parenchymu
↑ EVLW objemu plicních atelektáz zvýšení množství krve protékající intrapulmonálnímu zkraty (P-L shunt)
↓ plicní poddajnosti
↑ heterogenity plicní tkáně ve vztahu k mechanice UPV (zvýšené riziko ventilátorem indukovaného plicního poškození – VILI)
↓ funkce endogenního surfaktantu
↑ dechové práce
↑ plicního arteriálního tlaku (PAP) až na hodnoty plicní arteriální hypertenze (PAH) vlivem: <ul style="list-style-type: none"> – hypoxemie spojené s hypoxickou plicní vazokonstrikcí (MPV) – zevní komprese plicního cévního systému

Pozitivní ovlivnění míry plicního edému by teoreticky mohly přinést tyto intervence:
rychlá restituce funkce alveolárního epitelu a mikrovaskulárního endotelu (integrita AKM)
redukce CVP (PAOP), s tím snížení míry hydrostatického tlaku (PAP) v cévním řečišti
redukce pleurálního tlaku
manipulace s mírou plasmatické osmolarity
stimulace reabsorpce alveolární tekutiny (**Roch**)

12.4.1.4 EBM TÝKAJÍCÍ SE TT U ARDS

Základním mechanismem vedoucím k pozitivnímu efektu TT u ARDS je kontrola plicní tekutinové bilance. Nejdůležitějším parametrem k monitoraci této bilance je v současné době extravaskulární plicní voda (EVLW). Nejpřesněji lze její množství stanovit na podkladě transpulmonální termodiluce. EVLW se dá užít i k posuzování efektu jednotlivých terapeutických intervencí. Při hodnotách nad 16 ml/kg PBW má senzitivitu 0,75 a specifitu 0,78 pro zvýšenou mortalitu na JIP [Craig]. Z dalších kalkulovaných parametrů lze zmínit globální end-diastolický objem (GEDV) a index plicní vaskulární permeability (PVPI). Retrospektivní práce z roku 2007 ukázala, že PVPI nad 3 společně s indexovanou hodnotou GEDV (GEDVI)/EVLW nad $1,8 \times 10^{-2}$ má senzitivitu 0,85 a specifitu 1,0 pro stanovení diagnózy ARDS [Monnet]. Jako biomarkery těžkého stupně plicní vaskulární permeability, bez ohledu na tekutinový status a vyvolávající onemocnění, lze užít hypoalbuminemie ($< 17,5$ g/l) a hypotransferinemie ($< 0,98$ g/l) [Aman]. Vysoká plasmatická hladina angiopoetinu 2 (Ang-2) u neinfekční etiologie ARDS koreluje s vyšší mortalitou a zavedení konzervativní tekutinové terapie (viz níže) vedlo k poklesu hladiny Ang-2 [Calfee].

Podle typu terapeutické intervence a podle vztahu k prevenci nebo redukci plicního edému ji lze orientačně rozdělit na 4 okruhy.

1. vazodilatační terapie a TT, cíl – snaha o ovlivnění plicního kapilárního tlaku (PCP)

Na experimentální úrovni byl popsán pozitivní efekt na funkci plicního endotelu (redukce permeability a redukce míry EVLW) cestou snížení filtračního tlakového gradientu pomocí aplikace inhalačního oxidu dusnatého (iNO) [Bjertnaes]. Většina klinických prací zahrnujících pacienty s ARDS ovšem popsala pouze mírný efekt vazodilatačních látek (iNO, prostaglandiny) na plicní kapilární tlak (PCP). Velká randomizovaná kontrolovaná studie (RCT) zabývající se podáváním nízkých dávek iNO, která probíhala od roku 1996 do 1999 (n=385), prokázala pouze přechodný oxygenační benefit a minimální vliv na délku ventilační podpory a mortalitu [lit. Taylor 2004]. Více o iNO viz kapitolu iNO – záchranná terapie (rescue) ARDS.

2. kontrola kumulativní bilance tekutin, cíl – snaha o ovlivnění plicního kapilárního tlaku (PCP) a velikost hodnoty EVLW

Ve vztahu ke kumulativní tekutinové bilanci byly definovány dva základní typy tekutinové léčby:

a) *konzervativní*: restrikce příjmu tekutin a navýšení výdeje tekutin s cílem redukce intersticiálního otoku (např. plicního edému)

b) *liberální*: nerestriktivní přístup k příjmu tekutin s cílem zajištění adekvátního srdečního výdeje a perfuzního tlaku

Konzervativní (restriktivní) strategie TT, často v kombinaci s užitím diuretik, se stala jednou z mála neventilačních terapeutických modalit u pacientů s ARDS, která prokázala statisticky významný pozitivní vliv na některé klinické výsledky. Pravděpodobným mechanismem je příznivý efekt na CVP (PAOP) a na redukci PCP. Problémem užití tohoto přístupu je jeho

vhodné načasování v situaci, kdy je přítomna iniciální hypovolemie a/nebo hemodynamická nestabilita s rizikem zhoršení perfuze některých orgánů (ledviny, mozek).

Již v roce 1990 byla publikována práce, která retrospektivně zařadila 40 pacientů s ARDS, prokazující, že redukce tlaku v zaklínění (PCWP) o alespoň 25 % má pozitivní vliv na klinický výsledek (přežití) pacientů s ARDS. Všem pacientům byl podáván furosemid, ne u všech pak byly užity i jiné intervence jako cílená tekutinová restrikce, plasmaferéza, flebotomie a ultrafiltrace – žádná z těchto intervencí nebyla v závěru této práce upřednostněna jako nejvhodnější k redukci PCWP [Humphrey].

Jednou z dalších významných studií byla randomizovaná práce (1992) srovnávající dvě skupiny pacientů z hlediska vlivu tekutinové restrikce na míru plicního edému. Pacienti byli rozřazeni a léčeni na podkladě typu monitorace některých parametrů (1. skupina – EVLW – indikátorová diluce, 2. skupina s PAC – PCWP). Kumulativní bilance tekutin byla v prvních 3 dnech v obou skupinách významně rozdílná (EVLW skupina – medián 754 ml, PAOP skupina – medián 1600 ml, $p = 0,001$). EVLW byla významně redukována jen v 1. skupině, ve které zároveň došlo i ke zkrácení délky mechanické ventilace a doby pobytu na JIP, což svědčilo o pozitivním vlivu restrikce tekutin (jinými slovy: redukce positivity kumulativní bilance tekutin) [Mitchell].

Zajímavá práce z roku 2009 zdůraznila nutnost diferencovat tekutinovou potřebu také dle časové osy průběhu onemocnění. Studie zařadila 212 pacientů s projevy akutního plicního poškození (ALI) jako komplikace septického šoku. Pacienti ve studijní skupině byli léčeni zpočátku v souladu s doporučením pro léčbu iniciální fáze sepse, konkrétně jim bylo podáno 20 ml/kg tekutin a následně vazopresorická podpora (noradrenalin/dopamin) k dosažení CVP ≥ 8 mmHg (ve studii terminologicky nazváno jako tzv. adequate inicial fluid resuscitation – AIFR). Následná péče byla považována za konzervativní tekutinovou strategii (tzv. conservative late fluid management – CLFM), pokud bylo dosaženo vyrovnané anebo negativní bilance tekutin v průběhu alespoň 2 dnů v rámci 7 dnů následujících po vzniku septického šoku. Úspěšné dosažení AIFR i CLFM vedlo k významnému poklesu mortality oproti tomu, kdy bylo dosaženo jen AIFR nebo jen CLFM, a ještě významnějším poklesu ve srovnání se situací, kdy nebylo u pacientů dosaženo ani AIFR ani CLFM. Dle multivariátní analýzy byla absence použití časné TT a následné konzervativní TT hodnocena jako nezávislý rizikový faktor mortality [Murphy 2009]. Práce prokázala obecně akceptovaný fakt, že manipulace s formou TT v časné i pozdní fázi septického šoku vede k přímému ovlivnění klinických výsledků pacientů.

Za stěžejní práci lze považovat jednu z prací NHLBI ARDS network, tzv. FACTT (Fluid And Catheter Treatment Trial) z roku 2006. Práce byla publikována ve dvou formách [Wiedermann, Wheeler]. Jedná se o velkou RCT studii ($n = 1000$), srovnávající dvě skupiny: 1. skupina liberální (v té době standardní) TT a 2. skupina s konzervativní (restriktivní) TT. Pacienti byli léčeni na podkladě komplexního NHLBI protokolu: principem byla snaha o dosažení určitého rozmezí cílových hodnot CVP (v případě zajištění CVK) a PAOP (pokud byl zajištěn PAC). Pacienti s efektivní cirkulací (alespoň CI 2,5 l/min/m²), normotenzí a bez oligurie ($< 0,5$ ml/kg/hodinu) byli pak rozřazeni do 2 výše uvedených skupin. Dle umístění ve skupině jim byla podávána diuretická terapie a/nebo tekutiny. Konzervativní skupina měla hemodynamický cíl CVP < 4 mmHg resp. PAOP < 8 mmHg a liberální skupina měla za cíl CVP 10–14 mmHg resp. PAOP 14–18 mmHg (viz originální publikace). Je nutno podotknout, že byla zároveň užita v té době již zavedená nízkoobjemová UPV (low-tidal volume therapy) společně s limitovanou tlakovou strategií (plateau pressure – P_{pl}). Nezávisle na TT byl zároveň sledován vliv užitého typu katetrizace (centrální žilní katétr – CVC vs plicnicový katétr – PAC) s rovnocenným výsledkem z klinického pohledu (mortalita PAC – 27,4 vs CVC 26,3 %, $P = 0,69$). Výsledkem práce bylo, že konzervativní skupina dosáhla průměrné kumulativní bilance tekutin za 7 dní –140 ml, zatímco liberální skupina +7000 ml ($p < 0,001$). Pacienti v konzervativní skupině, kteří v průběhu 7 dnů dosáhli vyrovnané tekutinové bilance, měli 15 % navýšení indexu PaO₂/FiO₂ ve srovnání s pacienty z liberální skupiny, kde byl nárůst 8 %, a dále u nich bylo pozorováno zlepšení plicní mechaniky (PEEP, P_{pl}) a lung injury score (LIS). Šedesátidenní mortalita byla o 2,9 % nižší u restriktivní skupiny (25,5 vs 28,4 %), což nebylo statisticky významné ($p = 0,3$). Zkrátila se doba na UPV (ventilator-free days) ($p < 0,001$) a doba pobytu na JIP ($p < 0,001$). Studie nenalezla statisticky významné rozdíly ve výskytu mimoplicních orgánových dysfunkcí (prevalence šoku, potřeba RRT). Pokud bylo nutné užít náhrady renálních funkcí (renal replacement therapy – RRT), byla frekvence nižší v restriktivní skupině (10 vs 14 %, $p = 0,06$). Délka potřeby RRT se nelišila mezi oběma skupinami. Z pohledu aplikovatelnosti FACTT do standardní klinické praxe byla práce kritizována především v těchto směrech:

- v situaci, kdy bylo zapotřebí užít vazoaktivní podporu (vyjímaje podání dopaminu < 5 μ g/kg/min) nebo byl MAP < 60 mmHg, byla tekutinová terapie ponechána na rozvaze ošetřujícího personálu
- průměrná doba od přijetí pacientů do zavedení protokolu byla 43 hodin oproti EGDT, kde byla pravidlem významná tekutinová pozitivita v úvodních 6 hodinách
- charakter liberální TT byl v té době standardně zavedenou praxí, kdy průměrný denní nárůst positivity bilance tekutin byl přibližně 1 litr (u restriktivní TT byla nulová kumulativní bilance tekutin 7. den po aplikaci protokolu). Liberální přístup byl tedy aplikován i u jiných předchozích prací ARDS network study (ARMA, ALVEOLI), což mohlo ovlivnit jejich výsledky

Pro klinickou praxi byl vytvořen zjednodušený protokol TT pacientů s ARDS (viz tab. 3). Lze zvážit jeho užití za podmínek monitorace hladin iontogramu a racionálního dodržení některých bezpečnostních podmínek užitých ve FACTT (např. neužívání diuretik alespoň 12 hodin po eliminaci šoku). Navíc bylo doporučeno užití kontinuálního podávání diuretik (furosemid), protože je tak možno dosáhnout obdobných nebo lepších hodnot diurézy, než při užití menších dávek diuretik [Martin 1994].

Tabulka 3 Zjednodušený algoritmus konzervativní (restriktivní) tekutinové terapie u pacientů s ARDS dle FACTT protokolu

CVP (mmHg)	PAOP (mmHg)	MAP \geq 60 mmHg bez potřeby vazopresorické podpory alespoň 12 h*	
		Průměrná diuréza < 0,5 ml/kg/h	Průměrná diuréza \geq 0,5 ml/kg/h
> 8	> 12	furosemid** zhodnocení po 1 hodině	furosemid zhodnocení po 4. hodině
4–8	8–12	bolus tekutin tak rychle jak možno zhodnocení po 1 hodině	furosemid zhodnocení po 4. hodině
< 4	< 8	bolus tekutin*** tak rychle jak možno zhodnocení po 1 hodině	bez intervence zhodnocení po 1. hodině

* Podmínka aplikace protokolu: pacient musí mít MAP \geq 60 mmHg a bez potřeby vazopresorické podpory alespoň 12 h

** Dávkování furosemidu: zpočátku 20 mg bolus, 3 mg/h i.v. nebo poslední známá efektivní dávka. Zdvynásobit každou položku dokud není dosaženo cíle (zvrácení oligurie nebo intravaskulární tlakový cíl), maximální dávka je 160 mg bolus nebo 24 mg/h. Nepřesáhnout 620 mg/d. Pokud je přítomno srdeční selhávání, měla by být zvážena terapie dobutaminem. Diuretická terapie by neměla být podávána pacientům s renálním selháváním, které je definováno jako dialyzační dependence, oligurie s hladinou sérového kreatininu >2 mg/dl, nebo oligurie s hladinou sérového kreatininu \leq 2 mg/dl, ale s přítomnými známkami akutního renálního selhání

*** Fluid bolus: 15 ml/kg krystaloidu (zaokrouhлено na nejbližších 250 ml) nebo 1 jednotka erytrocytární masy nebo 25 g albuminu

3. složení tekutinové terapie, cíl – snaha o ovlivnění osmotického/onkotického intravaskulárního tlaku

Je obecně akceptováno, že složení podávaných tekutin je schopno ovlivnit celou řadu fyziologických i patofyziologických procesů v organismu (změny koagulace, iontogramu – hladiny Na^+ a Cl^- , diluce krevních komponent – anemie), dokáže významně změnit složení intersticiální tekutiny a navíc může vést až k některým imunopatologickým reakcím – anafylaxe apod.). Všechny tyto faktory se mohou podílet na modifikaci klinických výsledků pacientů s ARDS. Trvajících spory stran bezpečnosti, objemové a hemodynamické efektivity krystaloidních a koloidních roztoků (přesněji krystaloidy versus hydroxyethylškrob – HES) byly již zmíněny výše.

V experimentálních pracích byly prokázány při podání koloidních roztoků (zejména na bázi HES) převážně fyziologické benefity: redukováná alveolokapilární permeabilita, menší míra difuzního alveolárního poškození, redukce infiltrace plicního parenchymu imunocyty, rychlejší hemodynamická stabilizace) ovšem v případě vysoké kapilární propustnosti hrozí u podání koloidů riziko potenciace tkáňového otoku [Uhlig]. Zároveň trvá obava kliniků z podávání nadbytku krystaloidních roztoků (overinfusion), které snáze přestupují přes cévní stěnu do intersticia, a tím mají potenciál významně zhoršit míru intersticiálního otoku.

Hypoproteinemičtí pacienti a podávání přirozeného koloidu – albuminu. V kritickém stavu dochází k poklesu hladiny albuminu (včetně poklesu hladiny celkové bílkoviny) a intersticiální otok, resp. plicní edém, se tvoří už při relativně nízkých hodnotách hydrostatického tlaku. V situaci zvýšené endoteliální permeability dochází zároveň k úniku bílkovin do intersticia a snižuje se i zpětný onkotický gradient.

V experimentální práci na psech bylo prokázáno, že v podmínkách narušené permeability nemusí k redukci míry plicního edému vést ani arteficiální navýšení onkotického tlaku [lit. Prewitt].

V klinickém výzkumu bylo ale také prokázáno, že hypoproteinemie je nezávislým prediktorem výskytu ARDS u septických pacientů [lit. Mangialardi]. Další práce tohoto týmu se zabývala podáváním albuminu u pacientů s hypoproteinemií v kombinaci s podáváním diuretik (n = 37, studovaná skupina 19 pacientů dostávala albumin (75 g/den, 8hodinové intervaly) + diuretikum vs dvojité placebo). Diuretikem léčená skupina měla průměrný hmotnostní úbytek 10 kg/7 dní a bylo u ní pozorováno tranzientní zvýšení indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (zvýšení o 40 % během 24 hodin a trvajících 7 dní, po 7 dnech ovšem nebyl rozdíl v oxygenaci mezi skupinami významný) a zlepšení hemodynamiky. Nebyl prokázán mortalitní benefit, ale ani negativní vliv na extrapulmonální orgánové funkce (renální parametry) [lit. Martin 2002]. Ve své další práci tento výzkumný tým rozdělil pacienty do 2 skupin, z nichž jedna dostávala albumin a diuretikum a druhá jen diuretikum (furosemid). Vzestup

hladiny albuminu byl o 13 g/l respektive 3 g/l a hladina albuminu byla na konci terapie 30 g/l respektive 20 g/l. Skupina s albuminem měla jen mírné a přechodné zvýšení indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [Martin 2005].

Analýza podskupiny pacientů s ARDS ve velké RCT [SAFE study], srovnávající efekt TT albuminem versus fyziologický roztok, prokázala obdobný efekt a bezpečnostní profil obou preparátů a nezjistila rozdíly v důležitých parametrech klinického výsledku (např. v mortalitě) mezi skupinami.

Hyperosmolární roztoky. Užití hyperosmolárních roztoků se, kromě očekávaného pozitivního fyziologického efektu při přechodném navýšení osmolarity na plicní edém, jevílo jako výhodné i tím, že byl podáván relativně malý objem. Některé experimentální práce, zabývající se podáváním hyperosmolárních roztoků (ve srovnání s izosmolárními) u hemoragického šoku, prokázaly známky zlepšení krevního průtoku splachníkem a redukci cytotoxicity neutrofilních granulocytů (lit. shi HP 2002, Angle N 1998).

Velká klinická RCT zahrnující 853 pacientů, srovnávající hypertonický roztok NaCl a NaCl/dextran vs normální isotonické NaCl, nezjistila rozdíly ve frekvenci vzniku ARDS a také žádný mortalitní benefit (lit. Bulger 2011).

4.

cAMP agonisté, zejména β -mimetika, cíl – snaha o zvýšení resorpce alveolárního edému

Stimulace aktivní reabsorpce alveolární tekutiny (alveolární clearance) se netýká přímo TT nebo bilance tekutin, ale může se spolupodílet na redukcí míry plicního edému – viz kapitolu β -mimetika a ARDS.

12.4.1.5 DISKUZE

TT je fundamentální součástí managementu pacientů v kritické péči. Kromě nesporných výhod je spojena s možnými riziky, se kterými je nutno předem počítat a adekvátně na ně reagovat.

Konzervativní (restriktivní) strategie TT u pacientů s ARDS přináší pozitivní vliv na řadu klinických výsledků. Nicméně je důležité brát v úvahu i otázku načasování tekutinové terapie, tzv. bifázická tekutinová strategie [Roch, Murphy]. V první fázi je nezbytné pomoci tekutin a vazoaktivních preparátů (terapie primárního inzultu je samozřejmostí) co nejrychleji hemodynamicky stabilizovat pacienta k zajištění adekvátní perfuze vitálních orgánů. Tento postup vede v naprosté většině případů k pozitivitě tekutinové bilance v prvních dnech (2–3 dny) kritického stavu. Následně se jeví jako vhodné užití restriktivní strategie, která zajišťuje za podmínek zachované adekvátní orgánové perfuze mobilizaci tkáňové (intersticiální) tekutiny. To vede ke snížení rizika progresu a perzistence orgánové dysfunkce při redukované lokální dodávce kyslíku a živin (například při zkrácení vzdálenosti céva–buněk). V časně fázi ARDS nemusí tedy určitá liberálnost přístupu k TT vést z dlouhodobého hlediska k negativnímu dopadu na klinický výsledek pacientů. V pozdější fázi ARDS pak snaha o redukcí intersticiální a alveolární plicní tekutiny (EVLW) bývá spojena se zlepšením prognózy pacientů. V obecné klinické praxi tedy může často dojít k terapeutické situaci, kdy načasování a posouzení efektu vhodné tekutinové strategie není jednoduché: podávání tekutin + užití vazoaktivních látek versus požadavek na redukcí plicního vaskulárního tlaku v podmínkách zvýšené permeability cévní stěny.

Je třeba si navíc uvědomit, že schopnost dosažení restriktce tekutinové bilance nemusí ve svém důsledku být jen determinujícím faktorem ovlivňujícím klinický výsledek pacientů, ale může být zároveň odrazem tíže kritického stavu (tzn. čím větší terapeutické úsilí je třeba vynaložit k dosažení restriktce tekutin, tím nemocnější je pacient).

Restriktivní strategie TT přináší pravděpodobně i mimorespirační účinky:

sporný vliv na CNS

lepší aktuální neurologický status pacientů spojený s umožněním brzké redukce analgosedace (redukce otoku CNS)

analýza podskupiny pacientů ze studie FACTT, u kterých byla dostupná pozdní klinická data (quality of life) jeden rok od zařazení do studie, vedla ke zjištění většího počtu kognitivních dysfunkcí u pacientů v restriktivní skupině ($p = 0,005$) [lit

Mikkelsen]

menší množství podaných krevních derivátů (redukce snížení počtu krevních buněk cestou snížení míry diluce koncentrace krevních buněk náhradními roztoky)

Kontinuální náhrada renálních funkcí (CRRT) byla některými autory doporučena [lit Calfee] jako terapeutická alternativa k managementu tekutinové bilance u pacientů s poruchou renálních funkcí. Bylo také experimentálně prokázáno, že při užití CRRT (hemofiltrace) dochází k redukcí vaskulárního hydrostatického tlaku a také ksnížení cévní permeability pro proteiny (redukce plasmatické hladiny IL-6 a IL-8) [lit Su X]. Fyziologický podklad efektu CRRT na modulaci systémového a lokálního působení inflamatorních cytokinů prozatím není zcela uspokojivě objasněn.

12.4.1.6 SHRUTÍ

TT multifaktoriálně ovlivňuje míru plicního edému

Starlingova rovnováha vyjadřuje dynamickou rovnováhu v transkapilární tekutinové bilanci, svou modifikující roli navíc má i plicní vaskulární glykokalix, bazální membrána endoteliálních buněk a složení extracelulární matrix

pro odhad míry plicního edému a efektu terapeutických intervencí lze užít parametr EVLW, hodnoty nad 16 ml/kg PBW mají senzitivitu 0,75 a specifitu 0,78 pro zvýšenou mortalitu na JIP

PVPI nad 3 společně s indexovanou hodnotou GEDV (GEDVI)/EVLW nad $1,8 \times 10^{-2}$ má senzitivitu 0,5 a specifitu 1,0 pro stanovení diagnózy ARDS

biomarkery těžkého stupně plicní vaskulární permeability (hypoalbuminemie ($< 17,5$ g/l) a hypotransferinemie ($< 0,98$ g/l))

hladina angiotenzinu 2 (Ang-2) u neinfekční etiologie ARDS koreluje s vyšší mortalitou
existují dva základní typy TT u pacientů s ARDS z hlediska vztahu ke kumulativní tekutinové bilanci:

konzervativní: restrikce příjmu tekutin a navýšení výdeje tekutin

liberální: nerestriktivní přístup k příjmu tekutin

výhody konzervativní strategie TT u ARDS:

prokázaný pozitivní efekt na morbiditu a částečně i na mortalitu

efekt na fyziologii plicního edému: redukce intravaskulárního tlaku, navýšení onkotického tlaku plasmy a tím ke snížení EVLW

důležitý efekt na klinické výsledky (pozitivní): zkrácení délky UPV a délky hospitalizace na JIP (LOS)

poměr PaO₂/FiO₂ zvýšení bývá přítomna, ale je jen tranzitní

pozitivní efekt na mechaniku ventilace (PEEP, Ppl) a LIS

nevýhody konzervativní (restriktivní) strategie TT:

možný opožděný rozvoj kognitivního deficitu

konzervativní tekutinová terapie není doporučena u pacientů, kteří (**lit raouf 2010**):

jsou hypotenzi

mají recentně aplikovanou terapii vazopresory (< 12 hodin)

mají velmi nízký CVP

jsou oliguričtí a mají CVP 4–8 mmHg

manipulace se složením a osmolaritou krevní plasmy

terapie albuminem a tekutinami:

albumin v kombinaci s diuretikem u hypoproteinemických pacientů s ARDS vede ke zlepšení plicních fyziologických funkcí (oxygenace) a hemodynamického stavu, ale významný vliv na mortalitu nebyl jednoznačně prokázán

albumin nemá přednost před volumoterapií jinými preparáty

hyperosmolární roztoky u terapie ARDS nemají opodstatnění

manipulace s tlakem v plicním cévním systému neprokázala významné ovlivnění klinických výsledků

manipulace s mírou resorpce alveolárních tekutin (β-mimetika), viz příslušná kapitola

Závěr

ideální terapeutická strategie TT u pacientů s ARDS není doposud určena a v nejbližší době pravděpodobně ani určena nebude
vhodná je individualizace TT dle typu a míry postižení plicního parenchymu a ve vztahu k časovému faktoru
nejefektivnější je zajištění restrikce tekutin u adekvátně objemově a farmakologicky (vazoaktivní terapie) resuscitovaného pacienta, tzv. bifázická tekutinová strategie

pravděpodobně nevhodnější časovou hranicí pro zahájení restrikce je 2.–3. den od počátku inzultu

Pozn: v textu byl záměrně ponechán termín mortalita, používaný běžně v anglicky psané literatuře. V česky psané odborné literatuře tomuto termínu odpovídá přesněji termín letalita. Vysvětlení: v české terminologii letalita (smrtnost) = % případů úmrtí/počet nemocných konkrétní diagnózou, kdežto mortalita (úmrtnost) = % případů úmrtí/počet obyvatel v určitém časovém období (obvykle na 1000 za rok)

Literatura

- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368–1377
- Ball J. Recently published papers: more about EGDT, experimental therapies and some inconvenient truths. *Crit Care*. 2007;11(5):171.
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, Trzeciak S, Sherwin R, Holthaus CV, Osborn T, Rivers EP. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006 Nov;130(5):1579–95
- Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest*. 2007 Mar;131(3):913–20
- Neamu RF, Martin GS. Fluid management in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2013, 19:24–30
- Sakka SG, Klein M, Reinhart K, et al: Prognostic value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002, 122:2080–2086
- Staub NC Pulmonary edema: physiologic approaches to management. *Chest*. 1978 Nov;74(5):559–64
- Humphrey H, Hall J, Sznajder I, et al: Improved survival in ARDS patients associated with a reduction in pulmonary capillary wedge pressure. *Chest* 1990, 97:1176–1180
- Roch A, Guervilly C, Papazian L, Fluid management in acute lung injury and ards. *Ann Intensive Care*. 2011 May 30;1(1):16
- Ayres SM. Mechanisms and consequences of pulmonary edema: cardiac lung, shock lung, and principle of ventilatory therapy in adult respiratory distress syndrome. *Am Heart J* 1982; 103: 97–112
- Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012; 108: 384–394
- Matthay MA, Fukuda N, Frank J, et al. Alveolar epithelial barrier. Role in lung fluid balance in clinical lung injury. *Clin Chest Med* 2000; 21:477–490
- Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Schoenfeld D, Wiedemann HP, de Boisblanc B, Connors AF, Jr., Hite RD, Harabin AL, ARDS network: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354 :2213–2224
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluidmanagement strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006, 354:2564–2575
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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; 342:1301–1308
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004;351:327–336
- Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, et al. Extravascular lung water indexed to predicted body weight is a novel predictor of intensive care unit mortality in patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2010; 38:114–120
- Monnet X, Anguel N, Osman D, et al. Assessing pulmonary permeability by transpulmonary thermodilution allows differentiation of hydrostatic pulmonary edema from ALI/ARDS. *Intensive Care Med* 2007; 33:448–453
- Aman J, van der Heijden M, van Lingen A, et al. Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit care Med* 2011; 39:89–97
- Calfee CS, Gakkager D, Abbot J, et al. Plasma angiotensin-2 in clinical acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Crit Care Med* 2012; 40:1731–1737

- Bjertnaes LJ, Koizumi T, Newman JH: Inhaled nitric oxide reduces lung fluid filtration after endotoxin in awake sheep. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158:1416–1423
- Taylor RW, Zimmerman JL, Dellinger RP, et al: Inhaled Nitric Oxide in ARDS Study Group. Low-dose inhaled nitric oxide in patients with acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004, 291:1603–1609
- Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, Schuster DP: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145:990–998
- Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, et al: The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest* 2009, 136:102–109.
- Martin SJ, Danzinger LH. Continuous infusion of loop diuretics in the critically ill: a review of the literature. *Crit Care Med* 1994; 22:1323–1329
- Prewitt RM, McCarthy J, Wood LD: Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs: relative effects of hydrostatic and oncotic pressure, nitroprusside, and positive end expiratory pressure. *J Clin Invest* 1981, 67:409–418
- Mangialardi RJ, Martin GS, Bernard GR, et al: Hypoproteinemia predicts acute respiratory distress syndrome development, weight gain, and death in patients with sepsis. Ibuprofen in Sepsis Study Group. *Crit Care Med* 2000, 28:3137–3145.
- Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002, 30:2175–2182.
- Martin GS, Moss M, Wheeler AP, et al: A randomized, controlled trial of furosemide with or without albumin in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2005, 33:1681–1687
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R: SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247–2256
- Shi HP, Deitch EA, Da Xu Z, Lu Q, Hauser CJ: Hypertonic saline improves intestinal mucosa barrier function and lung injury after traumahemorrhagic shock. *Shock* 2002, 17:496–501
- Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, et al: Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998, 9:164–170.
- Bulger EM, May S, Kerby JD, et al: Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg* 2011, 253: 431–441
- Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, Biester RC, Thompson BT, Bellamy SL, Localio AR, Demissie E, Hopkins RO, Angus DC, The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307–15)
- Su X, Bai C, Hong Q, et al. Effect of continuous hemofiltration on hemodynamics, lung inflammation and pulmonary edema in a canine model of acute lung injury. *Intensive Care Med* 2003;29:2034–2042
- Raouf S, Goulet K, Essan A, Hess DR, Sessler CN. Severe hypoxemic respiratory failure: part 2--nonventilatory strategies. *Chest* 2010 Jun;137(6):1437–48

Obrazová dokumentace

Obr. 1 Vliv integrity (permeability) vaskulární stěny na plicní tekutinovou bilanci (dle Stauba 1978)

Obr. 2 Starlingova rovnováha

Schéma 1 Schéma Early-Goal Directed Therapy

12.4.2 Glukokortikoidy a ARDS (12.4.2 Kortikosteroidy??)

12.4.2.1 CHARAKTERISTIKA GLUKOKORTIKOIDNÍCH HORMONŮ + HPA OSA

Kortisol (farmakologický ekvivalent – hydrokortison) je steroidní glukokortikoidní hormon (GKH) s největší biologickou účinností (**obr. 1**). V normálním stavu se produkuje společně s některými pohlavními hormony (androgeny) v kůře nadledvinek (zona fasciculata). Z dalších GKH lze zmínit kortison a kortikosteron, jejichž význam je nižší. GK jsou u zdravých pacientů kontinuálně vylučovány do systémové cirkulace s cirkadiálním rytmem: nejvyšší hladiny v dopoledních hodinách (10–11:00), s následným postupným poklesem až k minimální sekreci v brzkých ranních hodinách (okolo 4:00) (**obr. 2**). Tento diurnální rytmus je v kritickém stavu obvykle narušen (**obr. 3**). Sekrece GK je řízena tzv. HPA osou (hypothalamus–hypofýza–nadledvinky). Vlivem stresu (zátěže) a některých látek (IL-1, IL-6, TNF α , prostaglandiny a tromboxany, faktory aktivující destičky) je z hypothalamu uvolňován hormon CRH (corticotropin-releasing hormon), který stimuluje sekreci ACTH (adrenokortikotropní hormon, kortikotropin) z adenohipofýzy. ACTH je primárně součástí komplexní bílkovinné struktury, tzv. POMC (proopiomelanokortinového) komplexu. Štěpením POMC vznikají kromě ACTH i další biologicky aktivní látky: melanotropin, β -lipotropin, β -endorfin, met-enkefalin. ACTH je hlavním stimulačním hormonem pro kůru nadledvinek (jeho působením dochází k její hypertrofii) a jeho vlivem dochází k sekreci kortisolu a ostatních GK. Regulace produkce a uvolňování kortisolu se děje negativní zpětnou vazbou ovlivněním hypofýzy a hypothalamu v podobě redukce uvolňování ACTH a CRH (**obr. 4**). Kortisol se v cirkulaci nachází ve dvou hlavních formách:

volný (free)

vázaný (bound) na corticosteroid-binding protein (CBP)

V rámci akutního onemocnění dochází zpočátku v rámci normální fyziologické reakce k nárůstu sérové hladiny kortisolu v systémové cirkulaci jeho zvýšenou tvorbou, redukovanou degradací a poklesem sérové hladiny CBP. Na mikrocirkulační úrovni ve tkáních se také akcentuje lokální degradace CBP působením elastázy z neutrofilních granulocytů, což vede ke zvýšené lokální dostupnosti volného kortisolu. Zároveň se zvyšuje afinita receptorů pro kortikosteroidy (CR) v buňkách cílových tkání.

U pacientů v kritickém stavu obvykle dochází ke změnám charakteru dysregulovaného systémového zánětu provázené narušených přirozené regulace HPA osy a k negativnímu ovlivnění (redukci) přirozeného efektu kortisolu na tkáňové úrovni. To ve svém důsledku obvykle vede ke ztrátě vaskulární reaktivity a narušení selektivity mikrovaskulární permeability, což společně s přítomností kardiovaskulární nestability může být spojeno s rozvojem multiorganové dysfunkce (multiorgan dysfunction syndrome – MODS). Na úrovni plicní tkáně vzniká plicní zánětové poškození, které narušením funkce alveolokapilární

membrány vede zpočátku k rozvoji plicního edému exsudativního charakteru a posléze k nadměrné fibroproliferativní tkáňové odpovědi.

Uvolnění ACTH v rámci akutního kritického onemocnění vede obvykle ke zvýšené sekreci až 225–440 mg kortisolu za den, což je 4–5× více ve srovnání s normálním stavem [1]. Vysoké i nízké hladiny kortisolu korelují s horší prognózou klinického stavu pacientů (dle APACHE II nebo TISS skórovacích systémů) [2,3]. Vysoké hladiny odpovídají míře závažnosti stavu a na druhé straně nízké hladiny poukazují na redukovanou schopnost adekvátně reagovat na inzult. U některých pacientů dojde k rozvoji stavu, který se nazývá relativní adrenální insuficience.

12.4.2.2 RELATIVNÍ ADRENÁLNÍ INSUFICIENCE

Pojem relativní adrenální insuficience (relative adrenal insufficiency – RAI nebo přesněji: critical illness-related corticosteroid insufficiency – CIRCI [4] je v souvislosti s péčí o kriticky nemocné pacienty skloňován velmi často. Charakteristické pro CIRCI je to, že nedochází k dostatečnému zvýšení výsledné hladiny endogenního kortisolu při reakci na zátěž (v některých případech může být detekovaná hladina normální nebo dokonce redukována). Na redukované odpovědi nadledvin na ACTH se navíc mohou podílet i lokální strukturální změny (krvácení, mikrotrombotizace u DIC apod.), dále předchozí terapie exogenní GKH (ekvivalent ≥ 30 mg hydrokortisonu po dobu delší než 3 týdny) apod.

Na tkáňové úrovni může být biologický efekt kortisolu negativně ovlivněn redukcí afinity receptorů pro kortisol (GR) indukovanou přítomností vysoké hladiny cytokinů (například IL-1 β , IL-2 a IL-6) při perzistentním systémovém zánětu a dále jeho snížená dodávka do tkání v podmínkách mikrocirkulační dysfunkce. Aplikace etomidátu (karboxylovaný derivát imidazolu, krátkodobé i.v. anestetikum) může také vést k tranzitní adrenální insuficienci trvající až 24–48 hodin [5].

Výslednou hladinu sérového kortisolu pak také ovlivňuje i redukováná degradace GKH v játrech a tukové tkáni [6].

Neadekvátní sérová hladina kortisolu společně s redukovanou senzitivitou a funkcí GR vede k nedostatečné tkáňové reakci na kortikoidy (tzv. systemic inflammation-associated acquired glucocorticoid resistance). To pak významně redukuje míru efektivní stresové odpovědi na vyvolávající inzult (stress response) v podobě negativního ovlivnění jednoho z hlavních regulačních prvků protizánětlivé aktivity a rozvoji perzistentního lokálního i systémového zánětu. Bylo zjištěno, že v této klinické situaci vede externí podávání kortikoidů ke zlepšení funkce GKH na tkáňové úrovni (ameliorace nízké aktivity GR). Redukce nežádoucí systémové inflamace má pozitivní efekt na znovunastolení homeostatických mechanismů, což je spojeno s redukcí morbidity pacientů a pravděpodobně i příznivým efektem na jejich přežívání [8].

K obecným nespecifickým projevům CIRCI patří: slabost a únava, nauzea a zvracení, chuť na slané, deprese, hemodynamická nestabilita s hypotenzí a tachykardií, teplota (febrilie), myalgie, artralgie, intolerance chladu, hyponatremie, hyperkalemie, hypoglykemie a eozinofilie. Některé z těchto symptomů jsou často v klinické praxi skryty, například u analgosedovaných pacientů, při volumoterapii krystaloidy apod., nebo jsou považovány za standardní projev tíže stavu (teplota, tachykardie) [3]. V kritické péči je možno podezření na CIRCI obvykle vyslovit v případě, když má pacient sklon k hypotenzii i přes probíhající tekutinovou resuscitaci a současně užití vazoaktivní podpory. Součástí Surviving Sepsis Campaign je doporučeno zvážit užití substitučních dávek kortikosteroidní terapie (KST) v případě septického šoku provázeného refrakterní hypotenzí [12].

K diagnostice CIRCI bylo užíváno několik testů: náhodná hladina kortisolu, celková hladina kortisolu, nárůst celkové hladiny kortisolu po ACTH stimulaci, hladiny volného kortisolu a kombinace těchto testů. Jejich klinická aplikovatelnost je u většiny z nich ztížena zejména absencí jednoznačně stanovených prahových laboratorních hodnot (cut-off hodnoty). Navíc řada prací podporujících koncept CIRCI a zabývající se jejím průkazem byla založena na měření celkové hladiny kortisolu u hypoproteinemických pacientů s nízkou hladinou albuminu a transkortinu (CBP), kde může být hladina biologicky aktivního volného (free) kortisolu po stimulaci ACTH normální nebo dokonce zvýšená při současně nízkých celkových hladinách.

Nejvíce užívaný test k diagnostice CIRCI je založen na předpokládané nedostatečné sekreční reakci nadledvin na podání exogenního ACTH [7]. Varianty provedení ACTH testu (cosyntropinový test, Synacthen test) (tab. 1). Dle SSC testování ACTH stimulačním testem v současnosti (guidelines 2012) již doporučeno není (grade 2B) [12]. Případné provedení tohoto testu by nemělo vést k definitivnímu rozhodnutí, zdali terapeuticky kortikosteroidy podat nebo nepodat.

Tabulka 1 Cosyntropinový test

ACTH testování relativní adrenální insuficience		
cosyntropinový test		
typ	krátký test nízkou dávkou dle hmotnosti	krátký test konvenční dávkou
doba trvání	cca 1 hodina	cca 1 hodina

dávkování (i.v.)	1 µg/kg	250 µg/dávku
příprava	nalačno alespoň 6 hodin přes testem	
úvodní (baseline) odběry	kortisol a ACTH	
odběry po aplikaci	kortisol ve venózní krvi	
časové intervaly	30 a 60 minut	
možnost zkreslení	možností zkreslení je externí podávání kortikoidů, radioizotopů, spironolaktону, steroidní antikoncepce (estrogeny, progesteron), androgeny, lékořice	
interpretace – stanovení diagnózy relativní adrenální insuficience	maximální dosažená koncentrace kortisolu $o \leq 20 \mu\text{g/dl}$ (552 nmol/l)	
	vzestup hladiny $z \leq 5$ na $10 \mu\text{g/dl}$ (138 na 276 nmol/l)	

12.4.2.3 MECHANISMUS ÚČINKU GKH [1]

Většina účinků GK je zprostředkována vazbou na glukokortikoidní receptory (GR) lokalizované v cytoplasmě cílových buněk. Existují dva typy GR: transkripčně aktivní $\text{GR}\alpha$ (pozn: $\text{GR}\alpha$ je označován v následném textu jako GR) a transkripčně neaktivní $\text{GR}\beta$.

GR je v klidovém stavu součástí proteinového komplexu, který obsahuje navíc i 2 molekuly heat-shock proteinu (hsp90), imunofilin p59 a kalretikulin. Po navázání GKH na GR dochází ke změnám v jeho konformaci, následně po intranukleární translokaci k upregulaci nebo represi některých genů [9] a tím k výslednému fyziologickému efektu.

Efekt GKH se dá zhruba rozdělit na dva okruhy:

1. metabolický efekt

Ovlivnění metabolismu má komplexní charakter a jeho výklad přesahuje rámec této kapitoly. Ve tkáních se obecně se jedná o katabolický a diabetogenní efekt: elevace sérových hladin glukózy (zvýšené uvolňování a redukce utilizace), mobilizace aminokyselin ze tkání (proteokatabolismus), mobilizace mastných kyselin (je přítomna lipolýza v podkoží dolních končetin a zároveň lipogeneze v oblasti trupu a obličeje – Cushingův syndrom). GKH také inhibicí proteosyntézy zhoršují hojení ran (ztenčení kůže, strie) a v kostech stimulují demineralizační proces (v některých vystupňovaných případech až osteoporózu). V játrech stimulují glukoneogenezi a glykogenezi.

2. imunomodulační (imunosupresivní) efekt

Pro imunomodulační funkci GKH je charakteristické ovlivnění některých významných transkripčních elementů. Hlavním z nich je inhibice nukleárního faktoru κB (NF- κB) cestou aktivovaného GR. Tato inhibice NF- κB vede k redukci transkripce velkého množství genů kódujících více než 100 cytokinů a chemokinů, které jsou produkovány při zánětu (IL-1 α , IL-1 β , INF- γ , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, GM-CSF).

Inhibice NF- κB je zprostředkována přímo navázáním GR na NF- κB . GR dále stimuluje inhibiční protein (I $\kappa\text{B}\alpha$) pro NF- κB , váže se na aktivní místa pro glukokortikoidy lokalizované na DNA a vede k transkripci IL-10. To vše má za výsledek nejvýznamnější homeostatickou regulační funkci GKH v rámci imunitní odpovědi, kterou je antiinflamatorní efekt.

Dochází i k transkripci genu pro antagonistu receptoru pro IL-1 (IL-1ra). GKH dále suprimují syntézu fosfolipázy A2 a inhibují tvorbu NO cestou inducibilní NO syntetázy. Dále inhibují aktivaci neutrofilních granulocytů a stimulují apoptózu T-lymfocytů, eozinofilních granulocytů a monocytů.

Permisivním efektem na adrenergní receptory v systémovém řečišti a již zmíněnou inhibicí inducibilní NO syntetázy dochází ke zvýšené pohotovosti k vazokonstrikci a zlepšení myokardiální kontraktility.

GKH hrají i pozitivní roli v zachování endoteliálního glykokalyxu a integrity vrstvy endoteliálních buněk, a tím pozitivně ovlivňují adekvátní vaskulární permeabilitu. Je zmírněna nežádoucí aktivace jak intravaskulární, tak i extravaskulární koagulace. Působením na mezenchymální buňky GKH pozitivně ovlivňují tkáňové reparační procesy, redukuje stupeň fibroproliferace

inhibiční funkce fibroblastů a snižují depozici kolagenu ve tkáních, například v plicích. Na druhou stranu může ovšem docházet k negativnímu ovlivnění hojení ran.

12.4.2.4 RACIONALE PODÁNÍ KORTIKOSTEROIDNÍ TERAPIE (KST) U ARDS

Očekávané benefity

V kritickém stavu (např. při sepsi) dochází k významné redukci efektu endogenně produkovaných GH cestou GR. To vede ke snížení inhibice NF- κ B, následně nadprodukcii bioaktivních látek a poruše příznivé modulace systémového zánětového stavu.

Imunomodulační vliv GH vedl a vede k úvaze, že exogenní užití kortikoidů v kritické péči (u pacientů se sepsí, ARDS apod.) by mohlo vést ke zlepšení jejich klinických výsledků:

↑ výměny plynů ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

↓ lung injury score (LIS)

↓ multiorgan dysfunction score (**tab. 2**)

zkrácení doby na ventilátoru

zkrácení doby hospitalizace

redukce finančních nákladů

↑ přežití (survival)

Tabulka 2 MODS skóre (Multiple Organ Dysfunction Score)

(přepsáno z orig. prosím o překlad a kontrolu)

Organ System	Score points				
	0	1	2	3	4
Respiratory ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)	> 300	226–300	151–225	76–150	≤ 75
Renal (serum creatinine, $\mu\text{mol/l}$)	≤ 100	101–200	201–350	351–500	> 500
Hepatic (serum bilirubin, $\mu\text{mol/l}$)	≤ 20	21–50	61–120	121–240	> 240
Cardiovascular (PAR)(HR × CVP/MAD)	< 10,0	10,1–15,0	15,1–20,0	20,1–30,0	>30
Hematologic (Platelet count) ($\text{ml} \times 10^9$)	> 120	81–120	51–80	21–50	≤ 20
Neurologic (Glasgow Coma Scale)	15	13–14	10–12	7–9	≤ 6

The pressure adjusted heart rate (PAR) is calculated as the product of heart rate (HR) multiplied by the ratio of the central venous pressure (CVP) to the mean arterial pressure (MAD). The Glasgow Coma Scale is preferably calculated by the patients nurse, and is scored conservatively (for a patient receiving sedation or muscle relaxants, normal function is assumed, unless there is evidence of intrinsically altered mentation). (From: Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med. 1995;23(10):1638–52.)

KST byla u ARDS indikována s následnými klinickými záměry:

prevence vzniku dysregulovaného systémového zánětu

pozitivní modulace již vzniklého systémového zánětu

redukce následků systémového zánětu (fibroproliferativní změny)

Systémová i lokální zánětlivá reakce organismu na původní inzult je zpočátku regulovaná a za podmínek zachování fyziologického průběhu dojde obvykle výsledně k restituci do původního normálního stavu. Závažnost a následky systémové zánětové odpovědi nejsou určeny jen mírou akcentace prozánětlivé složky anebo reaktivní protizánětové složky, ale přítomností

jejich vzájemné dysregulace. Perzistující nebo progredující dysregulovaná reakce může vést k následnému vážnému poškození cílové tkáně (orgánu), a tím k progresi onemocnění a zhoršení prognózy pacienta.

Důležitým faktorem při rozhodování o užití KST je zejména:

záměr: substituce vs. terapie

charakter primárního onemocnění (vyvolávajícího inzultu) vedoucího k ARDS

přítomnost závažných přidružených chorob

předchozí KST z různé indikace

fáze ARDS

dalšími rozhodovacími faktory jsou: typ použitého preparátu, doba nasazení, dávka a délka podávání

Možná rizika

Při KST lze očekávat i řadu nežádoucích účinků: zvýšená náchylnost k infekcím, protražovaná hyperglykemie popř. rozkolísanost glykemie (nejzávažnější je riziko hypoglykemie), gastrointestinální krvácení z peptického defektu, elektrolytové dysbalance (hypernatremie), retence tekutin, pankreatitida, steroidní myopatie (akcentace polyneuromyopatie kriticky nemocných – critical illness neuromyopathy – CINM, neuromuskulární dysfunkce)

Přepočet ekvivalentních dávek jednotlivých preparátů KST (viz **tab. 3**).

Tabulka 3 Typy glukortikoidních preparátů a přepočet dávek

Preparát	Ekvivalentní dávka vztažená k dávce 100 mg hydrokortisonu (mg)
hydrokortison	100
kortisol	125
prednison	25
prednisolon	25
methyprednisolon	26
dexamethason	4
triamcinolon	20
betamethason	4

12.4.2.5 KORTIKOSTEROIDNÍ TERAPIE – EVIDENCE BASED MEDICINE (EBM)

Kritéria hodnocení kvality důkazů (**tab. 4**).

V rámci intenzivní péče lze rámcově rozlišit podávání KST podle základních indikací na:

pacienty se sepsí bez ARDS

pacienty s ARDS

pacienty se sepsí a ARDS

Zjednodušeně lze říci, že izolované ARDS, které není provázeno sepsí, je raritní, ale teoreticky i prakticky možná klinická situace (např. aspirace žaludečního obsahu do plic). U sepse, zejména jejích závažnějších forem (těžká sepse a septický šok), je naopak přítomnost ARDS velice častá. Navíc, při užití traumatizující mechanické plicní ventilace jsou poškozované plíce s největší pravděpodobností zodpovědné za prohlubování a perzistenci systémové zánětlivé odpovědi. Vztah sepse a ARDS je tedy vzájemný a ne u všech pacientů se sepsí se ARDS vyskytne.

Problematika KST u sepse je obsáhlá, komplexní a v řadě aspektů kontroverzní. U pacientů s ARDS je KST užívána zhruba posledních 20 let. Význam této terapie nadále není jednoznačně stanoven. Až do současnosti se vedou zásadní odborné diskuze týkající se benefitů a rizik (steroid-related risks, morbidity), které s sebou KST u ARDS přinášejí [8,13,17,24].

Tabulka 4 Kvalita důkazů (**prosím o překlad**)

Underlying methodology
A (high) RCTs
B (moderate) Downgraded RCTs or upgraded observational studies

C (low) Well-done observational studies with control RCTs
D (very low) Downgraded controlled studies or expert opinion based on other evidence

Factors that may decrease the strength of evidence

1. Poor quality of planning and implementation of available RCTs, suggesting high likelihood of bias
2. Inconsistency of results, including problems with subgroup analyses
3. Indirectness of evidence (differing population, intervention, control, outcomes, comparison)
4. Imprecision of results
5. High likelihood of reporting bias

Main factors that may increase the strength of evidence

1. Large magnitude of effect (direct evidence, relative risk > 2 with no plausible confounders)
2. Very large magnitude of effect with relative risk > 5 and no threats to validity (by two levels)
3. Dose- response gradient

RCT = randomized controlled trial.

KST u sepse

Pro problematiku KST u sepse byla několik let trend určující studie Annane a kol. z roku 2002 [19]. Práce prokázala pozitivní efekt podání 200 mg hydrokortisonu (50 mg co 6 hodin) a fludrokortisonu 50 µg (na den). U septických pacientů s adrenální insuficiencí byla pozorována 10% redukce mortality.

V roce 2008 byla publikována stěžejní práce, CORTICUS study, týkající se podávání KST (hydrokortisonu – HCT) u pacientů se sepsí [7]. Tato studie je zároveň značně kontroverzní. Do studie bylo zařazeno 499 pacientů, z nichž 233 (46,7 %) neodpovídalo na ACTH test (250 µg cosyntropin i.v.). Rozdíl v 28denní mortalitě nebyl statisticky významný ve skupině na kortikotropin odpovídající (P = 0,69) ani ve skupině neodpovídajících (P = 1,0). Dále nebyl prokázán rozdíl mezi HCT a placebo skupinou (34,3 vs. 31,5 %; P = 0,51). Podání HCT vedlo k rychlejšímu ústupu septického šoku (redukce až absence potřeby vazopresorické podpory). Ve skupině léčené HCT bylo zjištěno navýšení počtu recidiv sepse a septického šoku a dále častější výskyt hyperglykemie a hypernatremie. Zařazení byli pacienti, pokud se u nich vyskytly známky septického šoku v průběhu úvodních 72 hodin. Septický šok byl v rámci studie definován jako systolický krevní tlak (sTK) < 90 mmHg navzdory tekutinové a vazopresorické podpoře trvající déle než 1 hodinu. Hlavními limitacemi práce byly:

studie byla předčasně ukončena z důvodu pomalého zařazování pacientů, omezení finanční podpory a expirace studijních léků, což vedlo k redukci statistické síly k průkazu významných mortalitních rozdílů
možnost vyloučení více nemocných pacientů placebo skupiny ze sledování vzhledem k neochotně ošetřujícího personálu nepodávat těmto pacientům potenciálně benefiční KST (nižší mortalita u kontrolní skupiny než byla očekávána)

Rozdíly ve výsledku CORTICUS study a studií Annane a kol. spočívají zejména v rozdílné metodologii:

závažnost stavu: Annane zařazoval pacienty do 6 hodin od vzniku šoku, CORTICUS study do 72 hodin. To vedlo k zařazení nemocnějších pacientů do studie Annane a kol. (potvrzeno SAPS II a mortalitou kontrolní skupiny), kteří měli lepší šanci prokázat mortalitní benefit

načasování podávání KST, délka podávání a typ medikace: Annane – fixní dávka HCT + fludrokortison po 7 dní, CORTICUS – HCT bez fludrokortisonu v redukující se dávce po 11 dní

skladba pacientů: CORTICUS zařazovala převážně pacienty v pooperačním období, s abdominálními infekcemi, a dále pacienty s nozokomiálními infekcemi

Role mineralokortikoidů (fludrokortisonu) ve vztahu k výsledku léčby není nadále zcela objasněna. Možnou odpověď mohla přinést COITSS study (The Combination Of Corticotherapy and Intensive Insulin Therapy for Severe Septic Shock) [26], která nezjistila mortalitní benefit přidání orálního fludrokortisonu u pacientů v septickém šoku léčených HCT a IIT.

KST u ARDS

Definitivní postavení kortikosteroidů (KST) u ARDS není doposud jednoznačně vyřešeno. Systematické analýzy publikované v roce 2007 a 2008 [11,22] přinesly kontroverzní závěry: „současné důkazy nepodporují roli kortikosteroidů v terapii ARDS v časně ani v pozdní fázi“ [22], resp.: „prolongovaná terapie kortikosteroidní terapie významně zlepšuje klinické výsledky a má současně zřetelný benefit na přežití pacientů“ [11].

Dle EBM se dají klinické studie zkoumající efekt KST u ARDS didakticky orientačně rozdělit dle záměru podání (preventivní vs. terapeutické) nebo lépe podle longitudinální časové osy (patogenetické fáze ARDS) na 4 úseky, kdy bylo kortikoidů užito:

1. Riziko vzniku ARDS (hlavní cíl: prevence vzniku ARDS)

Užívání vysokých dávek kortikoidů (methyprednisolon až 30 mg/kg každých 6 hodin nebo ekvivalentní dávka dexamethasonu po dobu 24 hodin) v akutní fázi kritického onemocnění, po krátkou dobu, se záměrem pozitivně ovlivnit outcome pacienta nebyla úspěšná [14, 15]. Preventivní podání KST vedlo k navýšení rizika pro vznik ARDS ($OR \geq 1$, CI 95 %) a zvyšovalo riziko úmrtí pacientů, u kterých se ARDS později rozvinul ($OR \geq 1$) [15]. *KST za účelem prevence rozvoje ARDS není obecně doporučována.*

Nicméně, ve specifických případech klinického využití byl benefit KST prokázán: např. podání methylprednisolonu (MP) perioperačně před pneumonektomií redukuje výskyt pooperační ARDS a délku hospitalizace. Někteří autoři zase uvádějí, že časné podání hydrokortisonu pacientům s komunitní pneumonií (CAP) fungovalo jako prevence přechodu do septického šoku a vzniku ARDS [24].

2.

Časná fáze ARDS (hlavní cíl: redukce patologického plicního zánětlivého stavu – nasazení KST přibližně do 7 dní od vzniku syndromu)

U pacientů s rozvinutým ARDS byla publikována řada prací užívajících nižší dávky KST (např. MP 1–2 mg/kg/den) po dobu (1 až 4 týdny). Například Meduri a kol. publikovali v roce 2007 výsledky RCT, ve které časně zahájené a následně prolongované podávání KST (1 mg/kg/den 1.–14. den s následnou postupnou redukcí až do 28. dne) vedlo k signifikantnímu pozitivnímu ovlivnění některých klinických výsledků pacientů: ↓ LIS ($p = 0,002$) a ↓ MODS skóre ($p = 0,002$), dále ↓ délky UPV ($p = 0,002$), ↓ délky pobytu na JIP ($p = 0,007$) a mortality na JIP ($p = 0,03$). Pacienti v KST skupině měli dokonce nižší výskyt infekčních komplikací ($p = 0,0002$). Zařazováni byli pacienti, kteří splnili kritéria ARDS do 72 hodin od intubace a zahájení UPV [20].

Několik publikovaných metaanalýz a systematických review však přineslo různé závěry. Důvodem byly rozdíly v typu zařazených studií a také rozdíly v hodnocení heterogenity studovaných skupin [1]. Obecně bylo prezentováno, že KST nízkými dávkami je asociována s trendem k redukované mortalitě, bez významnějšího rizika vzestupu frekvence průvodních nežádoucích účinků (infekční komplikace, neuromyopatie apod.) [23]. Dle jedné metaanalýzy byl vliv na klinické výsledky pacientů výraznější v situaci, kdy se terapie zahájila déle než 7 dní po vzniku ARDS [22].

Meduri a kol. [21] zařazovali pacienty s časným i pozdním ARDS (včetně pneumonií). Relativní riziko úmrtí bylo ve prospěch KST (RR 0,76). Pozitivní vliv byl pozorován i u jiných klinických výsledků: ↑ výměny plynů (zlepšení indexu PaO_2/FiO_2), ↓ hladiny zánětových markerů v BAL a séru, ↓ délka UPV a délka pobytu na JIP. KST se navíc jevila jako bezpečná.

Systematická metaanalýza z roku 2011 uvádí kumulativní výsledek 5 studií zabývajících se podáváním KST časné po vzniku ARDS a popisuje trend k redukcí mortality (OR 0,62). Steroidní terapie byla dále spojena s nižším počtem dní na UPV (ventilator-free days), nebyla nalezena významná souvislost mezi mortalitou a dobou zahájení terapie a nebyl nalezen vzestup počtu sekundárních infekcí, především pneumonií [15].

3.

Pozdní fáze ARDS – (hlavní cíl: převážně redukce incipientní fibroproliferace + redukce inflamace) – cca více než 7 dní od vzniku ARDS

Jedna z pilotních randomizovaných prací publikovaná v roce 1998 podávala pacientům od 7. dne od vzniku ARDS 2 mg/kg MP po dobu 32 dnů. Výsledkem bylo zlepšení některých klinických parametrů: LIS a MODS skóre ($p < 0,001$), dále ↓ JIP mortality ($p = 0,002$) a nemocniční mortality ($p = 0,03$). Infekční komplikace se vyskytovaly stejně často v KST a placebo skupině [29].

ARDS network trial, publikovaná v roce 2006, byla multicentrická RCT, která zařadila 180 pacientů na UPV, kterým byl podáván MP vs. placebo. Primární endpoint byl 60denní mortalita (28,6 % u placebo skupiny a 29,2 % u KST skupiny, $P = 1,0$). V KST skupině bylo pozorováno zkrácení doby UPV a šoku, dále pak zlepšení parametrů oxygenace, compliance respiračního systému a zkrácení doby podávání vazopresorické podpory. Nebyl prokázán vzestup infekčních komplikací, ale byl zaznamenán vzestup frekvence neuromuskulární dysfunkce. Analýzou podskupin z pohledu časové osy byla zjištěna vyšší mortalita pacientů, kterým byla KST nasazena po více než 14 dnech od vzniku ARDS – 35 % u KST vs. 8 % u placebo ($P = 0,01$) [17]. Někteří autoři zpochybňují tento závěr pro přítomnost významné výchozí heterogenity pacientů a uvádějí, že po eliminaci tohoto zkreslujícího faktoru již mortalitní rozdíl není statisticky významný ($P = 0,57$) [24]. Další zmiňované nedostatky byly: disproporční zastoupení pohlaví (větší množství zařazených žen méně odpovídajících na KST) a také období realizace studie, které se vyznačovalo změnami v přístupu ke standardní praxi u kriticky nemocných pacientů (intenzivní inzulinová terapie k udržení těsné glykemické kontroly, low-tidal volume UPV – 6 ml/kg PBW, konkomitantní indikace užití KST při souběžně probíhající sepsi). Dávka KST byla redukována a vysazována relativně rychle, což mohlo vést k vyššímu výskytu rebound fenoménu (viz níže – diskuze). Výsledné doporučení bylo, že KST by neměla být užita jako rutinní u pacientů s perzistentní formou ARDS.

Na druhou stranu jsou pak práce popisující převážně pozitivní výsledky pro KST, například starší práce z roku 2001 poukazuje na zlepšení některých klinických výsledků (výměna plynů, zlepšení skóre multiorgánové dysfunkce), kdy KST byla nasazena po 10 dnech od zahájení UPV u pacientů s primární ARDS (pneumokokové pneumonie – PCP) [18]. Metaanalýza z roku 2009 [8] popsala signifikantní vzestup počtu dní bez ventilátoru ($P < 0,001$) a dní mimo JIP (ICU-free days, $P < 0,001$) u prolongovaného podávání KST u pacientů s perzistentní formou ARDS. Zároveň autoři přímo prezentují doporučení stran dávkování KST dle American College of Critical Care Medicine (ACCCM) pro podávání MP u časně a perzistentní ARDS s příznivým risk/benefitem (**tab. 5**).

Doplňujícím zajímavým poznatkem z experimentálních studií je, že MP je schopen redukovat fibrogenezi nezávisle na typu faktoru, který vede k rozvoji ARDS (ALI), ale jeho vliv na zánětovou odpověď v plicích je u rozdílných vyvolávajících inzultů různý [27].

Tabulka 5 Methylprednisolon pro terapii časně ARDS a perzistentní ARDS

Čas	Způsob aplikace	Dávka
Časná středně těžká až těžká ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 200$ při PEEP 10 cmH₂O)		
úvodní bolus	30 min	1 mg/kg
den 1–14	kontinuální infuze	1 mg/kg/d
den 15–21	kontinuální infuze	0,5 mg/kg/d
den 22–25	kontinuální infuze	0,25 mg/kg/d
den 26–28	kontinuální infuze	0,125 mg/kg/d
Perzistentní ARDS (redukce o < 1 bod LIS 7. den od vzniku ARDS)		
úvodní bolus	30 min	2 mg/kg
den 1–14	kontinuální infuze	2 mg/kg/d
den 15–21	kontinuální infuze	1 mg/kg/d
den 22–25	kontinuální infuze	0,5 mg/kg/d
den 26–28	kontinuální infuze	0,25 mg/kg/d
den 29–30	bolus	0,125 mg/kg/d

Dávkování je přizpůsobeno ideální váze (ideal body weight – IBW) a zaokrouhlo na nejbližších 10 mg, výsledná dávka je rozpuštěna do fyziologického roztoku.

5 dní po návratu schopnosti p.o. příjmu je denní dávka podávána v jedné ranní dávce, může být použit preparát prednison. Pokud je pacient extubován mezi 1. a 14. dnem, je pokračováno v terapii do 15. dne a pak postupně redukována dávka. Pokud je pacient propuštěn z JIP a stále netoleruje p.o. medikaci, je KST podávána ve 2 denní dávkách i.v. bolusem co 12 hodin, dokud se tolerance p.o. příjmu neobnoví.

4.

Prolongované podání (hlavní cíl: komplexní ovlivnění proinflatorního stavu i fibroproliferace)

Patří sem některé práce popsané výše, které se týkají protražované aplikace KST (prolonged glucocorticoid therapy – PGCT), zahájené již v časně fázi s přesahem do pozdní fáze ARDS, zejména ARDS network trial [17], a vyplývá z nich publikované doporučení (viz výše).

12.4.2.6 DISKUZE

Dávka, celková délka a doba nasazení KST, které by měly jednoznačný a významný vliv na mortalitu pacientů s ARDS, nejsou doposud jednoznačně stanoveny.

Obecně lze říci, že KST zahájená v časné fázi ARDS nízkými až středními dávkami, u středně těžkých až těžkých forem ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ při PEEP 10 cmH_2O) a KST nasazená do 14 dnů u pacientů s perzistující formou ARDS (definice perzistentního ARDS je pokles o < 1 bod Lung Injury Score – LIS, 7. den od vzniku ARDS), vykazuje v obou zmíněných případech benefit na přežívání pacientů. Kvalita důkazů je hodnocena stupněm 2B [24]. Terapie by měla být monitorována denně (LIS, skórovací systémy multiorganové dysfunkce, hladina CRP). Další podmínkou bezpečného a efektivního podávání KST je implementace sekundárních preventivních opatření [8,24]:

kontinuální i.v. infuze KST k minimalizaci variability glykemie

minimalizace souběžného podávání svalových relaxancií (riziko akcentace CINM) a etomidátu (narušení HPA osy supresí syntézy endogenního kortisolu)

aktivní monitorace případných sekundárních nozokomiálních infekcí v situaci, kdy je při KST redukována febrilní odpověď na přítomnost patogenů – toto sledování zahrnuje:

pravidelné provádění BAL (bronchoskopické i nebronchoskopické) s odběrem materiálu na bakteriologické vyšetření

klinické a laboratorní příznaky:

sledování změn tělesné teploty (včetně hypotermie)

vzestup nezralých forem neutrofilních granulocytů v diferenciálním rozpočtu

jinak nevysvětlitelné změny v hodnotách minutové ventilace ($> 30\%$)

jinak nevysvětlitelný vzestup MODS skóre

zhoršení metabolické acidózy

jinak nevysvětlitelný vzestup CRP

pomalé snižování dávky KST po ukončení vlastní terapie (redukce rizika rebound fenoménu a umožnění aktivace fyziologické regulace sekrece kortisolu cestou HPA osy a geneze nových glukokortikoidních receptorů v cílových buňkách)

Rozdíly v klinických výsledcích, které srovnávají podání KST s preventivním záměrem vs. podání v časné fázi ARDS, nejsou uspokojivě vysvětleny. Možnou příčinou negativního efektu preventivního podání je:

suspektní nepříznivá modulace cytokinové odpovědi normální homeostatické odpovědi na inzult

nelze vyloučit ani souběžnou aktivaci náhradních prozáněťových drah (produkce inhibitoru migrace makrofágů – MIF)

vysoké dávky KST v preventivní skupině pacientů přispívají také k zvýšenému riziku infekce a horšímu výsledku

Ve fázi již vzniklého ARDS může šetrná modulace probíhajícího patologického prozánětlivého stavu naopak vést k pozitivním klinickým výsledkům.

Další otázkou je problematika tzv. rebound fenoménu, který může vzniknout po rychlém (eventuálně předčasném) vysazení KST. Tento stav je charakterizován:

přítomností nadměrné cytokinové odpovědi na stimulaci endotoxinem

opětovným zhoršením klinického stavu, zejména k rekurenci symptomů respirační insuficience s poklesem $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a zvýšením počtu reintubací

projevy hemodynamické nestability s nutností opětovného podávání vazoaktivní terapie

Prolongovaná KST v tomto případě brání vzniku tohoto fenoménu [8,24]. Obavy plynoucí z protrahované KST se, na podkladě podrobnějších analýz, nejvíce jako odůvodněné. Většina z potenciálních komplikací (např. infekce, neuromuskulární dysfunkce) totiž pravděpodobně vzniká už následkem excesivní systémové záněťové odpovědi (SIRS) a samotná role KST by vzhledem k její imunomodulační složce mohla mít v některých případech dokonce pozitivní efekt. Ovlivnění imunitního systému KST probíhá převážně ve smyslu redukce transkripce prozáněťových cytokinů. Th1 imunitní odpověď není tolik narušena a zároveň je za určitých podmínek zlepšena aktivita neutrofilních granulocytů, dendritických buněk a monocytů. Celkově jsou tedy spíše vytvořeny nepříznivé podmínky pro růst jak extracelulárních tak i intracelulárních patogenů. Při prolongovaném podávání nebyl zjištěn vliv na celkovou frekvenci infekčních komplikací a ve dříve zmíněné ARDS network trial dokonce byla popsána redukce frekvence nozokomiálních pneumonií [17]. Nicméně byl pozorován trend ke zvýšenému riziku infekce při zvyšující se dávce KST [15].

KST per se nezvyšuje riziko neuromuskulární dysfunkce. Pokud se ale srovná skupina pacientů, kde byla užitá pouze KST, se skupinou s kombinací KST se svalovými relaxanciemi, toto riziko je ve druhé skupině vyšší [24].

Vliv délky časového intervalu od vzniku ARDS do zahájení KST také není nadále zcela objasněn. Někteří autoři poukazují na fakt, že benefit byl zjištěn zejména, pokud se KST nasadila v průběhu prvních 14 dní (nejlépe v intervalu od 7 do 14 dnů). Názory na tento fakt se ale celkově různí. Navíc aktivita NF- κ B měřená na úrovni periferních mononukleárních buněk byla největší 3. den od vzniku ARDS, což opět otevírá otázku včasnosti zahájení KST [8]. Otázka optimálního načasování zahájení KST tedy zůstává nadále otevřená.

Problematika bolusového vs. kontinuálního podávání, nebo kombinace bolusového podání a následně kontinuálního podávání u ARDS pacientů není významněji sledována. V publikovaných doporučeních je přesto preferováno kontinuální intravenózní podávání, které redukuje výkyvy hladiny glukózy, protože významné změny parametrů glykemické křivky vedou k výraznějšímu tkáňovému oxidativnímu stresu.

EBM problémy KST v kritické péči

Problémy EBM se přednostně týkají jak reprodukovatelnosti designu klinických studií, tak i konzistence odhadu potenciálních benefitů (použití rozdílných metod metaanalýz) při užití KST. Jednotlivé studie se lišily dávkováním, denní dobou aplikace,

celkovou délkou podávání, různým typem užitých preparátů apod. Například methylprednisolon byl v různých studiích užíván od 1 mg/kg/den až po 120 mg/kg/den po dobu od 4 hodin až 30 dní.

Dalším významným problémem u řady prací byla přítomnost značné heterogenity studované populace a rozdílnosti v přístupu k její statistické eliminaci.

Limitací prací favorizujících KST bývají malé soubory pacientů, které nemají dostatečnou sílu k detekci významných rozdílů v důležitých klinických výsledcích.

Zkreslení výsledků mohlo přinést i možné užití neprotektivních modů UPV, liberální tekutinové strategie nebo například častější užívání krevních transfuzí [1].

Dalším faktorem zvyšujícím nepřesnost mohla být i přítomnost některých na kortikoidy odpovídajících onemocnění v rámci širokého spektra infekčních i neinfekčních chorob imitujících ARDS, např. oportunní infekce *Pneumocystis jirovecii* u HIV pozitivních pacientů (pneumocystová pneumonie), akutní eozinofilní pneumonie, exogenní alergická alveolitida, bronchiolitis obliterans – obliterující pneumonie – BOOP apod.

U některých vzácnějších specifických inzultů, které mohou vést ke vzniku ARDS, nelze při absenci randomizovaných dvojité slepých studií vytvořit jednoznačná doporučení pro podávání KST (např. u aspirační pneumonie apod.).

12.4.2.7 SHRnutí

Kortikosteroidní terapie (KST) je exogenní podávání glukokortikoidních hormonů (GKH) s terapeutickým nebo substitučním záměrem.

Nejčastěji užívanými preparáty jsou methylprednison (MP) a hydrokortison (HCT).

Efekt GKH v organismu je metabolický a imunomodulační (s převážně protizánětlivou složkou).

U pacientů s diagnózou septického šoku je podávání KST nadále kontroverzní.

Vysoké dávky KST u pacientů v septickém šoku nepřinášejí benefit a mohou být dokonce škodlivé.

Aktuální doporučení pro KST u septických pacientů dle SSC:

podávání (HCT 200 mg/den) doporučeno jen u pacientů s refrakterním septickým šokem, tedy kteří adekvátně neodpovídají na terapii tekutinami a vazoaktivními látkami (síla doporučení stupeň 2D)

redukce dávky by měla následovat po vysazení vazoaktivní terapie (2C)

KST by neměla být podávána u septických pacientů, kteří nesplňují kritéria septického šoku (1D)

pokud je aplikován HCT, měl by být podáván kontinuálně intravenózně (2D)

KST u pacientů s ARDS:

nebyl prokázán benefit při preventivním podání v časně fázi kritického onemocnění ještě před rozvojem ARDS. Frekvence nežádoucích účinků byla vyšší (vyšší frekvence vzniku ARDS, hyperglykemie, myopatie apod.)

u již vzniklého ARDS je KST provázána: vzestupem PaO₂/FiO₂, zkrácením délky UPV, redukcí MODS skórovacích systémů, zkrácením délky hospitalizace na JIP (1B)

celkově se spíše preferuje zahájení KST v časně fázi ARDS + podávání prolongované k zabránění riziku rebound fenoménu (kontinuální i.v. podání)

u perzistentních forem ARDS je popsán benefit při prolongovaných (PGCT) nízkých až středních dávkách (< 2,5 mg/kg/den MP), pokud byla terapie nasazena do 14 dní od vzniku syndromu. Frekvence nežádoucích účinků nebyla významnější oproti placebu (2B)

je ale možné zvážit KST i po 14 dnech od vzniku ARDS

v tab. 3 (??jiná? v tab. 3 jsou preparáty KST??) jsou doporučení ACCCM pro KST u časně a perzistující ARDS (2B)

není jednoznačně stanoveno, jak by měla probíhat optimální KST při souběžně probíhající sepsi a ARDS

všechny rozsáhlejší EBM práce byly podrobeny kritice odborné veřejnosti pro metodologické nedostatky

nadále napanuje jednoznačná povšechná shoda stran existence benefitů KST, ideální dávky, času nasazení a ani délky terapie

Pozn: v textu byl záměrně ponechán termín mortalita používaný běžně v anglicky psané literatuře. V česky psané odborné literatuře tomuto termínu odpovídá přesněji termín letalita. Vysvětlení, v české terminologii letalita (smrtnost) = % případů úmrtí/počet nemocných konkrétní diagnózou, kdežto mortalita (úmrtnost) = % případů úmrtí/počet obyvatel v určitém časovém období (obvykle na 1000 za rok).

Literatura

Thompson BT, Corticosteroids for ARDS, *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jun;76(6):441–7

Jurney TH, Cockrell JL Jr, Lindberg JS, Lamiell JM, Wade CE. Spectrum of serum cortisol response to ACTH in ICU patients. Correlation with degree of illness and mortality. *Chest* 1987;92:292–5

Cooper MS, Stewart PM. Corticosteroid insufficiency in acutely ill patients. *N Engl J Med.* 2003 Feb 20;348(8):727–34

Shenker Y, Skatrub JB. Adrenal insufficiency in critically ill patients. *Am J Resp Crit Care Med* 2001;163:1520–3

Jabre P, Combes X, Lapostolle F, Dhauoui M, Ricard-Hibon A, Vivien B et al. KETASED Collaborative Study Group. Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicenter randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:293–300

Boonen E, Vervenne H, Meersseman P, Andrew R, Mortier L, Declercq PE, Vanwijngaerden YM, Spriet I, Wouters PJ, Perre SV, Langouche L, Vanhorebeek I, Walker BR and Van den Berghe G. Reduced Cortisol Metabolism during Critical Illness. *N Engl J Med* 2013 Apr 18;368(16):1477–88

Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008, 358(2):111–124

Meduri GU, Annane D, Chrousos GP, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS: rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest* 2009 Dec;136(6):1631–43

Newton R, Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?, *Thorax.* 2000 July; 55(7): 603–613

Weigers JG, Reul JHM, Induction of cytokine receptors by glucocorticoids: functional and pathological significance. *Trends Pharm Sci* 1998;19:317–21

- Meduri GU, Marik PE, Pastores SM, Annane D, Calfee CS, Matthay MA. Corticosteroids in ARDS: Counterpoint. *Chest* 2007;132:1093–1094
- 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 S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. *Intensive Care Med.* 2013 Feb;39(2):165–228
- Calfee CS, Matthay MA. Nonventilatory treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest* 2007; 131:913–920
- Bone RC, Fisher CJ Jr, Clemmer TP, Slotman GJ, Metz CA. Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3315478> 1987 Dec;92(6):1032–6
- Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ* 2008 May 3;336(7651):1006–9
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):159–65.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 20;354(16):1671–84.
- Varpula T, Pettilä V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med* 2000 May;26(5):526–31.
- Annane D, Sebille V, Bellissant E; Ger-Inf-05 Study Group Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006 Jan;34(1):22–30.
- Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M, Umberger R. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest* 2007 Apr;131(4):954–63.
- Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, Bokhari F, Zaloga G, Annane D. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):61–9.
- Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respiology.* 2007 Jul;12(4):585–90.
- Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1594–603
- Marik PE, Meduri GU, Rocco PRM, Annane D. Glucocorticoid Treatment in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Clin* 27 (2011) 589–607
- Annane D, Sebille V, Charpentier C, Bollaert PE, Francois B, Korlach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Bellissant E: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
- COITSS Study Investigators, Annane D, Cariou A, Maxime V, Azoulay E, D'honneur G, Timsit JF, Cohen Y, Wolf M, Fartoukh M, Adrie C, Santré C, Bollaert PE, Mathonet A, Amathieu R, Tabah A, Clec'h C, Mayaux J, Lejeune J, Chevret S Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Jan 27;303(4):341–8.
- Leite-Junior JH, Garcia CS, Souza-Fernandes AB, et al. Methylprednisolone improves lung mechanics and reduces the inflammatory response in pulmonary but not extrapulmonary mild acute lung injury in mice. *Crit Care Med* 2008;36:2621–8
- Haller M, Briegel J, Schelling G, Stoll C, Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, et al. The effect of stress doses of hydrocortisone during septic shock on posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in survivors. *Crit Care Med* 1999;27:2678–83
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998 Jul 8;280(2):159–65

12.4.3 Exogenní surfaktant

Bronislav Stibor, Jan Máca

Tekutina se vždy snaží zaujmout co nejmenší povrch (ve vakuu by zaujala tvar koule – geometrický tvar s nejmenším povrchem). Molekuly vody spolu interagují (snaží se držet pohromadě) vzájemnými silami, jejichž součet se označuje jako povrchové napětí. V plicních alveolech, na rozhraní mezi vzduchem a tekutinou, způsobuje povrchové napětí tendenci ke kolapsu alveolární stěny a je jednou ze složek tvořících plicní elastanci. V inspirační fázi dechového cyklu je tedy část vynaložené energie k rozepjetí alveolu spotřebována na překonání povrchového napětí. Velikost povrchového napětí nepřímo úměrně ovlivňuje teplota (snížením soudržnosti při zvýšení pohybu molekul vody) a přítomnost povrchově aktivních látek, které mají schopnost „vytlačovat“ molekuly z rozhraní kapalina/plyn. Fyzikální vztahy v alveolárním prostoru lze popsat La Placeovým zákonem, který vyjadřuje vztah mezi povrchovým napětím a tlakem v dutém sférickém útvaru o určitém poloměru:

$$\sigma = (P \times r) / 2$$

$$P = (2 \times \sigma) / r$$

(σ – povrchové napětí, p – tlak uvnitř dutého sférického útvaru, r – poloměr útvaru)

Tento zákon udává, že tlak potřebný k udržení otevřených nebo k rozepjetí alveolů (P) je nutno navýšit při zvýšení povrchového napětí (σ) nebo při snížení poloměru alveolu (r) (**obr. 1**). Úlohu látky snižující povrchové napětí alveolů plní endogenně produkovaná látka – surfaktant.

Endogenní surfaktant je lipoproteinový komplex složený z:

fosfolipidů (90 %), které tvoří hlavní účinnou složku, která ovlivňuje povrchové napětí alveolu
 surfaktant-specifických proteinů (10 %), které z mechanického pohledu tvoří jakousi osu k ukotvení fosfolipidů a vedou ke zvýšení adsorpční kapacity a stability fosfolipidového filmu

Surfaktant je produkován pneumocyty II. typu, ve kterých probíhá syntéza a modifikace jeho jednotlivých složek nejprve v endoplasmatickém retikulu a poté Golgiho aparátu. Z pneumocytů je surfaktant secernován v podobě lamelárních tělísek, která se na rozhraní tekutina/plyn rozbíjí do formy myelinu podobných struktur (myelin-like structures) a plní svoji funkci (**obr. 2**). Kromě zmíněné hlavní úlohy, snižování povrchového napětí plicních alveolů, má surfaktant (především jeho proteinové komponenty) i komplexní imunomodulační a antimikrobiální efekt (více **viz odd. 5.5.7. Endogenní surfaktant**).

Surfaktant zvyšuje plicní poddajnost, zabraňuje kolapsu alveolů v průběhu dechového cyklu (zejména na konci expira), ztěžuje vznik plicního edému a snižuje velikost dechové práce (WOB – work of breathing). Snižením povrchového napětí je umožněna výměna plynů v plicích i při nízkých transpulmonálních tlacích [1].

Jedním z hlavních znaků ARDS je nízká plicní poddajnost, která vychází také z narušení funkce endogenního surfaktantu. Tato porucha funkce je komplexního charakteru. Její součástí je:

snížení tvorby

změny ve složení (např. ↓ koncentrace některých surfaktantových proteinů)

zvýšení jeho deaktivace (např. plasmatické proteázy, albumin, fibrinogen apod.)

porucha clearance

Tekutina získaná bronchoalveolární laváží u pacientů s plicním selháním je chudá na surfaktant-specifické proteiny [2].

Podávání exogenního surfaktantu bylo úspěšné v léčbě těžkého respiračního selhání u neonatologických pacientů [3].

Od intrapulmonálního podání exogenního surfaktantu dospělým pacientům s ARDS bylo také očekáváno komplexní zlepšení plicních funkcí. Avšak žádná z prováděných studií neprokázala jednoznačný mortalitní benefit a vliv na oxygenaci byl většinou sporný [4,5].

V klinických studiích byly zkoušeny různé druhy surfaktantů (syntetický, bovinní, porcinní, rekombinantní) a výrazné odlišnosti byly i v metodice samotné aplikace (intratracheální necílené podání, cílené bronchoskopické podání či podání ve formě aerosolu). Doba aplikace kolísala mezi 24 a 120 hodinami od stanovení diagnózy a také frekvence podávání a celková dávka byly mezi studii významně odlišné.

Recentní metaanalýza z roku 2013 zpracovala 7 studií provedených mezi lety 1994 až 2011 s celkem 2144 pacienty s diagnózou ARDS. Sledovala jako primární *outcome* 28–30denní mortalitu po aplikaci exogenního surfaktantu. Dále posuzovala vliv na oxygenační index, dny bez ventilátoru a dobu umělé plicní ventilace. Aplikovaný surfaktant byl většinou dobře tolerován, nejčastějšími nežádoucími účinky byla hypotenze a zhoršení hypoxemie. Metaanalýza ukázala, že surfaktant (bez rozdílu typu) nemá pozitivní vliv na snížení mortality. Práce nebyla schopná prokázat ani zlepšení oxygenace [6].

Otázkou nadále zůstává, zdali by z terapie exogenním surfaktantem mohli benefitovat specifické podskupiny pacientů s různými etiologickými subtypy ARDS (např. plicní kontuze, aspirace, sepse apod.).

Z důvodu neprokázaného zlepšení mortality se tedy tato velmi nákladná metoda používá u dospělých pacientů jen jako *rescue* terapie u nejtěžších forem ARDS (především u direktních forem, např. v rámci infekce Influenza A H1N1 2009) (**Kula**) a v rámci experimentálních a klinických studií.

Shrnutí

povrchové napětí vede k tendenci ke kolapsu alveolu a je jednou ze složek plicní elastance

endogenní surfaktant je lipoproteinový komplex, který je produkován pneumocyty II. typu

surfaktant snižuje povrchové napětí alveolů (zvyšuje plicní poddajnost, zabraňuje kolapsu alveolů na konci expira), ztěžuje

vznik plicního edému, snižuje velikost dechové práce

surfaktant má i komplexní imunomodulační a antimikrobiální efekt

podání exogenního surfaktantu je velice nákladná metoda

klinické studie zkoumající vliv podání exogenního surfaktantu u ARDS byly metodicky značně heterogenní

nebyl prokázán mortalitní benefit ani jednoznačný pozitivní vliv na oxygenaci

exogenní surfaktant je v současnosti podáván jen na některých pracovištích jako *rescue* terapie u nejtěžších forem ARDS

a v rámci experimentálních a klinických studií

Literatura

- Frerking I, Gunther A, Seeger W, Pison U. Pulmonary surfactant: functions, abnormalities and therapeutic options. *Intensive Care Med.* 2001;27:1699–1717.
- Haitsma JJ, Papadakos PJ, Lachmann B. Surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10:18–22.
- Duffett M, Choong K, Ng V, et al. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2007;11:R66.
- Davidson WJ, Dorscheid D, Spragg R, et al. Exogenous pulmonary surfactant for the treatment of adult patients with acute respiratory distress syndrome: results of a meta-analysis. *Crit Care.* 2006;10:R41.
- Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, et al. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:989–94.
- Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *A Exp Ther Med.* 2013;5(1):237–242.
- Kula R, Maca J, Sklienka P, et al. Exogenous surfactant as a component of complex non-ECMO therapy of ARDS caused by influenza A virus (2009 H1N1). *Bratisl Lek Listy.* 2011;112(4):218–22.

12.4.4 Nutriční terapie u ARDS

12.4.4.1 OBECNÉ POZNATKY O NUTRIČNÍ TERAPII

Nutriční podpora v intenzivní péči je dynamickou problematikou. V posledních 20 letech došlo k významnému zvýšení množství informací týkajících se významu výživy jako nedílné součásti péče o kriticky nemocné pacienty.

U zdravých jedinců jsou stav výživy, metabolická aktivita a funkce imunitního systému navzájem úzce provázány a regulovány. Přirozená kompenzační odpověď na krátkodobou nutriční deprivaci organismu je ontogeneticky příznivější a lépe vyvinuta, než reakce na nadměrný (excesivní) příjem výživy.

U mechanicky ventilovaných pacientů v kritické péči je rozhodovací algoritmus podávání výživy plně v rukou ošetřujícího personálu. Při příjmu pacienta je tedy nutné zhodnotit celou řadu důležitých aspektů, které ovlivňují aktuální individuální nutriční potřebu pacienta, jeho schopnost výživu metabolicky adekvátně zpracovat a racionálně využít:

aktuální nutriční stav

typ a závažnost primárního inzultu

aktuální míra systémové zánětové odpovědi – SIRS (odpověď na primární inzult)

časová fáze kritického onemocnění

vliv věku

vliv přidružených onemocnění

genetické predispozice

Některé z těchto faktorů, jako třeba míra SIRS, aktuální fáze onemocnění a stav výživy, je pak třeba monitorovat i v průběhu hospitalizace.

Standardní nutriční podpora má primárně podpurný cíl: zajistit dodávku adekvátní energetické a substrátové potřeby. Skládá se v zásadě z:

makronutrientů, mezi které patří: proteiny, tuky a sacharidy (cukry)

mikronutrientů: vitaminy (thiamin, riboflavin, kyselina listová, vitamin C, E apod.), minerály (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , PO_4^{2-}) a stopové prvky (měď, zinek, selen a další)

Co se týká cesty podání výživy: frekvence užívání parenterální nutrice (PEN) v současnosti významně klesá a je indikována pouze, pokud jsou přítomny kontraindikace pro podání enterální výživy. Zahájení enterální nutrice (EN) je doporučeno obvykle časně, hned po ukončení adekvátní tekutinové resuscitace, tedy do cca 24–48 hodin po přijetí na JIP [heyland, kreyman]. Důvodem je snaha o:

protektivní i terapeutický efekt na vulnerabilní sliznici GIT (viz níže – trofická výživa)

redukci závažnosti primárního onemocnění

snížení počtu komplikací

zkrácení doby pobytu na JIP [bratanow]

Porucha výživového stavu, tzv. malnutrice, je způsobena nerovnoměrným příjmem potravy (kvantitativní anebo kvalitativní deficit) a může vést i k rozvoji poruchy orgánových funkcí nebo stávající dysfunkci prohloubit. Přesto, že je nezávislým rizikovým faktorem morbidity a nižší kvality života pacientů, je často obtížně rozpoznatelná nebo je podceňována.

Při hodnocení stavu výživy je možno užít řady vyšetření, ale všeobecně je nejvíce akceptováno a užíváno orientační vyšetření tzv. body-mass indexu ($\text{BMI} = \text{hmotnost (kg)}/\text{výška}^2 \text{ (m)}$). Pro přesnější zhodnocení, včetně lepší prognostické validity, je možno použít přesnější skórovací metody tzv. subjektivního globálního zhodnocení – Subjective Global Assessment (SGA) (tab. 1).

V klidovém stavu lze energetickou potřebu (výdej) pacienta zjistit cestou nepřímé kalorimetrie (parametr: resting energy expenditure – REE) anebo Harrisovou-Benediktovou, Oxfordskou a jinými rovnicemi (parametr: basal metabolic rate – BMR). Navíc je nutno počítat s faktory, které klidovou BMR ovlivňují (tab. 2). Proteinová potřeba je určena (1,2–2 g/kg/den) a zbývající energetická potřeba je rozdělena mezi sacharidy a tuky (tab. 3). Obvyklá doporučená energetická potřeba pacienta v intenzivní péči je udávána 25 kcal/kg/den (1 kcal = 4,2 kJ), ve fázi rekonvalescence jde o 25–30 kcal/kg/den).

Tabulka 1 SGA Subjektivní globální zhodnocení stavu výživy

Anamnéza		
1	změna hmotnosti	chronická (během než 6 měsíců) i akutní (během 2 týdnů)
2	změna v příjmu potravy	
3	GIT symptomatologie	nauzea, zvracení, průjem, anorexie
4	funkční poruchy	
Fyzikální vyšetření		
1	ztráta podkožního tuku	hrudník, HK (triceps, biceps)
2	ztráta svalové hmoty	spánková oblast, deltoideální a gluteální svaly...
3	otoky	

4	ascites	
---	---------	--

Výsledek je subjektivním hodnocením parametrů
A – dobrý stav výživy
B – pravděpodobná, lehká-střední malnutrice
C – těžká malnutrice

Tabulka 2 Faktory ovlivňující BMR

teplota	navýšení o 10 %/1 °C nad 37 °C (maximálně do 40 °C)
sepsy	navýšení o 9 % bez ohledu na teplotu
chirurgické zákroky a traumata	navýšení o 6 %
popáleniny	navýšení o 100 % při rozsahu nad 30 % (viz Torontská formula)

Tabulka 3 Stručná charakteristika makronutrientů

proteiny	energetická hodnota	4 kcal/g
	obvyklá denní dávka (DD)	1,2–2 g/kg, průměrně 1,5 g/kg
	nejvyšší DD	2 g/kg/den u těžkých katabolických stavů (těžká sepsy, trauma, popáleniny)
	doporučené složení	směs esenciálních a neesenciálních aminokyselin
tuky	energetická hodnota	9,3 kcal/g
	doporučení	dávka by neměla přesáhnout 40 % celkové energetické potřeby kcal
sacharidy	energetická hodnota	3,75 kcal/g <i>in vivo</i>
	obvyklá DD	3–4 g/kg
	doporučení	zbývající energetické požadavky se doplňují ve formě sacharidů

Dosažení nejvýraznějšího pozitivního efektu (metabolický i funkční) podávání nutriční podpory je ovšem daleko komplexnější a je zároveň nutno stanovit i její optimální dávku, cestu podání, načasování a délku trvání. S tím souvisí i další otázka, zdali by mělo být cílem nutriční intervence pouhé doplnění aktuálně přítomného deficitu a zároveň pokračujících ztrát nutričních zásob, anebo by se mělo u kriticky nemocných pacientů uvažovat o podávání některých farmakonutrientů v nadbytku (supraterapeutická intervence) [Cook 2011].

Jak již bylo zmíněno, pozornost je věnována nejen kvalitě, ale i kvantitě kalorického příjmu. Hodnotí se vliv tzv. overfeedingu (český ekvivalent je „překrmování“), proti kterému stojí tzv. permissivní underfeeding („nedokrmování“). Pozitivní efekt hypokalorické výživy (underfeeding) je popsán v řadě prací a odráží se na některých důležitých klinických výsledcích, zejména se jedná o zkrácení délky UPV, snížení frekvence infekčních komplikací a zlepšení mortality [dickerson, arabi]. Některými autory bylo popsáno [hadfield, mclure], že i minimální množství enterální výživy (trofická výživa – trophic feeding), které za normálních okolností nepokrývá plnou nutriční potřebu pacientů, má pozitivní efekt na:

- zvýšení funkce enterocytů
- zvýšení sekrece enzymů v kartáčovém lemu
- zachování těsných spojů buněk epitelu (tight junctions)

zlepšení imunologických funkcí

snížení rizika translokace bakteriální mikroflóry skrze střevní slizniční bariéru

Podání plné nutriční podpory v časně fázi kritického onemocnění může vést k nežádoucímu metabolickému stresu a ke zhoršení klinických výsledků. Pravděpodobným vysvětlením tohoto fenoménu může být to, že neadekvátní množství nutrice (nadbytek) může v akutním období interferovat s aktivací přirozených reparačních mechanismů zaměřených na snížení buněčného poškození [Caesar MP 2011].

12.4.4.2 STRUČNÁ PROBLEMATIKA IMUNONUTRICE

V současném klinickém výzkumu patří k hojně zkoumaným a kontroverzním tématům i problematika užití nutrice s léčebným záměrem, tzv. farmakonutrice, zejména její formy, tzv. imunonutrice. Terapeutický vliv je uplatňován prostřednictvím různých komponent nutričního přípravku při snaze o ovlivnění funkce imunitního systému, a tím i některých důležitých klinických výsledků:

pozitivní modulace nadměrné systémové zánětové odpovědi podáváním ω 3-mastných kyselin, některých aminokyselin, tuků, antioxidantů, nukleotidů [pontes-aruda]

snížení infekčních komplikací a délky hospitalizace po elektivních operačních výkonech po podání argininu [drover JW 2011]

snížení infekčních komplikací a mortality u kriticky nemocných pacientů po podání glutaminu [novak F 2002]

Malnutrice je spojena s poruchou funkce imunitního systému. Dochází k redukci lymfocytární populace s redukovanou odpovědí na stimulaci antigenem, ke zvýšení rizika neadekvátní imunitní odpovědi na infekční nebo neinfekční inzult a dále ke snížené schopnosti tkáňové reparace (např. hojení ran). Kriticky nemocní pacienti bývají obvykle primárně malnutriční anebo se u nich tento stav v průběhu onemocnění rychle rozvíjí. To vedlo k myšlence užít nutriční podporu nejen za účelem doplnění základních živin, ale také ke snaze pozitivního ovlivnění klinického výsledku pacientů tím, že se nutriční přípravky obohatily o některé specifické komponenty (imunonutrienty) s definovaným pozitivním biologickým efektem, tzv. imunonutrice. Mezi tyto substance patří některé aminokyseliny, tuky, nukleotidy, antioxidanty (vitaminy a minerály). Ve většině preparátů jsou přítomny v kombinacích převážně pro enterální aplikaci. Výrobci imunonutričních preparátů (INP) využili při tvorbě těchto kombinací primárně především data z animálních studií [web].

V průběhu posledních 20 let bylo publikováno velké množství klinických prací, které se snažily o průkaz pozitivního efektu INP u různých skupin kriticky nemocné populace, ale jejich výsledky jsou často kontroverzní. Jedním z důvodů jsou pravděpodobně časté metodologické limitace studií:

malá velikost studijních skupin (neschopnost vytvoření jednoznačného závěru týkajícího se mortality)

rozdíly ve složení testovaných preparátů (různé zastoupení základních živin i imunonutrientů)

různé sledované klinické výsledky (end-points)

různé užití kontrolní preparáty s neadekvátním obsahem základních živin (např. snížený obsah proteinů, specifického složení mastných kyselin nebo antioxidantů oproti skupině s INP)

různý typ testované studijní populace

různá rychlost navyšování dávky a neschopnost dosažení cílové dávky při podávání enterální nutrice

různé načasování ve vztahu k průběhu základního onemocnění

různá délka podávání

Recentnější práce užívaly sofistikovanější metodiky (například kontrolní skupina pacientů dostávala izokalorickou a izonitrátovou výživu), ale výsledky jsou nadále rozporuplné. Jedním z principiálně nejvíce problematických aspektů imunonutrice je, že je naráz zkoumáno velké množství potenciálně účinných substancí, a nelze tudíž exaktně určit jejich interakce: vzájemné potenciace, ale i kompetice ve výsledném efektu, popřípadě i možný negativní vliv některých kombinací. Dalším problematickým aspektem je otázka farmakoekonomiky: INP bývají často významně dražší než kontrolní nutriční preparát, a tudíž v případě statisticky nesignifikantního vlivu na výsledek léčby pacientů je jejich cenová efektivita sporná.

Definitivní doporučení pro racionální a maximálně efektivní užívání INP prozatím neexistuje a perspektiva jeho vytvoření do budoucna je nejistá [web].

Obecná charakteristika některých imunonutričních komponent

Arginin (Arg)

Arg je podmíněně esenciální aminokyselina (**obr. 1**), protože jeho dostupnost v organismu klesá v období růstu, při poranění nebo závažném onemocnění. Podání Arg vede ke zvýšení počtu a zlepšení funkce T lymfocytů (zejména CD4+ tzv. pomocné lymfocyty), dusíkové bilance a lepšímu hojení ran [Barbul A 1990]. Arg navíc funguje jako substrát pro genu oxidu dusnatého (NO) a jako sekretagog pro růstový hormon, inzulínu podobný růstový faktor 1 (IGF-1) a prolaktin. Spolu s glutaminem byl u traumatologických pacientů pozorován jejich pravděpodobně na dávce závislý (dose-dependent) efekt. Pokud byl použit preparát s obsahem Arg < 12 g/1000 kalorií, nedošlo k očekávané redukci infekčních komplikací, a naopak u septických pacientů byl pozorován trend ke zvýšení mortality.

Glutamin (Gln)

Gln je velice zkoumanou aminokyselinou (**obr. 2**), jejíž hlavní funkcí je geneze energie pro rychle se dělicí buňky (například buňky sliznic GIT: enterocyty a kolonocyty) [Souba WW, 1985]. Podílí se na transportu dusíku při metabolismu aminokyselin, funguje i jako glukoneogenetický prekurzor a je součástí molekuly glutathionu (GSH). Je málo rozpustný v parenterálních přípravcích a musí být podáván jako doplněk. V enterálních formulích bývá přítomen jako součást užitých bílkoviny.

ω 3-mastné kyseliny (ω 3-MK)

ω 3-MK jsou hlavní součástí rybího oleje v podobě dokosahehexaenové (DHA) a eikosapentaenové (EPA) kyseliny (**obr. 3**). Soutěží s ω 6-MK (např. γ -linolenová kyselina – GLA – **obr. 4**) jako substrát při tvorbě významných biologicky aktivních látek (prostaglandiny, prostacykliny, tromboxany a leukotrieny). Jejich podání vede k redukcí proinflatorní odpovědi. V některých animálních studiích vedlo navýšení dávky ω 3-MK ke genezi volných radikálů a zvýšené potřebě antioxidantů. To naznačuje pravděpodobnou nutnost nalézt vhodný poměr ω 3-MK/antioxidanty k optimalizaci jejich efektu [Peck MD, 1991].

V patofyziologii ARDS hraje roli také řada mediátorů prozáněťového stavu, patřících do skupiny eikosanoidů (tromboxan A_2 , leukotrien B_4 apod.), jejichž tvorba je závislá na složení membránových fosfolipidů (ω 3-MK/ ω 6-MK). DHA a EPA vedou ke vzniku méně prozánětlivě aktivních mediátorů a v některých případech dokonce mediátorů s protizánětlivým působením (inhibice intranukleární translokace NF- κ B, snížení produkce a efektu IL-1, IL-2, IL-6, TNF α). Bylo prokázáno, že pacienti v riziku rozvoje lehké formy ARDS (dříve ALI) měli ve 25 % normální sérové hladiny ω 3-MK a pacienti s rozvinutým syndromem jen v 6 % [Kumar KV]. Zároveň bylo zjištěno, že i kombinace ω 3-MK (EPA) a ω 6-MK (GLA) redukuje syntézu neutrofilních leukotrienů a vede k produkci prostaglandinu E1 (PGE $_1$) s pozitivním efektem u pacientů s ALI [Barham JB].

Nukleotidy

Některé experimentální práce poukazují na to, že použití beznukleotidové diety vede k narušení funkce imunitního systému, snížené odpovědi na infekční stimulaci a redukcí přežívání studijních zvířat (např. myši) [Kulkarni AD, 1986]. V klinických studiích není problematika nukleotidů extenzivně zkoumána, některé nutriční přípravky je neobsahují a jiné zase ano.

Antioxidanty

Mezi antioxidanty, které jsou nejčastěji přidávány do nutričních preparátů, patří vitaminy (E a C) a některé stopové prvky (selen a zinek). U chirurgických pacientů bylo podání vitaminů C a E spojeno se zlepšením plicních funkcí a redukcí frekvence multiorgánového selhávání [Crimi E, 2004]. Obsah antioxidantů ovšem v klinických studiích nebývá často řešen a jsou dokonce práce, kde jejich obsah v kontrolních formulích je vyšší než v imunonutričním preparátu [Saffle JR].

12.4.4.3 NUTRIČNÍ PODPORA U PACIENTŮ S ARDS

Z pohledu ARDS byly v posledních letech zkoumány zejména tyto otázky:

vliv kvantity a typu aplikace – trofická nutrice (trophic syn. trickle feeding) vs. plná kalorická nutrice

vliv kvality nutričních preparátů (specifické složení preparátů – ω 3-MK, γ – linolenová kyselina a antioxidanty)

Obecně lze říci, že data prezentovaná menšími studii na přelomu tisíciletí byla většinou příznivá, ale údaje v recentně publikovaných pracích nejsou ve svých výsledcích většinou příznivé. Názory odborné veřejnosti na klinická doporučení specifické nutriční terapie u pacientů s ARDS se tedy často významně liší.

Nutriční podpora u pacientů s ARDS z pohledu EBM

Problematika nutriční podpory u pacientů s ARDS byla EBM v posledních letech zkoumána především ve dvou základních okruzích:

Vliv kvantity nutrice (při časném EN podání)

Studie EDEN se zabývala otázkou, zdali by v průběhu časně fáze kritického onemocnění (bezprostředně po inzultu) bylo snížení kvantity enterálního (EN) příjmu na významně nízké hodnoty (cca na 25 % hodnoty plné výživy, tzv. trofická výživa) vhodnější než plný EN příjem. Studie, která proběhla pod záštitou National Heart, Lung, and Blood Institute, ARDS Clinical Trial Network (NHLBI ARDS Net), byla publikována v roce 2012. Bylo do ní zařazeno 1000 nově diagnostikovaných, ventilovaných pacientů s ALI ($PaO_2/FiO_2 > 200 < 300$) a ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 200$) na 44 pracovištích. Etiologicky byly identifikovány ve více než 80 % sepsa a pneumonie. Pacienti byli rozděleni do dvou ramen:

trofická výživa (20 kcal/h)

plná enterální výživa (cca 80 kcal/h) na 6 dní

Po 6 dnech pacienti dostávali plnou enterální výživu, pokud byli nadále na UPV. Nebyl prokázán signifikantní rozdíl v primárním sledovaném ukazateli (end-pointu): volné dny na ventilátoru 28. den (ventilator-free days, $p = 0,89$). Významně

rozdíly nebyly dále zjištěny ani v 60denní mortalitě ($p = 0,77$), době hospitalizace na JIP, v počtu dní bez orgánového selhávání (organ failure-free days) a ani ve frekvenci infekčních komplikací. Pacienti léčení plnou enterální výživou měli vyšší frekvenci gastrointestinálních komplikací (intolerance typu zvracení, obstipace, vysokého reziduálního objemu žaludku), které se ovšem vyskytly jen v $< 5\%$ dní aplikace výživy. Byla pozorována vyšší hladina glukózy a potřeba inzulínové terapie v prvních 6 dnech u skupiny s plnou výživou. Nebyl zjištěn významný rozdíl ve frekvenci aspirace a ventilátorových pneumonií (ventilator-associated pneumonia – VAP). V některých komentářích byly vzneseny výhrady týkající se sledovaného časového intervalu (pouze 6 dní) a počtu zařazených pacientů (relativně nízký počet pro průkaz významných rozdílů ve sledovaných parametrech – mortalita). Nejvíce polemizovanou skutečností bylo konkomitantní zařazení některých pacientů do další studie (OMEGA trial – viz níže), která byla předčasně ukončena pro nepříznivé výsledky. EDEN trial ve svých publikovaných výsledcích navíc nepřinesl odpovědi na zásadní otázky jako: jaké množství výživy stačí k zajištění nutričních potřeb pacientů s ARDS, kdy by měla být nutrice zahájena, a zdali je možné v časně fázi kritického stavu pacientům výživu nepodávat vůbec.

Vliv kvality nutrice (složení farmakonutrientů)

Z hlediska vlivu složení nutričních preparátů a jejich efektu na ARDS byla publikována celá řada menších prací věnujících se podávání kombinace ω -3-MK (EPA), ω -6-MK (GLA) a antioxidantů [gadek, singer, pontes-aruda] pacientům se sepsí indukovaným ARDS. Tyto práce prokázaly zlepšení oxygenace ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) a mechanických vlastností plic. Z dalších parametrů lze zmínit zkrácení délky hospitalizace na JIP, frekvence výskytu nových orgánových dysfunkcí a dokonce zlepšení mortality [pontes-aruda]. Jejich limitací byl ale malý počet pacientů a vyřazení pacientů, kteří netolerovali plnou dávku enterální nutrice.

Posléze byla publikována metaanalýza výše uvedených tří prací včetně dalších dvou (celkem 5 studií s $n = 554$). Práce se týkaly vlivu enterálního podání rybího oleje + brutnákového oleje a antioxidantů na kriticky nemocné pacienty s plicním poškozením v rámci multiorgánového selhávání (MODS). Tato metaanalýza z roku 2009 poukázala na pravděpodobný benefit podávání EPA v kombinaci s GLA a antioxidanty. Mezi popsané pozitivní výsledky patřily: snížení mortality (RR 0,67, $p = 0,003$), snížená potřeba mechanické ventilace (redukce ventilačních dní o 5, $p = 0,002$) a zkrácení doby hospitalizace na JIP (redukce o 4,5 dne, $p < 0,001$) (section 4.1 (b)).

Definitivní potvrzení pozitivního efektu farmakonutrice u pacientů s ARDS měl přinést tzv. OMEGA trial. Práce probíhala zčásti paralelně s výše uvedenou studií EDEN a zařadila celkem 272 pacientů, kteří byli randomizováni do dvou ramen:

studijní skupina – nutrice + ω -3-MK + dokosahexaenová a eikosapentaenová kyselina, γ -linolenová kyselina a antioxidanty (2× denně)
placebo skupina – nutrice + placebo.

Byli zařazeni i pacienti netolerující plnou dávku enterální nutrice a výživa byla podávána 2× denně bolusově ke zlepšení GIT tolerance. Primárně sledovaný klinický výsledek byl: délka umělé plicní ventilace (ventilator-free days) a vedlejší parametry byly: 60denní mortalita, délka hospitalizace na JIP, výskyt orgánových dysfunkcí (organ failure-free days), frekvence GIT intolerance, nové infekční komplikace, parametry plicní fyziologie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, PEEP, Ppl) a hladiny IL-6, IL-8 a leukotrienu 4. a 5. řady. OMEGA trial byl proti očekávání zastaven předčasně pro zjištěné navýšení délky potřeby mechanické ventilace o 3,2 dny (méně dnů bez ventilátoru), $p = 0,02$, prodloužení doby hospitalizace na JIP o 2,7 dne ($p = 0,04$) a pro trend ke zvýšení mortality (26,6 vs. 16,3 %, $p = 0,054$) ve studijní skupině. Z dalších výsledků nebylo prokázáno ani snížení frekvence nozokomiálních infekcí a mimoplicních orgánových dysfunkcí ani redukce hladin proinflamatorních mediátorů. Autory nabídnutá vysvětlení rozdílných výsledků oproti předchozím studiím byla například:

jiný způsob podávání EN (OMEGA trial – 2× denně bolusově vs. kontinuální podávání u předchozích studií)

rozdíly v charakteristikách zařazených pacientů (v OMEGA trial byli zařazeni i pacienti s redukovanou tolerancí EN)

složení preparátu pro kontrolní skupinu (u předchozích studií kalorická ekvivalentnost byla udržována vyšším zastoupením tuků s predominancí ω -6-MK a ω -9-MK. To mohlo vést k vyššímu riziku geneze proinflamatorních mediátorů v kontrolní skupině s výraznějšími rozdíly v klinických výsledcích mezi skupinami ve srovnání s OMEGA trial, kde bylo užito více cukrů)

v OMEGA trial byly implementovány v obou skupinách strategie tekutinové restrikce a strategie low-tidal volume mechanické ventilace, což u předchozích studií není jednoznačné

rozdíly v základních charakteristikách – celková mortalita byla v OMEGA trial 21,7 %, což je významně méně než v předchozích studiích, proto je průkaz pozitivního přínosu obtížnější

Výsledek práce lze komentovat tak, že OMEGA trial nejen nepotvrdil předchozí pozitivní výsledky menších studií, ale vedl současně k aktuálně převážně negativnímu postoji k užívání farmakonutrice u pacientů s ARDS.

12.4.4.4 DISKUZE

Problematika podávání výživy kriticky nemocným pacientům s ARDS je výrazně komplexní. Výsledný efekt nutriční podpory je ovlivněn mnoha faktory: cestou jejího podávání (enterální vs. parenterální), kvantitou (celkově podané množství), kvalitou (složení), délkou podávání, ale i dalšími faktory. Mezi tyto patří: nutriční stav pacienta před vznikem onemocnění (jeho nutriční rezerva), závažnost primárního onemocnění, závažnost přidružených onemocnění, aktivita reparačních procesů, komplikace nutriční podpory (aspirace, vysoký reziduální objem žaludku, vysoká variabilita glykemické křivky apod.)

Jedním z důležitých aspektů podávání nutriční podpory je zajištění její adekvátní distribuce v organismu a tím maximalizace dostupnosti na orgánové a tkáňové úrovni. Ani tento předpoklad (dostupnost) v kritickém stavu nezaručuje efektivní využití nutričních složek na buněčné úrovni a v rozhodovacím procesu ve vztahu k aktuální fázi onemocnění je nutno také zohlednit i správné načasování.

Enterální forma podávání je významně závislá na toleranci výživy pacientem. Např. v OMEGA trial autoři vyvinuli specifickou formu podávání nutriční podpory (odstranění farmakonutričních složek z komerčních přípravků a následné podávání 2× denně v malých dávkách). Tím bylo dosaženo přibližně 85% úspěšnosti podání nutriční podpory u obou skupin. Tento fakt není přítomen u řady předchozích prací s pozitivním výsledkem a zvyšuje validitu dat získaných v OMEGA trial.

Je pravděpodobné, že u kriticky nemocných pacientů (včetně těch s ARDS) existuje dynamicky se měnící hierarchie živin jako zdrojů energie, tzn. cukry a proteiny mohou vést k lepšímu klinickému výsledku oproti lipidům. Z historického pohledu byl ovšem spíše trend redukovat množství cukrů v nutričních přípravcích u pacientů s respiračním selháním. Bylo to ze dvou hlavních důvodů:

riziko hyperglykemie
vyšší produkce CO₂

U kontrolní skupiny OMEGA trialu ovšem i přes vyšší přívod cukrů nebyl zjištěn sklon k vyšší frekvenci hyperglykemie a hyperkapnie [**Rice OMEGA trial**].

Dalším možným vysvětlením redukování efektivity nutriční intervence u ARDS je i souběžná implementace strategie nízkobjemové ventilace a tekutinové restrikce. Protektivní ventilace může vést k redukcí systémové inflamace a redukcí možnosti průkazu signifikantního efektu jiných intervencí, jako právě například farmakonutriční. Restrikce tekutin zase pozitivně ovlivňuje délku mechanické plicní ventilace.

Jak už bylo výše zmíněno: jedním z problematičtějších aspektů výzkumu efektu nutriční podpory je skutečnost, že je současně zkoumáno velké množství nutričních složek s potenciálně rozdílným biologickým efektem. Nelze tudíž exaktně určit jejich interakce: vzájemnou potenciaci, kompetici, popřípadě i možný nepoměr mezi pozitivním a negativním vlivem některých kombinací. Dokladem může být recentní multicentrická RCT u pacientů s MODS na JIP, která v rozporu s předchozími výsledky neprokázala benefit časného enterálního podávání Gln v kombinaci s antioxidanty. Podávání Gln bylo naopak spojeno s vyšší mortalitou [**Heyland – Gln**].

Jako jeden z důležitých cílů týkajících se podávání nutriční podpory se aktuálně i do budoucna v klinické praxi jeví schopnost jednoduše a rychle identifikovat pacienty s nutričním deficitem anebo ve zvýšeném nutričním riziku, jeho kvantifikace/kvalifikace a následné přijetí adekvátních nutričně-terapeutických opatření. To by mohlo v ideálním případě vést ke zlepšení klinických výsledků u pacientů v kritické péči (včetně pacientů s ARDS).

12.4.4.5 SHRNUTÍ

Nutriční podpora je významnou a komplexní součástí péče o kriticky nemocné pacienty.

Odpověď organismu na krátkodobou nutriční deprivaci (underfeeding) je příznivější než na nadměrný příjem výživy (overfeeding).

Základní nutriční potřeba pacientů v kritické péči je 25–30 kcal.kg⁻¹ na den.

Výživa se skládá z vody a:

makronutričních (proteiny, sacharidy a tuky)

mikronutričních (vitaminy, minerály, stopové prvky)

Jsou dvě základní cesty podání výživy – enterální (EN) a parenterální (PEN)

V současnosti jednoznačně dominuje EN, PEN je indikována zejména v případech kontraindikace pro EN

Farmakonutriční (popř. imunonutriční) je snaha o ovlivnění klinických výsledků pacientů (omezení míry SIRS a zlepšení efektivního fungování imunitního systému) cestou užití specifického složení nutričních preparátů: aminokyseliny (arginin, glutamin), tuky (ω -3-MK, ω -6-MK), nukleotidy, antioxidanty

EMB na téma nutriční podpory a ARDS je zatížena řadou metodologických nedostatků, z nichž pravděpodobně nejvýznamnější jsou:

malé skupiny pacientů

rozdíly ve složení testovaných preparátů

různé sledované klinické výsledky (end-points)

různé užití kontrolní preparáty

různé načasování ve vztahu k průběhu základního onemocnění

různá délka podávání

Bylo publikováno několik prací týkajících se dvou základních okruhů nutriční podpory:

množství a doba podávání (early trophic feeding)

ve studii EDEN bylo zjištěno, že tzv. trickle (trophic) feeding je v první fázi kritického onemocnění ekvivalentní plné enterální nutriční podpoře, nebyl prokázán významný negativní vliv na výsledné parametry (doba UPV, mortalita apod.)

složení preparátů (farmakonutriční) užitím ω -3-MK (EAP) v kombinaci s ω -6-MK (GLA) a antioxidanty

menší práce přinesly pozitivní výsledky týkající se jak vlivu na fyziologické funkce plic (PaO₂/FiO₂), tak i na parametry outcome (doba UPV, mortalita)

na druhou stranu recentní multicentrická RCT – OMEGA trial byla předčasně ukončena pro průkaz trendu ke zhoršení některých parametrů outcome pacientů (prodloužená doba mechanické ventilace, zvýšená mortalita)

ω -3-MK nejsou doporučeny s terapeutickým záměrem pro rutinní použití u pacientů s ARDS

Problematika aplikace nutričních preparátů pacientům s ARDS s léčebným záměrem je v současnosti nadále nedořešena. Je zdrojem často protichůdných názorů a jednoznačná doporučení prozatím nejsou stanovena.

Literatura

- Heyland DK, Schroter-Nope D, Drover JW et al. Nutrition support in the critical care setting: current practice in Canadian ICUs –opportunities for improvement? *J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27: 74–83
- Kreyman KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: intensive care. *Clin Nutr* 2006; 25: 210–23
<http://update.anaesthesiologists.org/wp-content/uploads/2012/12/Nutrition-in-the-Critically-Ill-2012.pdf>
- Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011 Mar;212(3):385–99
- Novak F, Heyland DK, Avenell A, Drover JW, Su X. Glutamine supplementation in serious illness: a systematic review of the evidence. *Crit Care Med*. 2002 Sep;30(9):2022–9
- Cook DJ, Heyland DK. Pharnaconutrition in Acute Lung Injury. *JAMA*, 2011 Oct 12;306(14):1599–600
- Dickerson RN, Boschert KJ, Kudsk KA, Brown RO. Hypocaloric enteral tube feeding in critically ill obese patients. *Nutrition*. 2002;18(3):241–246
- Arabi YM, Haddad SH, Tamim HM, et al. Near-target caloric intake in critically ill medical-surgical patients is associated with adverse outcomes. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2010;34(3):280–288
- Hadfield RJ, Sinclair DG, Houldsworth PE, Evans TW. Effects of enteral and parenteral nutrition on gut mucosal permeability in the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(5, pt 1):1545–1548.
- McClure RJ, Newell SJ. Randomised controlled study of clinical outcome following trophic feeding. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(1): F29–F33.
- Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2011 Aug 11;365(6):506–17.
<http://www.medicine.virginia.edu/clinical/departments/medicine/divisions/digestive-health/nutrition-support-team/nutrition-articles/May2006.pdf>
- Barbul A. Arginine and immune function. *Nutrition*, 1990;6(1):53–58.
- Souba WW, Smith RJ, Wilmore DW. Glutamine metabolism by the intestinal tract. *JPEN*, 1985; 9:608–617
- Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, Cook D, Jones G, Albert M, Elke G, Berger MM, Day AG; Canadian Critical Care Trials Group. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients. *N Engl J Med* 2013; 368:1489–1497
- Peck MD, Ogle CK, Alexander JW. Composition of fat in enteral diets can influence outcome in experimental peritonitis. *Ann Surg*, 1991;214(1):74–82.
- Kumar KV, Rao SM, Gayani R, Mohan IK, Naidu MU. Oxidant stress and essential fatty acids in patients with risk and established ARDS. *Clin Chim Acta*. 2000;298(1–2):111–120.
- Barham JB, Edens MB, Fonteh AN, Johnson MM, Easter L, Chilton FH. Addition of eicosapentaenoic acid to gamma-linolenic acid-supplemented diets prevents serum arachidonic acid accumulation in humans. *J Nutr*. 2000;130(8):1925–1931.
- Kulkarni AD, Fanslow WC, Drath DB, et al. Influence of dietary nucleotide restriction on bacterial sepsis and phagocytic cell function in mice. *Arch Surg*. 1986;121(2):169–172.
- Crimi E, Liguori A, Condorelli M, et al. The beneficial effects of antioxidant supplementation in enteral feeding in critically ill patients: a prospective, randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*, 2004;99:857–863
- Saffle JR, Wiebke G, Jennings K, et al. Randomized trial of immune-enhancing enteral nutrition in burn patients. *J Trauma*, 1997;42(5):793–800.
- Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, deBoisblanc BP, Steingrub J, Rock P; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators. Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA*. 2011 Oct 12;306(14):1574–81.
- National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, Steingrub J, Hite RD, Moss M, Morris A, Dong N, Rock P. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):795–803
- section 4.1 (b) Composition of Enteral Nutrition: Fish oils. Critical Care Nutrition Web site. http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpg/4.1bfish%20oils_FINAL.pdf. Accessed July 27, 2013
- Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al; Enteral Nutrition in ARDS Study Group. Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gammalinolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1999; 27(8):1409–1420.
- Singer P, Theilla M, Fisher H, Gibstein L, Grozovski E, Cohen J. Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2006;34(4):1033–1038.
- Pontes-Arruda A, Araga AM, Albuquerque JD. Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2325–2333
- Griffiths RD. Nutrition for critically ill patients: How much is enough? *JAMA*. 2012 Feb 22;307(8):845–6
- Canadian Clinical Practice Guidelines 2013 (http://www.criticalcarenutrition.com/docs/cpgs2012/Summary%20CPGs%202013%20vs%202009_24April2013.pdf).
- McClave S. A., et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN* 2009; 33: 277–316.

Obrazová dokumentace

Obr. 1 Arginin

Obr. 2 Glutamin

Obr. 3 EPA

Obr. 4 GLA

12.4.5 β -mimetika (β -agonisté) a ARDS

Obecný úvod

Patofyziologickým podkladem plicního edému u ARDS je poškození všech 3 základních vrstev alveolokapilární membrány. Dochází k narušení funkce cévního endotelu, intersticiálního prostoru (buněčné i nebuněčné složky tzv. extracelulární matrix) a alveolárního epitelu. Stav je charakterizován zvýšenou propustností (permeabilitou).

Na úrovni alveolárního epitelu (pneumocyty I. a II. řádu) jde navíc o narušení přirozených mechanismů zajišťujících odstraňování (clearance) edémové tekutiny z alveolů, alveolárních vaků, ductů a na ně navazujících terminálních bronchiolů. Patofyziologicky jde o poruchu aktivního transportu silných iontů přes bazální membránu pneumocytů. Tento transport

za normálního fyziologického stavu vytváří koncentrační gradient, který vede k přesunu tekutiny z alveolárních prostorů do intersticia a jejímu následnému odstranění cestou lymfatické drenáže do krevního oběhu. Snížením tohoto alveolárního iontového gradientu dochází k další potenciaci alveolárního edému u ARDS.

Důvody pro použití β -agonistů u ARDS (racionale)

Beta-agonisté (β -mimetika) jsou v současnosti standardní součástí terapie pacientů s bronchiální hyperreaktivitou s pohotovostí k intermitentní bronchiální obstrukci (bronchospasmu). Jedná se především o pacienty s asthma bronchiale a v omezenější míře i o pacienty trpící chronickou obstrukční plicní nemocí (CHOPN, angl. COPD). Seznam dostupných β -agonistů a jejich forem je uveden v **tab. 1**.

Tabulka 1 Seznam dostupných β -agonistů a jejich forem

Krátkodobě působící short-acting beta-agonists (SABA)	Forma podání	Dlouhodobě působící long-acting beta-agonists (LABA)	Forma podání
albuterol/ salbutamol	MDI, DPI, tbl, roztok k nebulizaci, i.v.	formoterol	DPI
terbutalin	MDI, DPI, tbl, roztok k nebulizaci, i.v.	salmeterol	MDI, DPI
fenoterol	MDI, DPI, tbl, roztok k nebulizaci		
isoproterenol	MDI, roztok k nebulizaci		
levalbuterol	roztok k nebulizaci		
metaproterenol	MDI, tbl, roztok k nebulizaci		
tornalate	MDI, roztok k nebulizaci		
pirbuterol	MDI, autohaler		
isoetherine	MDI, roztok k nebulizaci		

MDI – metered dose inhaler (aerosol/spray), DPI – dry powder inhaler

Efekt β -agonistů (β -mimetik) je zprostředkován příslušnými receptory ($-\beta$ -receptory). Existují 3 typy β -receptorů (β_1 , β_2 , β_3).

β -receptory jsou transmembránové bílkoviny, které jsou na cytoplasmatické straně sdružené s enzymem adenylátcyklázou. Po jejich aktivaci β -mimetikem dochází ke zvýšené lokální tvorbě cAMP s následnou aktivací dalších enzymatických systémů (např. proteinkinázy A) a propagací signálu dále intracelulárně (**obr. 1**).

Obr. 1 Signalizace cestou β receptoru

β_1 receptor jsou lokalizovány přednostně v myokardu komor a síní. Jejich dominujícím účinkem je pozitivně inotropní (zvýšení kontraktility myokardu), dromotropní (zvýšení rychlosti převodu elektrického signálu), chronotropní (zvýšení srdeční frekvence) a bathmotropní (zvýšení elektrické dráždivosti myokardu) efekt. Z dalších funkcí lze zmínit stimulaci vyplavení reninu z juxtaglomerulárního aparátu ledvin a také sekreci ghrelinu (synonymum – obestatin, hormon hladu) v žaludeční sliznici.

β_2 receptor se také nacházejí v myokardu (komory i síně – pozitivně chronotropní, inotropní a dromotropní efekt), dále pak v presynaptických zakončeních sympatických autonomních nervů (stimulace uvolnění neurotransmiterů), v hladké svalovině cév (vazodilatace), v GIT (snížení motility a zvýšení kontrakce sfinkterů), v tukové tkáni (lipolýza), v játrech (glykogenolýza, glukoneogeneze), na buňkách imunitního systému, v pankreatu (stimulace sekrece inzulinu), ve tkáních (inhibice uvolnění

mediátorů ze žírných buněk), v oku (zvýšení nitroočního tlaku) a další. Ve stěně bronchů (bronchodilatační efekt) se jejich počet zvyšuje postupně distálním směrem s větvením bronchiálního stromu. Jejich největší výskyt je v nejdálších úsecích bronchiálního stromu. V alveolech jsou umístěny na epitelálních buňkách (pneumocyty I. a II. typu).

Z hlediska terapeutické intervence u ARDS jsou β_2 receptory nejvýznamnější.

Efekt zprostředkovaný stimulací β receptorů u pacientů s ARDS je multifaktoriální. V první řadě se jedná o výše zmíněný bronchodilatační efekt, dále antiinflamatorní efekt, zlepšení clearance bronchioloalveolární tekutiny a ovlivnění reparačních procesů epitelálních a endotelálních buněk.

β_3 receptory byly nalezeny v hnědé tukové tkáni (lipolýza, regulace termogeneze) a na endotelálních buňkách.

Mechanismus účinku β -agonistů v plicích

Byly popsány 3 základní mechanismy, které jsou pravděpodobně zodpovědné za potenciálně pozitivní efekt medikace β -agonisty na plicní parenchym.

1. Alveolární tekutinová clearance

Hlavním efektem β -agonistů je zlepšení alveolární clearance tekutin ovlivněním aktivního transportu silných iontů (Na^+ , Cl^-) přes bazální membránu alveolárního epitelu pomocí Na^+/K^+ ATPázy. Tím vzniká koncentrační gradient, který je motorem následného přesunu tekutin z alveolů. β -agonisté zvyšují zmíněný přesun iontů stimulací β -receptorů. Na transportu se podílejí oba typy pneumocytů (I. typu a hlavně II. typu) [Bassford].

2. Protizánětlivý efekt

Vliv vegetativního imunitního systému na zánětlivý stav je v současné době často zkoumanou problematikou. β_2 receptory byly nalezeny v plicním parenchymu na většině buněčných elementů, které se účastní zánětlivého stavu (makrofágy, neutrofilní granulocyty, T lymfocyty, pneumocyty apod.). Vliv β -mimetik na imunitní systém je komplexní: pokud není přítomen zánět v plicním parenchymu, vede β stimulace makrofágů k produkci prozánětlivých cytokinů (IL-1 β , IL-6) [Tan KS]. Na druhé straně, užití β_2 agonistů v patologickém stavu redukuje neutrofilní zánět. Pravděpodobnými mechanismy mohou být:

snížení adheze neutrofilních granulocytů k endotelu a bronchiálnímu epitelu [bloemen]

snížení produkce reaktivních kyslíkových radikálů [maris]

po stimulaci β_2 receptorů a následné intracelulární signalizaci dochází k zvýšení hladiny I- κ B. Tento protein je přirozeným inhibítorem NF- κ B, který funguje, po své cytoplazmatické aktivaci a intranukleární translokaci jako jeden z hlavních transkripčních faktorů pro tvorbu mnoha proinflamatorních cytokinů. Navýšení cytoplazmatické koncentrace I- κ B tedy vede k antiinflamatornímu efektu [Farmer]

3. Reparace endotelálních a epitelálních buněk

Na experimentální úrovni, u *in vitro* modelu poškození plic trombinem, vedlo podání β -mimetik a cAMP donorů k významnému snížení cévní permeability vlivem na aktinová filamenta, což vede k zachování tvaru a funkce endotelálních buněk [minear]. Rovněž ischemicko-reperfúzní poškození plicního endotelu bylo redukováno podáním β -mimetik [takashima]. Na experimentální úrovni bylo také prokázáno, že podání β -mimetik vede k uzavření mechanicky indukovaných otvorů v jedné vrstvě (monolayer) epitelálních buněk (zvýšením hladiny cAMP a proteinkinázy A). Inkubace bronchoalveolární laváže pacientů s ARDS léčených *i.v.* salbutamolem dále zvyšovala *in vitro* reparační schopnosti alveolárního epitelu [bassford, perkins 2008].

β -agonisté u ARDS dle evidence based medicine (EBM)

Klinické studie zkoumající efekt β -mimetik se objevují od 80. let minulého století a týkaly se především *i.v.* formy podání. Práce byly zaměřeny na zkoumání efektu medikace na některé fyziologické funkce pacientů s ARDS.

U malého počtu lidských subjektů ($n = 10$) s ARDS byl vyšetřován vliv β -mimetik na vaskulární permeabilitu (*i.v.* terbutalin). Permeabilita byla měřena pomocí plicní akumulace radioaktivně značeného transferinu, ale její zlepšení nebylo prokázáno [Basran]. V další práci byla zkoumána inspirační rezistence bronchiálního stromu a poddajnost respiračního systému (C_{RS}) při různých úrovních PEEP před a po *i.v.* podání salbutamolu. Bylo zjištěno, že dochází k redukci maximální a minimální inspirační rezistence bez ovlivnění C_{RS} [Pesenti].

Z humánních studií, které se zabývaly podáním β -agonistů v inhační formě, lze zmínit například práci z roku 1994 [Wright], kde bylo užito mikronebulizace metaproterenolem (vs. placebo). Medikace redukovala špičkové (PIP) i plateau (P_{plateau}) tlaky v dýchacích cestách (DC) a zároveň došlo ke zlepšení dynamické formy C_{RS} . Zlepšení celkové C_{RS} a oxygenace nebylo statisticky významné a efekt trval jen 2 hodiny od podání medikace.

Recentnější studie z roku 2006 retrospektivně sledovala rozdíly v efektu vysoké dávky nebulizovaného salbutamolu ($\geq 2,2$ mg/den) ve srovnání s nízkými dávkami ($< 2,2$ mg/den). Byl zjištěn rozdíl mezi počtem dní bez ALI (days free of ALI) a dnů

naživu (days alive) ve prospěch vysokodávkovaného β -mimetika ($p = 0,02$) a navíc nebyl prokázán rozdíl ve frekvenci mimoplicních orgánových dysfunkcí a hospitalizační mortalitě (48 vs. 50 %) [**manocha**].

Důležitou recentní prací je tzv. BALTI (β -agonist Lung Injury Trial), někdy označovaná jako BALTI-1. Tato prospektivní monocentrická RCT sledovala efekt i.v. podávání β -mimetik (salbutamol – 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ na 7 dnů) vs. placebo na hladinu plicní vody (EVLW). Byl zjištěn:

signifikantní pokles EVLW sedmý den podávání medikace ($p = 0,038$)

pokles kapilární permeability

pokles tlaků v dýchacích cestách

trend ke zlepšení LIS skóre

Z nežádoucích účinků byla výraznější frekvence epizod paroxysmální supraventrikulární tachyarytmie ve skupině se salbutamolem (5 vs. 2, $p = 0,2$) a zároveň byla v této skupině zjištěna vyšší tepová frekvence (průměrně o 11 tepů/min) první den po zahájení terapie. Nebyl pozorován významnější výkyv hladin některých iontů ve smyslu hypokalemie a hypomagnezemie, a ani vyšší výskyt laktátové acidózy [**BALTI**].

Ke stěžejním studiím dále patří i multicentrická RCT označovaná zkratkou ALTA (The AlbuteroL for the Treatment of ALI), vedená pracovní skupinou ARDS network. Srovnávalo se podání nebulizovaného salbutamolu (5 mg každé 4 hodiny) vs. placebo po dobu 10 dní. Studie byla zahájena v roce 2007 se záměrem zařadit 1000 pacientů s ALI, ale byla předčasně ukončena po 282 pacientech pro nemožnost prokázání významného vlivu na klinické výsledky pacientů (dny bez ventilátoru $p = 0,087$, nemocniční mortalita $p = 0,3$). Dále nebyl zjištěn rozdíl v některých parametrech mechaniky ventilace (Ppl, minutová ventilace, oxygenační index) a ani ve frekvenci výskytu nových epizod fibrilace síní nebo jiných arytmí. Hladiny IL-6 a IL-8 třetí den studie byly také stejné [**Matthay 2011**].

Práce, která měla vše definitivně vyřešit (BALTI-2), byla zahájena v roce 2006. Jejím účelem bylo rozšíření výsledků původní BALTI-1 a rozhodnutí, zda podání i.v. salbutamolu (15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) v časně fázi ARDS povede ke zlepšení klinických výsledků pacientů. Po druhé interim analýze byla práce v roce 2010 také předčasně ukončena z důvodu zjištění významně vyšší frekvence nežádoucích účinků v léčené skupině (zvýšení 28denní mortality, salbutamol 32 vs. placebo 23,3 %, $p = 0,02$). Navíc bylo ve skupině léčené salbutamolem výrazně vyšší riziko rozvoje nových arytmí a laktátové acidózy (vedoucí až k rozhodnutí o ukončení léčby) [**BALTI-2**].

Diskuze

Důvodů, které vedly k výslednému selhání β -mimetik v terapii pacientů s ARDS, může být hned několik:

- β_2 receptory se kromě plic vyskytují i v mnoha dalších lokalizacích. Jsou přítomny i v srdeční svalovině síní a komor, kde jich je až 1/3 všech β receptorů (zbylé 2/3 jsou β_1 typu). Stimulace β_2 receptorů může u hypoxemických pacientů s ARDS vést k nežádoucímu navýšení potřeby kyslíku myokardem, a tím k negativnímu vlivu na funkci myokardu [**Basford**].
- U starších pacientů s CHOPN byl prokázán vztah mezi β_2 stimulací a výskytem akutního koronárního syndromu, který je závislý na velikosti dávky [**Au DH**]. Navíc při terapii β -agonisty existuje také riziko vzniku okultní srdeční ischemie u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční.
- Vazodilatační efekt při i.v. podání salbutamolu předchází bronchodilataci. To může vést ke zhoršení ventilačně-perfuzního poměru při nasazení terapie a při užívání vyšších dávek β -agonistů.
- Z biochemického hlediska může podávání salbutamolu vést k rozvoji:
hypokalemie a hypomagnezemie, (pozn.: v BALTI nebyl pozorován zásadní výskyt poruch iontogramu)
laktátové acidózy (u venózní i nebulizované formy), která vzniká zvýšenou glykogenolýzou ve svalech a elevací produkce laktátu na periférii. Produkce laktátu ve splachnické oblasti je také stimulována navýšením hepatální glykogenolýzy a glukoneogeneze (pozn.: v BALTI zásadnější výskyt acidózy pozorován nebyl)

Existují potenciální rozdíly v efektivitě různých forem podání β -agonistů. Mikronebulizační forma je obvykle lépe tolerována a má menší množství nežádoucích účinků, např. tachykardií. V případě ARDS, kde je velká část terminálního větvení bronchiálního stromu pro plyn neprůchodná (atelektázy, edém, zánětlivá infiltrace, kolaps apod.), je důvodné podezření, že se při inhalačním podání dostane na místo požadovaného efektu jen malý podíl z aplikované dávky medikace.

Dávka salbutamolu 15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ i.v. byla použita u obou BALTI studií. Tato hodnota je na horní hranici doporučeného dávkovacího rozmezí a ve prospěch jejího užití bylo rozhodnuto na podkladě zjištění, že tato dávka ještě u kriticky nemocného pacienta nezpůsobuje významné poruchy rytmu (supraventrikulární a komorové tachykardie, ektopické rytmy). Tato dávka navíc v experimentu navyšovala bazální alveolární clearance tekutin o 100 % [**bassford**]. Otázkou zůstává, zda by i.v. užití nižších dávek nevedlo u pacientů s ARDS k obdobnému efektu za podmínek sníženého rizika rozvoje výše uvedených nežádoucích účinků.

Shrnutí

β -agonisté jsou látky působící přes β receptory na cílových buňkách

existují 3 druhy β receptorů (β_1 , β_2 , β_3)

ovlivnění β_2 receptorů je při výzkumu efektu medikace β -agonisty stěžejní

experimentální práce prokázaly, že u ARDS mohou β_2 -agonisté pozitivně ovlivnit plicní tkáň několika mechanismy:

zvýšením resorpce edematózní tekutiny z plicních alveolů

protizáněťovým efektem (navýšení intracelulární hladiny I- κ B)
pozitivním ovlivněním reparace plicního cévního endotelu i alveolárního epitelu
v menších klinických studiích byl popsán pozitivní vliv β -mimetik na některé parametry plicní mechaniky a oxygenace
BALTI naznačila možnost redukce EVLW podáváním i.v. β mimetik (salbutamol)
naopak závěr velké klinické studie ALTA nedoporučil podávání nebulizovaného albuterolu k rutinnímu použití u mechanicky
ventilovaných pacientů s ALI
BALTI-2 byla předčasně ukončena pro významně vyšší mortalitu v terapeutické skupině
 β -mimetika aktuálně nejsou doporučena k rutinnímu užití v terapii pacientů s ARDS

Literatura

- Bassford CR, Thickett DR, Perkins GD. The rise and fall of β -agonists in the treatment of ARDS. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):208
- Tan KS, Nackley AG, Satterfield K, Maixner W, Diatchenko L, Flood PM: Beta2 adrenergic receptor activation stimulates pro-inflammatory cytosine production in macrophages via PKA- and NF-kappaB-independent mechanisms. *Cell Signal* 2007, 19:251–260
- Bloemen PG, van den Tweel MC, Henricks PA, et al. Increased cAMP levels in stimulated neutrophils inhibit their adhesion to human bronchial epithelial cells. *Am J Physiol* 1997, 272:L580–L587
- Maris NA, de Vos AF, Dessing MC, et al.: Antiinflammatory effects of salmeterol after inhalation of lipopolysaccharide by healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:878–884.
- Farmer P, Pugin J. Beta-adrenergic agonists exert their “anti-inflammatory” effects in monocytic cells through the I κ B/NF-kappaB pathway. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2000, 279:L675–L682
- Minnear FL, DeMichele MA, Moon DG, Rieder CL, Fenton JW: Isoproterenol reduces thrombin-induced pulmonary endothelial permeability in vitro. *Am J Physiol* 1989, 257:H1613–H1623.
- Takahima S, Schlidt SA, Koukoulis G, Sevala M, Egan TM: Isoproterenol reduces ischemia-reperfusion lung injury despite beta-blockade. *J Surg Res* 2005, 126:114–120.
- Perkins GD, Gao F, Thickett DR: In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax* 2008, 63:215–220
- Basran GS, Hardy JG, Woo SP, et al. Beta-2-adrenoreceptor agonists as inhibitors of lung vascular permeability to radiolabeled transferrin in the adult respiratory distress syndrome in man. *Eur J Nucl Med* 1986;12:381–384
- Pesenti A, Pelosi P, Rossi N, Aprigliano M, Brazzi L, Fumagalli R: Respiratory mechanics and bronchodilator responsiveness in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993, 21:78–83.
- Wright PE, Carmichael LC, Bernard GR: Effect of bronchodilators on lung mechanics in the acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Chest* 1994, 106:1517–1523.
- Manocha S, Gordon AC, Salehifar E, Groshaus H, Walley KR, Russell JA: Inhaled beta-2 agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury. *Crit Care* 2006, 10:R12
- Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F: The beta-agonist lung Injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173:281–287.
- Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al.: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized beta-2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2011, 184:561–568.
- Perkins GD, Gates S, Lamb SE, McCabe C, Young D, Gao F: Beta Agonist Lung Injury Trial-2 (BALTI-2) trial protocol: a randomised, double-blind, placebo controlled of intravenous infusion of salbutamol in the acute respiratory distress syndrome. *Trials* 2011, 12:113.
- Au DH, Curtis JR, Every NR, McDonnell MB, Fihn SD: Association between inhaled beta-agonists and the risk of unstable angina and myocardial infarction. *Chest* 2002, 121:846–851

Pozn: V textu byl záměrně ponechán termín mortalita používaný běžně v anglicky psané literatuře. V česky psané odborné literatuře tomuto termínu odpovídá přesněji termín letalita. V české terminologii: letalita (smrtnost) = % případů úmrtí/počet nemocných s konkrétní diagnózou, kdežto mortalita (úmrtnost) = % případů úmrtí/počet obyvatel v určitém časovém období (obvykle na 1000 za rok)

12.4.6 Myorelaxace u ARDS

12.4.6.1 ÚVOD DO PROBLEMATIKY

Myorelaxancia jsou léky vedoucí svým účinkem k redukci svalového napětí. Dle lokalizace působení, cílového typu svalové buňky a mechanismu účinku se rozdělují na následující podskupiny:

centrální (tlumení postsynaptických reflexů na úrovni míchy nebo mozku s cílem inhibice míšních reflexních oblouků, které vedou ke spasticitě kosterního svalstva)

periferní

depolarizující (nekompetitivní), které působením na postsynaptické receptory vyvolávají po přechodnou dobu úplnou depolarizaci svalové membrány, a tím redukují její reaktivitu na acetylcholin (ACH)

nepolarizující (kompetitivní) obsazující kompetitivně postsynaptický ACH receptor

spasmolytika (relaxace hladkého svalstva dutých viscerálních orgánů)

Z hlediska ARDS mají význam nitrožilní periferní nepolarizující myorelaxancia (v anglosaské literatuře označovaná obecným označením neuromuscular blocking agents – NMBA) (**tab. 1**), která jsou v současné době užívána v několika klinických situacích:

v krátkodobé indikaci k umožnění orotracheální/nazotracheální intubace a umělé plicní ventilace při úvodu do celkové anestezie
k dlouhodobému podávání pak při některých elektivních i akutních chirurgických operačních výkonech (abdominální, hrudní, nitrooční výkony)

ve specifických indikacích (ke snížení elevovaného nitrolebního nebo nitrobršního tlaku, k uvolnění svalového napětí při stavech provázených výrazným svalovým ztuhnutím nebo křečemi apod.)

potenciálně v dalších indikacích jako: ARDS, pronační poloha, nekonvenční ventilační režimy (HFOV)

Základním principem mechanismu jejich účinku je postsynaptická blokáda přenosu nervosvalového elektrického impulsu v příčně pruhovaném kosterním svalu. Nepůsobí na hladkou svalovinu.

Tabulka 1 Seznam myorelaxancií (NMBA)

Preparát	Čas nástupu (s)	Doba účinku (min)	Ostatní informace, rizika
mivacurium	90	12–18	možnost vzniku hypotenze vyplavením histaminu
atracurium	90	30 nebo méně	možnost vzniku hypotenze vyplavením histaminu
doxacurium		dlouhá	možnost vzniku hypotenze vyplavením histaminu
cisatracurium	90	60–80	
vecuronium	60	30–40	
rocuronium	75	45–70	
pancuronium	90	180 a více	mírná tachykardie
tubocurarine	300 a více	60–120	možnost vzniku hypotenze vyplavením histaminu a blokáda neuroganglií
gallamine	300 a více	60–120	tachykardie
pipecuronium	90	180 a více	mírná tachykardie

Fyziologie svalového stahu

Za normálních okolností dojde vlivem elektrického impulsu k uvolnění neurotransmiteru – acetylcholinu (ACH), z presynaptické membrány axonu motoneuronu do synaptické štěrbině. ACH difunduje přes štěrbinu ke svému receptoru (nikotinový receptor, N_M – receptor neuromuskulární ploténky) lokalizovanému v postsynaptické membráně svalové buňky. Jeho ovlivněním pak dojde ke změně propustnosti membrány pro Na^+ a K^+ , a tím následně ke změně elektrického potenciálu (**obr. 1**). Výsledkem je postupná depolarizace a poté vznik elektrického signálu v podobě akčního potenciálu. Tento signál je následně přenesen na aktinomyosinový komplex a dochází ke kontrakci svalového vlákna. Farmakologická blokáda ACH receptoru zabrání v navázání jeho ligandu (ACH), a tím vede ke snížení napětí nebo vyvolání úplné relaxace svalového vlákna.

Obr. 1 Acetylcholinový receptor

Monitorace svalové relaxace

Míru (hloubku) myorelaxace je možné měřit pomocí několika metod. Je důležitá zejména v klinických situacích, kdy je třeba navození a udržování hluboké relaxace (operační výkon) nebo zrušení (změlnění) relaxace v rámci pooperačního zotavování. Dalším důvodem pro monitoraci je interindividuální citlivost pacientů z hlediska účinnosti a predikce efektu relaxancií. Využívá se principu zevní stimulace svalu spolu se sledováním jeho odezvy. Často využívanou metodou je „Train-of-Four“ (4 impulsy během 2 sekund). Sleduje se tzv. TOF ratio, což je poměr mezi svalovou odpovědí na 4. a 1. stimulační impuls. Za adekvátní dekurarizaci je považována hodnota nejméně 0,9, při nižších hodnotách je pacient ještě stále relaxován.

Dekurarizace

Zejména v perioperační péči je možnost zrušení efektu kurarizace velkou výhodou. Nejčastěji užívaným preparátem je neostigmin. Je to blokátor cholinesterázy, jehož účinkem dochází ke zvýšení koncentrace ACH v synaptické štěrbině a ke kompetitivnímu vytěsnění NMBA z vazby na ACH receptor. Preparát má řadu nežádoucích účinků (např. bradykardie),

a proto se užívá často v kombinaci s vagolytikem (atropin). Modernějším preparátem je sugammadex patřící do skupiny SRBA (selective relaxans binding agent), který selektivně váže NMBA do lipofilní dutiny své molekuly.

12.4.6.2 DŮVODY PRO POUŽITÍ NMBA U ARDS

ARDS je charakterizován zánětlivými změnami plicního parenchymu, což je spojeno s progresivní poruchou oxygenační funkce plic (snížení indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). S tím jsou obvykle významně redukovány i mechanické vlastnosti plic; zejména plicní poddajnost (statická i dynamická) a také EELV (end-expiratory lung volume), který je možné hodnotit především u mechanicky ventilovaných pacientů a odráží parametr funkční reziduální kapacity (FRC) u spontánně ventilujících pacientů.

Zajištění minimálně traumatizujících parametrů umělé plicní ventilace (UPV) patří v klinické praxi k hlavním cílům péče o pacienty s ARDS. Je to ale v mnoha případech obtížné a někdy nemožné. Jakákoliv další asynchronie (dyssynchronie, interference) pacienta a ventilačního přístroje pak může tuto situaci dále zhoršit. Dochází pak k nemožnosti zajištění adekvátní výměny krevních plynů cestou protektivní plicní ventilace (tranzitorní, popřípadě konstantní, epizody hypoxemie) a k riziku rozvoje VILI. Ve svém důsledku to pak může vést ke zhoršení klinických výsledků (outcome) pacienta. Redukce pacient-ventilátorové asynchronie je tedy žádoucí a lze jí dosáhnout právě aplikací NMBA.

Aplikace léků ze skupiny neuromuskulárních blokátorů (neuro-muscular blocking agents – NMBA) patří u pacientů s ARDS k velice častým léčebným modalitám (u 22–55 % pacientů) (**hraiech**). Observační data z ALVEOLI studie mimo jiné udávají, že NMBA byly v rámci této studie užity u 45 % pacientů u skupiny s low-PEEP a ve 33 % u skupiny s high-PEEP [**hraiech, ALVEOLI**]

Výhody NMBA

U mechanicky ventilovaných pacientů s ARDS může vést podání NMBA k pozitivnímu efektu těmito mechanismy:

Zlepšení adaptace pacienta na UPV

Zajištění hluboké analgosedace u kriticky nemocných pacientů nemusí být dostatečné k vyloučení interference s UPV. Po podání NMBA dochází ke zlepšení, popř. eliminaci interference pacienta s nastavenými parametry mechanické ventilace a ke zlepšení tolerance permissivní hyperkapnie [**slutsky**]

Zlepšení oxygenace a mechaniky ventilace

Pozorované pozitivní změny oxygenace (zvýšení indexu $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) jsou zajištěny zejména již popsaným vyloučením interakce pacienta s ventilačním přístrojem. Snížení aktivního expiračního i inspiračního úsilí pacienta vede ke snížení derecruitmentu a snížení rizika nežádoucího regionálního navýšení transpulmonálního tlaku (TPP). Dalším možným mechanismem pozorovaného celkového zlepšení oxygenace je redukce metabolické a oxygenační potřeby lokálně v relaxovaných svalech. Zlepšení hrudní a plicní poddajnosti pravděpodobně vede ke zlepšení EELV (FRC), a tím ke zmírnění ventilačně perfuzního (V/Q) nepoměru a redukcí počtu intrapulmonálních zkratů.

Redukce zánětové odpovědi

Lepší kontrola inspirační a expirační fáze dechového cyklu pacienta vede ke snížení traumatizace plicní tkáně u pacientů léčených NMBA. To je spojeno s nižším rizikem rozvoje VILI. Maximálně protektivní mechanická ventilace vede k redukcí lokálního plicního zánětu (↓ atelektrema, ↓ barotrauma, ↓ volumotrauma, ↓ biotrauma) a také ke snížení rizika navazující systémové propagace zánětu a následně i vzniku nebo progresi MODS potenciací systémového zánětu. Možný přímý protizánětový efekt NMBA není prozatím objasněn.

Další indikace

NMBA mohou být užity s výhodou u pacientů k usnadnění pronační polohy, k umožnění použití ventilace s vysokým PEEP nebo u nekonvenčních modů mechanické ventilace (HFOV, likvidní ventilace).

Možné nevýhody NMBA

Slabost spojená s pobytem na JIP (ICU-acquired weakness)

U pacientů s ARDS se výskyt svalové slabosti (označované někdy jako CINM – critical illness neuromyopathy, nebo CIP – critical illness polyneuropathy a CIM – critical illness myopathy) při pobytu na JIP pohybuje v intervalu 34–60 % [**Latronico M 2011**]. Je zodpovědná za prodloužení pobytu na JIP, ztížené odvykání od mechanické ventilace. Prodloužení délky UPV se spojuje s vyšším rizikem komplikací (infekce) a negativním vlivem na dlouhodobé klinické výsledky (protrahovaná, popřípadě trvalá slabost dýchacího svalstva, trvalá imobilita). Za rizikové faktory pro CINM jsou považovány: ženské pohlaví, přítomnost UPV, MODS a užití kortikosteroidní terapie (KST) [**De Jonghe B, 2002**]. Z dalších rizik lze zmínit délku vazopresorické

podpory, hyperglykémii, hypoalbuminemií a přítomnost neurologického postižení. Negativní efekt KST na svaly je dáván do souvislosti především s jejich proteokatabolickým efektem, a to obzvláště v situaci svalové imobilizace. Byl také popsán aditivní efekt KST (methylprednisolon, hydrokortison) a NMBA (vecuronium) na ACH receptor [Kindler CH 2000]. Někteří autoři tedy uzavírají, že souběžné podávání NMBA a KST vede ke zvýšenému riziku rozvoje svalové slabosti, zatímco samostatné podávání NMBA s tímto rizikem spojeno není [Griffiths RD]. Naopak jiní autoři považují podávání NMBA za rizikový faktor pro rozvoj svalové slabosti [Hermans G 2007], a to zejména u dlouhodobého podávání (> 48 hodin) [Hansen-Flachsen J, 1993]. S vyšším rizikem se zdá být podání relaxancií, která ve své struktuře obsahují steroidní složku (aminosteroidy vecuronium, pancuronium a rocuronium), ovšem případy CINM byly popsány i u benzyli-zochinolinového relaxancia cisatracurium [Papazzian].

Plicní atelektáza

U jedinců se zdravými plicemi byl v souvislosti s podáváním NMBA a anestetik prokázán rozvoj plicní atelektázy a vznik plicních zkratů v dependentních oblastech plic [Tokic L 1996]. Vznik atelektázy byl dáván do souvislosti se ztrátou tonu bránice a bylo popsáno vymizení této morfologické abnormality při užití PEEP (10 cmH₂O) [Hedenstierna G, 1985].

Anafylaktická reakce

Riziko této závažné imunopatologické reakce po použití NMBA je nízké. Může se projevit především: hypotenzí, zarudnutím, kožním enantémem a bronchospasmem. Ve skupině pacientů (n = 1253), kteří prodělali anafylaktickou reakci v průběhu celkové anestezie, byl nejčastější příčinou této reakce sukcinylcholin jodid (n = 226), nejméně častou cisatracurium (n = 22) [Dong SW, 2012].

Podhodnocení míry sedace

Pacienti léčení NMBA jsou zároveň sedováni. Při souběžném podávání NMBA se může stát problémem zkrácené hodnocení adekvátnosti sedace s nežádoucí tolerancí její neadekvátní hloubky. Bylo prokázáno, že pacienti mohou mít nedostatečnou hloubku sedace až ve 22 % časového intervalu 24 hodin [Hardin KA, 2006]. NMBA neinterferují s měřením BIS (bispectral index – EEG parametr určený k monitoraci hladiny vědomí u sedovaných pacientů) a tento parametr se tedy jeví jako vhodný k posuzování míry sedace i u myorelaxovaných pacientů.

12.4.6.3 MYORELAXACE U ARDS Z POHLEDU EBM

Z historického pohledu byla hlavní indikací k podání NMBA pacientům s ARDS přítomnost hypoxemie. Práce z roku 2002 prokázala zlepšení indexu PaO₂/FiO₂ (p = 0,0014) u menšího počtu ARDS pacientů (n = 102) po 30 minutách a 2 hodinách při kontinuálním i.v. podání cisatracurium [Langeau].

V posledních 10 letech byly publikovány celkem 3 multicentrické RCT, které souběžně s aplikací NMBA užívaly protektivní ventilační strategii UPV. Byly provedeny stejným týmem výzkumníků [Gainier, Forel, Papazzian 2010]. První dvě se zabývaly především fyziologickými a biologickými cíli a až třetí z nich se věnovala hlavnímu klinickému výsledku – mortalitě [Hraiech, Papazzian].

První práce zařadila 56 pacientů s ARDS (PaO₂/FiO₂ < 150 při PEEP ≥ 5 cmH₂O), kteří byli rozděleni na dvě skupiny (1. skupina nebyla léčena NMBA, 2. skupina měla aplikováno cisatracurium po dobu 48 hodin). Byl pozorován statisticky významný vzestup indexu PaO₂/FiO₂ (p = 0,021), měřeno 48, 96 a 120 hodin po randomizaci. Dále byl zaznamenán pokles potřeby PEEP v léčené skupině (p = 0,036) a trend k poklesu mortality. Nebyla pozorována významná změna v PaO₂/FiO₂ po 1 hodině od zařazení [Gainier].

Druhá práce byla primárně zaměřená na přepokládaný antiinflatorní efekt terapie NMBA. U 36 pacientů s ARDS (n = 16 v NMBA skupině a n = 16 ve skupině bez NMBA). U pacientů byla měřena hladina některých cytokinů (TNF α , IL-1 β , IL-6 a IL-8) v bronchoalveolární laváži (BAL) a v séru. V BAL byl prokázán pokles IL-1 β (p = 0,005), IL-6 (p = 0,038) a IL-8 (p = 0,017) 48 hodin po randomizaci. V séru byl zjištěn pokles IL-1 β (p = 0,037), IL-6 (p = 0,05) a IL-8 (p = 0,003). Souběžně byl potvrzen pozitivní vliv na některé parametry oxygenace (\uparrow PaO₂/FiO₂) a plicní fyziologie (pokles Ppl a PEEP) a trend k poklesu mortality [Forel].

Třetí důležitou studií je recentní RCT z roku 2010 označovaná akronymem ACURASYS (ARDS et Curarisation Systematique), jejímž primárním cílem byl vliv NMBA na mortalitu pacientů s ARDS. Studie zařadila celkově 340 pacientů (1. skupina NMBA n = 178, 2. skupina n = 166) a z dostupných NMBA bylo časně použito cisatracurium besilas po dobu 48 hodin od stanovení diagnózy ARDS. Práce prokázala nejen zlepšení oxygenace, ale při post-hoc analýze také významnou redukci primárního klinického endpointu – 90denní mortality (30,8 vs. 44,6 %, p = 0,04), a to zejména u pacientů s nejtěžší formou hypoxemie (PaO₂/FiO₂ < 120). Stran sekundárních end-pointů bylo v NMBA skupině zjištěno:

snížení hrubé 28denní mortality (23,7 vs. 33,3 %, p = 0,05)

snížení počtu dní na JIP (1.–90. den ??? 47,7 vs. 39,5 dní, p = 0,03)

snížení počtu dní bez mimoplicní orgánové dysfunkce (v intervalu 1.–28. den 15,8 % vs. 12,2 %, p = 0,01)
snížení počtu dní bez UPV (1.–28. den 10,6 vs. 8,5 %, p = 0,04; 1.–90. den 53,1 % vs. 44,6 %, p = 0,03)
snížení počtu pneumothoraxů (4,0 vs. 11,7 %, p = 0,01)

Studie byla kritizována v několika ohledech:

relativně malý počet pacientů

nemožnost adekvátního zaslepení vzhledem k tomu, že nerelaxovaní pacienti mohli iniciovat spontánní dechy v rámci UPV
nebyla zmíněna problematika managementu interference s UPV, což mohlo vést k horšímu výsledku pacientů v kontrolní skupině
nebyla monitorována efektivita neuromuskulární blokády (např. pomocí metody train-of-four stimulace) apod.

Recentní metaanalýza z roku 2013 od stejného týmu jako předchozí studie uzavírá, že podání NMBA (cisatracurium besilas) vede k redukcí hospitalizační mortality, barotraumatů a není zodpovědné za zvýšení neuromuskulární slabosti v souvislosti s pobytem na JIP. Metaanalýza uzavírá, že na každých 9 pacientů s ARDS léčených cisatracuriem po dobu 48 hodin je navíc 1 zachráněný v průběhu prvních 90 dnů hospitalizace [**Alhazzani**].

12.4.6.4 DISKUZE

Pokud nejsou NMBA podávány společně s kortikoidy a/nebo u hyperglykemických pacientů, je obecně uznáváno, že rizika jejich podávání se snižují.

NMBA se samy o sobě jako nezávislý faktor pro neuromuskulární slabosti nejeví, je ovšem s výhodou zvolit preparát, který neobsahuje ve své chemické struktuře steroidní složku. Praktickou otázkou zůstává, jakým způsobem vhodně koordinovat časné podání NMBA a KST u pacientů s ARDS vzhledem k tomu, že jejich současné podávání v časné fázi onemocnění může zvýšit riziko neuromuskulární slabosti.

Žádná z relevantních studií se nezabývá konkrétním klinickým doporučením pro užití NMBA a není tedy znám nejvhodnější způsob dávkování a ani nejvhodnější typ monitorace myorelaxačního efektu.

Za fyziologického pH a tělesné teploty se cisatracurium v organismu odbourává tzv. Hofmannovou eliminací. Vzniká laudanosin a monokvartérní akrylátový metabolit a ten je dále odbouráván esterázami na alkoholový metabolit. Metabolity nejsou účinné v blokadě nervosvalového přenosu. Eliminace cisatracurium je orgánově nezávislá, ale jeho metabolity jsou vylučovány převážně játry a ledvinami. U pacientů se souběžnou dysfunkcí těchto orgánů není pravděpodobně nutné významněji přizpůsobovat strategii podávání NMBA, i když je v literatuře zmíněno, že u nich nelze v této souvislosti vyloučit vyšší riziko rozvoje svalové slabosti [**Alhazzani**].

Stěžejní práce byly realizovány za použití preparátu cisatracurium besilas. Není jasné, zdali by obdobného pozitivního efektu u pacientů s ARDS bylo dosaženo také užitím jiného z preparátů skupiny NMBA.

Přetrvávající obava zdravotníků z možných nežádoucích účinků (konkrétně se jedná o již zmíněnou celkovou slabost v souvislosti s pobytem na JIP) je pravděpodobně důvodem, že navzdory slibným závěrům klinických studií prozatím nejsou pro myorelaxancia u ARDS doposud jednoznačně určená indikační kritéria.

12.4.6.5 SHRNUÍ

Základním principem mechanismu účinku svalových relaxancií je postsynaptická blokáda přenosu elektrického impulsu, vedoucí k cílovému nervosvalovému efektu – relaxaci.

Svalová relaxancia se dělí na centrální, periferní (depolarizující, nedepolarizující) a spasmolytika.

Nejdůležitější skupinou z pohledu ARDS jsou periferní nedepolarizující myorelaxancia (NMBA).

Výhody NMBA u pacientů s ARDS:

- zlepšení adaptace pacienta na UPV (↓ pacient-ventilátorová dyssynchronie)

- zlepšení oxygenace a mechaniky ventilace

- redukce zánětové odpovědi

- další specifické indikace (promarní poloha, HFOV)

Možné nevýhody:

- slabost spojená s pobytem na JIP (ICU-acquired weakness, CINM)

- Pravděpodobně s vyšším rizikem při konkomitantním podávání kortikosteroidní terapie:

 - rozvoj plicních atelektáz

 - anafylaktická reakce

 - riziko neadekvátní analgosedace

Nevýznamnější prací je RCT publikovaná v roce 2010, ACURASYS:

- prokázáno zlepšení oxygenace a zejména významná redukce primárního klinického cíle: 90denní mortality (31,6 vs. 40,7 %, p = 0,04), a to zejména u pacientů s nejtěžší formou hypoxemie ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$)

- NMBA nebyly označeny za nezávislý rizikový faktor pro ICU-acquired weakness

U pacientů s ARDS není pro NMBA prozatím stanoveno jednoznačné konsensuální klinické doporučení.

Výsledný závěr je, že podání NMBA (cisatracurium) v časné fázi těžkého ARDS po dobu 48 hodin může být pro pacienty výhodné a jeví se jako slibná součást farmakologického arzenálu k terapii těžké refrakterní hypoxemie a usnadnění protektivní ventilační strategie.

Literatura

- Hraiech S, Forel JM, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in ARDS: benefits and risks. *Curr Opin Crit Care*. 2012;18:495–502.
- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004;351:327–36.
- Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
- Pappazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
- Slutsky AS. Neuromuscular blocking agents in ARDS. *N Engl J Med* 2010; 363:1176–1180
- Latronico N, Bolton CF. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis. *Lancet Neurol* 2011;10:931–941
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *J Am Med Assoc* 2002; 288:2859–2867
- Kindler CH, Verotta D, Gray AT, et al. Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. *Anesthesiology* 2000; 92:821–832
- Griffiths RD, Hall JB. Intensive care unit-acquired weakness. *Crit Care Med* 2010; 38:779–787
- Hermanns G, Wilmer A, Meesserman W, et al. Impact of intensit insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175:480–489
- Hansen-Flachsen J. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:234–236
- Tokic L, Hedenstierna G, Svensson L, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* 1996; 81:1822–1833
- Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, et al. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1985; 62:422–428
- Dong SW, Mertes PM, Petitpain N, et al. Hypersensitivity reactions during anesthesia. results from the ninth French survey (2005–2007). *Minerva Anesthesiol* 2012
- Hardin KA, Seyal M, Stewart T, et al. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical ventilation. *Chest* 2006; 129:1468–1477
- Langeau F, D'honneur G, Plaud B, et al. A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med* 2002; 28:1735–1741
- Gaimnier M, Roch A, Forel JM, et al. Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2004; 32:113–119
- Forel JM, Roch A, Marin V, et al. Neuromuscular blocking agent decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
- Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2013 Mar 11;17(2):R43. [Epub ahead of print]

12.4.7 Statiny

Hydroxymethylglutaryl-CoA reduktáza (HMGCR) je enzym tvořený 8 transmembránovými doménami. Nachází se v membráně endoplasmatického retikula. Jeho hlavní rolí je kontrola mevalonátové cesty geneze cholesterolu (konkrétně vznik mevalonátu z HMG-CoA) (viz schéma 1.) a dalších steroidních isoprenoidů. Významně ovlivňuje především jaterní produkci cholesterolu, kde se tvoří cca 70 % cholesterolu v těle. Aktivita enzymu je přirozeně inhibována vyšší hladinou cholesterolu. Kompetitivní farmakologická inhibice HMGCR snižuje jaterní produkci cholesterolu. Tím se zvyšuje exprese LDL receptorů v játrech a zvyšuje se vychytávání LDL hepatocyty. Výsledkem je žádaný pokles plasmatické hladiny cholesterolu. Hlavní léky snižující aktivitu HMGCR jsou statiny. U ARDS mají statiny celou řadu dalších fyziologických funkcí, např. pozitivně modulují některé endoteliální funkce: zlepšují bariérovou funkci endotelu cestou snížení formace aktinových stresových vláken, stabilizují expresi mRNA pro eNOS a zvyšují aktivitu eNOS, což vede k stabilní produkci NO s pozitivním efektem na lokální vazoreaktivitu a leukocyto-endoteliální interakce. Dále mají imunomodulační efekt, např. redukcí geneze ROS cestou snížení aktivity NADPH oxidázy apod. (Singla). Efekt jednotlivých statinů se liší dle jejich rozpustnosti v tucích (viz obr. 1). Je třeba zmínit také potenciální nežádoucí účinky statinů jako svalové bolesti, myozitida, elevace jaterních enzymů a vzácné, ale závažné, případy rhabdomyolýzy.

V klinických studiích týkajících se ARDS je nejčastěji používaným statinem simvastatin.

V rámci randomizované kontrolované studie (RCT) z roku 2009 byl zdravým dobrovolníkům podáván simvastatin po 4 dny před inhalačním podáním lipopolysacharidu. Výsledkem byla celá řada protizánětlivých efektů ve studijní skupině, např. redukce neutrofilie v bronchoalveolární tekutině (BALF), redukce hladiny myeloperoxidázy, TNF α , matrix metaloproteináz a CRP. Nižší byly i hladiny CRP v plasmě. Navíc byla prokázána i 35% redukce NF- κ B aktivace makrofágů oproti kontrolní skupině (Shyamsundar).

Malá klinická studie (HARP study) u pacientů s ARDS (n = 60) zjistila po 14 dnech podávání trend k plicnímu i mimoplicnímu benefitu v podobě redukce orgánových dysfunkcí bez navýšení frekvence nežádoucích účinků terapie statiny. Výsledek byl dán do souvislosti s časnou redukcí plicní a systémové inflamace (Craig, 2011, Boyle).

Následně byly zahájeny dvě rozsáhlejší RCT (HARP-2 v Irsku a U. K. a SAILS v USA). HARP-2 studie aktuálně probíhá a plánované ukončení náboru pacientů je květen 2014 po zařazení 540 pacientů, tzn. výsledky prozatím nejsou k dispozici (McAuley). SAILS (Statins for Acute Injured Lungs from Sepsis) pod záštitou ARDS network byla předčasně ukončena pro pomalý nábor pacientů bez publikace relevantních výsledků.

V literatuře se navíc objevila zmínka týkající se malého počtu pacientů, u kterých bylo podávání statinů dávano do souvislosti s rozvojem závažného plicního poškození, tzv. statin-induced lung injury – SILI. Časový interval od zahájení podávání statinů do rozvoje plicního poškození byl od jednoho týdne do 120 měsíců. Jako základní diagnostický prvek byl nález pěnových alveolárních makrofágů v BALF. Pacienti s alveolárními infiltráty typu mléčného skla měli lepší výsledky, zatímco přítomnost známek plicní fibrózy byla spojena s horší prognózou (Huang).

Závěr: Terapie statiny aktuálně nepatří k doporučené terapii u pacientů s ARDS.

Shrnutí

u ARDS zlepšují endoteliální funkci a mají imunomodulační efekt
mohou mít nežádoucí účinky

HARP study zjistila trend k plicnímu i mimoplicnímu benefitu

HARP-2 studie probíhá

terapie statiny aktuálně nepatří k doporučené terapii u pacientů s ARDS

12.4.8 Antikoagulancia

Porucha hemostatické rovnováhy spojená s tvorbou fibrinových depozit v plicní tkáni, především alveolech, a plicní mikrovaskulární trombotizace je jedním z důležitých mechanismů patofyziologie plicního poškození u ARDS. Tento stav je způsoben lokální aktivací koagulace, poruchou fibrinolýzy a sníženou aktivitou přirozených antikoagulancií. Dochází k prohloubení poruchy oxygenace a perfúze alveolů, zhoršení mechanických vlastností plic a je zvýšeno riziko plicní fibrotizace.

Systémové použití antikoagulancií u pacientů se sepsí vedlo k řadě kontroverzních výsledků, ale řada z nich naznačila jejich efektivitu v určitých fázích sepsí indukované plicní dysfunkce (**Tuinman**).

Mezi potenciálně použitelná farmaka patří: heparin, inhibitor cesty tkáňového faktoru (TFPI), antitrombin (AT), aktivovaný protein C (aPC), danaparoid apod.

Obecně existují dvě cesty podání farmaka do plicního parenchymu:

zevní, aplikace cestou bronchiálního stromu – inhalace/nebulizace

vnitřní, intravenózní podání cestou plicního oběhu

V případě plicního efektu antikoagulancií se jeví jako výhodnější inhalační podání, protože je touto cestou zlepšena biologická dostupnost preparátu a zároveň je redukováno riziko jeho systémových krvácivých komplikací. Navíc, při intravenózní aplikaci je obvykle nutné podat výrazně vyšší dávku k dosažení potřebné koncentrace farmaka v plicním parenchymu.

V preklinických pracích bylo zkoumáno především lokální podávání aPC a heparinu. Nebulizační aplikace aPC vedla ke snížení aktivace plicní koagulace, stimulaci fibrinolýzy a zlepšení oxygenace (**slofstra, hofstra** 2010), bez narušení systémové koagulace. Průkaz současného ovlivnění inflamace byl nejednoznačný. Dávky a časování podávání bylo výrazně nejednotné (od opakovaného podání malé dávky po jednorázové podání větší dávky). Nebulizace antitrombinu původem z lidské plasmy vedla k podobným výsledkům včetně minimálního dopadu na systémovou koagulaci. Navíc byla prokázána redukce histopatologických změn a bakteriálního růstu u infekčního modelu ARDS (**hofstra** 2009). Intratracheální instilace a nebulizace nefrakcionovaného heparinu také vedly k redukcii plicní koagulace, ale očekávatelně neovlivnily fibrinolýzu. Na rozdíl od aPC a AT byla systémová koagulace heparinem ovlivněna (**hofstra** 2010). Nebulizovaný danaparoid (látka podobná heparinu obsahující směs heparan, dermatan a chondroitin sulfátu) redukoval plicní koagulaci, neovlivnil fibrinolýzu ani zánět a měl vliv na systémovou koagulaci (**hofstra** 2010).

Klinické studie u pacientů s ARDS byly zaměřeny především na testování efektivity nebulizačního podání heparinu. Dixon a kol. zkoumal podávání různých dávek heparinu po dobu dvou dní u pacientů s ALI (n = 16). Byla prokázána částečná inhibice koagulace (↓ hladiny komplexů trombin-antitrombin a hladiny fibrin-degradačních produktů v BALF). Zároveň bylo zjištěno, že vyšší dávky vedly k výraznějšímu ovlivnění systémové koagulace (prodloužení aktivovaného parciálního tromboplastinového času – aPTT) (**Dixon** 2008). Týdenní nebulizační podávání heparinu (10 000 IU každé 4 hodiny) v kombinaci s albuterolem a N-acetylcysteinem vedlo ke zlepšení klinického výsledku pacientů s plicním poškozením vlivem inhalačního traumatu kouřem (**Miller**). RCT z roku 2010 prokázala redukcii počtu dní na umělé plicní ventilaci (zvýšení počtu tzv. ventilator-free days) po nebulizačním podání heparinu 25 000 IU, 6× denně, po dobu maximálně 14 dní). Signifikantní vliv na PaO₂/FiO₂ prokázán nebyl. Ve studijní skupině bylo zjištěno významnější prodloužení aPTT, ale počet krvácivých komplikací nebyl mezi studijní a placebo skupinou významný (**dixon** 2010).

Vysvětlení, proč heparin a danaparoid mají, na rozdíl od aPC a AT, významnější systémové účinky na koagulaci, může spočívat v jejich jednodušším průniku skrz alveolokapilární membránu. Významný vliv má pravděpodobně zejména velikost jejich molekul (8 kDa heparin versus 56 kDa aPC).

Nebulizační efektivita podávání farmak u pacientů na mechanické ventilaci je ovlivněna několika faktory: typ generátoru aerosolu (tryskový, ultrazvukový, vibrační), velikost molekuly farmaka, vlastnosti ventilačního okruhu a lokální poměry v plicním parenchymu. Problémem studií je například: pužití různých typů nebulizátorů, nemožnost odhadu ztrát farmaka cestou podávání a relativně jednodušší distribuce farmaka do lépe ventilovatelných oblastí.

Určitým rizikem terapie antikoagulancií je i samotný princip terapie, kdy narušení přirozené reakce parenchymu na poškození (aktivace koagulace a geneze fibrinu) může negativně ovlivnit reparační procesy a může vést ke zvýšení frekvence bakteremie při narušení bariérové funkce koagulace. Na druhou stranu antikoagulancia vedou svým efektem k redukcii schopnosti adheze některých typů bakterií k plicnímu epitelu (*Legionella pneumophila*) a u jiných snižují bakteriální růst (*Streptococcus*

pneumoniae) (**Tuinman, Adler**). Problémem ke všeobecnění výsledku studií je jejich metodika: velká heterogenita a malý počet zařazených pacientů, převažující uniceitricnost a časté souběžné podávání i.v. heparinu.

Závěr: I přes jisté známky pozitivního efektu nebulizačně podávaných antikoagulancií na klinické výsledky není tato terapie aktuálně doporučována do standardního managementu pacientů s ARDS.

Shrnutí

porucha plicní hemostatické rovnováhy je jedním z důležitých mechanismů patofyziologie ARDS

klinické studie u pacientů s ARDS byly zaměřeny na efekt nebulizace heparinu.

byla prokázána částečná inhibice plicní koagulace

vyšší dávky vedly k výraznějšímu ovlivnění systémové koagulace

byla prokázána redukce počtu dní na umělé plicní ventilaci

signifikanční vliv na PaO_2/FiO_2 prokázán nebyl

rizikem terapie antikoagulancií je negativní ovlivnění reparace a zvýšení frekvence bakteriémie při narušení bariérové funkce koagulace

i přes jisté známky pozitivního efektu nebulizačně podávaných antikoagulancií na klinické výsledky není tato terapie aktuálně doporučována do standardního managementu pacientů s ARDS

12.4.9 Antitrombocytární preparáty

Aktivované trombocyty jsou jednou z buněčných subpopulací s významným vlivem na patofyziologii poruchy hemostatické rovnováhy v rámci ARDS. Podílejí se na tvorbě mikrotrombů v plicním vaskulárním systému, ale také usnadňují recruitment leukocytů do místa plicního postižení. Antitrombocytární látky tedy mají potenciál svým antiagregačním efektem redukovat některé z nežádoucích účinků aktivovaných trombocytů.

Nejčastěji užívanými protidestičkovými léky jsou:

acetylsalicylová kyselina (ASA), která ireverzibilní blokádou cyklooxygenázy 1 a 2 snižuje produkci tromboxanu A₂

tienopyriny (klopidogrel, tiklopidin, parasugrel), které blokují ADP receptory na povrchu destiček, což vede ve svém výsledku k zamezení aktivace povrchově lokalizovaného receptoru IIb/IIIa

přímé blokátory receptoru IIb/IIIa (abciximab, tirofiban), i.v. podávané preparáty s významným ireverzibilním resp. reverzibilním účinkem na agregaci trombocytů

Klinické práce sledující vliv antitrombocytární terapie v problematice ARDS nepřinášejí jednoznačné výsledky a závěry.

Předhospitalizační užívání ASA nevedlo k redukcí rizika rozvoje TRALI po podání transfúze trombocytů, erytrocytů ani plasmy (**Tuinman**). Naopak observační práce z roku 2011 ukazuje, že podávání některých antitrombocytárních látek (ASA, klopidogrel) pacientům v předhospitalizačním období, u kterých byla přítomnost závažného rizikového faktoru pro vznik ARDS (polytrauma, aspirace, sepse, šok, pneumonie a pankreatitida), vedlo k redukcí incidence následného ARDS (12,7 % vs. 28,0 %). Nebyl zjištěn rozdíl v nemocniční mortalitě a ani mortalitě na JIP (**Erlich**).

Následně byla zorganizována multicentrická RCT studie (20 pracovišť v USA a 2 v Turecku) sledující vliv terapie antiagregancií na incidenci ARDS v heterogenní skupině nechirurgických pacientů. V průběhu 6 měsíců bylo zařazeno 3855 pacientů v riziku ARDS. Nebyla prokázána statisticky významná závislost mezi předhospitalizační terapií ASA a ALI (**Kor**).

Aktuálně probíhá preventivní studie sledující efekt terapie ASA na výskyt ARDS (LIPS-A).

Závěr: Terapie antiagregancií v současné době nepatří mezi doporučované standardní postupy v terapii ARDS. Užívání antitrombocytárních preparátů v indikovaných případech nezávisle na přítomnosti ARDS je samozřejmé.

Shrnutí

aktivované trombocyty mají vliv na poruchu hemostatické rovnováhy v rámci ARDS

nejčastěji užívanými protidestičkovými léky jsou ASA, tienopyriny

klinické práce nepřinášejí jednoznačné výsledky a závěry

nebyla prokázána statisticky významná závislost mezi předhospitalizační terapií ASA a incidencí ALI

terapie antiagregancií v současné době nepatří mezi doporučované standardní postupy k terapii ARDS

12.4.10 Inhibitory ACE/blokátory AT

Reninangiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v patogenezi ARDS. Hlavním mechanismem je vliv funkce angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE). ACE je transmembránová metaloproteináza, která má dvě formy (ACE I a ACE II), které plní různé funkce v rámci RAS (**obr. 2**).

ACE I, který vede k tvorbě angiotensinu II (AT II) konverzí z angiotenzinu I (AT I), AT II pak působí na AT II receptor typu 1a, ACE I také degraduje bradykinin

ACE II je strukturálním homologem ACE I a hraje regulační roli: negativně reguluje hladinu a aktivitu AT II jeho konverzí na méně aktivní AT 1–7 (AT₁₋₉) a odklání signál RAS směrem k receptoru AT II typu 2 (viz dále). *Pozn.:* ACE II v plicích má pravděpodobně i roli jako receptor pro Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) virus, kdy tzv. spike protein viru snižuje expresi ACE II).

AT II má dva typy receptorů:

AT II receptor typ I (**AT₁aR**), který má potencující vliv na plicní cévní vazokonstrikci, zhoršení permeability alveolokapilární membrány a plicní fibrotizaci

AT II receptor typ II (**AT₂R**), jehož stimulace vede k vazodilataci, snížené permeabilitě, redukcii plicní fibrotizace, buněčné apoptóze apod., což představuje potenciálně pozitivní vliv na patogenezi plicního poškození

Z výše uvedeného vyplývá, že potenciálně negativní roli stran plicního poškození hraje aktivita ACE I, AT II a AT₁aR, zatímco aktivita ACE II a AT₂R má roli pozitivní.

Na aktivitu ACE má významný vliv polymorfismus jeho genu. Změny v intronu 16 charakteru inserce/delece (I/D) (**Marshall**) a delece/delece (D/D) dle některých autorů korelovaly s vyšší náchylností pacientů na horší průběh ARDS a vyšší mortalitou. Naopak I/I genotyp byl spojen se zlepšeným přežíváním pacientů s ARDS (**Jerng**).

Expresí genu pro ACE II je u ARDS obvykle snižena. Indukovaná ztráta ACE II u aspiračního modelu myši vede k výraznému zhoršení plicního poškození (zvýšení plicní elastance, snížení oxygenace, zvýšení neutrofilní infiltrace, zhoršení plicního edému a tvorbu hyalinních membrán apod. (**Imai 2005**).

V preklinické práci na myších bylo zjištěno, že podávání rekombinantního ACE II a stimulace AT₂R vedly k redukcii plicního poškození v modelu aspirace HCl (**Imai 2005**). Rekombinantní ACE II může pravděpodobně hrát významnou roli nejen v modulaci průběhu ARDS, ale může mít vliv i u SARS a jiných případech viry indukovaného plicního poškození (např. virus chřipky – H5N1) (**Imai 2008**).

Blokáda AT₁aR snižuje ventilátorem indukované plicní poškození v animálních pracích (**Yao**)

Závěr: Farmakologické ovlivnění ACE dependentní signalizace (rekombinantní ACE II, selektivní blokáda AT₁aR) má do budoucna slibný potenciál pro opodstatnění realizace nových klinických studií zabývajících se farmakoterapií ARDS. Rutinní použití inhibitorů ACE nebo AT II receptorů nepatří zatím ke standardní terapii ARDS.

Shrnutí

renin-angiotenzinový systém (RAS) hraje významnou roli v patogenezi ARDS

existují dvě formy ACE: ACE I a ACE II

ATII přes svůj receptor AT₁aR vede k negativnímu vlivu a stimulace AT₂R vede k pozitivnímu vlivu na patogenezi plicního poškození

na aktivitu ACE má významný vliv polymorfismus jeho genu

podávání rekombinantního ACE II a stimulace AT₂R vedly k redukcii plicního poškození

ACE II hraje roli i v patogenezi SARS a jiných případech viry indukovaného plicního poškození

blokáda AT₁aR snižuje ventilátorem indukované plicní poškození

farmakologické ovlivnění ACE dependentní signalizace (rekombinantní ACE II, selektivní blokáda AT₁aR) jeví do budoucna slibný potenciál

rutinní použití inhibitorů ACE nebo AT II receptorů nepatří zatím ke standardní terapii u ARDS

12.4.11 Kmenové buňky (stem cells)

Téměř všechny farmakologické intervence zaměřené na ovlivnění pouze jednoho aspektu patogeneze ARDS neprokázaly jednoznačný pozitivní klinický efekt. Zdá se, že komplexnější ovlivnění plicního poškození za podmínek zachované imunoreaktivity a reparační schopnosti plic by mohlo přinést významnější benefit pro pacienty s ARDS.

Terapeutické použití kmenových buněk (stem cell therapy – SCT) je rychle se rozvíjející obor s významným přesahem do řady oblastí akutní i chronické medicíny.

Kmenové buňky (stem cells – SCs) jsou schopny jak vlastní reprodukce, tak i diferenciací v buňku jiných vlastností. Existuje celá řada subtypů kmenových buněk, jejichž schopnost diferenciací se liší v závislosti na jejich pořadí v posloupnosti embryonálního vývoje od totipotentních (buňka vzniklá oplozením vajíčka spermii) přes multipotentní (buňky odvozené od blastocysty) a pluripotentní až po dedikované určité specifické buněčné linie (**viz schéma 2**). Mezi základní subtypy SCs patří: **embryonální kmenové buňky** (embryonic stem cells – ESCs), které jsou pluripotentní – mohou diferencovat do všech tří embryonální buněčných linií (ektodermální, mezodermální a endodermální)

fetální kmenové buňky pocházející z extraembryonální tkáně (amniotické tekutiny, placenty, pupečnickové krve a Whartonova rosolu), jejichž diferenciací možnosti jsou někde mezi embryonálními a kmenovými buňkami odvozenými od tkání dospělých.

kmenové buňky odvozené od tkání dospělých (adult tissue-derived stem cells – ASCs), které mají již mírně limitované možnosti diferenciací. Mezi ně patří:

mezenchymální kmenové buňky (**MSCs**), které jsou schopny vlastní reprodukce a diferenciací do buněk mezodermálního původu (chondrocyty, osteocyty, adipocyty, myocyty apod.)

endoteliální progenitorové buňky (**EPCs**), které jsou schopny proliferace a diferenciací do zralých endoteliálních buněk

plicní endogenní kmenové buňky, zatím málo prozkoumaný typ buněk, které jsou schopny zajistit základní regeneraci plicní tkáně

indukované pluripotentní kmenové buňky (iPSCs) jsou speciální formou SCs odvozenou od dospělých kmenových buněk, které byly reprogramované ke snížení diferenciací (dediferencované)

Cílem terapie kmenovými buňkami je především podpora reparace poškozených tkání diferenciací do orgánově specifického buněčného subtypu spojeného se zavzetím buňky příslušné tkáňové struktury (tzv. engraftment). Zároveň má terapie SCs i antiinflatorní a imunomodulační efekt, který je zprostředkovan parakrinní produkcí řady mediátorů (antiinflatorní cytokiny, růstové faktory, látky ovlivňující endoteliální a epiteliální permeabilitu apod.) a přímým intercelulárním kontaktem pomocí adhezivních molekul. Potenciální význam SCs u pacientů s ARDS lze tedy shrnout do několika bodů (**Hayes**):

SCs (především ESCs a iPSCs) se mohou diferencovat v některé buněčné populace nacházející se v plicích, a tím nahradit poškozené nebo zaniklé buňky.

SCs (především MSCs) výrazně komplexně modulují plicní inflamaci tím, že redukují destruktivní složku proinflatorního stavu za situace zachovalé schopnosti imunitního systému reagovat na invazi patogenů.

Zlepšení reparačního potenciálu plic znovuobnovením integrity endoteliální a epiteliální vrstvy přímou diferenciací na tyto buňky nebo parakrinní stimulací jejich regenerace.

Redukce přidružené dysfunkce mimoplicních orgánových systémů (ledviny, játra, myokard) v rámci ARDS spojeného s MODS.

Pozitivní vliv na průběh sepse jako nejvýznamnější příčiny ARDS. Potenciálními mechanismy jsou: zefektivnění fagocytózy, zvýšená clearance bakterií a sekrece antibakteriálních peptidů.

Užití MSCs jako potenciálních vektorů pro genovou terapii (více viz kapitulu **15 Genetika ARDS**).

Relativně snadná dostupnost cílových plicních struktur (terminální část plicního epitelu a endotel plicních cév) bronchiální cestou a cévní cestou.

Schopnost transdiferenciace ASCs (např. některých buněk kostní dřeni) do jiné než původně předurčené buněčné linie.

Rychle se rozvíjející znalosti a zkušenosti s podáváním SCs v non-ARDS indikacích a z toho plynoucí zlepšující se dostupnost SCs.

Stran terapie ARDS jeví největší potenciál mezenchymální SCs (MSCs). Určitý význam mohou mít ale i ostatní subtypy SCs jmenovitě EPCs, ESCs, fetální SCs, iPSCs i plicní endogenní SCs.

MSCs (mezenchymální SCs) se nachází v kostní dřeni, tukové a plicní tkáni, dále v umbilikální krvi a gastrointestinálním traktu. Mají redukovanou imunogenicitu (možno je podávat alogenně), dají se relativně snadno izolovat a mají značný proliferací potenciál po stimulaci. Mechanismem jejich pozitivního působení je především parakrinní produkce některých imunomodulačních a reparačních látek jako je například transforming growth factor β (TGF β), IL-1ra, tumor necrosis factor α induced protein 6 (TGS-6), IL-10, prostaglandin E2, angiopoetin, keratinocyte growth factor (KGF). Na preklinické úrovni byl jejich efekt prokázán u modelu bleomycinem indukovaného plicního poškození, dále hyperoxického plicního poškození a ventilátorem indukovaného plicního postižení (**ortiz, van haafen, curley**). Důležitým faktem je, že MSCs mají po i.v. aplikaci potenciál k redukcí negativního dopadu bakteriální sepse (\downarrow efektu LPS, \downarrow infiltrace tkání NG – včetně alveolů, \downarrow plicní bakteriální zátěže po intrabronchiální instilaci *E. coli*, \downarrow oxidativního stresu, \downarrow plicního edému, apod.) (**Mao, Xu**). Intrabronchiální podání MSCs u ARDS bylo spojeno se zlepšeným přežíváním myši (**Gupta**). Nevýhodami podávání MSCs jsou:

nadále nejasná optimální cesta podávání (intravenózní, intrabronchiálně, kombinace)

jejich optimální dávkování a časování podání

nadále přítomná heterogenita MSCs populace (pravděpodobně existují subtypy MSCs, které mají vyšší terapeutickou efektivitu u ARDS)

nedostupnost protokolu optimální izolace

nedostupnost standardní metody ke sledování bioaktivity MSCs *in vivo*

nadále nejsou známy přesné mechanismy jejich účinku (**Hayes**)

EPCs (endoteliální progenitorové buňky) jsou u ARDS potenciálně významné především proto, že poškození endoteliální vrstvy je klíčovým patogenetickým mechanismem. Lze identifikovat dva základní subtypy EPCs: časný (early) EPCs a pozdní (late) EPCs. Časný EPCs obsahují některé hematopoetické povrchové markery (CD34) a mají omezené diferenciací schopnosti, zatímco pozdní EPCs, které se objevují v kulturách později, nemají hematopoetické znaky a neprodukují angiopoetické látky, ale mají významnější potenciál k reparaci poškozeného endotelu (**Rehman**). Preklinické intravenózní podání časných EPCs vedlo ke zlepšení alveolokapilární integrity (**Lam**). Zvýšené hladiny EPCs u pacientů s ALI byly spojeny s lepšími klinickými výsledky (**Burnham**). Nevýhody EPCs jsou: obtížná izolace a nejasnosti stran bezpečnosti alogenního podávání.

ESCs (embryonální SCs) pochází z blastocystové buněčné masy. Představují v podstatě neomezený zdroj buněk schopných diferenciací do progenitorových buněk plicní tkáně. Jejich embryonální úvod je spojen s obtížnou technickou stránkou jejich izolace a samotné použití má řadu závažných etických problémů, které prozatím brání klinickému použití tohoto typu SCs. Další potenciálně závažnou komplikací je možnost maligní transformace.

Fetální SCs jsou buňky extraembryonálního původu (viz výše). Jejich vlastnosti týkající se proliferace a diferenciací jsou někde mezi ESCs a MSCs. Na rozdíl od ESCs mají sníženou *in vivo* imunogenicitu a není u nich vyjádřeno riziko maligní transformace. Jejich neembryonální lokalizace usnadňuje jejich získávání a významně omezuje etické problémy s jejich použitím. Fetální SCs z Whartonova rosolu, fenotypově blízké MSCs, byly úspěšně použity u bleomycinem indukovaného plicního poškození (**Moodley**).

iPSCs (indukované pluripotentní SCs) jsou indukovaně dediferencované SCs (původem např. dermální fibroblasty), které podstoupily genovou transdukcí (virovým nebo nevírovým vektorem) k expresi několika typů transkripčních faktorů (Oct3/4,

Sox2, Klf-4 a c-Myc) (**Sueblinvong**). Jsou autologního původu (nízká imunogenicita) a jejich vlastnosti se blíží embryonálním SCs. Nevýhodou je prozatím malé množství zkušeností s jejich použitím v rámci plicních onemocnění.

Endogenní plicní SCs by se mohly stát významným terapeutickým nástrojem pro svou schopnost specificky regenerovat plicní tkáňové struktury. Prozatím bylo objeveno několik potenciálních subtypů buněk s těmito vlastnostmi, např. ve vývodech submukózně uložených žlázek bronchiálního epitelu (**Hegab**).

Závěr: Použití kmenových buněk u ARDS se do budoucna jeví jako nadějná terapeutická modalita. V současné době ale SCs nejsou součástí standardní terapie.

Shrnutí

SC komplexně modulují míru plicního poškození za podmínek zachované imunoreaktivity a reparační schopnosti
vliv SCs je zprostředkován

- parakrinní produkcí řady mediátorů
- přímým intercelulárním kontaktem
- mohou diferencovat v některé plicní buněčné populace
- mohou být užity jako vektory pro genovou terapii apod.

stran terapie ARDS jeví největší potenciál mezenchymální SCs (MSCs)

použití kmenových buněk u ARDS se do budoucna jeví jako nadějná terapeutická modalita v současné době ale SCs nejsou součástí standardní terapie ARDS.

12.4.12 Růstové faktory

Epiteliálně specifické růstové faktory

V plicní problematice hraje tento typ růstových faktorů důležitou roli v několika směrech:

- při vytváření (růstu) plicního parenchymu
- při rozvoji a modulaci plicní inflamace
- při reparaci poškozené plicní tkáně (**Ware 2002**)

Mezi významnější patří: růstový faktor pro keratinocyty (KGF), fibroblasty (FGF) a hepatocyty (HGF).

KGF

Růstový faktor pro keratinocyty (keratinocyte growth factor – KGF) je nejvýznamnějším a nejvíce prozkoumaným epitheliálně specifickým růstovým faktorem. Patří do rodiny růstových faktorů pro fibroblasty (FGFs) a někdy je označován jako FGF-7. Váže heparin a je produkován mezenchymálními buňkami (především fibroblasty) a jeho receptor (KGFR) se nachází jen na endoteliálních buňkách. Kromě toho se váže na některé složky extracelulární matrix (heparan sulfát), což zvyšuje jeho afinitu ke KGFR.

Endogenní KGF má důležitou roli v tvorbě normálního plicního parenchymu, při reparaci plicního poškození a má význam také v modulaci plicního zánětu.

Efekt podání exogenního KGF je multifaktoriálního charakteru:

- zvyšuje proliferaci a diferenciaci pneumocytů II typu
- zvyšuje produkci surfaktantových proteinů (A, B a D)
- stimuluje migraci pneumocytů na denudovanou bazální membránu alveolů (reepitelizace)
- zvyšuje odolnost epitelu vůči:

- mechanické deformaci tzn. VILI (**Welsch**)
- chemickému poškození (H_2O_2) (**Waters**)
- radiaci (**Savla**)

vede ke snížení plicního edému redukcí endoteliální permeability a zlepšuje alveolární tekutinovou clearance (**Matthay 1996**)
má DNA protektivní funkci při oxidativním poškození

Celá řada preklinických studií prokázala protektivní efekt intratracheálního podání exogenního KGF při etiologicky různých typech poškození plic (hyperoxie, aspirace kyseliny, VILI, radiční pneumonitida, bleomycinem indukované poškození apod.). Intravenózní aplikace také vedla k pozitivnímu efektu u několika modelů ALI, ale vliv na proliferaci a reparaci plicního epitelu byl nižší (**Ware**).

V klinickém humánním výzkumu je jen malé množství prací sledujících efekt KGF u pacientů s ARDS. Důvodem je pravděpodobně to, že animální studie se především věnovaly preventivnímu podávání KGF, což je v případě humánní medicíny jen obtížně aplikovatelné, protože experimentální práce se jen minimálně dokáží reálně přiblížit variabilitě humánních klinických situací. Z preventivního podání KGF by mohli benefitovat pacienti podstupující chemoterapii a radioterapii s potenciální plicní toxicitou. Výsledky probíhající multicentrické RCT (KARE study), ve které je zkoumán vliv podávání rekombinantního KGF (paliferminu) po dobu 6 dní od diagnózy ARDS na oxigenační parametry (oxigenační index), prozatím nejsou známy (**Cross**).

FGF-10

Růstový faktor pro fibroblasty (fibroblast growth factor – FGF-10) je relativně nově objevená látka, funkčně i strukturálně podobná KGF. Podobně jako KGF stimuluje růst keratinocytů a nestimuluje růst fibroblastů, a jeho receptor se také nachází na povrchu endoteliálních buněk. Jeho význam v terapii ARDS je prozatím nejistý.

HGF

Růstový faktor pro hepatocyty (hepatocyte growth factor – HGF) byl primárně objeven jako látka ovlivňující regeneraci jaterní tkáně po hepatektomii, ale jeho funkce není omezena jen na jaterní tkáň. Podobně jako KGF má kapacitu vázat heparin a vazbou na heparan sulfát se zvyšuje jeho afinita ke svému receptoru. Tento receptor se, kromě endoteliálních buněk, vyskytuje i na fibroblastech, mikroglii, neuronálních a hematopoetických buňkách. Endogenní HGF hraje roli ve vývoji a růstu plicní tkáně i jiných orgánů, např. jater. Stran plicního poškození má zejména mitogenní roli na epiteliiálních buňkách. Při plicním poškození je produkován nejprve epiteliiálními buňkami a poté alveolárními makrofágy. Plíce se mohou navíc podílet na reparaci poškození jiného orgánu (pankreas) svojí systémovou produkcí HGF (**Ueda**). Jeho produkce je zvýšena pravděpodobně působením některých cytokinů (IL-6, IL-1 β).

Podání exogenního HGF bylo v preklinických studiích zkoumáno méně než KGF. Byl prokázán pozitivní vliv na fibrotizační proces po bleomycinem indukovaném plicním poškozením a to i při relativně pozdním podávání (2 týdny) od expozice lékem (**Dolhi**). Aktivita HGF moduluje a je modulována dalšími růstovými faktory úzce souvisejícími s plicním poškozením. Například TGF β , jehož hladina je zvýšena u ALI, stimuluje fibroblasty a zvyšuje plicní fibrotizaci, na druhou stranu však redukuje proliferaci epiteliiálních buněk. HGF znovuobnovuje mitotickou aktivitu pneumocytů II. typu, která je inhibována TGF β . Dalším zajímavým efektem HGF je jeho pozitivní efekt na hemostázu. Bylo zjištěno, že podání HGF vedlo ke zvýšené aktivitě urokinázového aktivátoru plasminogenu (uPA) a produkci plasminu, a tím ke zvýšení fibrinolytické aktivity kultury alveolárních epiteliiálních buněk (**Dolhi**). V humánních klinických studiích byla zjištěna elevace hladiny HGF v BALF i u pacientů s ARDS a výška této hladiny korelovala s mortalitou (**Stern**). Hladina HGF ale pravděpodobně spíše odráží závažnost plicního poškození a z ní vyplývající horší klinické výsledky pacientů než kauzalitu vztahu HGF-mortalita (**Ware**).

Hematopoetické růstové faktory

Z mnoha růstových faktorů hematopoetického systému má u ARDS pravděpodobně největší význam faktor stimulující růst granulocytů a makrofágů.

GM-CSF

Faktor stimulující kolonie granulocytů a makrofágů (GM-CSF) je důležitou látkou k zachování plicní homeostázy. Lokální produkce endogenního GM-CSF je potřebná k normální maturaci alveolárních makrofágů, a tím zajišťuje funkci plicní složky vrozené imunity a fyziologický průběh degradace a recyklace endogenního surfaktantu (**Trapnell**).

GM-CSF hraje roli i jako růstový faktor pro alveolární epitelové buňky, které jsou jedním ze základních cílových struktur plicní tkáně při ARDS, a navíc pozitivně ovlivňuje jejich přežití (**Huffman**).

Bylo zjištěno, že hladina GM-CSF v BALF pacientů s ARDS pozitivně koreluje s jejich přežitím (**Matute-Bello**). Preklinická data na animálních modelech zase naznačila, že podávání GM-CSF by mohlo být prospěšné svým pozitivním efektem na časné epiteliiální poškození a zachování funkce alveolárních makrofágů (**Paine R 3rd, 2003**).

Byla tedy realizována multicentrická prospektivní RCT, která srovnávala efekt podání rekombinantního GM-CSF u pacientů s ARDS. Primárním sledovaným parametrem byla délka umělé plicní ventilace (konkrétně tzv. ventilatory free days) a sekundárními hodnotami byly 28denní mortalita a délka přítomnosti orgánových dysfunkcí. Celkem bylo randomizováno 130 pacientů, u nichž byla délka trvání ARDS alespoň 3 dny. **Délka terapie byla 14 dní. Bylo zjištěno, že podávání GM-CSF nesnížilo délku mechanické ventilace** a nebyl prokázán ani rozdíl ve 28denní mortalitě a délce orgánových dysfunkcí. Navíc ve studijní skupině nedošlo k pozitivnímu ovlivnění oxygenace nebo hladiny zánětlivých markerů.

Závěr: I přes důležitou roli růstových faktorů v patogenezi ARDS a slibné výsledky preklinických experimentálních a animálních studií rutinní podávání růstových faktorů pacientům s ARDS v současnosti není doporučeno.

Shrnutí

Epiteliiálně specifické růstové faktory (KGF, HGF):

endogenní KGF má důležitou roli v tvorbě normálního plicního parenchymu, při reparaci plicního poškození a má význam také v modulaci plicního zánětu

efekt podání exogenního KGF je multifaktoriálního charakteru

preklinické studie prokázaly protektivní efekt podání exogenního KGF

podání exogenního HGF bylo v preklinických studiích zkoumáno méně než KGF.

Hematopoetické růstové faktory (GM-CSF):

GM-CSF je důležitou látkou k zachování plicní homeostázy (maturatione alveolárních makrofágů a růstový faktor pro epitelové buňky) v RCT podávání GM-CSF nesnížilo délku mechanické ventilace a nebyl prokázán rozdíl ve 28denní mortalitě a délce orgánových dysfunkcí i přes důležitou roli růstových faktorů v patogenezi ARDS a slibné výsledky preklinických experimentálních a animálních studií rutinní podávání růstových faktorů pacientům s ARDS v současnosti není doporučeno

12.4.13 Ostatní farmakoterapie

12.4.13.1 ANTIOXIDANTY

N-acetylcystein

U pacientů s ARDS je redukována kapacita aktivity antioxidantů, například pokles intracelulární hladiny glutathionu (GSH) (**Bernard**). Snížení efektivity antioxidačního systému zvyšuje vulnerabilitu plic k oxidativnímu poškození, které je nedílnou součástí patogeneze ARDS (viz **kapitola 5 Patogeneze a patofyziologie ARDS**). Eliminace deficitu GSH se tedy u pacientů s ARDS jeví jako nadějná intervence. Mezi látky schopné zvýšení hladiny GSH patří N-acetylcystein (NAC) a 2-oxothiazolidin-4-karboxylát (procystein).

V preklinických animálních studiích byly výsledky ve většině případů nadějně. Například podání NAC vedlo k redukcii plicního poškození u myši. Pravděpodobným mechanismem bylo vychytání volných reaktivních sloučenin a inhibice oxidativního vzplanutí neutrofilních granulocytů (**Davreux**).

V humánní medicíně ale pozitivní efekt na klinické výsledky pacientů s ARDS jednoznačně prokázán nebyl. RCT z roku 1992 (n = 66), která sledovala efekt podání NAC versus placebo, nezjistila zlepšení oxygenace ani přežití (Jepsen). Následující práce sice prokázala zvýšení hladiny GSH v NG, ale zároveň nedošlo ke snížení spontánní produkce reaktivních kyslíkových sloučenin (ROS) (Laurent). Další prospektivní RCT (n = 46) srovnávala použití NAC, procysteinu a placebo. Oba preparáty byly schopny efektivně zvýšit zásoby GSH a navíc i redukovat délku plicního poškození, ale přežití pacientů ovlivněno nebylo (**Bernard, 1997**).

Závěr: Použití N-acetylcysteinu ani procysteinu nepatří v současnosti do rutinního managementu u pacientů s ARDS.

12.4.13.2 KETOKONAZOL

Ketokonazol je imidazolové, převážně širokospektré fungistatické antimykotikum. Zároveň je i účinný inhibitor 5-lipoxygenázy a tromboxan syntetázy, a tím snižuje produkci některých eikosanoidů (leukotrienu B4 a tromboxanu A2), které jsou významné v patogenezi ARDS (**Williams**).

V řadě klinických studií byl prokázán pozitivní efekt profylaktického podávání ketokonazolu na incidenci ARDS. Například v roce 1988 byly publikovány výsledky RCT (n = 71), v níž byl prokázán pokles incidence respiračního selhání u kriticky nemocných chirurgických pacientů ze 31 na 6 % (**Slotman**). Další RCT (n = 54) našla redukcii výskytu ARDS ze 64 na 15 % u septických pacientů po podání ketokonazolu. Navíc byla redukována i mortalita zařazených pacientů (z 39 na 15 %) (**Yu**). V následující práci z roku 1999 byla implementace doporučení pro profylaktické podávání ketokonazolu spojena nejen se zvýšeným podáváním ketokonazolu, ale i se snížením incidence ARDS (**Sinuff**).

Preventivní studie vedly k optimismu, že podávání ketokonazolu by mohlo být efektivní i jako terapie již rozvinutého ARDS. Následně byla zahájena RCT organizovaná ARDS network. Do sledování bylo zařazeno celkem 234 pacientů, kteří byli randomizováni do dvou ramen: 1. ketokonazol, 400 mg/d (n = 117) a 2. placebo (n = 117). Terapie byla zahájena v průběhu 36 hodin od stanovení diagnózy ARDS a podávána enterálně až 21 dnů.

Výsledek práce neprokázal žádný rozdíl mezi studijní a kontrolní skupinou, co se týká mortality, ventilator-free days nebo sledovaných plicních fyziologických cílů (**ARDS net, 2000**).

Závěr: Na základě dostupných literárních informací lze zvážit profylaktické podávání ketokonazolu vysoce rizikovým pacientům pro vznik ARDS. Rutinní použití ketokonazolu v léčbě časně formy ARDS není v současné době doporučeno.

12.4.13.3 LISOFYLIN

U pacientů s ARDS byl prokázán několikanásobný vzestup sérové hladiny volných mastných kyselin (free fatty acids – FFAs) (**Bursten**). V rámci proinflamatorního stavu mohou být některé cirkulující volné mastné kyseliny (zejména linolenová kyselina) metabolizovány na látky s významnou proinflamatorní aktivitou. Lisofylin (1-[5R-hydroxyhexyl]-

3,7-dimethylxanthin) snižuje hladinu FFAs u zdravých jedinců a také v preklinických animálních studiích u modelu ARDS a sepse (**Bursten 1998**). Navíc bylo zjištěno, že lisofylin snižuje uvolňování některých proinflamatorních cytokinů (TNF α , IL-1 β a IL-6) z aktivovaných monocytů (Rice).

Nadějně výsledky animální studie u modelu sepse a ARDS (**Hybertson**) nebyly potvrzeny v humánní medicíně. RCT organizovaná ARDS network byla předčasně ukončena po nabrání 235 subjektů poté, co interim analýzou nebyl prokázán jakýkoliv statistický rozdíl mezi studijní a kontrolní skupinou (délka přežití a další klinické endpointy jako doba orgánového selhání, ventilator-free days, vážné infekční komplikace a počet úmrtí na infekční komplikace v průběhu 28 dní), hladiny cirkulujících FFAs se mezi skupinami také nelišily (**lit. ARDS net study 2002**).

Závěr: Rutinní použití lisofylinu v léčbě ARDS není v současné době doporučeno.

12.4.13.4 INHIBITORY NEUTROFILNÍ ELASTÁZY

Neutrofilní elastáza (NE) je serinová proteáza nacházející se v azurofilních granulích neutrofilních granulocytů. Má řadu fyziologických funkcí jako antimikrobiální a modulační tkáňové reparace a inflamace. Lokální excesivní vyplavení (degranulace) NE je schopno narušit zásadním způsobem bazální membránu endotelu s následným zvýšením permeability, dále degradovat extracelulární matrix plicního intersticia a řadu dalších struktur.

Silvelestat, inhibitor NE, byl aplikován v rámci dvojité slepé multicentrické RCT (STRIVE trial). Studie byla zastavena předčasně pro zvýšení 180denní mortality (**Zeiber**).

Metaanalýza studií inhibitorů NE, která zahrnuje i data ze studie STRIVE, neprokázala žádný benefit na krátkodobou mortalitu a horší outcome u 180denní mortality (Risk Ratio, RR 1,27, CI to 1,62) (**Iwata**).

Závěr: Rutinní použití inhibitorů neutrofilní elastázy u pacientů s ARDS není v současnosti doporučeno.

Shrnutí

Antioxidanty

N-acetylcystein (NAC) a procystein zvyšují hladinu GSH v preklinických animálních studiích byly výsledky ve většině případů nadějně. v humánní medicíně ale pozitivní efekt na klinické výsledky pacientů s ARDS jednoznačně neprokázaly. použití N-acetylcysteinu ani procysteinu nepatří v současnosti do rutinního managementu u pacientů s ARDS

Ketokonazol

ketokonazol je antimykotikum a inhibitor 5-lipoxygenázy tromboxan syntetázy (↓ produkce leukotrienu B4 a tromboxanu A2) v řadě klinických studií byl prokázán pozitivní efekt profylaktického podávání ketokonazolu na incidenci ARDS u rozvinutého ARDS nebyl prokázán žádný pozitivní efekt na základě dostupných literárních informací lze zvážit profylaktické podávání ketokonazolu vysoce rizikovým pacientům pro vznik ARDS rutinní použití ketokonazolu v léčbě časně formy ARDS není v současné době doporučeno

Lisofylin

lisofylin snižuje hladinu FFAs a snižuje uvolňování některých proinflatorních cytokinů humánní RCT byla předčasně ukončena (nebyl prokázán jakýkoliv statistický rozdíl mezi studijní a kontrolní skupinou) rutinní použití lisofylinu v léčbě ARDS není v současné době doporučeno

Inhibitory neutrofilní elastázy

excesivní vyplavení NE je významné v patogenezi ARDS podání silvelestatu, inhibitoru NE, vedlo ke zvýšení 180 dní mortality rutinní použití inhibitorů neutrofilní elastázy u pacientů s ARDS není v současnosti doporučeno

Literatura

- Shyamsundar M, McKeown STW, O'Kane CM, et al. Simvastatin decreases lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in healthy volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 179:1107-1114
- Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med* 2011,183(5):620-6
- Singla S, Jacobson JR. Statins as a novel therapeutic strategy in acute lung injury. *Pulm Circ.* 2012 Oct;2(4):397-406
- McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, et al. Irish Critical Care Trials Group. Hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibition with simvastatin in acute lung injury to reduce pulmonary dysfunction (HARP-2) trial: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012 Sep 17;13:170.
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med.* 2013 Aug 20;11:166
- Huang L-K, Tsai MJ, Tsai H-C, et al. Statin-induced lung injury: diagnostic clue and outcome. *Postgrad Med J* 2013, 89, 14–19
- Tuinman PR, Dixon B, Levi M, et al. Nebulized anticoagulants for acute lung injury – a systematic review of preclinical and clinical investigations. *Critical Care* 2012,16:R70
- Hofstra JJ, Vlaar AP, Prins DJ, et al. Early intravenous unfractionated heparin and outcome in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012, 15:12:43.
- Slofstra SH, Groot AP, Maris NA, et al. Inhalation of activated protein C inhibits endotoxin-induced pulmonary inflammation in
- Hofstra JJ, Vlaar AP, Cornet AD, et al. Nebulized anticoagulants limit pulmonary coagulopathy, but not inflammation, in a model of experimental lung injury. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010, 23:105-111.
- Hofstra JJ, Cornet AD, de Rooy BF, et al. Nebulized antithrombin limits bacterial outgrowth and lung injury in *Streptococcus pneumoniae* pneumonia in rats. *Crit Care* 2009, 13:R145.

Dixon B, Santamaria JD, Campbell DJ: A phase 1 trial of nebulised heparin in acute lung injury. *Crit Care* 2008, 12:R64.

Miller AC, Rivero A, Ziad S, et al. Influence of nebulized unfractionated heparin and N-acetylcysteine in acute lung injury after smoke inhalation injury. *J Burn Care Res* 2009, 30:249-256

Dixon B, Schultz MJ, Smith R, et al. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2010, 14:R180.

Ader F, Le BR, Fackeure R, et al. In vivo effect of adhesion inhibitor heparin on *Legionella pneumophila* pathogenesis in a murine pneumonia model. *Intensive Care Med* 2008, 34:1511-1519

Erllich JM, Talmor DS, Cartin-Ceba R, et al. Prehospitalization antiplatelet therapy is associated with a reduced incidence of acute lung injury: a population-based cohort study. *Chest* 2011, 139:289-295.

Kor DJ, Erllich J, Gong MN, et al. Association of prehospitalization aspirin therapy and acute lung injury: results of a multicenter international observational study of at-risk patients. *Crit Care Med* 2011, 39:2393-2400

Tuinman PR, Vlaar AP, Binnenkade JM, et al. The effect of aspirin in transfusion-related acute lung injury in critically ill patients. *Anaesthesia*. 2012 Jun;67(6):594-9.

Marshall RP, Webb S, Bellingan GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:646-50

Jerng JS, Yu CJ, Wnag HC. et al. Polymorphism of the angiotensin-converting enzyme affects the outcome of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006, 34(4):1001-6.

Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature* 2005, 436:112-116.

Yao S, Feng D, Wu Q, et al. Losartan attenuates ventilator-induced lung injury. *J Surg Res* 2008, 145:25-32

Imai Y, Kuba K, Penninger M. The discovery of ACE2 and its role in acute lung injury. *Exp Physiol*. 2008, 93(5):543-8

Hayes M, Curley G, Ansari B, et al. Clinical review: Stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome - hope or hype? *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):205

Ortiz La, Gambelli F, McBride C, et al. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003, 100:8407-8411.

van Haaften T, Byrne R, Bonnet S, et al. Airway delivery of mesenchymal stem cells prevents arrested alveolar growth in neonatal lung injury in rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2009, 180:1131-1142.

Curley GF, Contreras M, Higgins B, et al. Evolution of the inflammatory and fibroproliferative responses during resolution and repair following ventilator-induced lung injury in the rat. *Anesthesiology* 2011, 115:1022-1032.

Xu J, Woods CR, Mora AL, et al. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2007, 293:L131-141.

Mao M, Wang S-N, Lv X-J, et al. Intravenous delivery of bone marrow-derived endothelial progenitor cells improves survival and attenuates lipopolysaccharide-induced lung injury in rats. *Shock* 2010, 34:196-204.

Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol* 2007, 179:1855-1863

Rehman J, Li J, Orschell CM, March KL: Peripheral blood "endothelial progenitor cells" are derived from monocyte/macrophages and secrete angiogenic growth factors. *Circulation* 2003, 107:1164-1169

Lam C-F, Liu Y-C, Hsu J-K, et al. Autologous transplantation of endothelial progenitor cells attenuates acute lung injury in rabbits. *Anesthesiology* 2008, 108:392-401.

Burnham EL, Taylor WR, Quyyumi Aa, et al. Increased circulating endothelial progenitor cells are associated with survival in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172:854-860.

Moodley Y, Atienza D, Manuelpillai U, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells reduce fibrosis of bleomycin-induced lung injury. *Am J Pathol* 2009, 175:303-313.

Sueblinvong V, Weiss DJ: Cell therapy approaches for lung diseases: current status. *Curr Opin Pharmacol* 2009, 9:268-273

Hegab AE, Ha VL, Gilbert JL, et al. Novel stem/progenitor cell population from murine tracheal submucosal gland ducts with multipotent regenerative potential. *Stem Cells* 2011, 29:1283-1293.

Ware LB, Matthay MA. Keratinocyte and hepatocyte growth factors in the lung: roles in lung development, inflammation and repair. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002, 282:L924-L940

Welsh DA, Summer WR, Dobard EP, et al. Keratinocyte growth factor prevents ventilator-induced lung injury in an ex vivo rat model. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162:1081-1086,

Waters CM, Savla U, and Panos RJ. KGF prevents hydrogen peroxide-induced increases in airway epithelial cell permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1997, 272:L681-L689.

Savla U and Waters CM. Barrier function of airway epithelium: effects of radiation and protection by keratinocyte growth factor. *Radiat Res* 1998, 150:195-203

Matthay MA, Folkesson HG, and Verkman AS. Salt and water transport across alveolar and distal airway epithelia in the adult lung. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 1996, 270:L487-L503.

Ueda T, Takeyama Y, Hori Y, et al. Hepatocyte growth factor increases in injured organs and functions as an organotrophic factor in rats with experimental acute pancreatitis. *Pancreas* 2000, 20: 84-93

Dohi M, Hasegawa T, Yamamoto K, et al. Hepatocyte growth factor attenuates collagen accumulation in murine model of pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 2302-2307

Stern JB, Fierobe L, Paugam C, et al. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor in bronchoalveolar lavage fluid in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000, 28: 2326-2333

Cross LJ, O'Kane CM, McDowell C, et al. Keratinocyte growth factor in acute lung injury to reduce pulmonary dysfunction--a randomised placebo-controlled trial (KARE): study protocol. *Trials*. 2013 Feb 18;14:51

Paine R 3rd, Standiford TJ, Dechert RE, et al. A randomized trial of recombinant human granulocyte-macrophage colony stimulating factor for patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2012 40:90-97

Trappnell BC, Whitsett JA. GM-CSF regulates pulmonary surfactant homeostasis and alveolar macrophage-mediated innate host defense. *Annu Rev Physiol* 2002, 64:775-802

Huffman Reed JA, Rice WR, Zsengelle' r ZK, et al. GM-CSF enhances lung growth and causes alveolar type II epithelial cell hyperplasia in transgenic mice. *Am J Physiol* 1997, 273:L715-L725

Matute-Bello G, Liles WC, Radella F 2nd, et al. Modulation of neutrophil apoptosis by granulocyte colony-stimulating factor and granulocyte/macrophage colony-stimulating factor during the course of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2000; 28:1-7

Paine R 3rd, Wilcoxon SE, Morris SB, et al. Transgenic overexpression of granulocyte macrophage-colony stimulating factor in the lung prevents hyperoxic lung injury. *Am J Pathol* 2003; 163:2397-2406

Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112:164.

Davreux CJ, Soric I, Nathens AB, et al. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock* 1997; 8:432.

Jepsen S, Herlevsen P, Knudsen P, et al. Antioxidant treatment with N-acetylcysteine during adult respiratory distress syndrome: A prospective, randomized, placebo-controlled study. *Crit Care Med* 1992; 20:918.

Laurent T, Markert M, Feihl F, et al. Oxidant-antioxidant balance in granulocytes during ARDS. Effect of N-acetylcysteine. *Chest* 1996; 109:163

Bernard GR, Wheeler AP, Arons MM, et al. A trial of antioxidants N-acetylcysteine and procysteine in ARDS. The Antioxidant in ARDS Study Group. *Chest* 1997; 112:164.

Williams, JG, Maier, RV. Ketoconazole inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in acute lung injury (adult respiratory distress syndrome). *Surgery* 1992; 112:270.

Slotman, GJ, Burchard, KW, A, DA, et al. Ketoconazole prevents acute respiratory failure in critically ill surgical patients. *J Trauma* 1988; 28:648.

Yu, M, Tomasa, G. A double-blind, prospective, randomized trial of ketoconazole, a thromboxane synthetase inhibitor, in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1993; 21:1635.

Sinuff, T, Cook, DJ, Peterson, JC, Fuller, HD. Development, implementation, and evaluation of a ketoconazole practice guideline for ARDS prophylaxis. *J Crit Care* 1999; 14:1.

Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000; 283:1995.

Bursten, SL, Federighi, DA, Parsons, P, et al. An increase in serum C18 unsaturated free fatty acids as a predictor of the development of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1996; 24:1129.

Bursten, SL, Federighi, D, Wald, J, et al. Lisofylline causes rapid and prolonged suppression of serum levels of free fatty acids. *J Pharmacol Exp Ther* 1998; 284:337.

Rice, GC, Rosen, J, Weeks, R, et al. CT-1501R selectively inhibits induced inflammatory monokines in human whole blood ex vivo. *Shock* 1994; 1:254.

Hybertson, BM, Bursten, SL, Leff, JA, et al. Lisofylline prevents leak, but not neutrophil accumulation, in lungs of rats given IL-1 intratracheally. *J Appl Physiol* 1997; 82:226.

Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002; 30:1.

Zeihner BG, Artigas A, Vincent J-L, et al. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med* 2004, 32:1695–1702

Iwata K, Doi A, Ohji G, et al. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Intern Med* 2010, 49:2423–2432

13 KOMPLIKACE ARDS

autor??

13.1 ÚVOD

Klinický průběh ARDS je obvykle obtížně predikovatelný. Po zvládnutí kritické nemoci je výsledný zdravotní stav pacientů odlišný. V některých případech může dojít k rychlé úpravě plicních funkcí a pacienti mohou být odpojeni od mechanické ventilace časné v průběhu prvních dnů od rozvoje syndromu. Tato skupina pacientů má obvykle velkou šanci vrátit se do normálního života bez trvalých následků nebo s jen minimálním funkčním postižením. U mnoha přeživších se jejich plicní funkce z velké části upraví v průběhu 3–6 měsíců po popuštění z nemocnice a reparace poté probíhá dále po dobu jednoho nebo i více let. U ostatních pacientů probíhá funkční restituce pomaleji a někteří z nich jeví známky trvalé plicní i mimoplicní dysfunkce. Proces úpravy plicních a mimoplicních funkcí je individuální a výsledný stav je obtížně odhadnutelný. I přesto, že se mohou objevit značné odlišnosti, mladší a zdravější pacienti s ARDS obvykle mají lepší reparační potenciál a proces probíhá rychleji a efektivněji. Klinický stav starších jedinců, kteří obvykle trpí řadou významných komorbidit, se často zlepšuje jen pomalu a tito pacienti mívají více trvalých zdravotních problémů.

V ambulantní a domácí péči jsou pacienti, kteří přežijí ARDS, dispenzarizováni v našich podmínkách především u praktických lékařů, někdy i u ambulantních specialistů dle charakteru přetrvávající orgánové dysfunkce. Z plicního hlediska jsou vhodné pravidelné kontroly u plicního specialisty, pravidelné měření vývoje plicních funkcí (spirometrie, DL_{CO} , včetně zátěžových testů), oxygenační schopnosti (arteriální ABR, parciální tlaky krevních plynů, pulzní oxymetrie apod.) a v určitých intervalech dle dynamiky procesu i kontroly některými zobrazovacími metodami, obvykle rtg P+S.

Spektrum komplikací plynoucích z ARDS je velice široké a v mnoha ohledech nespecifické. Průběh klinického stavu každého z pacientů je ovlivněn řadou různých faktorů (věk, přidružené akutní i chronické choroby, imunosuprese, přítomnost orgánových dysfunkcí, sepe, genetický profil apod.).

Komplikace plynoucí z ARDS lze zjednodušeně rozdělit na dvě velké heterogenní skupiny: akutní a chronické. **Akutní komplikace** se obvykle objevují už v průběhu syndromu a souvisí obvykle s přímým působením a typem vyvolávající příčiny a umělou plicní ventilací. **Chronické komplikace** lze pozorovat s určitým odstupem po zvládnutí kritického stavu a mají vztah k období po propuštění z jednotky intenzivní péče a/nebo později po propuštění z nemocnice do domácí péče.

13.2 AKUTNÍ KOMPLIKACE ARDS

Komplikace vznikající přímo v průběhu ARDS nebo v období bezprostředně po odeznění kritického stavu je možno označit jako akutní.

13.2.1 Komplikace vyvolávajícího onemocnění (rizikového faktoru)

Vyvolávající patologický stav může, kromě postižení plic, vést i k celé řadě dalších plicních i mimoplicních komplikací. Jedná se např. o:

pleurální výpotek nebo empyém při pneumonii

rozvoj multiorgánové dysfunkce při sepsi

zvýšení nitrobřišního tlaku (od abdominální hypertenze až po abdominální kompartment syndrom – ACS) při sepsi abdominální etiologie

rozvoj náhlé příhody břicha při akutní pankreatitidě (perforace a penetrace pseudocysty, sekundární infekce pseudocysty apod.)

vznik sekundární infekce raných ploch při popáleninovém traumatu

mechanické poškození různých orgánových systémů a následky krvácení při polytraumatu a mnoho dalších

13.2.2 Komplikace spojené s mechanickou ventilací

Pacient na mechanické ventilaci je také ohrožen řadou komplikací heterogenní povahy. Mezi ty nejčastější a nejdůležitější patří:

VILI – barotrauma/volutrauma/atelektrauma (více viz kap. 11. **Ventilátorem indukované plicní poškození – VILI**)

Pneumotorax (PNO) – akumulace vzduchu, nebo směsi vdechovaných plynů v pleurální dutině, provázený částečným nebo úplným kolapsem jedné nebo obou plic. Důvodem je často traumatizující forma mechanické ventilace tzv. major barotrauma, ale PNO se také může vyskytnout jako komplikace jiných procedur (zajištění CŽK, punkce pleurálního výpotku, traumaticky

při fraktuře žeber, apod.). Řešením je hrudní drenáž a odstranění plynu kontinuálním nebo intermitentním odsáváním, kterého je užito po nezbytně dlouhou dobu potřebnou ke zhojení defektu viscerální pleury. Dalšími lokalizacemi, kam může dojít k úniku vzduchu, jsou: mediastinum (pnemomediastinum), peritoneální dutina (pneumoperitoneum) nebo podkoží (subkutánní emfyzém).

Sekundární (zejména bakteriální a mykotické) plicní infekce (ventilátorová pneumonie – VAP, ventilátorová tracheobronchitida – VATB) jsou velice časté komplikace, které přispívají k pokračující plicní traumatizaci. V terénu ARDS jsou nově vzniklé plicní infekce standardními zobrazovacími metodami velice obtížně rozpoznatelné. Nově vzniklé febrilie, nový nebo progredující plicní infiltrát, změna charakteru sputa a nárůst markerů zánětu při vyšetření krve by měly ošetřující personál vést k podezření na sekundární plicní infekci, k odběru příslušného materiálu (především sputa) a zahájení časně agresivní empirické a poté cílené antibioticko-antimykotické terapie (**více viz odd. 4.4 Pneumonie (CAP, VAP/HAP, PIH)**).

komplikace plynoucí z invazivního zajištění dýchacích cest: např. chybná lokalizace nebo akutní dislokace orotracheální rourky nebo tracheostomické kanyly, iritace a mechanické poškození sliznice dýchacích cest, krvácení, defekty a perforace stěny trachey, postintubační stenózy trachey po orotracheální intubaci a tracheostomii, komplikace z nedostatečného zvlhčení vdechované směsi plynů apod.

13.2.3 Komplikace spojené s progredující dysfunkcí různých mimoplicních orgánových systémů

Dysfunkce orgánových systémů mohou vznikat v souvislosti s tíží a povahou základního onemocnění (např. SIRS/sepse), iatrogeně v rámci terapie (neadekvátní dávkování potenciálně toxické farmakoterapie, při invazivních procedurách apod.) nebo mohou souviset s dysregulovanou imunitní odpovědí na inzult, který sám o sobě zároveň vede k rozvoji ARDS. Mezi důležité orgánové systémy lze zařadit:

ledviny – oligoanurie – riziko hypervolémie, elevace plazmatických hladin urey a kreatininu – uremický syndrom včetně encefalopatie, hyperkalemie apod.

kardiovaskulární systém – myokardiální dysfunkce, snížení srdečního výdeje, redukce kontraktility, arytmie, systémová hypotenze – redukce orgánových perfúzních tlaků s prohloubením ostatních orgánových dysfunkcí

mozek – kvalitativní a kvantitativní porucha vědomí

koagulace – diseminovaná intravaskulární koagulace – DIC

GIT – krvácení do zažívacího traktu např. při peptickém vředu, mikrobiální kolonizace, střevní dysmikrobie, dysmotilita, pneumoperitoneum, transepiteliální translokace bakterií a bakteriálních produktů apod.

játra – poruchy koagulace, porucha vědomí (jaterní encefalopatie)

imunitní systém – zvýšená náchylnost k sekundárním mikrobiálním superinfekcím

neuromuskulární systém – získaná neuromyopatie (viz níže)

metabolismus – hyperglykemie, proteokatabolismus, relativní adrenální insuficience apod.

13.2.4 Mozková dysfunkce

K poškození mozkových funkcí může v rámci kritického stavu dojít dvěma základními mechanismy:

přímým:

poranění mozku, cévní mozková příhoda (ischemická, hemoragická)

nepřímým:

metabolická encefalopatie v rámci selhání jater, ledvin, hypoglykémie, hyperglykémie

ischemicko-anoxická encefalopatie

SIRS/septická encefalopatie

posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) při některých patologických jednotkách: maligní hypertenze, eklampsie a některá farmaka (bevacizumab, sirolimus, dexamethason, cyklosporin, gemcitabin, oxaliplatin apod.) (**Pedraza**)

Procesy, které u pacientů s ARDS poškozují funkce plicního parenchymu, zároveň ovlivňují i mozkové funkce. Přímé i nepřímé poškození mozku může ve svém důsledku vést k významnému klinicko-patologickému stavu, tzv. **delirium** (někdy označované jako „ICU psychosis“). Na vzniku deliria se také může podílet velká část farmakoterapie užívané u pacientů v kritické péči (analgetika, benzodiazepiny, anxiolytika). Výsledkem je stav, kdy se pacient s ARDS po několika dnech po návratu vědomí stává agitovaným až agresivním a desorientovaným až zmateným. Tento stav je charakterizován akutní potenciálně reverzibilní poruchou vědomí (hodiny, dny) s měnlivou intenzitou v čase. Delirium může být hypoaktivní (starší pacienti s horší prognózou), hyperaktivní anebo může mít kombinaci obou forem. Pacient může být apatický, ale i agresivní vůči okolí a sobě samému, obvykle není orientován v čase, místě, osobě ani situaci, má poruchu paměti, je anxiózní a má sníženou schopnost soustředění a pozornosti. Mnoho z nich může zažít různé formy iluzí a halucinací, nejčastěji zrakové a sluchové. Kvantita a kvalita vědomí obvykle v průběhu dne fluktuuje. Bývá narušen cirkadiánní rytmus spánku a bdění. Mnoho pacientů je nejvíce agitováno a zmateno ve večerních hodinách. Delirium ve většině případů vymizí po několika dnech.

Stupeň poruchy vědomí lze hodnotit a monitorovat řadou skórovacích systémů např. Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) zahrnující nonverbální úkoly a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) hodnotící schopnost interakce pacienta. V průběhu deliria je obvykle nutné někdy užít fyzického omezení mobility pacienta a podání psychofarmak (lék volby je haloperidol, dále je možno zvážit použití dexmedetomidinu).

Je třeba brát v úvahu, že rozvoj deliria může být známkou doposud nerozpoznaného patologického stavu a je třeba na tuto možnost v diferenciálně diagnostické rozvaze myslet.

Mezi opatření doporučená k prevenci rozvoje deliria patří: kontrola sepsé a podpora orgánových funkcí, korekce metabolických poruch, adekvátní dávkování a strategie analgetizace a sedace (především benzodiazepinů), minimalizace podávání neurotoxických **léků**, bránit neadekvátnímu vzestupu středního arteriálního tlaku (riziko rozvoje vazogenního edému, PRES syndromu, apod.), bránit vzniku srdečních arytmií (fibrilace síní), zabránit hypo/hyperglykémii, použití bazální psychosenzorické stimulace, **časné** fyzioterapie a mobilizace.

13.2.5 Ostatní akutní komplikace

sekundární mimoplicní infekční komplikace: Dalšími lokalizace mi sekundárních infekčních komplikací jsou vývodné cesty močové, krev a cévní katetry, paranazální sinusy, gastrointestinální trakt, méně často pak kůže, cerebrospinální mok, apod.

plicní embolizace – při dlouhodobé imobilizaci na lůžku, zejména v rámci mechanické ventilace, se významně zvyšuje riziko tvorby trombů v žilním řečišti dolních končetin a pánve s jejich následným uvolněním, obturací plicního arteriálního řečiště a vznikem kritické oběhové nestability

anemie kriticky nemocných multifaktoriální etiologie – neadekvátní stimulace tvorby a snížené přežívání erytrocytů, porucha metabolismu železa, zvýšené krevní ztráty (časté krevní odběry, krvácení – traumatické, chirurgické apod.)

kožní defekty (dekubity) v predilekčních místech (hýždě, paty, temeno hlavy)

porucha nutričního stavu: malnutrice (katabolický stav), elektrolytová dysbalance apod.

13.3 CHRONICKÉ KOMPLIKACE ARDS A OVLIVNĚNÍ KVALITY ŽIVOTA

Pacienti po prodělaném ARDS obvykle trpí v dlouhodobějším časovém horizontu po propuštění z nemocnice do ambulanci a domácí péče řadou zdravotních omezení. Kvalita života, v literatuře často označovaná jako Health-related Quality of Life (HRQOL) patří mezi důležité klinické parametry zabývající se popisem mnohočetných aspektů fyzického a mentálního zdraví pacientů po překonání kritického stavu.

Nejvíce používaný nástroj k monitoraci klinických výsledků u různých typů chronických onemocnění je tzv. Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Survey (**SF-36**). SF-36, aktuálně již druhá verze, obsahuje 8 oblastí fyzického a mentálního stavu: fyzická funkčnost, bolest, všeobecné vnímání zdraví, limitace způsobené fyzickou dysfunkcí, sociální funkčnost, vitalita, mentální zdraví a limitace způsobené mentálním deficitem.

U pacientů po prodělaném ARDS, u kterých se vyskytují různé formy chronických komplikací (zdravotních omezení), je SF-36 důležitým nástrojem k hodnocení jejich HRQOL.

13.3.1 Chronické fibrotické změny plicního parenchymu (lung scarring)

Plicní fibróza se projevuje **především** dechovými obtížemi při zátěži. Dušnost může být i klidová provázená významným funkčním omezením. U mnoha pacientů po prodělaném ARDS se obnoví plicní funkce do téměř normálních hodnot již v průběhu prvních 6 měsíců, v některých případech to trvá déle, a zbylí pacienti mají trvalé dechové obtíže a sníženou toleranci fyzické zátěže až do konce života. Fibrotické ztlustění a zjizvení intersticiální tkáně mezi jednotlivými funkčními plicními jednotkami nastává obvykle v horizontu několika dnů až týdnů po rozvoji ARDS. Přetrvávající plicní fibróza vede k převážně irestrikivní poruše ventilace a zvýšené zátěži pro pravostranné srdeční oddíly. U 13–80 % pacientů byla popsána i redukce difúzní plicní kapacity (DL_{CO}) v horizontu 1 až 2 roky od akutního plicního poškození (ALI) (**Orme, Heyland**). Odhaduje se, že až polovina pacientů s ARDS má následně určitou poruchu spirometrických parametrů, ale např. jednosekundový výdechový objem (FEV_1) a usilovná vitální kapacita (FVC) se pohybují od 73–109 %, resp. 79–110 % predikovaných hodnot normální populace, poměr FEV_1/FVC 0,75–1,04 a totální plicní kapacita (TLC) byla 87–110 % predikovaných hodnot. Z dlouhodobějšího hlediska tedy pravděpodobně funkční spirometrické poruchy nepředstavují zásadní problém (**Heyland**).

13.3.2 Únava a svalová slabost

Dlouhodobá imobilizace na lůžku, obzvláště u pacientů na mechanické ventilaci (obvykle za 4–7 dní od zahájení UPV), vede k neuromuskulární slabosti. Takzvaná ICU – acquired weakness je nejčastěji popisována u pacientů se sepsí a ARDS. Obvykle se vyskytuje souběžně s MODS (**Nordon-Craft**). V literatuře se vyskytuje také pod jinými pojmy critical illness myopathy (CIM), critical illness polyneuropathy (CIP), critical illness (poly)neuromyopathy (CIPNM nebo CINM). Neuropatie se obvykle vyznačuje poruchou šlachových reflexů, vnímání bolesti, teploty a vibrací. Myopatie se vyznačuje slabostí především proximálních svalových skupin. Obě formy (CIP i CIM) se u pacientů v různé míře kombinují. Pro diagnostiku a diferenciální diagnostiku (odlišení CIMN od prostého snížení svalové kondice) jsou významné elektrodiagnostické testy (např. elektromyografie – EMG), ale pokud nejsou dostupné, lze použít některé doporučené skórovací systémy, z nich nejčastěji

používaný je tzv .Medical Research Council Scale for Muscle Strenght (MRC) (tab. 13.1) – výsledný součet hodnot < 48 svědčí o přítomnosti neuromuskulární dysfunkce.

hodnocené pohyby	abdukce v ramenním kloubu	
	flexe v loketním kloubu	
	extenze zápěstího kloubu	
	flexe v kyčelním kloubu	
	extenze v kolením kloubu	
	dorzální flexe v hlezenním kloubu	
stupně svalové síly	0	bez pohybu
	1	viditelná kontrakce svalu, bez pohybu segmentu
	2	aktivní pohyb po odstranění rezistence gravitace
	3	aktivní pohyb proti gravitaci
	4	aktivní pohyb proti gravitaci i proti rezistenci vyšetřovatele
	5	normální svalová síla

Sumární číslo vzniká součtem bodových ohodnocení 6 bilaterálně pohybů svalových segmentů, tzn. celkem ve 12 oblastech. Celková skóre tedy může nabývat hodnot od 0 (totální paréza/plagie) do 60 (normální svalová síla)

Incidence CINM se odhaduje na 25 % u pacientů, kteří jsou mechanicky ventilováni po dobu alespoň 7 dní (de **Jonghe 2002**). U pacientů se sepsí a MODS se vyskytuje v 50–100 % (**Witt, de Jonghe 98**). Negativní vliv izolovaného podávání neuromuskulární blokády nebo kortikosteroidní terapie nebyl jednoznačně potvrzen (**Deem**), zatímco použití intenzivní inzulinové terapie bylo spojeno s nižším výskytem CINM (**Van den Berghe**). Sedace maskuje řadu symptomů svalové slabosti.

V rámci protražované UPV dochází vyřazením aktivity dechového svalstva k jeho dysfunkci .Nejvýznamnějším dýchacím svalem je bránice a proto deficit funkce bránice, tzv. ventilator-induced diaphragm dysfunction (VIDD), patří z klinického hlediska k nejzávažnějším.

Neuromuskulární dysfunkce se na rozdíl od ostatních orgánových dysfunkcí (respirační, kardiovaskulární, renální apod.) upravuje pomaleji a často ne zcela úplně. To má řadu klinických následků:

v krátkodobém horizontu jde o protražované odpojování weaning(od UPV a riziku selhání extubace nebo dekanylace, zvýšené riziko sekundárních infekčních komplikací apod.

z dlouhodobého hlediska jde o zhoršenou kvalitu života při částečné či úplné funkční imobilitě. Byla prokázána významná redukce vzdálenosti, kterou pacienti přežijí ARDS zvládli ujít při 6minutovém testu chůzí po 1 roku (na 60–66 % obvyklé vzdálenosti), 2 letech (68 %) a 5 letech (76 %) od propuštění, i přesto, že jejich plicní funkce byly již v té době normalizovány.

Dále bylo pozorováno snížení-36 items Short-Form Health Survey (SF-36) na30 % predikované hodnoty fyzické aktivity vztahené k věku a pohlaví ,a dále 67 % predikované hodnoty fyzické funkce po 1. roce (**Masclans, Cheung, Herridge**)

Nejdůležitější preventivní a také terapeutickou intervencí CINM jsou, kromě vyřešení základního vyvolávajícího onemocnění, především různé formy fyzioterapie (rehabilitace). Fyzioterapie by měla být zahájena co nejdříve po dosažení suficientní klinické stability pacienta. V průběhu této intervence by měla být průběžně hodnocena schopnost či neschopnost pacienta navýšit energetický výdej adekvátně náročnosti cvičení (**obr. 13.1**).

13.3.3 Kognitivní dysfunkce

Mezi kognitivní (poznávací) funkce lze zařadit: paměť, pozornost, koncentraci, efektivitu zpracování informací, pohotovost reakce, emocionální seberegulace, schopnost vyjadřování a porozumění, prostorová orientace.

Poruchy kognitivních funkcí se významným způsobem negativně odrážejí na celkové kvalitě života pacientů. Různou formou neurokognitivní dysfunkce trpí při propuštění až 80 % pacientů po prodělaném ARDS, a 46 % a 47 % po 1., resp. 2. roce po propuštění z nemocnice. Globální poruchou kognitivních funkcí trpí po prvním roce až 30 % pacientů zatímco až 78 % jedinců má přítomnou alespoň jednu dysfunkci (**Hopkins 2005, Herridge 2003**). Nejčastější dysfunkcí je porucha krátkodobé paměti, která je zároveň i nejvíce perzistentní. V některých případech může tento deficit v průběhu času odeznít, v jiných případech bývá porucha trvalá. Zajímavé výsledky přinesla analýza podskupiny pacientů ze studie FACTT, u kterých byla dostupná pozdní klinická data jeden rok od zařazení do studie. Tato práce prokázala větší výskyt kognitivních dysfunkcí u pacientů ve skupině s tekutinovou restrikcí ($p = 0,005$) (**Mikkelsen**).

13.3.4 Emoční dysfunkce

Kritický stav, pobyt v nemocničním prostředí, některé terapeutické intervence přináší pacientovi řadu stresových situací, které mohou posléze vést k rozvoji některých přetrvávajících psychologických symptomů. Mezi hlavní psychické emoční poruchy se obvykle řadí depresivní syndrom, anxiety (úzkostnost) a tzv. post-traumatic stress disorder (PTSD).

Úzkost a depresi lze standardizovaně hodnotit pomocí tzv. Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD). Udává se, že prevalence těchto symptomů je až 57 % po 6 měsících a 46 % po 12 měsících (**Angus**) a dále, že po dvou letech je výskyt anxiety 25 % a dále výskyt středně těžké a těžké deprese v 16 %, resp. v 23 % (**Hopkins 2005**). Za rizikové faktory zodpovědné za rozvoj anxiety a deprese jsou považovány: multiorgánová dysfunkce, spánková deprivace, hypoxemie, sedativní medikace (benzodiazepiny), bolest, elevované hladiny katecholaminů a cytokinů. Znalosti o rizikových faktorech, prevenci a terapii těchto stavů prozatím není mnoho.

PTSD je úzkostná porucha spojená se specifickou traumatizující událostí. Zahrnuje panické ataky, úzkostné stavy, poruchy spánku a utkvělé představy. U pacientů po ARDS bylo identifikováno několik potenciálních rizikových faktorů pro vznik PTSD: délka sedace, délka mechanické ventilace, délka pobytu na JIP, přítomnost dechových obtíží, bolest, úzkost a vzpomínky na omezení sociální úrovně pacienta při hospitalizaci na JIP (**Kapfhammer, Deja**). Byl prokázán pozitivní vliv pravidelného denního přerušování sedace na redukci rizika PTSD (**Kress**).

13.3.5 Ztížený návrat do pracovního procesu

Funkční porucha ve vztahu k neschopnosti opětovného zapojení se do obvyklé denní pracovní aktivity patří mezi významné faktory ovlivňující kvalitu života pacientů, kteří prodělali ARDS. Odhaduje se, že po 1. roce od propuštění z nemocnice nepracuje až 51 % pacientů a po 2 letech to je až 32 %. Důvodem bývá především perzistující únava, svalová slabost a špatné zvládnání psychické pracovní zátěže (**Herridge 2003, Hopkins 2005**).

13.4 MOŽNOSTÍ ZLEPŠENÍ KVALITY ŽIVOTA U PACIENTŮ S ARDS

Kvalita života (Health-related Quality of Life – HRQOL) pacientů přeživších s ARDS obvykle bývá snižena ve srovnání se zdravou populací (**Deem, Masclans, Cheung**).

Velkou výzvou pro systém zdravotní péče zůstává nejen řešení kritického stavu, ale následně také nutnost nadále systematicky vytvářet adekvátní podmínky a asistenci chronicky postiženým jedincům při opětovném získávání jejich osobní a společenské role (tzv. continuum of care). Tento problém je nejzřetelnější především u mladších pacientů, kteří jsou potenciálně zapojitelní do normálního pracovního procesu a jejich funkční vyřazení znamená pro společnost velkou společensko-ekonomickou ztrátu.

Pacienti mimo nemocniční zařízení mají řadu možností jak postupovat, aby nedocházelo k dalšímu prohlubování obtíží plynoucích z prodělaného závažného klinického stavu popřípadě si kvalitu svého života zlepšit:

Přestat kouřit.

Aktivní i pasivní kouření cigaret vede ke zhoršování plicních funkcí. Vhodné je vyvarovat se inhalaci jakýchkoliv iritačních látek (například výpary, kouř z ohniště apod.). V případě neschopnosti přestat kouřit z vlastní vůle (sebeodvykání) je třeba zvážit zařazení do programů odvykání od kouření (poradenství, farmakoterapie – nicotin replacement therapy, psychoterapie, akupunktura apod.).

Dlouhodobě provádět dechovou a celkovou fyzioterapii.

Fyzioterapie zaměřená na plicní funkce zahrnuje různé druhy tréninkového cvičení, edukaci a poradenství. Cvičení pomáhá nejen zlepšovat plicní mechaniku a oxygenaci, ale zároveň zvyšuje šanci pacienta na návrat do normálních denních aktivit a zachování aktivního stylu života. Tím se značně zlepšuje výše uvedená kvalita života.

Emoční a farmakologická podpora.

Zkušenosti z prodělaného závažného stavu (ARDS) a pobytu na JIP může v mnoha jedincích vyvolávat epizody obav, strachu, deprese a tím vést s protrahovanému stresu s psychosomatickými důsledky (viz výše). I v tomto případě je vhodné vyhledat odbornou pomoc. Dle stupně vážnosti stavu se pak postupuje od psychologické podpory, psychoterapie až po možnost nasazení

některých typů farmakoterapie: od psychofarmak (anxiolytika, antidepresiva) až po různé formy symptomatické medikace (bronchodilatancia, mukolytika apod.).

Navštěvovat podpůrné pacientské skupiny s obdobným problémem.

Tento druh pomoci vede ke zvýšení informovanosti a přehledu, jak je možné se vyrovnat se zhoršenou kvalitou života, a zjistit, jaké techniky a intervence by mohly pacientovi vyhovovat a vést k maximální terapeutické efektivitě.

Neodmítat a v případě špatnosti aktivně vyhledat pomoc blízkého okolí (rodina a přátelé).

13.5 SHRNUÍ

pacienti, kteří přežijí ARDS, obvykle trpí řadou zdravotních omezení
kvalita života (HRQOL) je důležitý klinický parametr popisující mnohočetné aspekty fyzického a mentálního zdraví
spektrum komplikací plynoucích z ARDS je velice široké a nespecifické
komplikace ARDS lze rozdělit: akutní a chronické

akutní komplikace ARDS (v průběhu ARDS nebo v období bezprostředně po odeznění kritického stavu). Jde o:

vyvolávající onemocnění

mechanická ventilace

VILI

pneumotorax, pneumomediastinum, pneumoperitoneum a subkutánní emfyzém

sekundární plicní infekce

komplikace invazivního zajištění dýchacích

nové nebo progredující dysfunkce různých mimoplicních orgánových systémů

mozková dysfunkce (přímý a nepřímý mechanismus)

delirium (tzv. ICU psychosis)

ostatní

sekundární mimoplicní infekční komplikace

plicní embolizace

anemie kriticky nemocných multifaktoriální etiologie

kožní defekty

porucha nutričního stavu apod.

chronické komplikace a ovlivnění kvality života

chronické fibrotické změny plicního parenchymu (lung scarring)

únava a svalová dysfunkce (CINM)

kognitivní dysfunkce

emoční dysfunkce (anxieta, deprese, PTSD)

ztláčený návrat do pracovního procesu

důležitým cílem zdravotní péče je nejenž řešení kritického stavu, ale nutnost i poté systematicky vytvářet adekvátní podmínky a asistenci chronicky postiženým pacientům při opětovném získávání jejich osobní a společenské role (tzv. continuum of care).

Literatura

- Pedraza R, Marik PE, Varon J. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Review. *Critical Care and Shock* 2009 Nov;12:135–43.
- Orme J Jr., Romney JS, Hopkins RO, et al. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:690–4.
- Heyland DK, Groll D, Caesar M. Survivors of acute respiratory distress syndrome: relationship between pulmonary dysfunction and long-term health-related quality of life. *Crit Care Med* 2005;33:1549–56.
- Nordon-Craft A, Moss M, Quan D, et al. Intensive Care Unit–Acquired Weakness: Implications for Physical Therapist Management. *Phys Ther*. Dec 2012; 92(12): 1494–1506.
- De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288:2859–2867.
- Witt NJ, Zochodne DW, Bolton CF, et al. Peripheral nerve function in sepsis and multiple organ failure. *Chest*. 1991;99:176–184.
- De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al. Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: a systematic review. *Intensive Care Med*. 1998;24:1242–1250.
- Deem S, Lee CM, Curtis JR. Acquired neuromuscular disorders in the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:735–739.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–1367.
- Cheung AM, Transey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:538–544.
- Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307–15.
- Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, et al. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1389–1394.
- Kapfhammer HP, Rothenhausler HB, Krauseneck T, et al. Post-traumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry* 2004;161:45–52.
- Deja M, Denke C, Weber-Carstens S, et al. Social support during intensive care unit stay might improve mental impairment and consequently health-related quality of life in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2006;10:R147
- Kress JP, Gehlbach B, Lacy M, et al. The long-term psychological effects of daily sedative interruption on critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:1457–1461.
- Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 15;171(4):340–7.
- Masclans JR, Roca O, Muñoz X, et al. Quality of life, pulmonary function, and tomographic scan abnormalities after ARDS. *Chest*. 2011 Jun;139(6):1340–6.
- Herridge MS, Tansey CM, Matté A, et al. Functional disability 5 years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *NEJM* 2011 Apr;364:1293–304.

14 GENETIKA ARDS

Jan Máca

14.1 OBECNÝ ÚVOD

V klinické praxi se často lze setkat se situací, kdy průběh ARDS bývá navzdory stejnému vyvolávajícímu faktoru u různých pacientů odlišný. A to i přesto, že inzult trval srovnatelně dlouhou dobu ve stejné intenzitě. Klinický stav se navíc v mnoha případech může vyvíjet jinak, než bylo původní očekávání. Je obecně akceptováno, že řada z těchto situací je podmíněna environmentálními vlivy, a také odlišnostmi v genomovém vybavení (variabilita genomu) pacientů. Znalost genetických znaků typických pro ARDS (geny modifikující syndrom) by mohla v klinické praxi pomoci s vyhledáváním rizikových (náchylných) pacientů pro vznik syndromu a jejich klasifikaci, popř. stratifikaci. Významnou pomocí by mohla být i šance přesněji prognózovat pacienty, u nichž se ARDS již rozvinulo, a stanovit jejich předpokládané odpovědi na terapii. Neméně důležitou součástí problematiky ARDS jsou i experimentální pokroky v genové terapii (gene-based therapy). Genová analýza k depistáži rizikových pacientů a stanovení jejich prognózy, spolu s identifikací cílových struktur genové terapie včetně zlepšování efektivnosti této terapie, jsou rozvíjející se obory. Jejich reálný dopad na klinickou praxi je prozatím malý.

14.2 GENOVÁ ANALÝZA

U komplexní, relativně sporadické jednotky typu ARDS, která je ovlivněna řadou predisponujících environmentálních faktorů (sepsis, trauma), nejsou tradiční studie zkoumající rodinné vztahy (family linkage) použitelné. Hlavní metodou jsou tedy asociativní studie (case-control, kohortové), které při hledání genových variant využívají detekci tzv. jednoduchého nukleotidového polymorfismu (single nucleotide polymorphism – SNP). SNP jsou nejčastější varianty v genomu.

Asociativní studie se dají rozdělit na dvě základní podskupiny:

1. zjišťování funkční inference (důsledek) individuálního SNP v rámci zkoumaného genu
2. hodnocení celého lokusu (haplotype-based approach) pomocí vyšetření multigenetických markerů

Řada preklinických a klinických studií se snažila identifikovat příslušné úseky genetické informace zodpovědné za vyšší náchylnost k vzniku a těžšímu průběhu ARDS včetně VILI. Analýza se soustřeďuje zejména na lokace s geny kódujícími mechanismy odpovědi plicního parenchymu na zevní podněty (poškození), regulaci zánětu a buněčné formy přenosu signálu (transdukci). Množství takto zkoumaných genů je tedy významně extenzivní a přesahuje rámec této kapitoly. Podrobnější přehled a výzkum v této oblasti umožnil tzv. HapMap projekt, který na multietnických vzorcích zmapoval do současnosti více než 3 miliony různých SNPs (jejich lokalizaci a vztahy v rámci genomu) [HapMap]. V tzv. asociativních studiích je význam připisován některým genům kódujícím tyto proteiny [Flores]:

1. Angiotenzin konvertující enzym (ACE)

Renin-angiotenzin-aldosteron systém (RAAS) je považován za jeden z faktorů ovlivňujících tonus plicní vaskulatury a permeabilitu v rámci patogeneze ARDS. ACE konvertuje angiotenzin I (AT I) na AT II a účastní se metabolismu řady dalších bioaktivních peptidů (bradykinin). Inzerce/delece v intronu 16 genu pro ACE se objevuje u 28–47 % zdravých jedinců. Tento typ polymorfismu je dle některých autorů spojen s větší vnímavostí a mortalitou pacientů s ARDS [Marshall], jiní autoři u tohoto typu I/D polymorfismu vyšší vnímavost a horší klinické výsledky u pacientů se sepsí a ARDS nepotvrdili [Villar 2008].

2. Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 je důležitý cytokin akutní fáze vyznačující se výraznou pleotropií a má převážně prozánětlivý efekt. U plicního poškození je jeho exprese významně zvýšena. Vyšší hladiny IL-6 jsou spojovány s horším průběhem onemocnění a rozvojem MODS. Jeden z mnoha možných SNPs (G/C v pozici 174) na promotoru na genu pro IL-6 je spojen s výrazným ovlivněním aktivity tohoto promotoru in vitro [fishman]. Řada prací prokázala spojitost s polymorfismem genu pro IL-6 a akutním plicním poškozením [Flores 2008, Nonas].

3. Lipopolysacharid binding protein (LBP)

LBP je protein, který váže lipopolysacharid/endotoxin (LPS) gram/negativních bakterií a vede k signalizaci v komplexu s CD14 přes membránový toll-like receptor (TLR) imunocytů. Bylo zjištěno, že některé SNPs genu pro LBP ovlivňují hladinu LBP v časně fázi plicního poškození. Hladiny LBP po 48 hodinách od vzniku onemocnění byly signifikantně vyšší u ARDS než u ALI a dynamika hladiny LBP korelovala pozitivně s mortalitou [Villar 2009].

4. Pre-B cell colony-enhancing factor (PBEF, visfatin) a promotor pro PBEF

Gen kódující cytosin, který ovlivňuje maturaci B lymfocytů, dále nikotinamid-adenin-dinukleotid (NAD) biosyntézu v neutrofilních granulocytech a inhibici apoptózy neutrofilů v sepsi. Byly identifikovány dva SNPs se zvýšenou expresí u pacientů s ALI jak kavkazské tak i afro-americké rasy [Garcia].

5. Myosin light chain kinase (MLCK)

MCLK má vliv na buněčnou motilitu, regulaci vaskulární inflamace, permeabilitu a apoptózu. Různé detekované polymorfismy MYLK, genu kódující MLCK, jsou prezentovány jako faktor spoluodpovědný za jeden z hlavních patogenetických stavů při sepsi a sepsi indukované ALI – plicní edém. Byly identifikovány různé typy SNPs v rámci MYLK u pacientů a ALI s rozdílnou etnickou asociací (kavkazská vs afro-americká).

6.

A mnoho dalších: vascular-endothelial growth factor – VEGF, Toll-like receptor, plasminogen activator inhibitor – PAI-1, transforming growth factor beta – TGF β , cyclooxygenase 2 – COX-2, IL-13...

Je velice pravděpodobné, že genetické úseky, doposud zkoumané v souvislosti s plicním poškozením (ALI) a ARDS, jsou jen malým zlomkem velkého množství genů podílejících se na komplexní regulaci náchylnosti, vzniku a patogenetice syndromu. Vhodnější pro interpretaci se jeví vyšetření většího množství genů (multiple gene) zahrnutých do příslušného segmentu patologického procesu (inflamatorní, imunitní odpověď, buněčná proliferace, chemotaxe a krevní koagulace) plicního poškození [Grigoryev].

Dále byl doporučen konsenzus stran priorit existujících a budoucích asociativních studií, zkoumajících některé komplexní patologické jednotky (sepsy, ARDS apod.) [Flores 2010, Manolio]:

zvýšení počtu nezávislých reprodukcí původních asociativních studií ke zvýšení kredibility výsledků

zvýšení počtu vzorků na hodnoty řádově v tisících

zahrnutí i vzorků z jiné části populace, než je pouze severní polokoule, kde byla doposud většina prací prováděna

zjišťování většího množství variací v rámci zkoumaného genu pro zpřesnění potenciální kauzality

zkoumání i raritnějších variant, protože obecné varianty s malým účinkem mohou obsahovat i raritní varianty s výraznějším efektem

snaha lépe porozumět funkčním a patologickým vlastnostem genových variant ve vztahu k náchylnosti k nemoci

Aplikaci rostoucího množství informací o genomu do obecné praxe mají usnadnit některé iniciativy jako například Strengthening the Reporting of Genetic Association studies (STREGA) [Little], jejichž hlavním cílem je pomoci klinickým výzkumníkům porozumět a orientovat se v prudce rostoucím množství dat o genetice komplexních onemocnění a naučit je pracovat s genetickými, genomickými a farmakogenetickými daty (www.eshg.com).

V posledních letech roste také počet a možnosti molekulárních a genetických testů, využívaných k predikci rizika onemocnění a odpovědi na terapii. Rozlišení pacientů na respondéry a non-respondéry dle identifikace genových variant může mít i pozitivní farmakoeconomický efekt. Stanovení molekulárně-genomického osobního profilu pacientů by mohlo vést k větší individualizaci a tím i racionalizaci terapie.

14.3 GENOVÁ TERAPIE

Interindividuální heterogenita ARDS pacientů a nepřítomnost jednoznačně fungující specifické terapie syndromu vede k neustálé potřebě vytvářet, zdokonalovat a zkoumat efekt nekonvenčních terapeutických přístupů. Mezi ně patří i genová terapie (gene-based therapy – GBT).

Anatomické vlastnosti respiračního systému umožňují relativně snadný transport farmak k alveolárnímu epitelu (cestou tracheobronchiálního stromu) anebo endotelu (cestou plicní cirkulace). Tato skutečnost je podkladem úspěšnosti GBT.

Zjednodušeným principem GBT je inserce genů nebo malých nukleotidových sekvencí intracelulárně, aby došlo k nahrazení nebo zlepšení funkce, nebo naopak k potlačení funkce určitého defektního genu. GBT lze dělit z hlediska cílové skupiny buněk na dvě základní podskupiny:

ovlivnění haploidních zárodečných buněk (spermie a vajíčko, modifikace přes fertilizaci k trvalému dědičnému ovlivnění některých konkrétních znaků)

ovlivnění somatických buněk (ovlivnění funkce již zralých diploidních buněk)

U ARDS pacientů má význam zejména druhá varianta. Výhodou ARDS je jeho relativně tranzitní povaha, což vede k možnosti užití jen krátkodobě působících genových manipulací bez nutnosti opakování terapie často spojené s efektem v podobě nežádoucí imunologické reakce.

14.3.1 Cesta aplikace GBT u ARDS

Tracheobronchiální strom umožňuje selektivní ovlivnění buněk sliznice respiračního systému s důrazem na buňky alveolárního epitelu. Intravenózní aplikace farmaka s povrchově navázanými specifickými antigeny pak umožní selektivní vychytávání buňkami plicního endotelu. Navíc je možné ovlivnit i jiné buňky hrající roli v patogenezi ARDS (leukocyty, fibroblasty). Z časového hlediska je zajímavou možností GBT i modulace různých fází patogeneze plicního poškození a reparace (epiteliálně-mezenchymální interakce, průběh fibrózy, zmírnění koagulopatie a oxidativního stresu apod.) [Devaney]

Nebulizace je jednou z možností dobře tolerovaného, bezpečného a relativně efektivního dopravení genetického materiálu k cílovým buňkám. Řada prací zabývajících tímto druhem transportu prozatím neprokázala jednoznačný klinický benefit [Moss, Perricone].

Intravenózní aplikace je zaměřena na ovlivnění plicního endotelu. Touto cestou byly v preklinických a klinických studiích podávány nejen mezenchymové kmenové buňky a fibroblasty, ale také vektory, které jsou označeny protilátkami proti některým endoteliálním antigenům (Christofi dou-Solomidou).

14.3.2 Způsob přenosu genetické informace

Přenos genů nebo menších nukleotidových sekvencí do cílových buněk se děje cestou různých přenašečů/vektorů. Tato genetická informace, která se dostane intracelulárně, je dále transportována do buněčného jádra, kde dochází cestou její transkripce a translace ke konkrétnímu terapeutickému efektu. Vektorem mohou být struktury virové nebo neviróvé povahy.

1. Virové vektory

Virové vektory jsou schopny transportovat delší sekvence nukleové kyseliny. Virový genom je nejprve nutno zbavit schopnosti virové replikace, tato část je pak nahrazena příslušným genem (terminologicky „transgen“). Takto modifikovaný genom je obalen virovými proteiny. U akutního plicního poškození byly prozatím experimentálně využity některé specifické virové vektory (viz tab. 1, obr. 1).

2. Nevirové vektory

Ve srovnání s virovými vektory jsou neviróvé způsoby přenosu genetické informace obvykle méně účinné a jsou méně imunogenní. Je možná jejich tvorba ve větších množstvích za relativně menší cenu. Jejich hlavní význam je v přenosu menších DNA/RNA sekvencí. Zjednodušený výčet neviróvých vektorů viz tab. 2, obr. 2).

Tabulka 1 Virové vektory

Virové vektory	Popis	Výhody	Nevýhody	Další
Adenoviry	dvouvláknové DNA viry	dobře tolerované	imunogenicitu při opakovaném podávání	pokud není přítomno epitelové poškození, je transfer genu málo účinný, u ARDS se tedy účinnost nesnižuje
		vysoká efektivita průniku do alveolárního epitelu		nejčastěji zkoumaný virový vektor
Adeno-asociované viry (AAVs)	jednovláknové DNA parvoviry	dobrý bezpečnostní profil	méně účinné oproti adenovirům	přenos do více druhů buněk plicního původu, včetně progenitorových buněk

		malá imunogenita		byly užity v klinických studiích u cystické fibrózy
Lentiviry	RNA viry	trasfekce nedělicích se buněk	riziko onkogeneze při integraci transgenu poblíž onkogenu	infekce přetrvává po celou dobu života buňky (až 100 dní) výhoda spíše u chronických plicních onemocnění než u relativně tranzitního ARDS

Tabulka 2 Nevirové vektory

Nevirové vektory	Popis	Výhody	Nevýhody	Další
Plasmidy	uzavřené kruhy dvouvláknové DNA	jednoduše vyrobitelné	samostatné plasmidy neobsahují povrchové bílkoviny a je nutno je doručit přímo k cílovým buňkám	vstup do buněk usnadňuje např. tzv. elektroporace (zvýšení propustnosti+ E11 membrány cílové buňky)
		nízká cena	redukovaná terapeutická efektivita	
Nevirové DNA komplexy	DNA je zavzata do kulovitého obalu z lipidů (lipoplex) nebo polymerů (polyplex)		méně efektivní oproti virovým vektorům	obal chrání DNA informaci, zvyšuje přichycení partikule k membráně cílové buňky, usnadňuje endocytózu a expresi transgenu
				efektivní transfekce po obohacení obalu o zacilující peptidy (targeting peptides)
DNA a RNA oligonukl	20–25 nukleotidů	jednoduše vyrobitelné	nejsou specifické cílové	regulace exprese některých

eotidy (siRNA, dsRNA)		né	buňky	genů
		nízká cena		integrací do g + E14enomu buňky se stanou dědičné
				siRNA – regulace zánětlivého plicního poškození
Decoy oligonukleotidy	dsDNA o 20–28 nukleotidách	ovlivnění specifických transkripčních faktorů		úspěšná aplikace v animálních studiích
Buněčný přenos (cell-based therapy)	kmenové buňky (mezenchymové) fibroblasty	tolerance, bezpečnost		slibné výsledky u preklinických modelů ARDS [Mei, McCarter]

14.3.3 Překážky snižující efektivitu GBT

Obecně platí, že aby byla GBT terapie úspěšná, je nutné zajistit, aby se dostalo dostatečné množství genetického materiálu do bezprostřední blízkosti cílové buněčné struktury a aby tento materiál poté pronikl intracelulárně do cytoplasmy a jádra, kde dojde k transkripci genů a výslednému žádoucímu efektu. V organismu je ale celá řada mechanismů, které efektivitě tohoto procesu brání. Jedním z nich jsou bariérové funkce sliznice respiračního systému:

větvení bronchiálního stromu rozměňující nejen kvantitu nežádoucích faktorů, jako jsou bakterie, viry, toxické látky, ale i aplikované léky

bronchiální hlenová produkce a řasinkový epitel zachycující a odstraňující různé exogenní materiál

glykokalyx a povrchový tekutinový film ztěžující kontakt s buněčnou membránou respiračního epitelu

intercelulární spojení (tight junctions) spolu s omezenou luminální endocytózou brání průniku intercelulárně do tkání a do epiteliálních buněk

Poškozená plic je další překážkou přenosu genetického materiálu do cílové buňky. Mezi hlavní mechanismy patří omezení transportu v kolabovaných terminálních dýchacích cestách (vč. alveolů), plicní edém, intrabronchiální zánětlivá infiltrace, zvýšená viskozita hlenu a dále přítomnost denudace plicního epitelu. Zánětem poškozené epiteliální buňky u ARDS ovšem překážkou pro virové vektory naštěstí nebývají [Dumasius].

Problémem spojeným se způsobem přenosu (vektorem) genetického materiálu je například imunogenicita virových vektorů (virové proteiny v kapsidě), která je závislá na dávce a počtu opakování terapie. Další limitací jsou virové kapsidy ovlivňující možnou velikost užitého transgenů (délka nukleové kyseliny).

14.3.4 GBT u ARDS z pohledu EBM

Výsledky preklinických prací zkoumajících efekt GBT nelze nekriticky převádět do humánní praxe, především díky tomu, že experimentální modely nejsou schopny simulovat komplexnost reálné patofyziologie a patogeneze ARDS. Některé typy užití virových a nevirálních vektorů shrnuje **tabulka 3**.

Tabulka 3 Možnosti klinických aplikací GBT u ARDS

Vektory		

Adenoviry	přenos genu pro tvorbu surfaktantu	zlepšení ventilačních funkcí a rezistence k <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Zhou 2006
	přenos genu pro superoxid dismutázu (SOD) a katalázu	zlepšení protekce proti hyperoxii indukovanému plicnímu poškození, ale ne ischemicko-reperfuznímu poškození	Danel 1998
	zvýšení exprese (overexprese) genu pro Ang-1	zlepšení protekce proti rozvoji kapilárního proeinového leaku a snížení mortality indukované endotoxinem	Huang 2008
	zvýšení exprese genu pro HSP-70	zachování ních??? buněk I. typu a limitace proliferace buněk II. typu	Bromberg 2008
	zvýšení exprese genu pro IL-10	u zymozanem indukovaného plicního poškození v nízkých dávkách zlepšuje přežití, ve vysokých snižuje	McAuliffe 2006
	zvýšení exprese genu pro Na ⁺ /K ⁺ ATPázu	akcelerace clearance plicní tekutiny (lung liquid clearance – LLC)	Adir 2008
Plasmidy	přenos genu pro Na ⁺ /K ⁺ ATPázu za pomoci elektroporace	zlepšení endotoxinem indukovaného plicního poškození	Mutlu 2006
Nevirové DNA komplexy (lipoplexy, polyplexy)	přenesení genu pro IL-10 cestou lipoplexů	redukce orgánového poškození (včetně plicního)	Kabay 2007
	přenesení genu pro indolamino-2,3-deoxygenázu cestou kationického polyplexu	redukce ischemicko/reperfuzního plicního poškození	Liu 2007
DNA a RNA nukleotidy (siRNA, shRNA)	short hairpin (sh)RNA-mediovaná inhibice genu pro kaspázu 3	redukce ischemicko/reperfuzního plicního poškození	Zhang 2010
Buněčný přenos (cell-based therapy)	mezenchymální buňky se zvýšenou expresí genu pro Ang-1	zlepšení endotoxinem indukovaného plicního poškození	Mei 2007
mezenchymální kmenové buňky,	mezenchymální buňky se zvýšenou expresí genu pro IL-10	inhibice alveolární infiltrace CD4 ⁺ a CD8 ⁺ T-lymfocyty	Manning 2010

fibroblasty	fibroblasty se zvýšenou expresí genu pro Ang-1	zlepšení endotoxinem indukovaného plicního poškození	McCa rter 2007
	fibroblasty se zvýšenou expresí genu pro VEGF a endoteliální NO syntázu	zlepšení nebo vymizení endotoxinem indukovaného plicního poškození	Zhao 2006

14.3.5 Budoucnost GBT

K největším výzvám z pohledu GBT u ARDS patří [Devaney]:

identifikace nejvhodnějších genetických cílů (viz výše) ke zlepšení funkce epitelálních a endoteliálních buněk, zlepšení odolnosti plicních tkáňových struktur vůči specifickému poškození, zmírnění a regulace inflamace/infekce a zlepšení reparační kapacity plicní tkáně

zlepšení vektorových technologií (virových i nevírových):

snížení imunogenicity virových partikulí modifikací proteinů kapsidy a zvýšení jejich cílové tkáňové specifity (například inkorporace modifikovaného genomu viru opičí imunodeficiency do proteinového obalu vezikulárního stomatického viru)

inkorporace cílicích (targeting) proteinů do lipidové vrstvy lipoplexů, manipulace se složením lipidů

užití konjugace vektoru genetické informace s protilátkou proti některým specifickým povrchovým proteinům (např. platelet/endothelial cell adhesion molecule – PECAM) [Christofidou-Solomidou] k tzv. imunotargetingu cílových buněk

zpřesnění a zefektivnění transportu a genetické informace (zejména u nevírových vektorů) k cílovým buňkám:

užití některých fyzikálně-biologických metod jako elektroporace [Multu] a ultrazvuku ke zlepšení průniku plasmidových vektorů

další metody ke zlepšení transferu genetické informace (až téměř do srovnatelné míry s průnikem virových vektorů) jsou: magnetické pole, genové zbraně (gene gun delivery), laser apod.

zlepšení technologií nebulizace [MacLoughlin]

užití perfluorokarbonu ke zlepšení rozptýlení (spread) aplikovaného genového materiálu a ke zlepšení smíchání (mixing) s povrchovou tekutou vrstvou respiračního epitelu [Yan]

regulace efektu GBT z časového a prostorového hlediska: důležitou metodou je kontrola efektu (exprese) genové terapie za účelem toho, aby trvala jen po žádoucí časový interval v žádoucí intenzitě. S tímto úzce souvisí užití vysoce specifických tkáňových promotorů. Pro plicní parenchym to jsou například: promotor pro surfaktantový protein C, pro řasinkové buňky specifický promotor FOXJ-1, Clara cell 10kDa protein apod. Tyto promotory mohou být užity/aktivovány cíleně v určité fázi ARDS, s čímž souvisí snaha o vytvoření možnosti tyto přenesené promotory „zapnout“ a „vypnout“ v nejvhodnějším okamžiku v rámci vývoje plicního poškození. Mezi takové „vypínače“ patří tetracyklin-dependentní vektory [Koehler]. Hladina tetracyklinu se relativně snadno ovlivňuje, tetracyklin má rychlý metabolismus a rychle se z organismu vylučuje

14.4 SHRNUTÍ

průběh ARDS bývá i při stejných vyvolávajících faktorech odlišný

znalost genetických znaků typických pro určitou klinicko-patologickou jednotku může zlepšit:

vyhledávání rizikových (náchylných) pacientů

prognózování

stanovení předpokládané odpovědi na terapii

důležitou součástí genové problematiky ARDS jsou pokroky v genové terapii (gene-based therapy)

u ARDS nejsou tradiční rodinné vztahy (family linkage) použitelné

hlavní metodou jsou tedy asociativní studie (case-control, kohortové), které využívají detekci single nucleotid polymorfism – SNPs

význam je připisován některým genům kódujícím tyto proteiny [Flores, Garcia]: angiotenzin konvertující enzym (ACE), interleukin 6 (IL-6), lipopolysacharid binding protein (LBP), pre-B cell colony-engancing factor (PBEF, visfatin) a promotor pro PBEF, myosin light chain kinase (MCLK) a další

byl doporučen konsenzus stran priorit existujících a budoucích asociativních studií:

zvýšení počtu nezávislých reprodukcí původních asociativních studií ke zvýšení kredibility výsledků

zvýšení počtu vzorků na hodnoty řádově v tisících

zahrnutí i vzorků z jiné části populace, než je pouze severní polokoule, kde byla doposud většina prací prováděna

zjišťovat větší množství variací v rámci zkoumaného genu pro zpřesnění potenciální kauzality

zkoumat i raritnější varianty, protože obecné varianty s malým účinkem mohou obsahovat i raritní varianty s výraznějším efektem

porozumět funkčním a patologickým vlastnostem genových variant ve vztahu k náchylnosti k nemoci
rozdílení pacientů na respondéry a non-respondéry dle identifikace genových variant může mít i pozitivní farmakoekonomický efekt

molekulárně-genomický osobní profil pacientů by mohl vést k větší individualizaci a racionalizaci terapie
principem GBT je inserce genů nebo malých nukleotidových sekvencí k pozitivnímu ovlivnění funkce defektního genu
GBT lze dělit z hlediska cílové skupiny buněk na dvě základní podskupiny:

- ovlivnění haploidních zárodečných buněk
- ovlivnění somatických buněk (význam u ARDS)

cesta aplikace GBT u ARDS

tracheobronchiální – alveolární epitel.

intravenózní – plicní endotel.

přenos genetické informace

virové vektory (viz **tab. 1**)

neviróvé vektory (viz **tab. 2**)

překážky snižující efektivitu GBT

větvení bronchiálního stromu, bronchiální hlenová produkce a řasinkový epitel glykokalyx a povrchový tekutinový film, intercelulární spojení a omezená lumenální endocytóza, kolabované terminální dýchací cesty, plicní edém, intrabronchiální zánětlivá infiltrace, zvýšená viskozita hlenu, denudace plicního epitelu, imunogenicita virových vektorů

budoucnost GBT

identifikace nejvhodnějších genetických cílů, zlepšení vektorových technologií (virových i neviróvých), zpřesnění a zefektivnění transportu a genetické informace (zejména u neviróvých vektorů) k cílovým buňkám, regulace efektu GBT z časového a prostorového hlediska

ARDS je vzhledem ke své lokalizaci (plíce) a patogenezi zajímavým cílem GBT

reálný význam genové analýzy a terapie pro klinickou praxi je prozatím malý

Literatura

- The International HapMap C. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature* 2007;449:851–61
- Flores C, Pino-Yanes MM, et al. Genetics of acute lung injury: past, present and future. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Oct;76(10):860–4. Epub 2010 Jul 1
- Marshall RP, Webb S, Bellington GJ, et al. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism is associated with susceptibility and outcome in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:646–50
- Villar J, Flores C, Pérez-Méndez L, et al. Angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism is not associated with susceptibility and outcome in sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 2008;34:488–95
- Fishman D, Faulds G, Jeffery R, et al. The effect of novel polymorphisms in the interleukin-6 (IL-6) gene on IL-6 transcription and plasma IL-6 levels, and an association with systemic-onset juvenile chronic arthritis. *J Clin Invest* 1998;102:1369–76
- Flores C, Ma SF, Marresso K, et al. An IL6 gene-wide haplotype is associated with susceptibility to acute lung injury. *Transl Res* 2008;152:11–7
- Nonas SA, Finigan JH, Gao L, et al. Functional genomic insights into acute lung injury: role of ventilators and mechanical stress. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:188–94
- Villar J, Pérez-Méndez L, Espinosa E, et al. Serum lipopolysaccharide binding protein levels predict severity of lung injury and mortality in patients with severe sepsis. *PLoS ONE* 2009;4:e681.
- Garcia JGN, Moreno Vinasco L. Genomic insights into acute inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2006, 291: L1113–L1117
- Grigoryev DN, Finigan JH, Hassoun P, et al. Science review: Searching for gene candidates in acute lung injury. *Crit Care* 2004, 8:440–447
- Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature* 2009;461:747–53
- Little J, Higgins JP, Ioannidis JP, Moher D, et al. Strengthening of Reporting of Genetic Association Studies (STREGA) – an extension of the STROBE statement. *PLoS Medicine* 2009;6:e22.
- Devaney J, Contreras M, Laffey JG. Clinical review: gene-based therapies for ALI/ARDS: where are we now? *Crit Care.* 2011;15(3):224. doi: 10.1186/cc10216. Epub 2011 Jun 20.
- Moss RB, Milla C, Colombo J, et al. Repeated aerosolized AAV-CFTR for treatment of cystic fibrosis: a randomized placebo-controlled phase 2B trial. *Human Gene Ther* 2007, 18:726–732.
- Perricone MA, Morris JE, Pavelka K, et al. Aerosol and lobar administration of a recombinant adenovirus to individuals with cystic fibrosis. II. Transfection efficiency in airway epithelium. *Human Gene Ther* 2001, 12: 1383–1394.
- Mei S, McCarter S, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiotensin-1. *PLoS Med* 2007;4:e269
- McCarter SD, Mei SH, Lai PF, et al. Cell-based angiotensin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 May 15;175(10):1014–26. Epub 2007 Feb 22.
- Christofidou-Solomidou M, Scherpereel A, Wiewrodt R, et al. PECAM-directed delivery of catalase to endothelium protects against pulmonary vascular oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285:L283–L292
- Dumasius V, Mendez M, Mutlu G, et al. Acute lung injury does not impair adenoviral-mediated gene transfer to the alveolar epithelium. *Chest* 2002, 121(3 Suppl):33S–34S
- Zhou J, Wu Y, Henderson F, McCoy D, et al. Adenoviral gene transfer of a mutant surfactant enzyme ameliorates pseudomonas-induced lung injury. *Gene Ther* 2006, 13:974–985
- Danel C, Erzurum S, Prayssac P, et al. Gene therapy for oxidant injury-related diseases: adenovirus-mediated transfer of superoxide dismutase and catalase cDNAs protects against hyperoxia but not against ischemia-reperfusion lung injury. *Human Gene Ther* 1998, 9:1487–1496
- Huang Y, Sauthoff H, Herscovici P, et al. Angiotensin-1 increases survival and reduces the development of lung edema induced by endotoxin administration in a murine model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2008, 36:262–267
- Bromberg Z, Raj N, Goloubinoff P, Deutschman C, et al. Enhanced expression of 70-kilodalton heat shock protein limits cell division in a sepsis-induced model of acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2008, 36:246–255
- McAuliffe P, Murday M, Efron P, et al. Dose-dependent improvements in outcome with adenoviral expression of interleukin-10 in a murine model of multisystem organ failure. *Gene Ther* 2006, 13:276–282
- Adir Y, Welch L, Dumasius V, et al. Overexpression of the Na-K-ATPase α 2-subunit improves lung liquid clearance during ventilation-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008, 294:L1233–L1237
- Mutlu G, Machado-Aranda D, Norton J, et al. Electroporation-mediated gene transfer of the Na⁺, K⁺-ATPase rescues endotoxin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176:582–590

- Kabay B, Kocafe C, Baykal A, et al. Interleukin-10 gene transfer: prevention of multiple organ injury in a murine cecal ligation and puncture model of sepsis. *World J Surg* 2007, 31:105–115
- Liu H, Liu L, Visner G: Nonviral gene delivery with indoleamine 2,3-dioxygenase targeting pulmonary endothelium protects against ischemia-reperfusion injury. *Am J Transplant* 2007, 7:2291–2300
- Zhang YX, Fan H, Shi Y, et al. Prevention of lung ischemia–reperfusion injury by short hairpin RNA-mediated caspase-3 gene silencing. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010, 139:758–764
- Manning E, Pham S, Li S, et al. Interleukin-10 delivery via mesenchymal stem cells: a novel gene therapy approach to prevent lung ischemia-reperfusion injury. *Human Gene Ther* 2010, 21:713–727
- Zhao Y, Courtman D, Ng D, et al. Microvascular regeneration in established pulmonary hypertension by angiogenic gene transfer. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2006, 35:182–189
- Mutlu G, Machado-Aranda D, Norton J, et al. Electroporation-mediated gene transfer of the Na⁺, K⁺-ATPase rescues endotoxin-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176:582–590.
- Koehler DR, Chow YH, Plumb J, et al. A human epithelium-specific vector optimized in rat pneumocytes for lung gene therapy. *Pediatr Res* 2000, 48:184–190
- MacLoughlin R, Higgins B, Laffey J, et al. Optimized aerosol delivery to a mechanically ventilated rodent. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2009, 22:323–332
- Christofi dou-Solomidou M, Scherpereel A, Wiewrodt R, et al. PECAM-directed delivery of catalase to endothelium protects against pulmonary vascular oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2003, 285:L283–L292.
- Yan Z, Zak R, Luxton G, et al. Ubiquitination of both adeno-associated virus type 2 and 5 capsid proteins affects the transduction efficiency of recombinant vectors. *J Virol* 2002, 76: 2043–2053.

Obrazová dokumentace:

Obr. 1 Transfekce adenovirovým vektorem (prosím překreslit)

Obr. 2 Cell-based genová terapie (prosím překreslit)

15 BUDOUCNOST ARDS

autor??

15.1 ÚVOD

Na podkladě témat aktuálně probíhajících a nově tvořených klinických studií si lze vytvořit orientační představu o současném a budoucím vývoji problematiky ARDS. Zadáni termínu „Acute Respiratory Distress Syndrome“ do vyhledávače v databázi PubMed poskytne více než 200 000 odkazů na různé typy publikací v odborných časopisech. Některé okruhy zájmu zůstávají ve středu pozornosti již mnoho let, např. problematika optimalizace parametrů mechanické ventilace, VILI apod. Objevují se nová nebo relativně nová témata, např. implementace tzv. omik – metabolomiky, proteomiky, genomiky při výzkumu nových biomarkerů, dále problematika genové terapie, terapeutické použití kmenových buněk). Neméně zajímavé jsou i technologické pokroky některých přístrojových a terapeutických intervencí (např. ECMO a ECCO₂R) a nové úhly pohledu na témata starší (např. pronační poloha). Obsah této kapitoly je založen na autorově interpretaci aktuálních moderních trendů v problematice terapeutických intervencí, věnuje se částečně problematice diagnostiky a recentním doporučením pro budoucí klinický výzkum ARDS.

U každého onemocnění/syndromu bude ze strany odborné zdravotnické veřejnosti vždy v popředí snaha o nalezení efektivní terapeutické intervence s hlavním cílem: zlepšení důležitých klinických výsledků pacientů s ARDS (mortalita, kvalita života apod.).

S tím úzce souvisí snaha o podrobné pochopení patofyziologických mechanismů a znalost nástrojů k pozitivnímu ovlivnění (modulaci) plicního poškození a reparace. To nám umožňuje experimentální (preklinický) i klinický výzkum.

K zajímavým trendům moderního přístupu k ARDS patří možnost včas identifikovat pacienty v riziku rozvoje ARDS a zahájit účinnou terapii za účelem prevence vzniku syndromu.

Rozvoj léčby pacientů již rozvinutým ARDS úzce souvisí s organizačním a technologickým pokrokem (např. rozšiřující se možnosti monitorace) v intenzivní péči, ale také s neustálým rozšiřováním spektra farmakologických i nefarmakologických intervencí.

Obecná podpůrná terapie se také velmi významně podílí na klinických výsledcích pacientů s ARDS.

Aktuálně lze vysledovat trend ke změnám v tvorbě designu nových klinických studií a snaze o zefektivnění sběru, analýzy dat a zpřehlednění interpretace získaných výsledků. Je třeba vzít do úvahy fakt, že nekritické přejímání a převádění výsledků preklinických studií do klinického humánního výzkumu a praxe není možné a může být u tak komplexního stavu jako je ARDS i značně rizikové. Složitost interpretace experimentálních výsledků podtrhuje fakt, že patofyziologicko-patogenetickým podkladem ARDS je mnoho procesů, které spolu často souvisejí, navazují na sebe, probíhají společně, navzájem se potencují, působí antagonisticky a probíhají v obtížně definovatelných časových intervalech. Lze tedy důvodně předpokládat, že jedna, byť v homogenních podmínkách experimentálního modelu značně efektivní intervence, v klinické humánní praxi obvykle nepřinese obdobné pozitivní výsledky. Drtivá většina experimentálně slibných intervencí měla u heterogenní populace pacientů s ARDS jen malý nebo žádný efekt.

Nejdůležitější oblast medicíny, obecná klinická praxe, neustále naznačuje, že (kromě prevence vzniku patologického stavu) je individualizace terapie (≈ aplikace vhodné terapeutické intervence vhodnému pacientovi ve vhodný čas po nezbytně nutnou dobu) v současnosti pravděpodobně nejefektivnějším způsobem péče nejen o pacienty s ARDS.

15.2 BUDOUCNOST TERAPIE

Preklinické i klinické práce hodnotící efekt farmak, které ovlivňují pouze jeden nebo omezené množství patogenetických procesů ARDS, selhaly při průkazu významného ovlivnění důležitých klinických výsledků. Je pravděpodobné, že vhodným kandidátem na efektivní terapii by se mohl stát preparát, který by splňoval podmínku multifaktoriálního modulačního efektu na více patologických procesů v rámci ARDS za podmínek zachování prospěšných fyziologických endogenních obranných a reparačních pochodů. Tento předpoklad by mohlo splnit v současnosti jen minimální množství intervencí, které jsou ve fázi preklinického výzkumu.

Rychle zahájená a efektivní léčba základního vyvolávajícího onemocnění) pokud je možná) a šetrná náhrada orgánových dysfunkcí spolu s podpůrnou a symptomatickou terapií byly, jsou a v nejbližší budoucnosti i pravděpodobně zůstanou základem terapie ARDS.

15.2.1 Kmenové buňky (stem cells)

Zvyšující se zájem o terapeutické podávání kmenových buněk (stem cells – SCs) v různých oborech medicíny svědčí o tom, že tato intervence má slibný potenciál do budoucna i v rámci terapie ARDS. Terapie kmenovými buňkami patří ve své podstatě do specifického typu buněčné terapie. U ARDS se v současnosti tento typ intervence pohybuje především na experimentální úrovni. V rámci plicního poškození vede terapie SCs svým komplexním efektem k multifaktoriální intervenci, která probíhá ve dvou hlavních aspektech:

humorální a buněčná modulace průběhu plicního poškození

přímá tkáňová strukturální i funkční reparace poškozené plicní tkáně

Další důležitou vlastností této terapie je její schopnost zachovat fyziologické aspekty lokální imunologické odpovědi a reparace.

V současnosti je problematika terapie ARDS kmenovými buňkami extenzivně zkoumána na preklinické úrovni a existuje jen minimální množství prací v humánní medicíně (více viz odd. **12.4.11 Kmenové buňky**). Nejvíce zkoumaným subtypem SCs pro terapeutické použití u ARDS jsou mezenchymální SCs (MSCs). Jejich velkou výhodou je relativně snadné získávání (kostní dřev, tuková tkáň, svaly, šlachy apod.). Další výhodou MSCs je absence HLA molekul na jejich povrchu, což významně snižuje riziko nežádoucí imunoreaktivity po jejich podání. Navzdory relativně nízkému engraftmentu (strukturální včlenění do cílové tkáně) a diferenciaci do formy alveolárních epiteliálních buněk dokáží redukovat místní i systémový zánět (**Gupta**). Zajímavou terapeutickou variantou je použití MSCs jako vektoru pro přenos genetické informace, například genu pro vaskuloprotektivní látku angiopoietin 1 (Ang-1), které v experimentu na myším modelu vedlo k úplnému znovuoobnovení plicní vaskulární bariérové funkce cestou snížení patologické kapilární permeability (**Mei**). MSCs také reprogramaci zlepšují fagocytární (zlepšení bakteriální clearance) a imunosupresivní schopnosti monocytů a makrofágů (zvýšení jejich produkce IL-10) (**Mei 2010, Németh**).

Možnost aplikace kmenových buněk v humánní medicíně v rámci ARDS má zřejmě do budoucna slibný potenciál.

15.2.2 Genová terapie

Principem genové terapie (gene-based therapy – GBT) je především ovlivnění míry genové exprese (především ve smyslu zvýšení) některých proteinů významných v patogenezi ARDS. Do budoucna bude pravděpodobně navíc možné cíleným zevním farmakologickým zásahem dočasně aktivovat a deaktivovat terapeuticky přenesené geny tak, aby se jejich efekt projevil jen po omezenou dobu v příslušné patogenetické fázi ARDS (více viz kap. **15. Genetika ARDS**).

V současnosti jednou z nejvíce zkoumaných oblastí GBT je snaha o ovlivnění ventilačně-perfuzního nepoměru, který vzniká jako následek intersticiálního a především alveolárního edému. Snahou je obnovení fyziologického transportu Na^+ z alveolární tekutiny přes epiteliální buňky do intersticia. Intervence spočívá v přenesení genu pro $\alpha 2$ a $\beta 1$ podjednotky Na^+/K^+ ATPázy epiteliálních buněk (**Factor, Adir**) tzv. transtorakální elektroporací. V experimentu bylo zjištěno, že zvýšenou expresí uvedených podjednotek byla zlepšena alveolární tekutinová clearance nejen u zdravých plic, ale i u poškozených plic, např. u VILI (**Adir**). Další možnou terapeutickou variantou je i adenovirový přenos genu pro $\beta 2$ adrenergní receptor, který také vede ke zvýšenému odstraňování edémové tekutiny zvýšenou expresí Na^+/K^+ ATPázy a dalšího sodíkového kanálu, tzv. ENaC (**Dumasius**).

Lze zmínit některé další potenciální terapeutické intervence:

liposomální transfer genu pro růstový faktor pro keratinocyty (KGF) vede k redukcii plicního poškození zvýšenou proliferací plicních epiteliálních buněk (**baba**)

přenos genů pro některé antiinflatorní proteiny, např. IL-10, interferonový protein 10 (IP-10), IL-12, transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)

inducibilní forma hemooxygenázy 1 (HO-1) má, mimo jiné, i antiinflatorní, antiapoptotický a antivirový efekt, přenos genu pro HO-1 měl protektivní efekt proti chřipkové pneumonii, hyperoxii a LPS indukovanému plicnímu poškození (**Fanelli**)

GBT patří také mezi slibné budoucí terapeutické modalit pro pacienty s ARDS.

15.2.3 Anticytokinová terapie a role heat-shock odpovědi u VILI

Mediátory zánětu vyskytující se v plicním parenchymu v rámci VILI (včetně ARDS) se mohou jevit jako slibné cíle imunomodulační terapie. V experimentálních studiích byla blokáda některých proinflatorních cytokinů ($\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-18) nebo podávání antiinflatorních cytokinů (IL-10 a IL-22) provázeno snížením incidence, zmírněním průběhu VILI a zlepšením přežívání zvířat (Narinbanmekov, Dolinay, Hoegl). Inhalační podání polyklonálních anti- $\text{TNF}\alpha$ ještě před aplikací traumatizující ventilace vedlo ve studijní skupině k nálezu nižších hladin TNF v BALF, lepší výměně plynů, lepší plicní poddajnosti, snížené leukocytární infiltraci a lepšímu histopatologickému nálezu, a to v závislosti na podané dávce (Imai).

Navzdory uvedeným slibným výsledkům preklinických studií, klinické práce konzistentní pozitivní výsledky prozatím nepřinesly. Kromě přítomnosti obecných problémů s přenesením poznatků z animálních studií do humánních, jde pravděpodobně o to, že modulace funkce jednoho cytokinu není schopna efektivně ovlivnit komplexní efekt celého spektra mediátorů působících v rámci patofyziologických procesů ve výrazně variabilní populaci pacientů s ARDS (Fan).

Anticytokinová terapie je přes své nevýhody nadále považována za perspektivní téma pro budoucí klinický výzkum a jako potenciální součást spektra terapeutických intervencí nejen u VILI ale i u ARDS.

Tvorba tzv. heat-shock proteinů (HSP) je indukována řadou termických i netermických inzultů a má cytoprotektivní efekt. V preklinických animálních studiích vyvolání heat-shock odpovědi v organismu vedlo k protektivnímu efektu ve vztahu k sepsi, ARDS a ischemicko-reperfučnímu poškození (Wheeler). Role využití terapeutického podání HSP v humánní medicíně může být dalším zajímavým tématem budoucích klinických studií.

15.2.4 Neinvazivní ventilace

Přestože použití neinvazivní ventilace (NIV) v intenzivní péči v současnosti stoupá, u pacientů s ARDS prozatím tato modalita nepatří mezi oblíbené terapeutické postupy. Aplikovatelnost NIV ztěžuje především:

charakter a závažnost postižení plicního parenchymu (typ poruchy plicní mechanicky – ↓ poddajnosti)

častá nutnost dlouhodobé náhrady plicních funkcí

častá nutnost dlouhodobé analgosedace provázené poruchou vědomí apod.

Technologické pokroky platí i pro NIV. Jedná se především o použití speciálních helem s možností inflace vnitřního systému polstrovaní a použití nízkoodporových ventilačních okruhů. Tím se zlepšuje těsnost okruhu (zvyšuje inspirační tlakový vzestup a zvyšuje expirační tlakový pokles) a je zlepšena tolerance NIV pacientem (jednodušší triggerování a snížení frekvence neasistovaného dechového úsilí). Je redukována pacient-ventilátorová dyssynchronie. Tento a případný další technologický vývoj by pravděpodobně mohl ztraktivnit NIV i u pacientů s ARDS. Pravděpodobně by šlo o aplikaci NIV u lehčích forem ARDS, kde je možno z důvodu relativně rychlé úpravy ventilačních a oxygenačních parametrů očekávat vyhnutí se nutnosti zahájení invazivní ventilace. Další podmínkou by muselo být udržení přiměřeného stupně vědomí a spolupráce pacienta.

15.2.5 Umělá plicní ventilace a ultraprotektivní plicní ventilace

Umělá plicní ventilace (UPV) pozitivním přetlakem je na jednu stranu život zachraňující formou náhrady orgánové funkce u pacientů v kritické péči. Na druhou stranu, při použití traumatizujícího nastavení ventilačních parametrů, se UPV významně podílí na přímém plicní poškození (VILI) a může se také stát iniciátorem a promotorem vzdálených orgánových dysfunkcí (MODS). Plicní parenchym primárně poškozený jiným inzultem je náchylnější na traumatizaci, která vzniká dříve a bývá výraznější. Ve srovnání s normálním spontánním dýcháním je aktuálně prakticky jediným principem mechanické ventilace tzv. pozitivní přetlak (positive pressure ventilation – PPV). Při mechanické ventilaci je tedy generován pozitivní přetlak na vstupu do DC a tím je iniciován průtok plynů respiračním systémem a rozepnutí plicí. Mezi respirology aktuálně převládá názor, že k poškození plicního parenchymu mechanickou ventilací dochází až po překonání určité prahové hodnoty mechanické zátěže (**Gatinoni**). Mechanické vlastnosti plicního parenchymu při ARDS jsou ovšem značně nehomogenní (snížení ventilovatelného objemu, přítomnost difuzního inflamatorního poškození, zvýšení pohotovosti k end-expiračnímu alveolárnímu kolapsu, apod.) a lze tedy důvodně předpokládat, že v určitých lokalitách plicního parenchymu může docházet k určité, alespoň částečné, traumatizaci i přes dosažení zdánlivě relativně optimálních protektivních ventilačních parametrů (low tidal volume, PEEP, low pressure). Dlouhodobě trvající snahou je tedy nalézt optimální kompromis mezi zajištěním adekvátní výměny krevních plynů na jedné straně a zajištěním maximálního možného snížení plicní traumatizace na straně druhé.

Jednou z cest může být implementace některých extrakorporálních metod zajišťujících eliminaci CO₂ a/nebo (dle stupně poruchy výměny krevních plynů) současně i oxygenaci (viz níže).

Ke snížení rizika pacient-ventilátorové dyssynchronie (redukce plicní traumatizace) a usnadnění odvykání od UPV se jako potenciálně perspektivní jeví relativně nová semiinvazivní technologie, tzv. neurally adjusted ventilatory assist (NAVA), která prostřednictvím snímání inspirační brániční aktivity (EAdi) zajišťuje breath-to-breath synchronní ventilační asistenci dle respiračních požadavků pacienta (více viz kap. 11 VILI a ARDS).

Neadekvátní transpulmonální tlak (P_{tp}) je považován za hlavního pachatele VILI. Přesná monitorace P_{tp} prozatím není možná. Lze užít speciální jícnové katétry, které jsou schopny měřit náhradní veličinu – ezofageální tlak (P_{es}). Přes svůj nesporně zajímavý potenciál je tato metoda prozatím zatížena řadou nepřesností a artefaktů při měření. V budoucnu bude tedy velice pravděpodobně pokračovat hledání optimálního způsobu stanovení P_{tp} , což by, společně s optimálním individualizovaným nastavením hladiny PEEP, mohlo vést k redukci rizika rozvoje VILI. V době psaní tohoto textu probíhá zařazování pacientů do multicentrické RCT (EPVent 2) sledující efekt udržení minimálního pozitivního P_{tp} v průběhu dechového cyklu pacientů na mechanické ventilaci řízené měřením P_{es} . Plánované ukončení studie je v roce 2016.

Rozdíl v časovém úseku dosažení ekvilibria (ustálení) hodnot arteriální oxygenace po změně hladiny PEEP (snížení a zvýšení) je také zajímavým tématem pro výzkum problematiky PaO₂ jako důležitého endpointu (**Azoulay**).

Recruitment/otevřací manévr (RM) je obecně uznáván jako vhodný doplněk k protektivní ventilační strategii. RM nemusí vždy vést k pozitivnímu efektu, protože při jeho použití hrozí riziko převzdušnění (overinflaci) (některých alveolů ve ventilovatelné oblasti plicního parenchymu. Navíc, nově provzdušněné alveolární jednotky se při neadekvátně nastaveném tlaku v DC (opakovaný recruitment a derecruitment) stávají potenciálním zdrojem mediátorů zánětu (**Chu**). RM má význam

především v časné fázi ARDS, kdy vede především k pozitivnímu ovlivnění oxygenace ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Tento efekt je výraznější v situaci, kdy je RM následován adekvátním nastavením hladiny PEEP. Prozatím neexistují přesvědčivá klinická data, že užití RM vede ke zlepšení klinických výsledků pacientů s ARDS. Stanovení optimální formy, frekvence použití a typu otevíracího (recruitment) manévru (RM) proto patří a bude patřit mezi řešená témata.

Dalším zajímavým tématem v problematice ARDS se může stát význam dechové frekvence u pacientů s přítomnou spontaneitou ventilace, konkrétně variabilita dechové frekvence (respiratory rate variability – RRV). U obecné populace pacientů na UPV bylo zjištěno, že přítomnost nízké RRV je spojena s vyšším rizikem smrti (**Gutierrez**).

Technologický rozvoj ventilačních přístrojů umožňuje kvalitnější monitoraci ventilačních parametrů pacientů s ARDS (např. měření EELV). Rozšiřuje se spektrum a dostupnost sofistikovaných či plně automatických ventilačních režimů, např. bi-level ventilace (DuoPAP, APRV) a hybridních režimů PRVC, ASV, které spojují výhody tlakové i objemově kontrolovaných režimů a podporou spontánní ventilace pacienta.

Jednou z dalších cest k redukci plicní traumatizace by mohla být implementace tzv. inteligentních režimů, např. Intellivent®. Tento plně automatický režim nastavuje:

míru minutové ventilace (MV) na podkladě nastavených dat a měřených parametrů (ASV-CO₂ algoritmus)
velikost PEEP a FiO₂ dle daných oxygenačních cílů

Nalezení maximálně možné protektivní formy UPV (low tidal, low pressure, optimal PEEP) bylo, je a nejbližších letech bezesporu bude nadále středem zájmu. Vývoj možností protektivní mechanické ventilace je nesporný nejen z pohledu péče o pacienty s ARDS, ale i pro ventilované pacienty bez primárně přítomného plicního poškození.

15.2.6 Extracorporeal lung support

Extracorporeální plicní podpora (extracorporeal lung support – ECLS) odpovídá veno-venózní formě extracorporeální membránové oxygenace (extracorporeal membrane oxygenation – ECMO) (více viz odd. **12.3.1 ECMO u ARDS**). V některých zdrojích se v poslední době lze setkat s dalším termínem – tzv. extracorporeální plicní asistence (extracorporeal lung assist – ECLA). Bezpumpová (pumpless) extracorporeální plicní asistence (PECLA) označuje různé formy přístrojové eliminace CO₂, tzv. extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R).

V rámci ECMO terapie je arteriální oxygenace ovlivněna především krevním průtokem a frakcí O₂ v okruhu, hodnoty PaCO₂ jsou zase ovlivněny průtokem plynů (sweep gas flow) oxygenátorem. Udržení poměru ECMO flow/cardiac output > 60 % vede obvykle k udržení adekvátní arteriální oxygenace.

I přes jisté metodologické nedostatky doposud publikovaných prací (CAESAR trial – **Peek**) a prozatím ne zcela jednoznačný pozitivní vliv ECMO na klinické výsledky pacientů s ARDS, se jako nevhodnější skupina pacientů pro tuto terapii jeví pacienti s těžkou formou syndromu.

Ve snaze o zpřesnění predikce klinického výsledku (především mortality) pacientů s ARDS léčených ECMO terapií bylo navrženo několik skórovacích systémů, které by měly být ověřeny v budoucích klinických studiích:

PRESERVE skóre, obsahuje: věk, BMI, imunokompromitace, pronace, délka mechanické ventilace, SOFA, P_{plateau} a PEEP (**Schmidt**)

ECMOnet skóre je založeno na: délce hospitalizace před zahájením ECMO terapie, hladině bilirubinu a kreatininu, hematokritu a středním arteriálním tlaku (**Pappalardo**)

Enger a kol. definovali dva modely predikce mortality pacientů s akutním plicním selháním: 1. Pre-ECMO model a 2. ECMO – 1. den model, který navíc zahrnuje některé parametry z prvního dne ECMO terapie a tím zvyšuje prediktivitu (**tab. 16.1**) (**Enger**)

Tabulka 15.1 Model dle Engera a spol.

Model 1 pre-ECMO AUC 0,75	Model 2 den ECMO AUC 0,79
věk	věk
imunokompromitace	imunokompromitace
minutová ventilace	minutová ventilace
pre-ECMO hemoglobin	pre-ECMO hemoglobin
pre-ECMO laktát	pre-ECMO laktát
	Den FiO ₂

	Den fibrinogen
	noradrenalin
	CRP
AUC – area under curve	

Atraktivita ECMO terapie v současnosti spočívá především v možnosti zajištění téměř úplné náhrady hlavní plicní funkce (výměna krevních plynů) při tzv. parcial lung rest. Tím je umožněno užití tzv. ultraprotektivní plicní ventilace ($V_t \leq 4-6$ ml/kg PBW). V odborných kruzích začíná být v poslední době v souvislosti s ECMO terapií diskutována zatím sporná otázka možnosti použití strategie „total lung rest“.

Přes své nesporné výhody má ECMO jako každá extrakorporální metoda i řadu závažných rizik plynoucích především z nutnosti kontinuální antikoagulační terapie (krvácení). Dále, u ARDS pacientů se současně probíhající ECMO terapií, u kterých bylo dosaženo spontaneity ventilace, často dochází k předčasnému expiračními cyklování (pacienti mají tendenci k výdechu ještě v inspirační fázi). Tím se zvyšuje riziko pacient-ventilátorové dyssynchronie. Redukcí času expiračního cyklování nebo použití systému NAVA by mohlo snížit popsaná rizika a vést k dosažení adekvátní spontánní ventilace (**Mauri, Azoulay**).

Technologický pokrok přístrojového vybavení přinesl v posledním desetiletí řadu pozitiv, mezi které patří :významn ěnižší invazivita, větší biokompatibilita a zvýšení bezpečnosti aplikace ECMO terapie.

V době psaní tohoto textu se probíhá zařazování pacientů s ARDS do multicentrické randomizované studie EOLIA (Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome) srovnávající ECMO terapii versus konvenční protektivní ventilační strategie. Plánované ukončení studie je na začátku roku 2015.

Pokračující technologický vývoj společně s umožněním ultraprotektivity ventilace (včetně šance se do budoucna invazivní ventilaci zcela vyhnout: no ventilation = no VILI), dále možnost redukce analgosedace (pacient při vědomí, spolupracující, klidní a mobilní → redukce tzv. ICU – acquired weakness, „awake“ ARDS) jsou důvody, proč tuto formu léčby pacientů s ARDS řada odborníků považuje do budoucna za vysoce perspektivní.

15.2.7 Pronace

Pronace patří aktuálně mezi nejvýznamnější nefarmakologické terapeutické intervence. Její fyziologické principy, indikace, způsoby použití a základní EBM práce jsou popsány podrobně v odd. **12.3.2 Pronační poloha**. Do budoucna s nejvyšší pravděpodobností dojde k všeobecnému přijetí této jednoduché metody odbornou veřejností a k jejímu zavedení do standardní klinické praxe u pacientů s těžkými formami respiračního selhání (ARDS). Je ale nutné vytvořit racionální praktická doporučení a pravidla pro použití pronace u kriticky nemocných, které by se měly týkat zejména:

definice subtypů ARDS, které by mohly mít z této intervence největší benefit

klinické a fyziologické indikace k zahájení

optimální poloha pacienta v pronaci (např. úplná pronace versus kraulová poloha)

vhodné „dávkování“ tj. časový interval, po kterou bude pacient v pronaci

klinická kritéria, která povedou k rozhodnutí o ukončení jednotlivé intervence

klinická kritéria, která povedou k rozhodnutí o ukončení celé terapie.

Pronační poloha se aktuálně přesouvá z pozice záchranné (rescue) terapie do pozice standardní terapeutické intervence u pacientů s těžkou formou ARDS ($PaO_2/FiO_2 \leq 100$ mmHg), její užití lze zvážit již od středně těžké formy ARDS ($PaO_2/FiO_2 \leq 150$ mmHg) v případě, kdy je nutné k zajištění adekvátní výměny O_2 použít $FiO_2 > 0,6$.

15.2.8 Podpurná terapie

Pečlivě vedená podpurná terapie patří mezi základní segmenty péče o kriticky nemocného pacienta a úspěch „hlavních“ cílených terapeutických modalit je na ní přímo závislý. Skládá se z celé řady svou povahou heterogenních a nespecifických, ale přesto důležitých intervencí, bez kterých by s největší pravděpodobností nebylo v průběhu hospitalizace dosaženo požadovaných klinických cílů.

15.2.8.1 ANALGOSEDACE A „AWAKE“ ARDS

Analgosedace byla a je základní intervencí, která umožňuje pacientům s orgánovými dysfunkcemi překlenout kritické období jako forma tzv. bridge to recovery: redukuje metabolické nároky organismu, redukuje nežádoucí stresové vjemy týkající se orgánového selhávání, redukuje vnímání bolesti, redukuje stresové podněty plynoucí z různých invazivních procedur a usnadňuje použití různých forem orgánové podpory. Nesporné výhody tohoto typu intervence jsou ale snižovány přítomností možných rizik . Nadměrná nebo neadekvátně dlouhá analgosedace vede k významn ěredukováné výkonnosti svalové hmoty a to jak ve smyslu

kvantitativním) svalová síla (tak i kvalitativním (ztráta koordinace svalové aktivity a jemné motoriky) a také k negativnímu ovlivnění neuropsychologických funkcí (kognitivní dysfunkce, delirantní stav, syndrom z odnětí apod.).

Práci prokazujících negativní efekt kontinuální hluboké analgesie je celá řada. Například u pacientů alespoň 24 hodin na UPV vedla úvodní hluboká analgesie sledovaná dle Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) ≤ -3 k riziku protrahovaného odpojení a dokonce i ke zhoršení dlouhodobých klinických výsledků (180denní mortality) (Shehabi). Při užití některé z forem extrakorporálních metod (ECLS) lze uvažovat o využití možnosti změkčení popřípadě úplného vysazení sedace spojené s parciálním nebo úplným návratem vědomí již v časných fázích onemocnění tzv. awake ARDS. Jedním z důvodů je, že ECLS svým pozitivním efektem na výměnu krevních plynů a acidobazickou rovnováhu redukuje zvýšené dechového úsilí (respirační drive) a pocit dušnosti.

Zajištění a udržení spolupráce pacienta již od časně fáze ARDS by pak mohlo mít řadu pozitivních efektů:

zajištění spontánního dýchání s redukováným rizikem VILI

možnost časně fyzioterapie, včetně vertikalizace

redukce doby pobytu na UPV v rámci časnějšího a úspěšnějšího odpojení od mechanické ventilace (weaning), popř. úplné vyhnout zahájení invazivní UPV

redukce incidence VAP

zlepšení tolerance nutriční podpory

redukce doby pobytu na JIP i v nemocnici

snížení intrahospitalizační mortality

redukce finančních nákladů

15.2.8.2 SPÁNEK

Intenzivní péče je poskytována pacientům s různými diagnózami, kterým hrozí nebo mají vyjádřenou poruchu funkce některého orgánu. Jednou z nejčastějších dysfunkcí je respirační insuficience různé etiologie (ARDS, těžké formy CAP), tedy stav, který obvykle vyžaduje zajištění DC a zahájení UPV. V časně (akutní) i pozdější fázi péče o kriticky nemocné často nastává situace, kdy není přítomna dostatečná kvalita i kvantita vědomí a klinický stav neumožňuje zahájit odpojení od UPV (weaning) a zrušení arteficiálního zajištění DC. Mnoho pacientů se zajištěnými DC trpí spánkovou deprivací a fragmentací, která se ve svém důsledku podílí na vzniku různých dalších komplikací (pocit únavy, redukováná spontánní aktivita, nespokojenost při rehabilitaci, delirantní stavy apod.), které mohou vést k prodloužení odpojení a zhoršení klinických výsledků.

Implementace nových farmakologicko-režimových opatření ke zmírnění spánkové deprivace jistě patří mezi důležité výzvy týkající se podpůrné terapie kriticky nemocných včetně pacientů s ARDS.

15.2.8.3 FYZIOTERAPIE

Stejně jako u jiných patologických stavů v kritické péči má fyzioterapie u ARDS své významné postavení. Účinná benefitů plynoucích z použití různých forem (od pasivních až po aktivní) fyzioterapie je zmíněna v předchozí podkapitole.

Fyzioterapie patří a bude bezesporu do budoucna neodmyslitelně patřit ke standardním složkám podpůrné terapie pacientů s ARDS.

15.3 BUDOUCNOST DIAGNOSTIKY

Po dlouhou dobu bylo k diagnostice ARDS užíváno kritérií Americko-Evropské konsenzuální konference (AECC) z roku 1994. Tato definice však má řadu nevýhod (více viz odd. 7.1 Diagnostická kritéria, kontroverze aktuálních kritérií, nová kritéria), a proto se aktuálně dostává do popředí definice a diagnostická kritéria vytvořená v Berlíně v roce 2011 (tzv. Berlin definition) a publikačně prezentována v roce 2012. Tato definice se inspirovala v AECC kritériích a vytyčila si za cíl implementaci přesnější stratifikace syndromu, zvýšení spolehlivosti a prediktivní výtěžnost v rámci diagnostiky ARDS.

Do budoucna lze důvodně očekávat implementaci těchto nových diagnostických kritérií do obecné praxe i do designu nových klinických studií.

15.4 BUDOUCNOST KLINICKÝCH STUDIÍ (SPRAGG, MEADE)

Skupina pacientů s ARDS je v mnoha aspektech extrémně heterogenní. Baseline status a odpověď na terapeutické intervence se liší vzhledem k typu etiologie syndromu, věku, pohlaví, přítomnosti akutních i chronických komorbidit, genetické predispozici a vlivem environmentálních faktorů. Na klinických výsledcích se dále odráží: dosažený stupeň závažnosti ARDS, lokální terapeutické zvyklosti a preference, znalost a dostupnost standardních i speciálních terapeutických intervencí, velikost finančních zdrojů, a mnoho dalších vlivů. Incidenci syndromu lze obtížně predikovat a v různých regionech se liší (více viz kap. 2 Epidemiologie ARDS).

V roce 2009 se sešla skupina odborníků sekce plicní chorob (Division of Lung Diseases of the National Heart, Lung and Blood Institute – NHLBI). Cílem bylo zhodnocení a vytyčení cílů a doporučení pro vědeckou činnost zabývající se problematikou (ALI)/ARDS. Závěry lze shrnout do několika bodů:

Za nejvýznamnější klinický cíl (endpoint) výzkumu je nadále považována mortalita (**pozn.:** v anglosaské literatuře tento pojem označuje poměr počtu zemřelých na dané onemocnění k celkovému počtu pacientů s danou chorobou, což odpovídá v naší literatuře užívanému termínu letalita neboli smrtelnost). Podle výsledků velkých studií realizovaných skupinou ARDS network je trend k poklesu mortality z původních 40 % v 90. letech minulého století na současných 25 % (více viz kap. 7.1 **Definice ARDS (ALI/ARDS), diagnostická kritéria a jejich kontroverze**). To s sebou v rámci současně probíhajících studií přináší nutnost navyšování počtu zařazených pacientů, aby bylo možné prokázat statisticky významné změny (relative risk reduction) ve sledovaných parametrech klinického výsledku. Pro fázi II klinického výzkumu byla proto doporučena strategie modifikace zařazovacích (inclusion) a vyřazovacích (exclusion) kritérií tak, aby mohli být zařazováni pacienti, kteří budou s vyšší pravděpodobností odpovídat na sledovanou terapeutickou intervenci. Výsledný soubor těchto pacientů bude relativně homogenní. Příkladem modifikace zařazovacích kritérií by mohly být:

studie zabývající se PEEP a plicním rekrutmentem – požadavek: přítomnost extenzivních bilaterálních opacit při radiologickém vyšetření plic, přítomnost významné poruchy výměny krevních plynů a přítomnost klinických markerů predikujících odpověď na recruitment manévry

studie zabývající se farmakoterapií a její potenciální toxicitou – požadavek: zařazení pacientů s lehkou a středně těžkou poruchou oxygenace, méně rozsáhlý bilaterální patologický plicní nálezný apod.

Doporučení pro modifikaci exclusion kritérií zase spočívá např. ve:

vyřazení pacientů s přítomností závažných komorbidit, u kterých je významné riziko ovlivnění sledovaných klinických výsledků

užití různých biomarkerů popř. genetických testů (identifikace patogeneticky shodné podskupiny subjektů, redukce potřeby zařazení velkého počtu subjektů)

Tyto modifikace na jednu stranu zvyšují náročnost na vyhledání vhodných studijních subjektů, prodlužují čas k dosažení potřebného počtu do souboru a omezují generalizovatelnost výsledků na obecnou populaci pacientů s ARDS. Na druhou stranu se tímto způsobem zvyšuje šance na nalezení specifické subpopulace pacientů s ARDS, kteří by mohli statisticky významně benefitovat z určité terapeutické intervence.

Některé intervence lze úspěšně aplikovat na heterogenní populaci pacientů s ARDS (tzv. proces-of-care studie), např. práce zabývající se nastavením ventilačního režimu nebo tekutinové terapie.

Jiné intervence jsou lépe použitelné u určitých skupin pacientů s podobným patofyziologickým mechanismem vzniku syndromu, například imunomodulační terapie u ARDS na podkladě infekce virem Influenza A H1N1, terapie exogenním surfaktantem u pacientů s přímým plicním poškozením (např. plicní kontuzí, aspirací apod.).

Oba základní typy studií: 1) rozsáhlé jednoduše designované a 2) menší specificky zaměřené, jsou do budoucna potřebné.

Výhodou zařazení velké heterogenní populace pacientů s ARDS je, že se zvyšuje potenciální generalizovatelnost výsledků a rychlost zařazení pacientů, zatímco analýza dat z menších homogenních souborů pacientů může vést k statisticky významnějším výsledkům.

Byl vysloven požadavek na věnování větší pozornosti pacientům bez plicního poškození, kteří podstupují dlouhodobou UPV (definováno > 72 hodin).

Klinické práce by se měly do budoucna častěji zabývat nejen krátkodobými, ale také dlouhodobými klinickými výsledky, jako např. funkční plicní a celkový fyzický status pacientů, kognitivní funkce, psychologický status apod. Doposud není známa časná terapeutická intervence, která by prokazatelně vedla ke zlepšení výše uvedených důležitých dlouhodobých výsledků.

Jak již bylo zmíněno nejdůležitějším klinickým cílem je nadále mortalita. Mezi další důležité endpointy lze zařadit například přežití (survival), plicní funkce, kognitivní funkce, kvalita života (quality of life – QoL). O něco méně významné jsou pak doba strávená na ventilátoru (udávaná někdy jako tzv. ventilator-free days (VFDs), což je počet dní mimo UPV za prvních přežitých 28 dní), doba hospitalizace na JIP, doba hospitalizace v nemocnici, počet orgánových dysfunkcí. Mírně stranou stojí sledování neméně významných bezpečnostních parametrů intervence (safety endpoints).

Vztah mortality a ostatních cílů není doposud jednoznačně stanoven: například terapeutická intervence vedoucí prokazatelně ke zlepšení oxygenace (inhalační NO, recruitment manévry), nemusí nutně vést ke snížení mortality, nebo situace, kdy doba na UPV (konkrétně VFD) se mezi studijní skupinou a kontrolní skupinou statisticky významně neliší, ale mortalita se může významně lišit apod.

Byl vysloven požadavek na realizaci preventivních klinických studií. Identifikace pacientů v riziku (například na urgentním příjmu popřípadě na operačním sále) by mohla přinést významný benefit v podobě časné implementace terapeutických strategií k redukci incidence ARDS. Metody užití ke zjištění rizikových pacientů by měly být jednoduché, rychle aplikovatelné a levné. Dalším tématem výzkumu prevence ARDS je sledování efektu aplikace terapeutických intervencí k prevenci vzniku sekundárních nežádoucích následků ARDS jako jsou například kognitivní, psychologické, neuromuskulární dysfunkce apod.

Důraz je kladen na tvorbu randomizovaných klinických studií fáze II, které by měly tvořit racionální podklad pro studie fáze III. V současnosti nadále existuje řada potenciálně významných intervencí, které opodstatňují realizaci klinického výzkumu (fáze II/III). Místo sledování a vytváření závěrů z jednoho sledovaného parametru (primární endpoint), by mělo být v rámci studií užito pro tvorbu doporučení více sledovaných parametrů (například kombinace primárních a sekundárních endpointů).

Design budoucích studií by měl brát v potaz dostupnost potenciálně zařaditelných subjektů, dobu nutnou k zařazení dostatečného počtu subjektů a dostupný finanční budget. Aktuálně je snížena pohotovost investorů ke sponzorování velkých klinických studií, které mají jen malou šanci přinést statisticky významné rozdíly ve sledovaných výsledcích.

Metanalýza většího množství malých a relativně levných studií podobného designu a cíle může také přinést důležité informace pro tvorbu klinických doporučení.

Je kladen důraz na multicentričnost, zkvalitňování a up-to-date standardizaci spolupráce na mezioborové, národní a mezinárodní úrovni.

Význam má také implementace moderních rozvíjejících se screeningových metod umožňujících zefektivnění vyhledávání pacientů vhodných pro zařazení do studií (např. elektronická zdravotnická dokumentace, apod.) a dále rozvoj metod sběru, ukládání a analýzy získaných dat.

CAVE: Při plánování klinického výzkumu je třeba stále brát v úvahu fakt, že více než na statistickém výsledku analýzy dat získaných z klinické studie, záleží na tom, zda se bude pacient schopen navrátit do kvalitního soběstačného života bez významných trvalých zdravotních následků.

15.5 SHRNUÍ

Budoucnost terapie

vhodným kandidátem na efektivní terapii ARDS je preparát s multifaktoriálního modulačním efektem na více patologických procesů za podmínek zachování fyziologických obranných a reparačních pochodů

rychle zahájená a efektivní léčba základního vyvolávajícího onemocnění (pokud je možná) a šetrná náhrada orgánových dysfunkcí spolu s podpůrnou a symptomatickou terapií zůstanou v nejbližší budoucnosti základem terapie ARDS

mezi perspektivní terapeutické modalitě patří:

- kmenové buňky (stem cells)
- genová terapie (gene-based therapy)
- pronace
- ultraprotektivní umělá plicní ventilace
- neinvazivní ventilace
- extracorporeal lung support (ECLS)
- anticytokinová terapie
- podpůrná terapie
 - redukce analgosedace a „awake“ ARDS
 - fyzioterapie
 - navození spánku

Budoucnost diagnostiky

implementace Berlínské definice do obecné praxe i do designu nových klinických studií

Budoucnost klinických studií

doporučení pro tvorbu klinických studií:

- menší soubory homogenních subjektů
 - dle společné patogenetické charakteristiky
 - s vyšší pravděpodobností se odpovědi na terapeutickou intervenci
 - vyřazení pacientů se závažnými komorbiditami, které ovlivňují klinické výsledky
 - možnost užití různých biomarkerů popř. genetických testů
- větší soubory s heterogenní populací subjektů
 - potenciální generalizovatelnost výsledků
 - rychlost zařazování pacientů

oba základní typy studií jsou do budoucna potřebné:

- je požadavek na věnování větší pozornosti pacientům bez plicního poškození, kteří podstupují dlouhodobou UPV
- je potřeba sledovat i dlouhodobé klinické výsledky (funkční plicní a celkový fyzický status pacientů, kognitivní funkce, psychologický status)
- je potřeba realizovat preventivní klinické studie
- implementace moderních rozvíjejících se screeningových metod umožňujících zefektivnění vyhledávání pacientů vhodných pro zařazení do studií (např. elektronická zdravotnická dokumentace)

Literatura

- Gupta N, Su X, Popov B, et al. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol.* 2007;179:1855–63.
- Mei SH, McCarter SD, Deng Y, et al. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med* 2007;4:e269.
- Mei SH, Haitsma JJ, Dos Santos CC, et al. Mesenchymal stem cells reduce inflammation while enhancing bacterial clearance and improving survival in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:1047–57.
- Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, et al. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med* 2009;15:42–9.
- Factor P, Saldias F, Ridge K, et al. Augmentation of lung liquid clearance via adenovirus-mediated transfer of a Na,K-ATPase beta1 subunit gene. *J Clin Invest.* 1998;102:1421–30.
- Adir Y, Welch LC, Dumasius V, et al. Overexpression of the Na-K-ATPase alpha2-subunit improves lung liquid clearance during ventilation-induced lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;294:L1233–7.

- Dumasius V, Sznajder JI, Azzam ZS, et al. Beta (2)-adrenergic receptor overexpression increases alveolar fluid clearance and responsiveness to endogenous catecholamines in rats. *Circ Res*. 2001;89:907–14.
- Baba Y, Yazawa T, Kanegae Y, et al. Keratinocyte growth factor gene transduction ameliorates acute lung injury and mortality in mice. *Hum Gene Ther*. 2007;18:130–41.
- Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, et al. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis*. 2013; 5(3):326–34
- Gattinoni L, Protti A, Caironi P, et al. Ventilator-induced lung injury: The anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010; 38(10 Suppl):539–48.
- Azoulay E, Citerio G, Bakker J, et al. Year in review in Intensive Care Medicine 2013: II. Sedation, invasive and noninvasive ventilation, airways, ARDS, ECMO, family satisfaction, end-of-life care, organ donation, informed consent, safety, hematological issues in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2014 Mar;40(3):305–19.
- Chu EK, Whitehead T, Slutsky AS. Effects of cyclic opening and closing at low- and high-volume ventilation on bronchoalveolar lavage cytokines. *Crit Care Med*. 2004;32:168–74.
- Gutierrez G, Das A, Ballarino G et al. Decreased respiratory rate variability during mechanical ventilation is associated with increased mortality. *Intensive Care Med*. 2013;39:1359–67.
- Mauri T, Bellani G, Grasselli G, et al. Patient-ventilator interaction in ARDS patients with extremely low compliance undergoing ECMO: a novel approach based on diaphragm electrical activity. *Intensive Care Med*. 2013; 39:282–91.
- Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351–63.
- Schmidt M, Zogheib E, Roze H, et al. The PRESERVE mortality risk score and analysis of long-term outcomes after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2013;39:1704–13.
- Pappalardo F, Pieri M, Greco T, et al. Predicting mortality risk in patients undergoing venovenous ECMO for ARDS due to influenza A (H1N1) pneumonia: the ECMOnet score. *Intensive Care Med*. 2013;39:275–81.
- Enger TB, Philipp A, Videm V, et al. Prediction of mortality in adult patients with severe acute lung failure receiving veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a prospective observational study. *Crit Care*. 2014;18:R67.
- Narimanbekov IO, Rozycki HJ. Effect of IL-1 blockade on inflammatory manifestations of acute ventilator-induced lung injury in a rabbit model. *Exp Lung Res*. 1995;21:239–54.
- Dolinay T, Kim YS, Howrylak J, et al. Inflammasome-regulated cytokines are critical mediators of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185:1225–34.
- Hoegl S, Boost KA, Czerwonka H, et al. Inhaled IL-10 reduces biotrauma and mortality in a model of ventilator-induced lung injury. *Respir Med*. 2009;103:463–70.
- Imai Y, Kawano T, Iwamoto S, et al. Intratracheal anti-tumor necrosis factor-alpha antibody attenuates ventilator-induced lung injury in rabbits. *J Appl Physiol*. 1999;87:510–5.
- Fan E, Villar J, Slutsky AS. Novel approaches to minimize ventilator-induced lung injury. *BMC Med*. 2013 Mar 28;11:85. doi: 10.1186/1741-7015-11-85.
- Wheeler DS, Wong HR. Heat shock response and acute lung injury. *Free Radic Biol Med*. 2007;42:1–14.
- Shebabi Y, Chan I, Kadiman S, et al. Sedation depth and long-term mortality in mechanically ventilated critically ill adults: a prospective longitudinal multicentre cohort study. *Intensive Care Med*. 2013;39:910–8.
- Spragg RG, Bernard GR, Checkley W, et al. An NHLBI Workshop Report. Beyond mortality: Future clinical research in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:1121–7.
- Meade MO, Lamontagne F. Clinical Trial Design in Acute Lung Injury – Issues and Controversies. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34:516–21.

16 INTERORGÁNOVÉ INTERAKCE RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU

Peter Sklienka

16.1 ÚVOD

Syndrom akutní respirační tísně (ARDS – acute respiratory distress syndrome) je nejzávažnější formou akutní respirační insuficience. Jen výjimečně se vyskytuje v izolované formě, častější je koincidence se selháváním dalších orgánů (*ARDSnet*). Pacienti s ARDS taktéž jen raritně umírají pod obrazem refrakterní hypoxemie nebo respirační acidózy, nejčastější příčinou smrti je rozvoj syndromu multiorgánového selhání (MODS – multiorgan dysfunction syndrome) (*Montgomery, Pierrakos, Stapleton, Vincent*). Mortalita pacientů s ARDS a MODS je v korelaci s počtem selhávajících orgánů (*Del Sorbo, Suchyta*). Uvedená fakta ukazují na společnou patofyziologickou podstatu rozvoje dysfunkce jednotlivých orgánů i na význam interakcí probíhajících mezi jednotlivými orgány s cílem zajištění stálých podmínek vnitřního prostředí – homeostázy.

Základními předpoklady fungování jakéhokoliv živého organismu je schopnost adaptace na změny okolních podmínek, schopnost reagovat na změny ve vnitřním prostředí a schopnost korigovat odchylky vyplývající z nesprávné funkce některého z orgánů. Koordinace procesů celkové homeostázy organismu je zajišťována především prostřednictvím autonomního nervového systému, endokrinní soustavy a regionálními humorálními mechanismy homeostázy (parakrinní a autokrinní funkce).

Plíce a respirační systém mají v regulaci homeostázy výsadní postavení, neboť selhání respirační funkce plic vede k okamžitému ohrožení organismu v důsledku hypoxemie, hyperkapnie a acidózy. Plíce jsou dále orgánem, v němž se dostává vnitřní prostředí (krev) do bezprostředního kontaktu s prostředím zevním (alveolární vzduch) v relativně velkých objemech (cca 4–6 litrů alveolárního vzduchu a 6–8 litrů krve za minutu). Respirační systém je pro tělo „locus minoris resistentiae“ vzhledem k riziku vstupu infekce a cizorodých látek do těla. Plíce a respirační systém vykazují i další funkce, které primárně nesouvisí s výměnou plynů – „**nonrespirační**“ funkce plic. Plicní cévní řečiště vytváří systém kapilár s průměrem 7 μm , vřazený mezi pravou a levou komoru. Tento cévní systém plní významnou filtrační funkci, neboť převážná část drobných embolů z periferní cirkulace je zde zachycena a rychle degradována. Plíce dále slouží jako rezervoár krve (plicní cévy jsou pružné, obsahují cca 1000 ml krve), který se v závislosti na žilním návratu může krátkodobě snížit o 50 % nebo naopak zvýšit až o 100 % bez závažnějších následků na hemodynamické parametry kardiiovaskulárního systému a funkci plic (*Joseph, Lumb*).

Respirační systém je vybaven četnými obrannými mechanismy (mechanické obranné funkce, slizniční imunoglobuliny, alveolární makrofágy), je bohatě inervován vlákny **autonomního nervového systému** (ANS) a obsahuje množství **neuroendokrinních buněk** (PNEC – pulmonary neuroendocrine cells). PNEC jsou inervovány vlákny ANS a produkují celou škálu působků, které endokrinně ovlivňují funkce vzdálených orgánů, nebo endokrinně a parakrinně modulují funkce respiračního systému. PNEC na jednu stranu produkují látky, které působí jako neurotransmitery, a na druhou stranu v nich dochází k dekarboxylaci a inaktivaci hormonů a neurotransmiterů, především biogenních aminů. V respiračním systému tvoří ANS a PNEC funkční systém, jehož aferentní složka je odpovědná za monitorování a detekci hypoxie, mechanického napětí plicní tkáně, bronchiálního tonu a inflamatorních stimulů. Eferentní složka je odpovědná za regulaci bronchiálního tonu, regulaci dechového vzorce, regulaci plicního průtoku (jedním z mechanismů hypoxické plicní vazokonstrikce je uvolnění vazokonstrikčně působících látek z PNEC) a imunomodulační efekt. V průběhu fetálního vývoje jsou ANS a PNEC odpovědné za zrání respiračního systému (detekce mechanického napětí reguluje růst plic), v dalším vývoji jsou PNEC důležitým mechanismem pro detekci hypoxie (*Adriaensen, Brouns, Cutz, Hoyt, van Lommel*).

Respirační systém reguluje i metabolismus angiotenzinu, a je tedy důležitou součástí renin-angiotenzin-aldosteronové osy, čímž se podílí na řízení vodního a minerálového metabolismu i na regulaci krevního tlaku. Angiotenzin II způsobuje aktivaci NF- κB s následnou zvýšenou produkcí proinflamatorních cytokinů a chemokinů, a taktéž indukuje apoptózu plicních endoteliálních a alveolárních epiteliálních buněk. Dalším významným efektem reninu i angiotenzinu II je exprese růstových faktorů fibroblasty, vedoucí k fibrotizaci plicní tkáně. Renin-angiotenzinový systém tak má významnou roli v patogenezi inflamatorních a fibrotizačních procesů v plicní tkáni (*Montes, Jerng, Uhal*). Umělá plicní ventilace v závislosti na použitých parametrech zvyšuje aktivitu angiotenzin-konvertujícího enzymu a RAS může být jedním z faktorů podílejících se na mechanismech ventilací indukovaného plicního poškození (VILI) (*Jerng, Penešová, Wosten-van Asperen 2008–2010–2013*).

Umělou plicní ventilací je modulována i aktivita autonomního nervového systému v závislosti na aplikovaných objemech a tlacích (dos Santos, Garet, van de Louw 2008, van de Louw 2010). Elektrická stimulace n.vagus i farmakologická aktivace nikotinových cholinergních receptorů snižují známky ventilací indukovaného plicního poškození (dos Santos, Brégeon, Kox).

Dezintegrace aktivity ANS, kvantifikovaná změnou variability srdeční frekvence (HRV – heart rate variability), je u kriticky nemocných asociována s plicními infekčními komplikacemi, rozvojem MODS i vyšší mortalitou (Correa, Schmid 2005, Schmidt 2010).

Uvedené poznatky mohou mít pro klinickou praxi u pacientů s ARDS zásadní význam. ARDS je onemocnění charakterizované vysokou lokální aktivitou inflamatorních procesů v plicní tkáni, pozdější fáze jsou pak charakterizovány poruchou reparace a fibrotizací. Mnohá inflamatorní a fibrotická plicní onemocnění včetně bronchopulmonální dysplazie (analogie ARDS u novorozenců) jsou spojena s aktivací a hyperplazií PNEC (Cutz, Sunday).

Zjednodušeně a přehledně lze interakce respiračního systému s dalšími orgány rozdělit na:

přímé konsekvence respiračního selhání – hypoxemie, acidóza

anatomické interakce – změny tlakových gradientů v dutině hrudní a břišní

interakce vyplývající z alterace globálních hemodynamických parametrů

ovlivnění regionálních hemodynamických parametrů (např. metabolická regulace průtoku krve mozkiem)

interakce vyplývající z umělé plicní ventilace – biotrauma a dekompartimentizace zánětlivé odpovědi při VILI

interakce způsobené dysregulací endokrinních a parakrinních funkcí

porucha koordinace fyziologických funkcí na úrovni centrálního nervového systému

16.2 INTERAKCE RESPIRAČNÍHO A KARDIOVASKULÁRNÍHO SYSTÉMU

Problematika interakcí respiračního a kardiovaskulárního systému byla v posledních letech precizně popsána v několika souhrných publikacích (Pinsky 1-3, Cherpanath, Luecke, Singh). Následující stať je kompilací poznatků prezentovaných v těchto pracích.

Funkce kardiovaskulárního a respiračního systému jsou těsně spjaty a koordinovány. Je to z několika důvodů:

společné anatomické uložení v dutině hrudní; srdce je uloženo v prostoru „tlakové komory“ (fossa cardiaca) mezi oběma plicními křídly

krv proudící v pravé srdeční komoře prochází plicním kapilárním řečištěm a vtéká do komory levé; srdeční komory jsou tedy v **sériovém zapojení** a plicní cirkulace funguje na principu filtru s regulovaným odporem

hlavní úlohou respiračního systému je zajištění adekvátní výměny krevních plynů, hlavní úlohou kardiovaskulárního systému je zajištění distribuce krve do tkání; oba systémy jsou hlavními determinanty **systémové dodávky kyslíku**

Vzhledem k tomu, že selhání respiračního nebo kardiovaskulárního systému přivodí smrt organismu v řádu desítek sekund až minut, jsou funkce obou orgánů úzce koordinovány nejen anatomicky a funkčně, ale i vzájemnými interakcemi a regulačními procesy na úrovni autonomního nervového systému a endokrinních mechanismů. Výsledný efekt těchto interakcí se dále liší v závislosti na:

funkčních rezervách pacienta (věk, komorbidita)

postižení kardiovaskulárního systému probíhajícím onemocněním

postižení respiračního systému (změny odporů v dýchacích cestách, změny poddajnosti plicní tkáně a hrudní stěny) probíhajícím onemocněním

objemu cirkulující krve

tlakových gradientech v jednotlivých částech cévního řečiště

změnách nitrohruďních tlaků a objemů plic v závislosti na dechovém cyklu

Vzájemné, mnohdy protichůdné působení uvedených faktorů způsobuje, že stejná terapeutická intervence může mít nekonstantní efekt v závislosti na charakteristice pacienta a aktuální klinické situaci.

Hlavním mechanismem, kterým onemocnění respiračního systému, včetně ARDS, ovlivňuje funkci kardiovaskulárního aparátu, jsou **změny nitrohruďních tlaků, objemu plic a dechové práce**.

Při spontánním dýchání je v průběhu celého dechového cyklu v pleurální dutině tlak (P_{pl}) nižší než tlak atmosférický. Při klidovém inspiriu dochází prací inspiračních dýchacích svalů k prohlubování podtlaku v pleurální dutině a P_{pl} se snižuje až na -6 mmHg. Tato tlaková změna indukuje i pokles tlaku v dýchacích cestách (P_{aw}) pod úroveň tlaku atmosférického s následnou iniciací proudění vzduchu do plic. K dosažení zvětšení objemu plic o daný dechový objem (V_t) je tedy nutný tlakový gradient – transpulmonální tlak (P_{tp}), který je definován jako rozdíl mezi tlakem pleurálním a tlakem alveolárním. K vyvinutí dostatečného P_{tp} musí dýchací svaly vykonat aktivní stah – dechová práce (WOB – work of breathing). Dechová práce je nutná k překonání průtokového odporu v dýchacích cestách a k překonání elastických odporů plic a hrudní stěny. Za fyziologických podmínek je k energetickému pokrytí dechové práce spotřebováno 1–3 % celkové spotřeby kyslíku (VO_2). V průběhu expira, které je za normálních podmínek *de facto* dějem pasivním, se tlaky v pleurální dutině zvyšují, v dýchacích cestách stoupá tlak nad úroveň tlaku atmosférického a vzduch proudí z plic. Za fyziologických podmínek zůstává v plicích na konci pasivního výdechu množství vzduchu – funkční reziduální kapacita (FRC). Funkční reziduální kapacita je výslednicí působení elastických vlastností plic i hrudní stěny, napětí dýchacích svalů, průtokového odporu v dýchacích cestách a povrchového napětí v alveolech. Alveoly tak zůstávají otevřené i v expiriu, a dle Laplaceova zákona je tím k dosažení objemové změny v alveolu při zahájení dalšího inspiria

potřebné použití nižšího tlaku a tedy i nejnižší WOB. Funkční reziduální kapacita tedy nejen zabezpečuje organismu jedinou (byť krátkodobou) rezervu kyslíku, ale především je mechanismem zajišťujícím maximální účinnost dechové práce.

V průběhu patologických procesů v respiračním systému, včetně ARDS, dochází v různé míře ke změnám průtokového odporu dýchacích cest, ke změnám mechanických vlastností plicní tkáně charakterizovaných poklesem poddajnosti, i k poklesu poddajnosti hrudní stěny. K dosažení změny objemu plic je nutné použití vyšších gradientů transpulmonálního tlaku a tedy i vyšší dechové práce. Při usilovném spontánním dýchání mohou dosahovat hodnoty pleurálního tlaku až -30 mmHg, a dechová práce tvoří až 25–30 % celkové spotřeby kyslíku. Závažné postižení dýchacího systému tedy klade zvýšené nároky i na kardiovaskulární aparát ve smyslu nutnosti zajištění vyšší srdečního výdeje k pokrytí zvýšené práce dýchacích svalů. Situace je dále komplikována faktem, že primárním atributem respiračního selhání jsou hypoxemie, hyperkapnie a acidemie, které dále mohou negativně ovlivňovat, mimo jiné, i kyslíkovou bilanci myokardu.

Základním cílem umělé plicní ventilace jsou optimalizace výměny plynů v plicích a snížení dechové práce. Současné postupy UPV spočívají v aplikaci pozitivního tlaku *de facto* v průběhu celého dechového cyklu. Dochází tak ke změnám nitrohručních tlaků a gradientů, se zásadním dopadem na hemodynamické funkce. Efekt UPV na oběhové parametry je závislý nejen na nastavení parametrů ventilace (ventilační režim, dechový vzorec = použité objemy/ tlaky, průtoková charakteristika), ale i etiologii plicního postižení a na výsledných mechanických vlastnostech plic a hrudní stěny. U stavů charakterizovaných sníženou poddajností plicní tkáně (typicky „primární ARDS“; plicní fibróza) jsou dopady UPV na hemodynamické parametry méně vyznačeny, neboť aplikovaný tlak se tuhou plicní tkání přenáší na srdce a velké cévy jen minimálně. Vzestup tlaků v dýchacích cestách resp. alveolech není provázen výraznějším vzestupem pleurálního tlaku s jeho nepříznivými následky především na žilní návrat (viz dále). Naopak, u pacientů s vysokou poddajností plicní tkáně, ale nízkou poddajností hrudní stěny (např. „sekundární“ ARDS při zvýšeném intraabdominálním tlaku) dochází k vyššímu transponování tlaků z dýchacích cest na nitrohruční orgány a k významnějšímu ovlivnění hemodynamických parametrů.

Schematicky lze ovlivnění kardiovaskulárního systému ventilací rozdělit na:

- ovlivnění žilního návratu
- ovlivnění plicní vaskulární rezistence
- ovlivnění funkce pravé i levé komory
- ovlivnění kyslíkové bilance myokardu

16.2.1 Ovlivnění žilního návratu

Žilní návrat je hlavní determinantou srdečního výdeje (CO – cardiac output). Za fyziologických podmínek je žilní návrat daný tlakovým gradientem mezi kapacitním žilním řečištěm a pravou síní. V průběhu spontánního nádechu dochází k poklesu nitrohručního tlaku a následně i tlaku v pravé síni, a tím ke zvýšenému tlakovému gradientu, tzn. v inspiriu žilní návrat stoupá. Usilovné inspirium s výrazným poklesem nitrohručního tlaku teoreticky může vést k prudkému zvýšení žilního návratu a objemovému přetížení pravostranných srdečních oddílů, nicméně výrazně negativní tlak v hrudní dutině působí kolaps velkých systémových žil (především vena cava inferior), a tím limitaci žilního návratu (tzv. „flow limitation“).

Zvýšený žilní návrat v průběhu spontánního inspiria zvyšuje enddiastolický objem pravé komory. Tím dochází v diastole k mírnému vyklenování septa pravé komory směrem do komory levé s následným snížením enddiastolického objemu levé komory. Výsledkem je pokles tepového objemu levé komory. Tato „ventrikulární interdependence“ nabývá na významu v situacích, kdy je srdce mechanicky stlačeno (perikardiální tamponáda, konstriktivní perikarditida, hyperinflace plic apod.) anebo při hypovolemii. Variace arteriálního tlaku a tepového objemu v závislosti na dechovém cyklu jsou podstatou některých rutinně používaných metod invazivního hemodynamického monitoringu a hodnocení stavu objemové náplně cévního řečiště.

Umělá plicní ventilace pozitivním přetlakem žilní návrat snižuje. Pozitivní nitrohruční tlak nicméně způsobuje i posun bránice kaudálně do dutiny břišní, a tím mírný vzestup intraabdominálního tlaku. Dochází ke vzestupu tlaku v kapacitních žilách splanchnické cirkulace, který vede k částečné úpravě gradientu mezi systémovým žilním tlakem a tlakem v pravé síni. Tento mechanismus částečně kompenzuje účinky zvýšeného nitrohručního tlaku na žilní návrat.

Hemodynamické změny vyplývající ze snížení žilního návratu vlivem UPV jsou reverzibilní adekvátní tekutinovou terapií. Pokud tedy tekutinová terapie a korekce preloadu nevedou k úpravě oběhových parametrů, je nutné zhodnotit potenciální vliv ventilačních parametrů na plicní vaskulární rezistenci a funkci komor, nebo jiné patologické procesy nesouvisející s UPV.

16.2.2 Ovlivnění plicní vaskulární rezistence

Plicní cirkulace vytváří kapilární řečiště mezi pravou a levou komorou. Toto anatomické „sériové“ uspořádání srdečních oddílů a plicní vaskulatury způsobuje, že zvýšení odporu v plicních cévách (PVR – plicní vaskulární rezistence) zhoršuje vyprazdňování pravé komory s následným poklesem preloadu levé komory. Výraznější vzestup plicní vaskulární rezistence může být příčinou akutního cor pulmonale a dilatace pravé komory, které vede k většímu vyklenování septa do komory levé. Výsledkem obou procesů je snížený srdeční výdej. Ke zvýšení PVR může dojít jak mechanickou obstrukcí (plicní embolie, tenzní pneumothorax, hyperinflace plic), tak funkční vazokonstrikcí při patologických procesech v plicní tkáni. Konsolidace plicní tkáně, pokles funkční

reziduální kapacity (nízký PEEP při UPV, resorpční atelektázy při aplikaci kyslíku ve vysoké frakci), spasmus drobných bronchů a bronchiolů, aspirace, hypoventilace a další patologické procesy vedou ke kolapsu alveolů a/anebo poklesu alveolárního parciálního tlaku kyslíku (PAO₂). V případě poklesu PAO₂ pod kritickou hodnotu dochází v postiženém regionu k vazokonstrikci – hypoxická plicní vazokonstrikce. Smyslem hypoxické vazokonstrikce je zajištění perfuze v dobře ventilovaných a oxygenovaných alveolech a minimalizace funkčního plicního zkratu omezením průtoku v alveolech neventilovaných anebo hypoxických. Úprava ventilačních poměrů, obnovení funkční reziduální kapacity a zvýšení alveolární oxygenace u pacientů s ARDS vedou k úpravě (poklesu) plicní vaskulární rezistence, a tím i ke zlepšení hemodynamických parametrů. Ke zvýšení PVR může dojít i zvyšováním objemu plynů v plicní tkáni (např. excesivní hodnoty PEEP; air-trapping) s nadměrnou distenzí alveolů a mechanickým útlakem alveolárních kapilár. Hyperinflace plic dále vede ke zvyšování pleurálního tlaku především v oblasti perikardu (juxtakardiální tlak) a následně i ke vzestupu perikardiálního tlaku s dalším zhoršováním hemodynamických poměrů v důsledku snížené poddajnosti obou srdečních komor.

16.2.3 Ovlivnění funkce komor

Funkce obou srdečních komor vykazuje několik společných znaků. Hlavní determinantou jejich funkce (tj. síly kontrakce srdečního svalu) je dle Frank-Starlingova zákona enddiastolický objem komory neboli preload. Kontraktilita (inotropie) je významně ovlivňována perfuzí a oxygenací myokardu (kyslíková bilance myokardu), parametry acidobazické a iontové rovnováhy a odporem, proti kterému je krev z komory během kontrakce vypuzována (afterload). **Preload** komor je determinován zejména žilním návratem. Plnění levé komory je dále ovlivněno funkcí komory pravé, odporem v plicním řečišti a poddajností (compliance) komory. Zvyšování tlaků v hrudníku redukuje žilní návrat a taktéž snižuje poddajnost komor. Poddajnost levé komory může být snížena i vyklenováním septa komory pravé při vysoké plicní vaskulární rezistenci.

Inotropní funkce komor je kromě plnění komor a odporu, proti kterému pracují, závislá na zmíněné perfuzi a oxygenaci myokardu a na hodnotách iontové a acidobazické rovnováhy. Charakteristickými rysy akutního respiračního selhání jsou vzestup dechové práce a rozvoj hypoxemie/hyperkapnie a acidózy. Zvýšená dechová práce klade vyšší požadavky na kardiovaskulární systém ve smyslu nutnosti zvýšení srdečního výdeje ke kompenzaci poklesu obsahu kyslíku v krvi (CaO₂), k pokrytí zvýšené práce dechových svalů a zajištění adekvátní dodávky kyslíku do tkání (DO₂). Hypoxemie i acidemie mají přímý negativně inotropní účinek, který se kombinuje s jejich nepřímým účinkem zprostředkovaným autonomním nervovým systémem. Lehké formy hypoxemie a hyperkapnie aktivují adrenergní složku ANS s výsledným pozitivně inotropním i chronotropním efektem, který převažuje nad přímými účinky hypoxemie a acidózy. Tachykardie a zvýšená síla stahu srdečního svalu sice zvyšují srdeční výdej i systémovou DO₂, ale za cenu zhoršení kyslíkové bilance myokardu. Kyslíková bilance myokardu (**tabulka 1**) je dále zhoršena zvýšením práce komor, neboť usilovná dechová práce je spojena se vzestupem afterloadu (viz níže).

Tabulka 1 Kyslíková bilance myokardu a příčiny její nerovnováhy (Špunda)

Kyslíková bilance myokardu	
Snížená myokardiální DO ₂	Zvýšená myokardiální VO ₂
Redukce koronárního průtoku Tachykardie Diastolická hypotenze Zvýšený preload Hypokapnie Snížená transportní kapacita kyslíku Anemie Hypoxemie Snížení 2,3-DPG	Tachykardie Zvýšená kontraktilita Zvýšené napětí stěny myokardu Zvýšený preload Zvýšený afterload

DO₂ – dodávka kyslíku do tkání; VO₂ – celková spotřeba O₂; DPG – difosfoglycerát

Lokální hypoxie především subendokardiálních okrků levé komory, které se plní v pozdních fázích diastoly (diastola je při tachykardii zkrácena), může i přes vysoké hodnoty cirkulujících katecholaminů vyústit až do obrazu akutního selhání levé komory. Pokud není příčina respiračního selhání odstraněna, hypoxemie a acidóza progredují, rozvíjí se hyporeaktivita až areaktivita adrenergních receptorů ke katecholaminům. Klinický obraz pak odpovídá „parasimpatikotonii“ a může rychle progredovat do zástavy oběhu.

Afterload (dotížení) komor vyjadřuje odpor, proti kterému komora pracuje, a je definován jako součin hodnoty enddiastolického poloměru komory a transmurálního tlakového gradientu (tj. rozdíl mezi tlakem v komoře a tlakem extramurálním, který prakticky odpovídá pleurálnímu tlaku). Z uvedeného vyplývá, že změny pleurálního tlaku mají význam nejen v ovlivnění žilního návratu a preladu komor, ale i v ovlivnění jejich afterloadu. Silně negativní hodnoty pleurálního tlaku při výrazném inspiračním úsilí dotížení komor (a tedy jejich práci) zvyšují. Naopak vyšší nebo pozitivní hodnoty pleurálního tlaku při UPV dotížení komor snižují (znovu je nutné upozornit, že pokud zvyšování intrathorakálního tlaku vede k hyperinflaci plic, může nepříznivý efekt zvyšování PVR a „komprese“ komor převyšovat benefit vyplývající z redukce afterloadu).

Respirační selhání a zvýšená dechová práce mohou tedy být příčinou a motorem selhání kardiálního. Uvedené mechanismy nabývají významu jak při akutní respirační insuficienci a ARDS, tak při odvykání (weaningu) od umělé plicní ventilace. Přejít na spontánní ventilaci mění tlakové gradienty v hrudníku a zvyšuje dechovou práci. Zvýšená dechová práce a zvýšení afterloadu v důsledku zvýšeného transmurálního tlakového gradientu komor mohou být příčinou neúspěšného weaningu. Pacienti s neúspěšným weaningem mají nízké hodnoty saturace smíšené žilní krve kyslíkem (SvO₂) i vysoké hodnoty B-typu natriuretického peptidu (BNP) a jeho prekurzorů, svědčící pro významnou kardiální dekompenzaci (*Jubran, Porhomayon, Teixeira, Zapata*). Pacienti s ARDS mají delší dobu odvykání od umělé plicní ventilace než pacienti s jinými diagnózami (*Esteban*).

Interakce mezi respiračním a kardiovaskulárním systémem jsou komplexní a jednotlivé mechanismy mají často protichůdný efekt. Při fyziologickém spontánním dýchání si organismus ponechává v plicích právě takové množství vzduchu, aby při následujícím nádechu byl k dosažení dechového objemu použit co nejnižší tlakový gradient – je dosažena maximální poddajnost respiračního systému. Funkční reziduální kapacitu je tedy možné definovat jako parametr, při kterém si respirační systém uchovává optimální mechanické vlastnosti, dechová práce je maximálně efektivní. K dosažení objemové změny plic jsou použity nejnižší možné tlakové gradienty a minimalizují se i dopady na kardiovaskulární systém. Při umělé plicní ventilaci je nastavení ventilačních parametrů na maximální poddajnost respiračního systému spojeno s maximálním srdečním výdejem (*Suter*).

16.3 INTERAKCE RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU A BRÁNICE

Problematice ventilací indukované diafragmatické dysfunkce je věnována řada souhrnných publikací, které jsou citovány v následující kapitole (*Gayan-Ramirez, Haitsma, Jaber, Jubran, Petrof, Picard, Powers, Santos, Tobin, Vassilakopoulos*).

Bránice je nejdůležitějším dýchacím svalem a vykonává 60–80 % celkové dechové práce. Rozvoj akutního respiračního selhání je charakterizován vzestupem dechové práce, která pro pacienta představuje závažný psychický i fyziologický stresový moment. Jedním z hlavních cílů umělé plicní ventilace je proto redukce dechové práce. Inaktivita bránice v průběhu UPV už po několika hodinách způsobuje závažné strukturální a funkční změny, pro které se používá termín „ventilator-induced diaphragmatic dysfunction“ (VIDD). Klinickým korelátem VIDD jsou projevy slabosti dýchacích svalů (mělké dýchání a tachypnoe, insuficientní expektorace) a protrahované odvykání až nemožnost odpojení pacienta od UPV.

K problematickému odvykání od UPV dochází u 20–30 % pacientů. Incidence je vyšší u pacientů s anamnézou chronického postižení respiračního systému. Doba odvykání od UPV představuje přibližně polovinu celkové doby ventilace (*Esteban*).

V patofyziologii VIDD se uplatňuje několik faktorů:

inaktivace bránice po dobu UPV způsobuje změny ve složení a funkci svalové hmoty bránice již po 12 hodinách.

K morfologickým změnám svalové hmoty bránice dochází při UPV podstatně dříve, než ke změnám v jiných přičně pruhovalých svalech v rámci myopatie kriticky nemocných, a redukce svalové hmoty je v bránici signifikantně vyšší. Rozsah morfologických změn a redukce svalové hmoty bránice jsou v korelaci s dobou UPV (*Hermans*)

seps je asociována se signifikantně vyšší incidencí VIDD. Důvodem je působení mediátorů inflamatorní odpovědi, a taktéž frekventní výskyt se sepsí asociovaných patofyziologických procesů, jako jsou hypoperfuze a hyperglykemie

farmakoterapie – na rozvoji VIDD se podílí i aplikace farmak rutinně používaných při léčbě kriticky nemocných – svalová relaxancia, kortikoidy, nadměrný přívod tukových emulzí (včetně propofolu). Významným kofaktorem VIDD je i nutriční podpora, protože predisponujícími faktory dysfunkce bránice jsou malnutrice i naopak overfeeding

Přesná diagnostika VIDD je možná pouze na základě bioptického vyšetření nebo elektrofyziologického vyšetření a monitorování síly stahu bránice po magnetické stimulaci (*Watson*). U pacientů s přítomnou spontánní dechovou aktivitou je možná diagnostika diafragmatické dysfunkce ultrazvukovým vyšetřením (*Kim*). Vzhledem ke své invazivitě a dalším limitacím nejsou tato vyšetření součástí rutinní praxe a diagnóza VIDD se opírá o klinický obraz. Především u obtížného weaningu je třeba po zvážení jiných příčin mít na paměti možné funkční postižení bránice.

Možnosti prevence a terapie VIDD jsou proto limitovány na data z experimentálních studií. Redukce sedace i vřazování režimů a parametrů UPV umožňujících podíl efektivní spontánní dechové aktivity se zdají logickým postupem v prevenci VIDD, validní klinické studie nicméně v současné době nejsou publikovány.

16.4 INTERAKCE RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU A CENTRÁLNÍHO NERVOVÉHO SYSTÉMU

Vzájemné interakce mezi plicemi a centrálním nervovým systémem (CNS) jsou založeny na dvou základních poznatech:

Poranění a poškození CNS je asociováno s vyšší koincidencí pneumonií a ARDS. Rozvoj pneumonie a ARDS zvyšuje mortalitu a má nepříznivý dopad na neurologický outcome (*Holland, Mascia ICM 08, Mascia NC 09, Pelosi*).

Pacienti, kteří přežijí ARDS, často trpí dlouhodobými neurologickými a psychiatrickými komplikacemi (*Davydow, Kapfhammer, Mikkelsen, Schelling*).

Mechanismy determinující negativní efekt dysfunkce respiračního systému na CNS:

hypoxemie a následná hypoxie centrálního nervového systému. **Hypoxie** je i hlavním mechanismem dlouhodobých kognitivních a psychiatrických komorbidit u pacientů s ARDS; incidence těchto komorbidit koreluje se stupněm a dobou hypoxie (*Mikkelsen*)

ovlivnění průtoku krve mozkiem (CBF – cerebral blood flow). Arteriální parciální tlak kyslíku a oxidu uhličitého je hlavním faktorem metabolické regulace CBF. U pacientů s paralelním poraněním CNS a ARDS mohou hypoxemie a hyperkapnie způsobit život ohrožující vzestup intrakraniálního tlaku v důsledku cerebrální vazodilatace

vysoké **plasmatické hodnoty mediátorů zánětu** při ARDS a VILI způsobují dysfunkci hematoencefalické bariéry a její zvýšenou permeabilitu s následným vzestupem hodnot cytokinů v CNS. Působením vysokých hladin cytokinů v CNS dochází k modulaci funkce autonomního nervového systému včetně modulace imunitní odpovědi („neuroimmune crosstalk“) (*Mazzeo 2013, Quilez 2012*)

umělá plicní ventilace *per se* indukuje aktivaci genu c-fos (marker neuronální aktivace a metabolické aktivity) v regionech podílejících se na řízení autonomního nervového systému (centrální amygdala, hippocampus, nucleus paraventricularis hypothalami, nucleus supraopticus) (*Quilez 2011, Quilez 2012*) a v závislosti na použitých objemech a tlacích moduluje aktivitu ANS (*Frazier, Dos Santos, Garet, Van de Louw, Van de Louw*)

Strukturální a funkční poškození CNS naopak může mít negativní následky pro plíce:

zvýšená aktivita sympatiku je podkladem pro rozvoj neurogenního plicního edému (viz **odd. 7.2.7. Neurogenní plicní edém – NPE**)

imunoprese při poranění CNS anebo cévních mozkových příhodách je příčinou zvýšené incidence pneumonií (*Esmaili, Mazzeo 2006, Plata-Salamán*)

terapeutické intervence, často používané v minulosti při kraniocerebrálních poraněních (hyperventilace, tekutinová a vazoaktivní terapie s cílem zvyšování „cerebrálního perfuzního tlaku“), jsou asociovány s rizikem VILI a rozvojem ARDS (*Robertson*)

16.5 INTERAKCE RESPIRAČNÍHO SYSTÉMU A LEDVIN

Koincidence selhávání respiračního systému a ledvin je poměrně častá – u pacientů s ARDS je incidence rozvoje akutního selhání ledvin (AKI – acute kidney injury) 24 %. Mortalita pacientů s ARDS se v případě rozvoje AKI zvyšuje dvojnásobně. Respirační selhání a umělá plicní ventilace jsou faktorem asociovaným s rozvojem AKI, renální selhání je naopak spojeno s prodloužením doby umělé plicní ventilace (*De Mendonca, Chertow, Mehta 2002, Mehta 2004, Ostermann, Seeley, Uchino, Vieira*).

Závažné postižení respiračního systému a UPV způsobují změny funkce ledvin několika navzájem se kombinujícími mechanismy:

vliv hypoxemie a acidózy

hemodynamická kompromitace – pokles renální perfuze v důsledku poklesu srdečního výdeje indukovaného UPV nebo v důsledku zvýšení intraabdominálního tlaku při UPV

antidiuretický efekt UPV – UPV indukuje hormonální změny (redukce hladin atriálního natriuretického peptidu (ANP), vzestup hladin vazopresinu, aktivace systému renin-angiotenzin-aldosteron), jejichž výsledkem je pokles diurézy (*Koynner, Kuiper 05*)

dekompartmentizace inflamatorní odpovědi při VILI s následným rozvojem AKI

Postižení respiračního systému indukované renální insuficiencí bylo tradičně chápáno optikou retence vody a dusíkatých katabolitů. Pojem „uremická plíce“ byl používán u pacientů s příznaky plicního edému vzniklého následkem tekutinového přetížení při oligoanurii. Termínem „uremická pneumonitida“ se u pacientů se selháním ledvin označoval rozvoj difuzních intersticiálních a alveolárních plicních změn. Vysoká mortalita při koincidenci ARDS a AKI, přetrvávající i přes zavedení eliminačních metod do běžné klinické praxe, obrátila pozornost ke skutečnosti, že **uremie a tekutinové přetížení nejsou** jedinými mechanismy, kterými se AKI podílí na dysfunkci respiračního systému:

porucha regulace transportu vody, elektrolytů a snížená clearance alveolární tekutiny se rozvíjejí následkem nápadně podobné struktury alveolárních epiteliálních buněk a tubulárního epitelu ledvin (polarizace na straně apikální i bazolaterální; lokalizace a funkce transportních a kanálových mechanismů, přítomnost těsných mezibuněčných spojení „tight junction“)

aktivace inflamatorních mechanismů – ledviny mají unikátní imunomodulační potenciál vyplývající z jejich relativní hyperperfúze (cca 20–25 % srdečního výdeje na < 0,5 % tělesné hmotnosti) a nutnosti reabsorpce cca 180 litrů plasmatického ultrafiltrátu denně. Ultrafiltrát obsahuje značné množství imunologicky aktivních látek. Tubulární buňky se podílejí na deaktivaci a clearance těchto molekul, a taktéž na prezentaci antigenu imunokompetentním buňkám. Při renální insuficienci dochází k poklesu tvorby ultrafiltrátu i snížení clearance, poškozená ledvina se naopak sama stává zdrojem mediátorů. Vysoce

hypertonické prostředí dřeně ledvin je predisponujícím místem primingu neutrofilů a aktivace dalších imunokompetentních buněk. Akutní selhání ledvin je spojeno se zvýšenou infiltrací neutrofilů do plicní tkáň

excesivní produkce volných kyslíkových radikálů, ke které v ledvině při AKI dochází následkem primingu a aktivace neutrofilů a poruchy metabolismu oxidu dusnatého (NO)

indukce apoptózy – AKI indukuje apoptózu plicního endotelu a alveolárních epiteliálních buněk prostřednictvím aktivace kaspáz v poškozeném parenchymu ledvin

Problematika vzájemných interakcí mezi respiračním systémem a ledvinami je detailně zpracována v recentních publikacích, které jsou zde citovány (*Doi, Grams, Ko, Kuiper 2011, Paladino, White1-3, Yap*).

16.6 SHRNUTÍ

Pacienti s ARDS jen zřídka umírají pod obrazem refrakterního respiračního selhání. Nejčastější příčinou mortality asociovanou s ARDS je syndrom multiorganového selhání.

Hlavními mechanismy rozvoje dysfunkcí vzdálených orgánů při ARDS jsou přímé následky hypoxemie a acidemie, pokles srdečního výdeje vyplývající ze změn nitrohručních tlaků při umělé plicní ventilaci a mechanismy dekompartmetizace inflamatorní odpovědi.

V patofyziologii MODS vznikajícího u pacientů s ARDS se významně uplatňují i mechanismy orgánové komunikace, jejichž hlavními efekty jsou autonomní nervový systém a endokrinní soustava. Tkáň respiračního systému jsou vlákny autonomního nervového systému bohatě inervovány a obsahují i významné množství endokrinně aktivních buněk.

Dysfunkce autonomního nervového systému je u kriticky nemocných spojena s vyšší incidencí MODS i s vyšší mortalitou. Umělá plicní ventilace může v závislosti na aplikovaných objemech a tlacích funkci autonomního nervového systému modulovat.

Interakce plic a kardiovaskulárního systému vyplývají především ze společného anatomického uspořádání v dutině hrudní a jsou podmíněny změnami nitrohručních tlakových poměrů souvisejících s ventilací.

Žilní návrat je hlavní determinantou preloadu pravé komory a srdečního výdeje. Změny v systolickém objemu vznikající v závislosti na dechovém cyklu jsou podstatou některých metod monitorování srdečního výdeje.

Umělá plicní ventilace způsobuje pokles žilního návratu.

U pacientů s ARDS je dochází v důsledku hypoventilace a hypoxie alveolů k reflexní vazokonstrikci. Zvýšená plicní vaskulární rezistence zhoršuje vyprazdňování pravé komory a může způsobovat až obraz akutního cor pulmonale.

Obnovení adekvátní ventilace a oxygenace alveolů při umělé plicní ventilaci upravuje plicní vaskulární rezistenci, zlepšuje plnění levé komory a upravuje srdeční výdej.

Umělá plicní ventilace snižuje afterload komor v důsledku sníženého transmuralního tlakového gradientu při pozitivním tlaku v dutině hrudní po čas celého dechového cyklu.

Akutní respirační selhání může indukovat kardiovaskulární selhání z důvodu zvýšené dechové práce, zvýšeného afterloadu komor při usilovném inspiriu a alveolární hypoxii a z důvodu vznikající hypoxemie a acidemie. Všechny uvedené faktory zhoršují kyslíkovou bilanci myokardu.

Kardiovaskulární selhávání může být příčinou protrahovaného odvykání od umělé plicní ventilace. Pacienti s ARDS mají v porovnání s pacienty s jinými diagnózami delší dobu odvykání od UPV.

Umělá plicní ventilace již po krátké době indukuje dysfunkci bránice. Sepsa, hyperglykemie, aplikace kortikoidů, svalových relaxancií i tukových emulzí jsou významnými kofaktory rozvoje ventilací indukované diafragmatické dysfunkce.

Poranění a poškození centrálního nervového systému je asociováno s vyšší koincidencí pneumonií a ARDS. Rozvoj pneumonie a ARDS zvyšuje mortalitu a má nepříznivý dopad na neurologický outcome.

Pacienti, kteří přežijí ARDS, mají vysokou incidenci dlouhodobých psychiatrických komorbidit.

Koincidence akutního renálního selhání a ARDS se u kriticky nemocných pacientů vyskytuje frekventně a je spojena s nepříznivým outcome.

Akutní renální selhání vyvolává apoptózu plicních epiteliálních i endoteliálních buněk, snižuje clearance alveolární tekutiny v důsledku poruchy transportních mechanismů a je spojeno se zvýšenou infiltrací neutrofilů do plicní tkáň.

Literatura

- The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. 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;17:1301–1308.
- Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, et al. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1985 Sep;132(3):485-9.
- Pierrakos C, Vincent JL. The changing pattern of acute respiratory distress syndrome over time: a comparison of two periods. *Eur Respir J.* 2012 Sep;40(3):589-95.
- Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD et al. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005 Aug;128(2):525-32.
- Vincent JL, Zamboni M. Why do patients who have acute lung injury/acute respiratory distress syndrome die from multiple organ dysfunction syndrome? Implications for management. *Clin Chest Med.* 2006 Dec;27(4):725-31
- Del Sorbo L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Feb;17(1):1-6.
- Suchyta MR, Orme JF Jr, Morris AH. The changing face of organ failure in ARDS. *Chest.* 2003 Nov;124(5):1871-9
- Joseph D, Puttaswamy RK. Non-respiratory functions of the lung. *Contin Educ Anaesth Crit Care Pain* (2013) 13 (3): 98-102.
- Lumb A. Non-respiratory functions of the lung. in: *Nunn's Applied Respiratory Physiology, Seventh Edition*, 217-227, Elsevier Inc 2010
- Adriaenssens D, Brouns I, Pintelon I et al. Evidence for a role of neuroepithelial bodies as complex airway sensors: comparison with smooth muscle-associated airway receptors. *J Appl Physiol* (1985). 2006 Sep;101(3):960-70.
- Brouns I, Pintelon I, Timmermans JP et al. Novel insights in the neurochemistry and function of pulmonary sensory receptors. *Adv Anat Embryol Cell Biol.* 2012;211:1-115
- Cutz E, Yeger H, Pan J. Pulmonary neuroendocrine cell system in pediatric lung disease-recent advances. *Pediatr Dev Pathol.* 2007 Nov-Dec;10(6):419-35.

Hoyt RF Jr, Sorokin SP, McDowell EM et al. Neuroepithelial bodies and growth of the airway epithelium in developing hamster lung. *Anat Rec.* 1993 May;236(1):15-22

Van Lommel A, Bollé T, Fannes W et al. The pulmonary neuroendocrine system: the past decade. *Arch Histol Cytol.* 1999 Mar;62(1):1-16

Jeng JS, Hsu YC, Wu HD, et al. Role of the renin-angiotensin system in ventilator-induced lung injury: an in vivo study in a rat model. *Thorax.* 2007 Jun;62(6):527-35.

Montes E, Ruiz V, Checa M et al. Renin is an angiotensin-independent profibrotic mediator: role in pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2012; 39: 141–148

Uhal BD, Li X, Piasecka CC et al. Angiotensin signaling in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol.* 2012 March; 44(3): 465–468

Penesova A, Galusova A, Vigas M et al. The role of endocrine mechanisms in ventilator-associated lung injury in critically ill patients. *Endocr Regul.* 2012 Jul;46(3):161-6

Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Haitsma JJ et al. ACE mediates ventilator-induced lung injury in rats via angiotensin II but not bradykinin. *Eur Respir J.* 2008 Feb;31(2):363-71

Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA et al. Ventilator-induced inflammatory response in lipopolysaccharide-exposed rat lung is mediated by angiotensin-converting enzyme. *Am J Pathol.* 2010 May;176(5):2219-2

Wösten-van Asperen RM, Bos AP, Bem RA et al. Imbalance between pulmonary angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 activity in acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2013 Nov;14(9):e438-4

dos Santos CC, Shan Y, Akram A. Neuroimmune regulation of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Feb 15;183(4):471-82

Garet M, Barthélémy JC, Degache F. Modulations of human autonomic function induced by positive pressure-assisted breathing. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2006 Jan;26(1):15-20

Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y et al. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008 Dec;295(6):R1934-40

Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, et al. Positive end-expiratory pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients. *Respir Res.* 2010 Apr 19;11:38.

Brégeon F, Xeridat F, Andreotti N et al. Activation of nicotinic cholinergic receptors prevents ventilator-induced lung injury in rats. *PLoS One.* 2011;6(8):e22386

Kox M, Vaneker M, van der Hoeven JG et al. Effects of vagus nerve stimulation and vagotomy on systemic and pulmonary inflammation in a two-hit model in rats. *PLoS One.* 2012;7(4):e34431

Correia PR, Catai AM, Takakura IT et al. Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol.* 2010 Oct;95(4):448-56

Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med.* 2005 Sep;33(9):1994-2002

Schmidt H, Hoyer D, Hennen R et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2008 Mar;36(3):967-70

Sunday ME, Shan L, Subramaniam M. Immunomodulatory functions of the diffuse neuroendocrine system: implications for bronchopulmonary dysplasia. *Endocr Pathol.* 2004 Summer;15(2):91-106

Pinsky MR, Gomez H. Heart-Lung interactions. in: *Textbook of Critical Care*, Chapter 47, 314-327, 6th edition, 2011 Elsevier Inc

Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest.* 2005 Nov;128(5 Suppl 2):592S-597S

Pinsky MR. Heart-lung interactions. *Curr Opin Crit Care.* 2007 Oct;13(5):528-31

Cherpanath TG, Lagrand WK, Schultz MJ et al. Cardiopulmonary interactions during mechanical ventilation in critically ill patients. *Neth Heart J.* 2013 Apr;21(4):166-7

Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care.* 2005;9(6):607-21.

Singh I, Pinsky MR. Heart-Lung Interactions. In: *Mechanical Ventilation: Clinical Applications and Pathophysiology*, Chapter 15, 173-184. Elsevier Inc 2008

Špunda J, Páchl J. Anestezie a kyslíková rovnováha myokardu. *Anesteziologie a neodkladná péče.* 1995, Roč. 6, č. 3, s. 77-78.

Jubran A, Mathru M, Dries D et al. Continuous recordings of mixed venous oxygen saturation during weaning from mechanical ventilation and the ramifications thereof. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Dec;158(6):1763-9.

Porhomyon J, Papadakos P, Nader ND. Failed weaning from mechanical ventilation and cardiac dysfunction. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:173527.

Teixeira C, Brandao da Silva N, Savi A et al. Central venous saturation is a predictor of reintubation in diffi cult-to-wean patients. *Crit Care Med* 2010, 38:491-496.

Zapata L, Vera P, Roglan A, Gich I. B-type natriuretic peptides for prediction and diagnosis of weaning failure from cardiac origin. *Intensive Care Med.* 2011 Mar;37(3):477-85.

Esteban A, Anzueto A, Alia I, et al. How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review. *Am J Respir Crit Care Med* 2000,161:1450-1458.

Suter PM, Fairley B, Isenberg MD. Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N Engl J Med.* 1975 Feb 6;292(6):284-9.

Gayan-Ramirez G, Decramer M. Effects of mechanical ventilation on diaphragm function and biology. *Eur Respir J.* 2002 Dec;20(6):1579-86

Haitsma JJ. Diaphragmatic dysfunction in mechanical ventilation. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011 Apr;24(2):214-8.

Jaber S, Jung B, Matecki S et al. Clinical review: ventilator-induced diaphragmatic dysfunction--human studies confirm animal model findings! *Crit Care.* 2011 Mar 11;15(2):206

Jubran A. Critical illness and mechanical ventilation: effects on the diaphragm. *Respir Care.* 2006 Sep;51(9):1054-61

Petrof BJ, Jaber S, Matecki S. Ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Curr Opin Crit Care.* 2010 Feb;16(1):19-25

Picard M, Jung B, Liang F, et al. Mitochondrial dysfunction and lipid accumulation in the human diaphragm during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Dec 1;186(11):1140-9.

Powers SK, Wiggs MP, Sollanek KJ et al. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: cause and effect. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013 Sep;305(5):R464-77

Santos PD, Teixeira C, Savi A et al. The critical illness polyneuropathy in septic patients with prolonged weaning from mechanical ventilation: is the diaphragm also affected? A pilot study. *Respir Care.* 2012 Oct;57(10):1594-601

Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Narrative review: ventilator-induced respiratory muscle weakness. *Ann Intern Med.* 2010 Aug 17;153(4):240-5

Vassilakopoulos T. Ventilator-induced diaphragm dysfunction: the clinical relevance of animal models. *Intensive Care Med.* 2008 Jan;34(1):7-16.

Hermans G, Agten A, Testelmans D et al. Increased duration of mechanical ventilation is associated with decreased diaphragmatic force: a prospective observational study. *Crit Care.* 2010;14(4):R127

Watson AC, Hughes PD, Louise HM et al. Measurement of twitch transdiaphragmatic, esophageal, and endotracheal tube pressure with bilateral anterolateral magnetic phrenic nerve stimulation in patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2001, 29:1325-1331.

Kim WY, Suh HJ, Hong SB, et al. Diaphragm dysfunction assessed by ultrasonography: influence on weaning from mechanical ventilation. *Crit Care Med.* 2011 Dec;39(12):2627-30.

Holland MC, Mackerles RC, Morabito D et al. The development of acute lung injury is associated with worse neurologic outcome in patients with severe traumatic brain injury. *J Trauma* 2003, 55:106-111.

Mascia L. Acute lung injury in patients with severe brain injury: a double hit model. *Neurocrit Care.* 2009 Dec;11(3):417-26

Mascia L, Sakr Y, Pasero D et al. Extracranial complications in patients with acute brain injury: a post-hoc analysis of the SOAP study. *Intensive Care Med.* 2008 Apr;34(4):720-7

Pelosi P, Ferguson ND, Frutos-Vivar F et al. Management and outcome of mechanically ventilated neurological patients. *Crit Care Med* 2011, 39:1482-1492.

Davydow DS, Desai SV, Needham DM et al. Psychiatric morbidity in survivors of the acute respiratory distress syndrome: a systematic review. *Psychosom Med.* 2008 May;70(4):512-9

- Kapfhammer HP, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, et al. Posttraumatic stress disorder and health-related quality of life in long-term survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Psychiatry*. 2004 Jan;161(1):45-52.
- Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jun 15;185(12):1307-15
- Schelling G, Stoll C, Haller M, et al. Health-related quality of life and posttraumatic stress disorder in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 1998 Apr;26(4):651-9.
- Quiñez ME, López-Aguilar J, Blanch L. Organ crosstalk during acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care*. 2012 Feb;18(1):23-8
- Mazzeo AT, Fanelli V, Mascia L. Brain-lung crosstalk in critical care: how protective mechanical ventilation can affect the brain homeostasis. *Minerva Anesthesiol*. 2013 Mar;79(3):299-309
- Quiñez ME, Fuster G, Villar J et al. Injurious mechanical ventilation affects neuronal activation in ventilated rats. *Crit Care*. 2011;15(3):R124.
- Frazier SK, Moser DK, Stone KS. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs*. 2001 Jan;2(3):167-74.
- Esmaili A, Dadkhahfar S, Fadakar K et al. Post-stroke immunodeficiency: effects of sensitization and tolerization to brain antigens. *Int Rev Immunol*. 2012 Oct;31(5):396-409.
- Mazzeo AT, Kunene NK, Gilman CB et al. Severe human traumatic brain injury, but not cyclosporin A treatment, depresses activated T lymphocytes early after injury. *J Neurotrauma*. 2006 Jun; 23(6): 962-975
- Plata-Salamán C. Brain injury and immunosuppression. *Nature Medicine* 4, 768 - 769 (1998)
- Robertson CS, Valadka AB, Hannay HJ et al. Prevention of secondary ischemic insults after severe head injury. *Crit Care Med*. 1999 Oct;27(10):2086-95.
- de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM et al. Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med*. 2000 Jul;26(7):915-21.
- Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP et al. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment. *Kidney Int*. 2006 Sep;70(6):1120-6
- Mehta RL, Pascual MT, Gruta CG et al. Refining predictive models in critically ill patients with acute renal failure. *J Am Soc Nephrol*. 2002;13:1350-1357.
- Mehta RL, Pascual MT, Soroko S et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int*. 2004;66:1613-1621.
- Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8):1837-43
- Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan;20(1):14-20
- Uchino S, Kellum JA, Bellomo R et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*. 2005 Aug 17;294(7):813-8.
- Vieira JM Jr, Castro I, Curvello-Neto A et al. Effect of acute kidney injury on weaning from mechanical ventilation in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):184-91.
- Koynert JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif*. 2010;29(1):52-68
- Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS et al. Mechanical ventilation and acute renal failure. *Crit Care Med*. 2005 Jun;33(6):1408-15.
- Doi K, Ishizu T, Fujita T et al. Lung injury following acute kidney injury: kidney-lung crosstalk. *Clin Exp Nephrol*. 2011 Aug;15(4):464-70.
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012 May;81(10):942-8
- Ko GJ, Rabb H, Hassoun HT. Kidney-lung crosstalk in the critically ill patient. *Blood Purif*. 2009;28(2):75-83
- Kuiper JW, Vaschetto R, Della Corte F et al. Bench-to bedside review: Ventilation-induced renal injury through systemic mediator release--just theory or a causal relationship? *Crit Care*. 2011 Aug 16;15(4):228.
- Paladino JD, Hotchkiss JR, Rabb H. Acute kidney injury and lung dysfunction: a paradigm for remote organ effects of kidney disease? *Microvasc Res*. 2009 Jan;77(1):8-12
- White LE, Chaudhary R, Moore LJ et al. Surgical sepsis and organ crosstalk: the role of the kidney. *J Surg Res*. 2011 May 15;167(2):306-15
- White LE, Cui Y, Shelak CM et al. Lung endothelial cell apoptosis during ischemic acute kidney injury. *Shock*. 2012 Aug;38(3):320-7.
- White LE, Hassoun HT. Inflammatory Mechanisms of Organ Crosstalk during Ischemic Acute Kidney Injury. *Int J Nephrol*. 2012;2012:505197
- Yap SC, Lee HT. Acute kidney injury and extrarenal organ dysfunction: new concepts and experimental evidence. *Anesthesiology*. 2012 May;116(5):1139-48.

?? PŘEHLED VÝZNAMNÝCH EBM OD ROKU 2000 SE VZTAHEM K ARDS

???

zatím chybí

Číslování kapitol není definitivní. Pokud budou dodány další kapitoly, je možné je umístit i „dovnitř“ stávajícího textu.

PŘEHLED POUŽITÝCH ZKRATEK

AB.....	aktuální bikarbonáty
ABPA.....	acute bronchopulmonary aspergilosis
ABR.....	acidobazická rovnováha
ACCCM.....	American College of Critical Care Medicine
ACE.....	angiotenzin konvertující enzym
ACEI.....	inhibitor angiotenzin konvertujícího enzymu
ACP.....	akutní cor pulmonale
ACS.....	abdominal compartment syndrome
ACTH.....	adrenokortikotropní hormon, kortikotropin
ACURASYS	ARDS et CURARisation SYStematique
AECC.....	American European Consensual Conference (Committee)
AEP.....	acute eosinophilic pneumonia (akutní hypersenzitivní pneumonie)
AFOP.....	akutní fibrinózní a organizující se pneumonie
Ag.....	antigen
ACH.....	acetylcholin
AIDS.....	acquired immunodeficiency syndrome
AIFR.....	adequate inicial fluid resuscitation
AIM.....	akutní infarkt myokardu
AIP.....	acute interstitial pneumonia (akutní intersticiální pneumonie)
AIS.....	Abbreviated Injury Scale
AKI.....	akutní renální selhání
AKM.....	alveolokapilární membrána
ALI.....	akutní plicní poškození
ALP.....	akutní lupusová pneumonie
ALP.....	alkalická fosfatáza
ALT.....	alaninaminotransferáza
ALTA.....	AlbuteroL for the Treatment of ALI
AMS.....	acute mountain sickness
Ang.....	angiopietin
ANP.....	atriální natriuretický peptid; A-tyt natriuretického peptidu
ANS.....	autonomní nervový systém
ANZICS.....	Australia and New Zealand Intensive Care Society
AP.....	akutní pankreatitida
AP.....	arteria pulmonalis
AP-1.....	activator protein-1
APACHE.....	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
aPC.....	activated protein C
APC.....	antigen presenting cell
APP.....	abdominal perfusion pressure, břišní perfuzní tlak
APRV.....	airway pressure release ventilaton
aPTT.....	aktivovaný parciální tromboplastinový čas
ARDS.....	syndrom akutní dechové tísně dospělých, acute respiratory distress syndrome
Arg.....	arginin
AS.....	aspirační syndrom
ASA.....	acetyl-salicylic acid (acetylsalicylová kyselina)
ASCs.....	adult tissue-derived stem cells
AST.....	aspartátaminotransferáza
ASV.....	adaptivní podporovaná ventilace, adaptive support ventilation
AT.....	antithrombin
AT1R.....	AT II receptor typ I
ATB.....	antibiotika
ATI.....	angiotenzin
ATP.....	adenosin trifosfát
ATS.....	American Thoracic Society
AUC.....	area under curve
BAL.....	bronchoalveolární laváž
BALF.....	bronchoalveolar lavage fluid
BALTI.....	β agonist Lung Injury Trial
BAT.....	bronchoalveolární tekutina

BCG..... bacillus Camette-Guerin
 BD base deficit (deficit bází)
 BE..... base excess
 BiPAP biphasic airway positive pressure – bifázická ventilace
 BIS..... bispectral index
 BMI body-mass index
 BMR basal metabolic rate
 BNP brain natriuretic phactor / mozkový natriuretický peptid; brain natriuretic peptid
 BOOP bronchiolitis obliterans (obliterující pneumonie)
 BPI..... bactericidal/permeability increasing protein
 BSK bronchoskopie
 BVS bronchovaskulární svazky
 CAM-ICU..... Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
 cAMP cyclic adenosine monophosphate
 CaO₂..... obsah kyslíku v arteriální krvi
 CAP..... community acquired pneumonia – komunitní pneumonie
 CARS compensatory antiinflammatory response syndrome – syndrom kompenzační -protizáněťové odpovědi
 CBP..... cortisol binding protein (kortizol vázající protein)
 CC-16..... Clara cells protein 16
 C_cO₂..... celkový obsah kyslíku v jednotce smíšené krve
 CD cluster of differentiation
 CFA kryptogenní fibrotizující alveolitida
 CFTR..... gen pro cystickou fibrózu
 CFU..... jednotky formující kolonie (mikroorganismů), colony forming unit
 cGMP cyklický guanosin monofostát
 CI..... cardiac index, indexovaný srdeční výdej
 CIM..... critical illness myopathy
 CIMN critical illness neuromyopathy
 CINC-1 cytokine-induced neutrophil chemoattractant 1
 CINM critical illness neuromyopathy
 CIP critical illness polyneuropathy
 CIPNM..... critical illness polyneuromyopathy
 CIRCI..... critical illness-related corticosteroid insufficiency
 CK-MB..... creatinkinase-muscle/brain
 CLFM..... conservative late fluid management
 CLRs C-type lektin receptors
 CMV cytomegalovirus
 CNS..... centrální nervový systém
 CO cardiac output, srdeční výdej
 COP..... colloid oncotic pressure
 COPD chronická obstrukční plicní nemoc; chronic obstructive bronchopulmonary disease
 CORTICUS . The Corticosteroid Therapy of Septic Shock
 CPAP..... continuous positive airway pressure – kontinuální pozitivní přetlak
 CPAP/PS..... continual positive airway pressure/pressure support
 CPIS klinické skóre plicní infekce, clinical pulmonary infection score
 CRH corticotropin releasing hormon (kortikotropin uvolňující hormon)
 CRP C-reaktivní protein
 CRRT continual renal replacement therapy
 Crs..... compliance, poddajnost respiračního systému
 CT..... počítačová tomografie
 CTCAE Common Terminology Criteria for Adverse Events
 CTSI CT severity index
 CURB skóre závažnosti pneumonie; confusion-urea-respiratory rate-blood pressure
 CVC..... central venous catheter
 CVP central venous pressure – centrální žilní tlak
 ČŽK centrální žilní katétr
 ČZP čerstvě mražená plasma
 DAD..... diffuse alveolar damage – difuzní alveolární poškození
 DAH..... diffuse alveolar hemorrhagy
 DAMPs damage (danger) associated molecular patterns
 dARDS direktní ARDS
 DC dýchací cesty
 DCS..... damage control surgery
 DF..... dechová frekvence
 DHA..... docosahexaenoic acid

DIC disseminated intravascular coagulation – diseminovaná intravaskulární koagulace
 DIP desquamative interstitial pneumonia
 DL_{CO} difuzní plicní kapacita pro oxid uhelnatý
 DM diabetes mellitus
 DNA deoxyribonucleic acid
 DO₂ dodávka kyslíku
 DPLDs diffuse parenchymal lung diseases
 dsDNA double stranded DNA
 dsRNA double stranded RNA
 DuoPAP duo positive airway pressure
 EAA exogeneous allergic alveolitis
 EAdi inspiratory diaphragmatic electrical activity
 EBM medicína založená na důkazech, evidence based medicine
 EBR erythrocyty bez buffy coatu resuspendované
 EBUS endobronchial ultrasonography
 ECCO₂R extracorporeal CO₂ removal; mimotělní eliminace CO₂
 ECLA extracorporeal lung assist
 ECLS extracorporeal life/lung support — mimotělní plicní podpora
 ECM extracellular matrix
 ECMO extracorporeal membrane oxygenation (mimotělní membránová oxygenace)
 ECP eosinophil cationic protein, eozinofilní kationický protein
 E_{cw} elastance hrudní stěny (chest wall)
 EDEN Early versus Delayed ENteral Feeding Trial
 EDRF endothelium-derived relaxing factor
 EEG elektroencefalografie
 EELV end-expiratory lung volume – end-exspirační plicní objem
 EGDT early goal-directed therapy – terapie zaměřená na splnění časných cílů
 EIT electric impedance tomography – elektrická impedanční tomografie
 E_i statická elastance plic
 ELISA enzymová emunoesej; enzyme-linked immunosorbent assay
 ELSO Společnost pro mimotělní orgánové podpory (Extracorporeal life support organisation)
 EMG electromyography
 EN enterální nutrice
 ENaC epithelial sodium channel
 eNOS endothelial nitric oxide synthase
 EP eozinofilní pneumonie
 EPA eicosapentaenoic acid
 EPCR endothelial protein C receptor
 EPCs endotelial progenitor cells
 E_{rs} celková statická elastance respiračního systému
 ESCs embryonic stem cells
 ETC Early Total Care
 EtCO₂ end-tidal CO₂, koncentrace oxidu uhličitého na konci výdechu
 ETR endotracheální rourka
 EV enterální výživa
 EVLW extravascular lung water, extravaskulární plicní voda
 F_ACO₂ frakce CO₂ v alveolárním plynu
 FACTT Fluid And Catheter Treatment Trial
 F_AO₂ frakce kyslíku v alveolárním plynu
 FBSK fibrobronchoskopie
 Fc fragment crystallizable
 F_eCO₂ frakce CO₂ ve vydechovaném vzduchu
 FES Fat Embolism Syndrome
 FFAs free fatty acids
 FFP fresh frozen plasma, čerstvě zmražená plasma
 FGF fibroblast growth factor
 FiO₂ inspiratory fraction of oxygen – inspirační frakce kyslíku
 FOB fibrooptická bronchoskopie
 FPR1 formyl peptide receptor
 FR1/1 isotonický fyziologický roztok (0,9%)
 FRC functional residual capacity – funkční reziduální kapacita
 ft4 free thyroxin
 G+/ G- grampozitivní/gramnegativní (bakterie)
 GBM glomerular basal membrane
 GBT gene-based therapy
 GCS glasgowské skóre poruchy vědomí, Glasgow coma scale

GEDV globální end-diastolický objem
 GEF guanin exchange factor
 GERD gastroesophageal reflux disease
 GFR..... glomerular filtration rate
 GH glukokortikoidní hormony (endogenní)
 GHS..... glutathion
 GI..... global inhomogeneity index
 GLA γ -linolenová kyselina
 Gln..... glutamin
 GM-CSF granulocyte-macrophage colony stimulating factor
 GMP guanosin monofosfát
 GMT (GGT). gama-glutamyltransferáza
 GOCA..... gas exchange, organ failure, cause, associated disease
 GSH..... glutathion
 GTP guanosin trifosfát
 Gy Gray
 HACE high-altitude cerebral edema
 HAD..... Hospital Anxiety and Depression Scale
 HALI Hyperoxia-induced Lung Injury
 HAP..... nozokomiální pneumonie, hospital-acquired pneumonia
 HAPE..... high-altitude pulmonary edema
 HCAP pneumonie vzniklá v souvislosti s poskytováním zdravotní péče, health-care associated pneumonia
 HCT hydrokortizon
 HDL high density lipoprotein
 HELLP hepar, elevated liver enzymes, low platelets syndrome
 HES..... hydroxyethyl škrob
 HFJV high frequency jet ventilation
 HFOV high frequency oscillatory ventilation
 HFV high frequency ventilation
 Hg..... hemoglobin
 HGF hepatocyte growth factor
 HIV human immunodeficiency virus
 HLA human leukocyte antigens (lidské leukocytární antigeny)
 HMGB1 high mobility group box 1
 HMGR..... hydroxymethylglutaryl-CoA reductase
 hMPV..... human metapneumovirus
 HNA..... human neutrophil antigens (lidské antigeny neutrofilních granulocytů)
 HNP..... human defensin protein
 HPA..... hypotalamus-pituitary axis (hypotalamo-hypofyzární osa)
 HPS..... hantavirový plicní syndrom
 HPV..... hypoxická plicní vazokonstrikce
 HR heart rate, tepová frekvence
 HRCT high-resolution computed tomography – počítačová tomografie s vysokým rozlišením
 HRQOL Health-related Quality of Life
 HSP heat-shock protein
 HTK hematokrit
 CHEST Crystalloid versus Hydroxyethyl Starch Trial
 CHOPN chronická obstrukční plicní nemoc
 i.v..... intravenózně
 I:E poměr inspiria k expiriu
 IAH intraabdominal hypertension, nitrobřišní hypertenze
 IAP..... intraabdominal pressure, nitrobřišní tlak
 iARDS indirektní ARDS
 IBW..... ideal body weight
 ICAM-1 intercellular adhesive molecule 1
 ICU intensive care unit (jednotka intenzivní péče)
 IDSA Americká infektologická společnost, Infectious Diseases Society of America
 IGFBP-3 insulin-like growth factor binding protein 3
 IGF-I insulin-like factor
 ICHS ischemická choroba srdeční
 IIP idiopathic interstitial pneumonia
 IIT intensive insulin therapy
 IL interleukin
 IL-1ra..... interleukin 1 receptor antagonist
 ILGF-1 insulin-like growth factor-1

INF- γ interferon γ
 iNO inhaled nitric oxide – inhalační oxid dusnatý
 iNOS..... inducibilní NO syntáza
 INR international normalised ratio – mezinárodní normalizovaný poměr (protrombinového času)
 IPF idiopatická plicní fibróza
 IPMN intrapapilární mucinózní neoplazie
 IPP..... intersticiální plicní proces
 iPSCs induced pluripotent stem cells
 ISS..... injury severity score
 ITBV intrathoracic blood volume, nitrohruční krevní objem
 ITP..... intrathoracic pressure
 ITP idiopathic thrombocytopenic purpura
 ITTV..... intrathoracic thermal volume, nitrohruční termální objem
 IU..... international unit
 I- κ B inhibitor kappa B
 JIP jednotka intenzivní péče
 KGF keratinocyte growth factor
 KGFR keratinocyte growth factor receptor
 KL-6..... Krebs von den Lungen 6
 KO krevní obraz
 KP..... komunitní pneumonie
 KST kortikosteroidní terapie
 LAM lymfangioleiomyomatóza
 LBP..... lipopolysacharid binding protein
 LDH laktát dehydrogenáza
 LDL..... low density lipoprotein
 LFA-1..... lymphocyte function-associated antigen 1
 LIP Lymphocytic Interstitial Pneumonia
 LIP lower inflection point
 LIS lung injury score
 LMWH low molecular weight heparin – heparin o nízké molekulární hmotnosti
 LOS length of stay
 LPB..... lipopolysacharid binding protein
 LPS..... lipopolysacharid
 LRR leucin rich repeat
 LVEDA..... left ventricular end diastolic area, levokomorová enddiastolická oblast
 m.n.m. metry nad mořem
 MABP střední arteriální tlak, mean arterial blood pressure
 MAC membrane attack complex
 MAMPs..... mikrobe-associated molecular pattern
 MAP..... mean arterial pressure, střední arteriální tlak
 MAPK mitogen-activated proteinkinase
 MARS mixed antagonist response syndrome – syndrom smíšené antagonistické odpovědi
 MBL mannose binding lectin
 MCLK myosin light chain kinase
 MCP-1 monocyte chemoattractant protein-1
 MD-2..... myeloid differentiation protein 2
 MDR multirezistentní (patogen), multi-drug resistant.
 MDRD..... modification of diet in renal disease
 MERS-CoV.. middle east respiratory syndrome-coronavirus – koronavirus blízkovýchodního respiračního syndromu
 MGG..... May – Grünwald – Giemsa
 MHC major histocompatibility complex
 MIC..... minimum inhibitory concentration – minimální inhibiční koncentrace
 MIF macrophage inhibiting factor
 MIP macrophage inflammatory protein
 MLCK myosin light chain kináza
 MLD..... mean lung dose
 MMIF macrophage migration inhibitory factor
 MMP matrix metalloproteinase
 MODS multiple organ dysfunction syndrome – syndrom mnohočetné orgánové dysfunkce
 MOF multiple organ failure – multiorgánové selhání
 MOSF multi-organ system failure
 MP..... methylprednisolon
 MR..... magnetická rezonance
 MRC Medical Research Council

mRNA..... messenger ribonucleotid acid
 MRSA methicilin-rezistentní *Staphylococcus aureus*
 MSCs..... mesenchymal stem cells
 MSOF multisystem (multiple system) organ failure
 MTO mimotělní oběh
 MV mechanical ventilation
 MV minutový objem
 MyD88..... myeloid diffrentiation primary response gene 88
 NAC..... N-acetylcysteine
 NAD..... nikotinamid-adenin-dinukleotid
 NADP nicotin amid adenin dinucleotid phosphate
 NADPH..... nicotinamide adenine dinucleotide phopshate oxidase
 NAMPs nanoparticles-associated molecular patterns
 NARDS..... non-oedematus ARDS – needematózní ARDS
 NAVA..... neurally adjusted ventilatory assist
 NDCP neutrophil-derived cationic polypetides
 NE neutrophil elastase
 NET neutrophil extracelular trap
 NF- κ B nuclear factor kappa B
 NG neutrofilní granulocyt
 NGAL..... neutrophil gelatinase-associated lipocalin
 NGS..... nazogastrická sonda
 NHLBI..... National Heart, Lung and Blood Institute
 NIRS..... near infrared spectroscopy (blízká infračervená spektroskopie)
 NISHOT..... nin-infectious serious hazard of transfusion
 NIV non-invasive ventilation (neinvazivní ventilace)
 NJS..... nazojejunální sonda
 NLRs NOD like receptors (nukleotide-binding oligomerization domain)
 NMBA neuromuscular blocking agents
 NO₃⁻ peroxyinitrit
 NOHb methemoglobin
 NOS..... NO syntetáza
 NPE neurogenic pulmonary edema
 NSAID non-steroidal anti-inflammatory drugs (nesteroidní protizáněťové léky)
 NSIP nonspecific interstitial pneumonia
 NT..... nazotracheální intubace
 NYHA New York Heart Association
 OI..... oxygenační index
 OMEGA Omega-3 fatty acid trial
 OR odds ratio
 OTI orotracheální intubace
 P peak špičkový tlak dýchacích cest
 p.o. perorálně
 PAC plicní arteriální katétr
 P_ACO₂..... parciální tlak oxidu uhličitého v alveolárním plynu
 P_aCO₂..... parciální tlak oxidu uhličitého v arteriální krvi
 PAF platelet activating factor (destičky aktivující faktor)
 PAH pulmonary arterial hypertension
 PAI-1 inhibitor aktivátoru plasminogenu 1
 PAMPs pathogen-associated molecular patterns
 P_aO₂..... parciální tlak O₂ v arteriální krvi
 PaO₂/ FiO₂... oxygenační index
 PAOP pulmonary artery occlusion pressure
 PAP barvení dle Pappenheima
 PAP pulmonary arterial pressure
 PAR-1 protease-activated receptor 1
 PAS periodic acid schiff
 P_{aw} tlak v dýchacích cestách; airway pressure
 PBEF pre-B cell colony-engancing factor
 PBS protected specimen brush
 PBV pulmonary blood volume, objem plicního řečiště
 PBW predicted body weight
 PC protein C
 PCP..... pulmonary capillary pressure
 PCP..... *Pneumocystis jirovecii* pneumonia
 PCR..... polymerase chain reaction – polymerázová řetězová reakce

PCT procalcitonin
 PCWP..... pulmonary capillary wedge pressure, tlak v zaklínění
 PDE fosfodiesteráza
 PDGF platelet derived growth factor
 PDTS..... perkutánní dilatační tracheostomie
 PECLA..... pumpless extracorporeal lung assist
 $P_e\text{CO}_2$ parciální tlak oxidu uhličitého ve vydechovaném vzduchu
 PEEP..... positive end expiratory pressure – přetlak na konci výdechu
 PEG..... perkutánní endoskopická gastrostomie
 PEN..... parenterální nutrice
 P_{es} jícnový tlak
 PET positive emission tomography
 PGCT prolonged glucocorticoid therapy
 PGE2..... prostaglandin E 2
 PH permissivní hypoxemie
 P_i tlak vdechovaného vzduchu (za normálních podmínek odpovídá atmosferickému tlaku)
 PIH pneumonia in immunocompromized host – pneumonie imunokompromitovaných osob
 $P_i\text{O}_2$ parciální tlak kyslíku ve vdechovaném vzduchu
 PIP peak inspiratory pressure
 PIRO..... predisposition, severity of infection, physiologic response and organ failure
 PKG..... cGMP dependentní proteinkinázy
 PM..... provisional matrix
 PMN polymorfonukleáry
 PMP..... polymethylpenten, materiál membrány oxygenátoru
 PN pankreatická nekróza
 PNEC plicní neuroendokrinní buňky
 PNO..... pneumothorax
 PO_2 parciální tlak kyslíku
 POMC..... proopiomelanokortin
 POP..... plasmatic oncotic pressure
 P_{pl} end-inspirační plateau tlak
 P_{plat} plateau pressure
 ppm parts per million
 P_{pn} tlak k překonání povrchového napětí (surface tension pressure)
 P_{ps} tlak k rozepnutí plicního skeletu (lung fibrous skeleton pressure)
 PPV positive-pressure ventilation – ventilace pozitivním přetlakem
 PRBC packed red blood cells
 PRES..... posterior reversible encephalopathy syndrome
 PRRs pattern recognition receptors – receptory rozeznávající cizorodé struktury
 PRSS1..... gen pro kationický trypsinogen
 PRVC pressure regulated volume control
 PSAE..... Pseudomonas aeruginosa
 PSB stěr chráněným kartáčkem, protected specimen brush
 PSGL1..... P-selectin glycoprotein ligand 1
 PSV tlakově podporovaná ventilace, pressure support ventilation
 P_{tp} transpulmonary pressure – transpulmonální tlak
 PTSD..... post-traumatic stress disorder
 PV..... parenterální výživa
 $P_v\text{CO}_2$ parciální tlak oxidu uhličitého ve venosní krvi
 PVP pulmonary vascular pressure
 PVPI pulmonary vascular permeability index
 PVR..... plicní vaskulární rezistence
 QoL..... quality of life
 Q_s/Q_t plicní zkrat
 RA revmatoidní artritida
 RAAS..... renin angiotensin aldosteron systém
 RAGE receptor for advanced glycation endproducts
 RAI relative adrenal insufficiency
 RAL respirační alkalóza
 RAMPs restitution-associated molecular patterns
 RANTES..... regulated and normal T cell expressed and secreted
 RAP right atrial pressure, tlak v pravé síni
 RAS..... renin-angiotenzinový systém
 RASS Richmond Agitation and Sedation Scale
 Raw rezistence v dýchacích cestách (air way resistance)
 RB-ILD..... Respiratory Bronchiolitis-Associated Interstitial Lung Disease

RCT randomized controlled trial
 REE resting energy expenditure
 RF rizikový faktor
 RIP receptor-interacting protein
 RLRs RIG-1 like receptors (retinoic acid-inducible gene 1)
 RM recruitment maneuvers
 RNA ribonucleotic acid
 RNS reactive nitrogen species
 RNS reactive nitrogen species (volné radikály dusíku)
 ROC receiver operating characteristic
 ROCK Rho-associated coiled-coil forming kinase
 ROS reactive oxygen species (volné radikály kyslíku)
 ROSE Rapid on Site Evaluation
 RR respiratory rate
 RR risk ratio
 RRT renal replacement therapy
 RRV respiratory rate variability
 RS Ramsay score
 RSNO nitrosothiol
 RSV respirační syncytiální virus
 RTG (S+P) .. rentgenové vyšetření (srdce a plic)
 RTOG Radiation Therapy Oncology Group
 RT-PCR polymerázová řetězová reakce v reálném čase; real-time polymerase chain-reaction
 RVEDA right ventricular enddiastolic area, end diastolická oblast pravé komory
 RVEDP right ventricular enddiastolic pressure, pravokomorový enddiastolický tlak
 SABP systolic arterial blood pressure – systolický arteriální krevní tlak
 SAFE study . Saline versus Albumin for Fluid rEsuscitation
 SaO₂ saturace arteriální krve kyslíkem
 SAPS II Simplified Acute Physiology Score II
 SARS severe acute respiratory syndrome – těžký akutní respirační syndrom
 SARS-CoV .. severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus – coronavirus těžkého akutního
 respiračního syndromu
 SB standardní bikarbonáty
 SCs stem cells
 SCT stem cell therapy
 ScvO₂ saturace žilní krve z centrální vény
 SDD selektivní digestivní dekontaminace
 SDF-1 stromal cell-derived factor-1
 SF-36 36-items Short-Form Health Survey
 sGC solubilní guanylát cykláza
 shRNA short hairpin RNA
 sICAM-1 soluble intercellular adhesion molecule
 SILI statin-induced lung injury
 SIMV synchronized intermittent mandatory ventilation
 siRNA small interfering RNA, short interfering RNA, silencing RNA
 SIRS systemic inflammatory response syndrome – syndrom systémové zánětové odpovědi
 SLE systémový lupus erythematosus
 SMART-COP skóre závažnosti pneumonie; systolic blood pressure – multilobar chest radiography
 involvement – low albumin level – high respiratory rate – tachycardia – confusion – poor
 oxygenation – low arterial pH
 SNAP small non-acidified gastric particles
 SNP single nucleotide polymorphism
 SOD superoxididismutáza
 SOD selektivní orální dekontaminace
 SOFA sequential (sepsis-related) organ failure assesment – hodnocení sekvenčního (septického)
 orgánového selhání
 SPINK1 gen pro inhibitor trypsinu
 SPL sekundární plicní lobulus
 SpO₂ saturace kyslíkem na periférii, pulsní oxymetrie
 sRAGE soluble receptor for advanced glycated endproducts
 SRBA selective relaxans binding agent
 SSC surviving sepsis campaign – kampaň pro přežívání sepse
 SSC kampaň pro přežívání sepse, surviving sepsis campaign
 sTNFR1 soluble tumor necrosis factor receptor I
 STREGA Strengthening the Reporting of Genetic Association
 sTREM-1 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 1

SV..... stroke volume, tepový objem
 S_vO₂..... saturace hemoglobinu ve smíšené žilní krvi kyslíkem
 SVR..... systémová vaskulární rezistence
 SVV stroke volume variation, variace tepového objemu
 TACO Transfusion-related Circulation Overload
 TAG triacylglyceroly (triglyceridy)
 TB..... trakční bronchiektázie
 TBB transbronchial biopsy
 TBI..... traumatic brain injury (kraniotrauma)
 TBSA..... total body surface area
 TEE transezofageální echokardiografie
 TF tissue factor
 TF tepová frekvence
 TFPI..... tissue factor pathway inhibitor
 TGF-β..... transforming growth factor beta
 TGS-6..... tumor necrosis factor α induced protein 6
 TIBC total iron binding capacity
 TIR..... toll/IL-1 receptor
 TIRAP..... TIR containing adaptor protein
 TISS therapeutic intervention scoring system
 TLC..... total lung capacity – celková plicní kapacita
 TLR..... toll-like receptor
 TM trombomodulin
 TNF tumor necrosis factor
 TNF-R..... tumor necrosis factor receptor
 TNM..... Tumor, lymph Nodes, Metastasis
 TOP treshold opening pressure – prahový otevírací tlak
 t-PA tissue plasminogen activator
 TPP transpulmonary pressure
 TRALI transfusion-related acute lung injury
 TRAM TRIF related adaptor molecule
 Treg regulační T lymfocyty
 TREM-1 triggering receptor expressed on myeloid cells 1
 TRIF TIR containing adaptor inducing INF-β
 TRIM..... transfusion related immunomodulation (imunomodulace spojená s transfuzí)
 TSH thyroid stimulating hormone, thyrotropin
 TSK tracheostomická kanyla
 TT tekutinová terapie
 TT tělesná teplota
 TTB..... trans-thoracic biopsy
 TTE..... transthorakální echokardiografie
 TTP..... thrombotic thrombocytopenic purpura
 TTSS Thorax Trauma severity score
 TU..... transfusion unit (transfuzní jednotka)
 TxA₂..... tromboxan A₂
 UIP usual interstitial pneumonia
 UIP upper inflection point
 uPA..... urokinase plasminogen activator
 UPV umělá plicní ventilace
 US ultrasonografie
 UZ..... ultrazvuk
 VA ECMO.... veno-ateriální mimotělní membránová oxygenace (krev je nasávána ze žíly, vracena do tepny)
 V_A alveolární dechový objem
 V' A..... minutová alveolární ventilace
 V_A/Q..... ventilačně-perfuzní poměr
 VALI..... ventilator-associated lung injury
 VAP nozokomiální pneumonie uměle ventilovaných, ventilator-associated pneumonia
 VATB ventilator associated tracheobronchitis
 VATS video-assisted thoracoscopy (video-asistovaná torakoskopická biopsie)
 VCAM-1..... vascular cell adhesive molecule 1
 V' CO₂ minutová produkce oxidu uhličitého v organismu
 V_D mrtvý dechový prostor
 VDR..... volumetric diffusive respirator
 VEGF..... vascular-endothelial growth factor

VFD ventilator-free days
VIDD ventilator-induced diaphragm dysfunction; ventilátorem indukovaná dysfunkce bránice
VILI ventilator-induced lung injury – umělou ventilací indukované plicní poškození
VLA very late antigen

V \dot{O}_2 minutová spotřeba kyslíku v organismu
V $_t$ tidal volume – dechový objem
VTS videotorakoskopie
VV ECMO veno-venózní mimotělní membránová oxygenace (krev je nasávána ze žíly a vracena zpět do žíly/pravé srdeční síně)
vWf von Willebrandt factor
WOB dechová práce
WTC World Trade Center
XD xantindehydrogenáza
XO xantinoxidáza
ZPEEP zero positive end-expiratory pressur
 ω -3-MK ω -3 mastné kyseliny