

# Systémové kortikoidy v terapii ARDS vyvolaného onemocněním covid-19

Keller F., Kočí V., Řiháková K., Maláska J., Stašek J.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

Lidský koronavirus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2) představuje, kvůli schopnosti způsobovat poškození plic u nezanedbatelného procenta postižených, zásadní zdravotnický a potažmo společenský problém. Od propuknutí pandemie koncem roku 2019 byla testována řada léčiv ovlivňujících průběh onemocnění. Až na několik případů však nebyl jejich pozitivní účinek prokázán, navíc v dostatečně kvalitních studiích. Jednou z takových výjimek jsou kortikoidy aplikované u nemocných s těžším stupněm oxygenační poruchy. Kortikoidy mají potenciál příznivě ovlivňovat plicní poškození a reparaci plicních funkcí díky modulaci zánětlivé odpovědi zprostředkované přes glukokortikoidní receptory. Jejich účinek byl potvrzen v několika velkých randomizovaných studiích a v současnosti jsou brány jako nedílná součást komplexní péče o pacienty s pneumonií vyvolanou virem SARS-CoV-2, kteří vyžadují oxygenační podporu či umělou plicní ventilaci. Existuje však značná nejistota ohledně optimální dávky kortikoidů napříč takto širokým spektrem pacientů. Data z dřívějších studií u pacientů se syndromem akutní respirační tísně (ARDS) nekoronavirové etiologie svědčí spíše pro vyšší dávky kortikoidů, než byly užity v pracích u pacientů s nemocí vyvolanou SARS-CoV-2 (covid-19, coronavirus disease 2019). Stejně tak není jasné optimální načasování a volba konkrétního přípravku. Na tyto otázky by mohla v dohledné budoucnosti pomoci odpovědět právě probíhající klinická hodnocení.

**Klíčová slova:** covid-19, ARDS, kortikoidy.

## Systemic corticosteroids in the management of covid-19 ARDS

Human coronavirus SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory coronavirus 2), due to its ability to cause lung injury in significant percentage of patients, represents great medical and even social problem. Since the outbreak of the pandemic at the end of 2019, many new therapeutics have been tested. Unfortunately, real benefit in high quality studies was confirmed in just a few of them. One of these exceptions is represented by corticosteroids used in patients with advanced grade of oxygenation failure. Corticosteroids have favorable influence on lung injury and potentially facilitate reparation of pulmonary functions by modulating inflammatory response mediated through glucocorticoid receptors. Their benefit was confirmed in several randomized trials and they actually represent an integral part of complex care in those patients with pneumonia caused by SARS-CoV-2, who are in need of oxygenotherapy or mechanical ventilation. Nevertheless, uncertainty exists regarding their optimal dose in such a broad spectrum of patients. Data from former studies performed in non coronavirus patients with Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) favor rather larger doses of steroids than those tested in covid-19 patients. Also optimal timing and choice of specific corticosteroid remains unknown. Ongoing clinical trials could provide answers to these relevant questions.

**Key words:** covid-19, ARDS, corticosteroids.

## Úvod

Současná pandemie infekce novým typem koronaviru SARS-CoV-2 (covid-19) postihla od prosince 2019 miliony lidí. U části pacientů dojde k poškození plic vyjádřenému jako syndrom akutní respirační tísně, který může vést k respirační insuficienci vyžadující vysokopřítokovou

oxygenoterapii (HFOT) či umělou plicní ventilaci (UPV) [1]. Mortalita pacientů s ARDS spojeným s covidem-19 je i nadále vysoká [2]. Již od počátku pandemie byla v terapii covidu-19 zkoušena řada léčiv. Některé z nich byly podávány na základě prací na menších souborech pacientů, nicméně následné randomizované multicentrické studie

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Stašek, janstasek@centrum.cz

Článek přijat redakcí: 27. 4. 2021; Článek přijat k tisku: 23. 6. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2021; 32(3): 150–155

většinou reálný pozitivní efekt nepotvrdily [3]. Mezi několik výjimek, tedy léků s prokázanou efektivitou u pacientů s covidem-19 pohledem tzv. medicíny založené na důkazech (evidence based medicine, EBM), patří systémové kortikoidy. Aplikace dexamethasonu v dávce 6 mg po dobu 10 dnů je doporučena Světovou zdravotnickou organizací (WHO) a dalšími odbornými společnostmi (European Society of Intensive Care Medicine, Society of Critical Care Medicine) u pacientů s tíží infekce stupně 5–9 (WHO clinical progression scale) [4]. Tento přehledový článek má za cíl stručně seznámit s patofyziologickými předpoklady použití kortikoidů u pacientů s těžkou infekcí covidu-19, doposud provedenými hlavními studiemi na ARDS (jak spojených s covidem-19, tak tzv. non-covid-19 ARDS) a rozebrat nejistoty a případné další možnosti spojené s touto skupinou léků.

## Patofyziologické předpoklady použití kortikoidů u ARDS

### Působení kortikoidů na celulární úrovni

Glukokortikoidy (GC) a jejich syntetické analogy kortikoidy jsou molekuly schopné aktivovat glukokortikoidní receptory (GR) a vytvořit s nimi komplex (GC-GR). Tyto receptory jsou obsaženy téměř v každé lidské buňce, a to buď volně v cytoplazmě, nebo navázány na buněčnou membránu. Aktivovaný komplex GC-GR ovlivňuje buňky skrze dvě základní cesty. Cestou genomickou a nengenomickou [5].

Genomická cesta je typická pomalejším nástupem účinku (minimálně desítky minut) a pro její aktivaci stačí relativně nižší hladina glukokortikoidů. Pro plnou aktivaci stačí dávka ekvivalentní 80–100 mg metylprednisolonu. Komplex GC-GR vniká do jádra, kde mění expresi genů (stimulačně nebo inhibičně), a to buď přímo – skrze specifické vazebné místo pro kortikoidy (GRE), nebo nepřímo – interakcí s transkripčními faktory. Komplex GC-GR inhibuje například transkripční faktory nukleární faktor kappa B (NF-κB) a aktivační protein 1 (AP-1), které potencují zánětlivou odpověď organismu aktivací imunitních buněk a tvorbou cytokinů, jako je interleukin-1 (IL-1) a tumor nekrotizující faktor alfa (TNF-alfa) [5].

Nengenomická cesta se vyznačuje rychlejším nástupem účinku (jednotky minut) a je aktivována až vyššími hladinami GC [5]. Touto cestou dokážou GC ovlivnit například intracelulární hladiny kalciových iontů, či aktivitu NO-syntázy (NOS) [6]. Mezi další procesy patří ovlivnění zánětlivé odpovědi organismu prostřednictvím inhibice degranulace neutrofilů a ovlivnění funkce makrofágů [5, 6]. Shrnutí genomických a nengenomických účinků kortikoidů viz **tabulka 1**.

### Patofyziologie vzniku ARDS

Syndrom akutní dechové tísně je ve stručnosti definován jako akutně vzniklá oxygenační porucha následkem vyvolávající příčiny (plicní či mimoplicní) s charakteristickým obrazem bilaterální plicní infiltrace a s vyloučením kardiálního plicního edému [7]. Patofyziologicky je tato klinická jednotka charakterizovaná akutním difúzním poškozením plic na podkladě vystupňované zánětlivé reakce [7]. ARDS vzniká s časovým odstupem od primárního inzultu, který může být jak plicní etiologie (typicky pneumonie), tak mimoplicní etiologie (sepsy, trauma). V důsledku primárního onemocnění jsou do oběhu vyplavovány zánětlivé mediátory, které působí zánětlivou reakci plicních kapilár [7]. Při rozvoji ARDS dochází k současnému poškození endotelu plicní mikrocirkulace a epitelu plicních alveolů, což vede ke vzniku alveolárního edému (nekardiálního), typického znaku exsudativní fáze ARDS [8]. Pokud pacient přečká fázi exsudativní, onemocnění dále postupuje přes fázi reparační buďto do funkčního uzdravení, nebo do fáze fibrotické [9].

Plicní endotel je poškozován vícero mechanismy. Jedním z dobře popsanych je neutrofilní poškození, kdy dochází k akumulaci neutrofilů v plicní mikrocirkulaci. Jejich následná aktivace a degranulace uvolní do oběhu velké množství proinflammatorních cytokinů, kyslíkových radikálů (reactive oxygen species, ROS) a prokoagulačních látek (trombin), z nichž některé endotel přímo poškozují [10]. Zvýšená koncentrace trombinu, TNF-alfa, a dalších látek vede k destabilizaci vaskulárního endoteliálního cadherinu (VE-cadherin), který je v plicní mikrocirkulaci zodpovědný za funkční integritu endotelu [11]. V poškozeném endotelu dochází k obnažení tkáňového faktoru (TF), iniciaci koagulační kaskády, dalšímu uvolnění trombinu a tvorbě mikrotrombů. Trombin následně aktivuje trombocyty, které degranulují a uvolňují do krve řadu molekul. Mezi nimi například P-selectin, protein podporující migraci a aktivaci neutrofilů v plicním endotelu. Aktivované trombocyty také podporují expresi intracelulární adhezivní molekuly (ICAM-1) na buňkách endotelu, která stimuluje adhezi neutrofilů. Zároveň dochází ke tvorbě trombocyto-neutrofilních komplexů, které na rozdíl od solitárních buněk vykazují vyšší fagocytární aktivitu a vyšší tendenci ke tvorbě ROS. Neutrofilové exprimují struktury známé jako triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1), které po rozeznání ligandu na povrchu trombocytů stimulují zánětlivou odpověď produkcí proinflammatorních cytokinů. Synergií trombocytů a neutrofilů tak dochází k dalšímu endoteliálnímu poškození [12]. Následkem všech těchto dějů se v alveolech akumuluje exsudát bohatý na proteiny, dochází k inaktivaci surfaktantu. ARDS se nachází v exsudativní fázi.

**Tab. 1.** Shrnutí genomických a nengenomických účinků kortikoidů [5, 6, 17]

	Genomické efekty GC	Non-genomické efekty GC
Nástup účinku	Desítky minut až hodiny	Jednotky minut
Aktivační dávka GC	Plná aktivace ekvivalentem 80–100 mg metylprednisolonu	Dávka vyšší než ekvivalent 80–100 mg metylprednisolonu
Místo účinku	Buněčné jádro	Typicky buněčná membrána
Ovlivněné struktury	GRE a transkripční faktory (NF-κB, AP-1), etc.	MAPK, PI3K, eNOS etc.
Vybrané účinky	Inhibice tvorby prozánětlivých cytokinů (IL-1, IL-6, TNF-α)	Inhibice degranulace neutrofilů, ovlivnění bronchodilatace, potenciace vazoaktivního efektu katecholaminů

Vysvětlivky: GC – glucocorticoid, GRE – glucocorticoid response elements, NF-κB – nuclear factor kappa B, AP-1 – activation protein 1, MAPK – mitogen-activated protein kinase, PI3K – phosphatidylinositol 3-kinase, eNOS – endothelial nitric oxide synthase, IL-1 – interleukin 1, IL-6 – interleukin 6, TNF-α – tumor necrosis factor alfa

Poškození alveolárního epitelu je taktéž multifaktoriálního charakteru. Kromě působení primárního onemocnění (např. pneumonie), případně vlivu umělé plicní ventilace, dochází k poškození samotnou zánětlivou reakcí. V plicních alveolech se přirozeně vyskytují alveolární makrofágy (AM). V důsledku změn alveolárního mikroprostředí v rámci ARDS dochází k aktivaci tzv. toll-like receptorů AM (aktivací cesty mitogenem aktivované proteinkinázy (MAPK) a následně NF-κB). AM mění svůj fenotyp na inflamatorní M1 makrofágy a secernují inflamatorní cytokiny (IL-1beta, IL-6 a TNF-alfa), zvyšuje se aktivita indukibilní NO syntázy (iNOS). Pomocí těchto cytokinů jsou do alveolů rekrutovány neutrofile z intravaskulárního prostoru (což je ještě zjednodušeno poruchou funkce endotelu), které následně poškozují alveoly zánětlivou reakcí [9].

Klinicky se výše zmíněné procesy projeví vzestupem ventilačně/perfuzního (V/Q) nepoměru a rozvojem pravolevého plicního zkratu, vedoucích k arteriální hypoxemii. Taktéž se snižuje schopnost plic eliminovat oxid uhličitý a vzniklá hyperkapnie stimuluje minutovou ventilaci. Tachypnoe vede ke zvýšení ventilace mrtvého prostoru. K průvodním jevům ARDS patří v neposlední řadě také snížení plicní poddajnosti [13]. V počátcích pandemie bylo navrženo dělení ARDS vyvolaného covidem-19 na fenotyp s vysokou poddajností (tzv. H-typ) a fenotyp s nízkou poddajností (L-typ) [14]. V současnosti se nicméně část autorů kloní k tomu, že dané fenotypy spíše reflektují různé fáze vývoje ARDS jako takového a tedy že ARDS způsobený onemocněním covid-19 se v zásadě neliší od ARDS jiné etiologie [15].

Reparační fáze je závislá na vstřebání alveolárního exsudátu. Toto může být efektivní pouze v případech, že došlo k dostatečné regeneraci alveolárního epitelu [10]. Na této regeneraci se znovu podílejí alveolární makrofágy. Po odstranění vyvolávajících faktorů a pod vlivem IL-4 a IL-13, mění AM svůj fenotyp na anti-inflamatorní M2 makrofágy. Následně fagocytují apoptotické neutrofile, inhibují produkci proinflamatorních cytokinů a inhibují iNOS (čímž snižují hladinu reaktivních forem dusíku v alveolu) [9].

Obávanou pozdní komplikací ARDS je plicní fibróza. Stejně jako výše zmíněné patofyziologické mechanismy, je i fibrotická přestavba závislá na AM. Tradičně je profibroticky vnímán fenotyp M2. Protrahované působení IL-4 a IL-13 působí perzistenci M2 makrofágů a následnou excesivní fibrotizaci. Oproti tomu fenotyp M1, produkci matrixové metaloproteinázy (MMP) a antifibrotických cytokinů (např. CXCL10 – chemokinový (C-X-C-motiv) ligand 10)), fibrotické procesy narušuje. Některé nové studie však přisuzují protizánětlivou aktivitu nově i fenotypu M2. Na přesné vysvětlení těchto procesů zatím stále čekáme [9].

### Mechanismus působení kortikoidů v léčbě ARDS

Role glukokortikoidů v léčbě ARDS se v teoretické rovině opírá o jejich schopnost redukce systémové zánětlivé odpovědi, která je vedoucím patofyziologickým mechanismem plicního postižení [5]. Výsledky ex-vivo studie naznačují, že snížená aktivita GRa u pacientů s ARDS vede ke zvýšení aktivity NF-κB [16]. Zvýšená aktivita NF-κB stimuluje rozvoj zánětlivé odpovědi s negativním efektem na morbiditu a mortalitu [5]. Podávání adekvátních dávek exogenních GC vede ke zvýšení aktivity i absolutního množství GRa. Zvýšením aktivity GRa dochází k potlačení aktivity NF-κB a následnému snížení hladin cirkulujících prozánětlivých

cytokinů (TNF alfa, IL-1, IL-6), čímž GC zasahují do klíčového patofyziologického mechanismu ARDS [5]. Za předpokladu použití dostatečně vysokých dávek dochází k aktivaci negenomických mechanismů. Snížením tvorby superoxidových aniontů makrofágy a inhibicí degranulace neutrofilů snižují GC úroveň zánětlivé odpovědi [5, 17].

Nicméně lze shrnout, že v terapii ARDS cílíme primárně na účinky genomické (inhibice NF-κB, inhibice tvorby inflamatorních cytokinů), od čehož se také odvíjí dávkování GC. Dávkovací schémata se pohybují na rozhraní nižších až středních dávek. Za toto rozhraní můžeme považovat ekvivalent denní dávky 400–500 mg hydrokortizonu (15–18,8 mg dexamethasonu, 80–100 mg metylprednisolonu). Dávky ekvivalentní 1500 mg hydrokortizonu za den a vyšší lze považovat za dávky vysoké [5].

Ve volbě vhodné terapie hraje roli i farmakokinetický profil konkrétního GC. Genomické účinky jsou aktivovány při relativně nízkých koncentracích. Stropový efekt pro genomické účinky nastává při jednotlivé dávce ekvivalentní asi 80–100 mg metylprednisolonu [18]. Zvyšování koncentrace nad tuto hladinu nevede k další klinicky významné potenciaci genomických účinků a narůstá riziko účinků nežádoucích (např. hyperglykemie, superinfekce, trombotické komplikace) [18]. Je tedy vhodné vyvarovat se přílišnému kolísání plazmatické koncentrace GC, a to v obou směrech. Jedním z možných řešení je použít dávkovací schéma s iniciačním bolusem, následovaným kontinuálním podáním formou infuze. Takový postup je vhodný například u hydrokortizonu, jehož plazmatický poločas je relativně krátký. Pro udržení dostatečné koncentrace by tedy bylo nutné podávání frekventních bolusů. Oproti tomu plazmatický poločas dexamethasonu je výrazně delší. Proto by mohlo být možné i bolusové podání [5]. Systémová zánětlivá reakce provázející ARDS navíc snižuje jaterní metabolismus kortikoidů a tím umožňuje rychlejší dosažení koncentrací nutných k plné aktivaci genomických (a částečně i negenomických) účinků [5].

### Kortikoidy v terapii nekoronavirového ARDS

Vzhledem k výše popsaným účinkům byly kortikoidy zkoumány v terapii ARDS již prakticky od chvíle, kdy byl tento syndrom popsán. Byla provedena řada více či méně robustních a validních studií, z nichž vybíráme čtyři dle našeho názoru nejpodstatnější.

První z nich [19] je prospektivní randomizovaná studie zabývající se otázkou, zda dlouhodobé podávání metylprednisolonu v rámci terapie perzistujícího ARDS vede ke klinicky významnému benefitu. Do studie bylo zařazeno 24 pacientů, u kterých nedošlo po 7 dnech umělé plicní ventilace ke zlepšení plicních funkcí. Byli rozděleni do skupiny experimentální (n = 16) a kontrolní (n = 8). Pacienti v experimentální skupině dostávali metylprednisolon v iniciační dávce 2 mg/kg/den, poté byla dávka postupně snižována po dobu 32 dní, kontrolní skupina dostávala placebo. Jako primární cíl byla sledována mortalita a plicní funkce, sekundární cíl potom bylo zlepšení multiorgánové dysfunkce a přítomnost nozokomiální infekce. U pacientů léčených metylprednisolonom došlo k signifikantnímu poklesu mortality, zlepšení plicních funkcí (dle Lung Injury Score (LIS) a oxygenačního indexu) a zlepšení MODS score. Výsledky jsou nicméně limitovány malým počtem zařazených pacientů.

Následovala multicentrická randomizovaná studie [20], do níž bylo zahrnuto 180 pacientů s ARDS trvajícím 7 a více dní, kterým byl podáván metylprednisolon v dávce 2 mg/kg po dobu 14 dnů s následným snižováním dávky, anebo placebo. Sledována byla 60denní mortalita, dny bez UPV či orgánové dysfunkce, biochemické markery zánětu, fibroproliferace a infekční komplikace. Mortalita po 60 dnech se v kontrolní a v experimentální skupině nelišila, naopak byla vyšší v experimentální skupině u pacientů, u kterých byla kortikoterapie započata alespoň 14 a více dní po začátku ARDS. U pacientů léčených metylprednisolonom bylo dosaženo vyššího počtu dní bez UPV a šoku během prvních 28 dní, zlepšení oxygenace a snížení počtu dní na podpoře vazopresorů. Methylprednisolon nezvyšoval počet infekčních komplikací, ale byl spojen s horší svalovou slabostí. Uvedená studie byla následně kritizována mimo jiné pro příliš rychlé vysazování kortikoidu, což bylo provázeno často zhoršením plicních funkcí. Nicméně lze shrnout, že podávání metylprednisolonu více jak dva týdny od vzniku ARDS může zvyšovat riziko úmrtí.

Další Meduriho studie z roku 2007 [21] zkoumala efekt nízkodávkového metylprednisolonu na plicní funkce u pacientů s časným těžkým ARDS (do 72 hodin od zahájení umělé plicní ventilace). Do studie bylo zahrnuto 91 pacientů, kteří byli rozděleni do dvou skupin v poměru 2:1, tzn. 63 pacientů bylo v experimentální skupině a 28 v kontrolní. Délka léčby byla až 28 dní a primárním cílem bylo snížení LIS o jeden bod nebo úspěšná extubace do 7. dne. Pacienti v experimentální skupině dostávali metylprednisolon v nasycovací dávce 1 mg/kg, přičemž dávka byla poté postupně snižována. Pacientům, u kterých nedošlo ke zlepšení LIS mezi 7. a 9. dnem, byl podáván metylprednisolon v dávce 2 mg/kg/d. Pacienti v experimentální skupině dosáhli redukce v LIS o 1 bod v 69,8 %, zatímco v kontrolní skupině v 35,7 %, v experimentální skupině bylo 7. den 53,9 % pacientů bez ventilační podpory, zatímco v kontrolní skupině to bylo 25 %. U pacientů dostávajících metylprednisolon došlo během 7 dnů také k signifikantnímu poklesu hodnot C-reaktivního proteinu (CRP), MODS score a zlepšení poměru parciálního arteriálního tlaku kyslíku ku inspirační frakci ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ). Výsledky studie podporují hypotézu, že metylprednisolonom indukovaná down-regulace systémové zánětlivé odpovědi byla spojena se signifikantním zlepšením pulmonálních a extrapulmonálních orgánových dysfunkcí, redukcí doby na UPV a délky pobytu na intenzivní péči. Limitací studie jsou opět zejména malý vzorek pacientů a nerovnoměrné rozdělení pacientů s katecholamin-dependentním šokem, kterých bylo více v kontrolní skupině.

Recentní multicentrická studie [22] se zabývala užitím dexamethasonu v léčbě ARDS s cílem redukovat počet dní na UPV a mortalitu u pacientů se středně těžkým až těžkým ARDS ( $\text{P/F index} \leq 200 \text{ mmHg}$ , pozitivní endexpirační tlak ( $\text{PEEP}$ )  $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$  a  $\text{FiO}_2 \geq 50 \%$  24 h po vzniku ARDS). 277 pacientů bylo náhodně rozděleno do dexamethasonové skupiny ( $n = 139$ ) a kontrolní skupiny ( $n = 138$ ). Pacienti v experimentální skupině dostávali dexametason v dávce 20 mg denně 1. až 5. den, 6. až 10. den byla dávka redukována na 10 mg denně. U experimentální skupiny byl počet dní bez UPV vyšší o 4,8 dne v porovnání s kontrolní skupinou. 60denní mortalita byla nižší v experimentální skupině o 15,3 %. Výskyt nežádoucích účinků, jako je hyperglykemie, infekce nebo barotrauma se v jednotlivých skupinách nelišil. Navzdory

značné heterogenitě příčin ARDS u pacientů ve studii (nejčastěji pneumonie a seps) výsledky ukazují, že časně podávání dexamethasonu u pacientů se středně těžkým až těžkým ARDS může ovlivněním systémové odpovědi snížit dny na UPV a celkovou mortalitu.

## Kortikoidy v terapii onemocnění covid-19

Od začátku pandemie SARS-CoV-2 v prosinci 2019, kdy nebyla známa žádná efektivní léčba, bylo provedeno několik velkých randomizovaných studií zkoumajících kortikoidy v terapii respirační insuficience způsobené tímto onemocněním.

V krátkosti rozebereme čtyři hlavní studie (REMAP-CAP, CoDEX, CAPE COVID, RECOVERY), k nimž pracovní skupina WHO (World Health Organisation) REACT (Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies) koordinovala prospektivní metaanalýzu [23].

REMAP-CAP [24], multicentrická, randomizovaná open label studie nového typu „adaptive platform trial“, posuzovala efekt hydrokortizonu u covidu-19 pacientů přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP) na potřebu podpory oběhu vasopresory nebo ventilační podpory. Sledoval se počet dnů, po které pacient zůstal bez orgánové podpory (ventilační a oběhové) v průběhu 21 dní. Bylo zařazeno 384 nemocných, kteří byli randomizováni do 3 skupin. První experimentální skupina ( $n = 137$ ) dostávala hydrokortizon 50 mg až 6 h fixně po dobu 7 dní. Nemocní v druhé experimentální skupině ( $n = 146$ ) měli rozvinutý šokový stav (nutnost podpory oběhu vasopresory nebo inotropiky) a dostávali 50 mg hydrokortizonu až 6 h po dobu trvání šokového stavu (až 28 dní). Kontrolní skupina ( $n = 101$ ) dostávala běžnou léčbu bez hydrokortizonu. Předběžným závěrem je, že v experimentálních skupinách byla větší pravděpodobnost zvýšení počtu dnů bez orgánové podpory než v kontrolní skupině.

CAPE COVID [25] je multicentrická, randomizovaná a jediná dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie. Bylo zařazeno 149 nemocných přijatých na JIP pro akutní respirační selhání související s covidem-19. Randomizováni byli do dvou skupin. Experimentální skupina ( $n = 76$ ) byla léčena středními dávkami hydrokortizonu (iniciálně 200 mg) v předem daném schématu, kontrolní skupina ( $n = 73$ ) dostávala placebo. Sledovala se mortalita a nutnost UPV nebo HFOT v průběhu 21 dní. Předběžným závěrem studie je, že střední dávky hydrokortizonu výrazně nesnížily pravděpodobnost ventilační podpory do 21. dne (42,1 % v experimentální vs. 50,7 % v kontrolní skupině (rozdíl v proporcích -8,6, 95% konfidenční interval (95% CI) -24,9–7,7)).

CoDEX [26], multicentrická, randomizovaná open label studie, sledovala, zda podávání dexamethasonu zvýší počet dní bez nutnosti UPV v průběhu prvních 28 dní. Zařazeno bylo 299 nemocných s covidem-19 a středně těžkým až těžkým ARDS dle Berlinských kritérií. Nemocní byli randomizováni do dvou skupin. Experimentální skupina dostávala jednou denně 20 mg dexamethasonu prvních pět dní a následujících 5 dní 10 mg dexamethasonu. Druhá skupina měla pouze standardní péči. Výsledkem bylo průměrně 6,6 dní (95% CI 5,0–8,2) bez nutnosti UPV v experimentální skupině versus 4,0 dní (95% CI 2,9–5,4) ve skupině kontrolní.

RECOVERY [27], kontrolovaná nezaslepená studie, zkoumala vliv podávání dexamethasonu na 28denní mortalitu u pacientů s před-



pokládanou nebo laboratorně potvrzenou nákazou SARS-CoV-2. Bylo zařazeno 6425 nemocných, kteří byli randomizováni do dvou skupin. Experimentální skupina ( $n = 2104$ ) dostávala dexamethason 6 mg jednou denně po dobu až 10 dní. Kontrolní skupina ( $n = 4321$ ) měla běžnou péči. V průběhu 28denního sledování zemřelo 482 pacientů (22,9 %) v experimentální skupině vs. 1110 pacientů (25,7 %) ve skupině kontrolní. Počet zemřelých byl sledován také z pohledu úrovně ventilační podpory. V experimentální skupině byla mortalita nižší než ve skupině kontrolní u pacientů na UPV (29,3 % vs. 41,4 %, rate ratio 0,64, 95% CI 0,51–0,81), u pacientů vyžadujících oxygenoterapii v jakékoliv formě (23,3 % vs. 26,2 %, RR 0,82, 95% CI 0,72–0,94), avšak ne u těch, kteří neměli žádnou ventilační či oxygenační podporu (17,8 % vs. 14,0 %, RR 1,19, 95% CI 0,91–1,55). Z toho vyplývá, že bylo dosaženo signifikantně lepších výsledků u pacientů vyžadujících ventilační podporu či oxygenoterapii, naopak pacienti nevyžadující žádnou formu ventilační podpory z užití dexamethasonu neprofitovali. Bylo s výhodou, pokud se dexamethason začal podávat více než 7 dní po začátku klinických příznaků. V tomto období se totiž velmi pravděpodobně snižuje replikace viru a převažuje zánětlivé poškození plic.

Za zmínku stojí fakt, že po zveřejnění výsledků studie RECOVERY byly zbýlé tři studie předčasně ukončeny. Všechny výše zmíněné studie mají také řadu nedostatků a faktorů, na které se při vyhodnocování nebere ohled a které mohou zvyšovat mortalitu. Jedná se například o etnikum pacienta, body mass index (BMI), nastavení UPV (PEEP,  $\text{FiO}_2$ , atd.), či užívání kortikosteroidů z jiných indikací v kontrolních skupinách. Dále se vedou diskuze, zda je uvedená 28denní mortalita optimální. Dle ukončené REMAP-CAP je medián pobytu na JIP 24 dní a až 30 % pacientů pobývá na JIP i 90. den. Dále je vysoká pravděpodobnost sekundárních virových, bakteriálních či mykotických infekcí, které se často projeví za delší dobu, než je 28 dní.

## Diskuze

Zdravotnické systémy mnoha zemí jsou nebo byly v různé míře zahlceny pacienty s těžkým průběhem nemoci covid-19. Mortalita pacientů na invazivní UPV zůstává vysoká (34–43 %) [28, 29]. Je zcela logické, že jsou zkoumány léky, které by mohly mít potenciál tuto nepříznivou situaci zlepšit. Kortikoidy mají schopnost modulovat imunitní odpověď a v důsledku toho tlumit poškození plic [5]. U pacientů s ARDS nekoronavirové etiologie máme po publikaci studie Villar et al. [22] již poměrně seriózní data. Kortikoidy byly aplikovány buď časně (do 24–72 hodin), nebo při nelepším se stavu 7. den od rozvoje ARDS. Konzistentně napříč studiemi byl prokázán benefit v oxygenačních parametrech a zkrácení doby umělé plicní ventilace. Ve studii, v níž byly kortikoidy podány při nelepším se stavu po 7. dnu od rozvoje oxygenační poruchy,

nedošlo ke snížení 60denní mortality a naopak u pacientů zařazených po 14. dnu od rozvoje ARDS dokonce došlo k významnému nárůstu mortality [20]. To odpovídá patofyziologické představě již rozvinutého fibroproliferativního stadia poškození plicního parenchymu, čili budou převažovat nežádoucí účinky kortikoidů.

Co se volby konkrétního preparátu týče, nejčastěji používaným kortikoidem u nekoronavirového ARDS byl metylprednisolon [19, 21]. Má 5x větší glukokortikoidní aktivitu než hydrokortizon a minimální mineralokortikoidní účinky. Jako nejvhodnější dávkovací schéma s ohledem na relativně kratší biologický poločas (12–36 hodin) se jeví iniciální bolus následovaný kontinuální infuzí. Po stabilizaci stavu by měla přijít fáze pomalého vysazování, umožňující postupnou restituci hypotalamo-hypofyzární osy [5] při přetrvávání klinického účinku.

Dexamethason má 5x větší glukokortikoidní účinek než metylprednisolon a zanedbatelnou mineralokortikoidní aktivitu. Vzhledem k delšímu biologickému poločasu (36–72 hodin) [30] jde aplikovat v jedné denní dávce a lze předpokládat, že po jeho vysazení se bude účinek vytrácet postupně a je proto možné vynechat fázi postupného snižování dávky. Byl úspěšně použit v terapii nekoronavirového ARDS [22] i ARDS vyvolaného covidem-19 [26, 27]. Je však nutné připomenout, že hlavní studie podporující užití dexamethasonu [27] vykazuje určité metodologické nedostatky, jako například absence stratifikace mezi centry a pouze krátkodobý outcome (28denní mortalita) [31].

Světová zdravotnická organizace a odborné společnosti [32, 33] doporučují podání dexamethasonu v dávce 6 mg u nemocných s tíží onemocnění 5–9 dle WHO, tzn. od pacientů vyžadujících malou dávku oxygenoterapie až po pacienty na agresivní umělé plicní ventilaci či mimotělní oxygenaci. Je vysoce pravděpodobné, že pacienti s takto různou tíží onemocnění budou profitovat z různých dávek kortikoidů, čili že „one size fit all“ nebude zcela optimální strategií. Například pacienti s tzv. hyperinflačním fenotypem [34] by naopak velmi pravděpodobně mohli profitovat z vyšších dávek kortikoidů, např. ve schématu již dříve použitém u nekoronavirového ARDS [22].

Závěrem lze shrnout, že systémové kortikoidy mají potenciál příznivě ovlivňovat klinický výsledek pacientů s těžkou pneumonií vyvolanou covidem-19. Zůstává ovšem několik nezodpovězených otázek. Zejména není známo optimální dávkovací schéma u různých skupin pacientů s ohledem na tíži respiračního selhání, dále volba a dávka konkrétního kortikosteroidu (methylprednisolon či dexamethason) a také možnost individualizovat podání kortikoidu u konkrétního pacienta. Na tyto a další otázky by měly odpovědět randomizované, kontrolované studie na porovnání různých dávek kortikoidů, např. dexamethasonu, které jsou nyní velice intenzivně prováděny [35, 36].

**PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti:** Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

**Jan Malásk** je národní koordinátor studie REMED – EudraCT No.:2020-005887-70, ClinicalTrials.gov (Title: Effect of Two Different Doses of Dexamethasone in Patients With ARDS and COVID-19 (REMED) Identifier: NCT04663555. **Jan Stašek** je hlavní zkoušející centra ve FN Brno. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. JS, JM – koncept publikace, psaní manuskriptu, finální editorství, JS, FK, VK, KŘ – rešeršní činnost, psaní manuskriptu. **Financování:** Podpořeno ze státního rozpočtu prostřednictvím MŠMT projektem VI CZECRIN (LM2018128), z Evropského fondu pro regionální rozvoj – projekt CZECRIN\_4PATIENTS (CZ.02. 1. 01/0.0/0.0/16\_013/0001826) a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

**Poděkování:** Klára Fabiánková.

## LITERATURA

- Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med*. 2020 Dec 17; 383(25): 2451–2460. doi: 10.1056/NEJMcp2009575. Epub 2020 May 15. PMID: 32412710.
- Domecq JP, Lal A, Sheldrick CR, Vishakha KK, Boman K, Bolesta S, et al. COVID-19 Registry Investigator Group. Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 Receiving Organ Support Therapies: The International Viral Infection and Respiratory Illness Universal Study Registry. *Crit Care Med*. 2021 Mar 1; 49(3): 437–448. doi: 10.1097/CCM.0000000000004879. Erratum in: *Crit Care Med*. 2021 May 1; 49(5): e562. PMID: 33555777.
- Sanders JM, Monogue ML, Jodkowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020 May 12; 323(18): 1824–1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.PMID: 32282022
- Marshall JC, Murthy S, Diaz J, Adhikari NK, Angus DC, Arabi YM, et al. A minimal common outcome measure set for COVID-19 clinical research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020; 20(8): e192–e197. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30483-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30483-7)
- Meduri GU, Annane D, Confalonieri M, Chrousos GP, Rochwerf B, Busby A, et al. Pharmacological principles guiding prolonged glucocorticoid treatment in ARDS. *Intensive Care Medicine* [online]. 2020; 46(12): 2284–2296 [cit. 2020-12-14]. Dostupné z: doi:10.1007/s00134-020-06289-8
- Panettieri RA, Schaafsma D, Amrani Y, Koziol-White C, Ostrom R, Tliba O. Non-genomic Effects of Glucocorticoids: An Updated View. *Trends in Pharmacological Sciences* [online]. 2019; 40(1): 3–49 [cit. 2020-12-14]. Dostupné z: doi:10.1016/j.tips.2018.11.002
- The ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition. *JAMA* 2012; 307: 2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669
- Pierrakos. Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathophysiology and Therapeutic Options. *Journal of Clinical Medicine Research* [online]. 2012 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.4021/jocmr761w
- Huang X, Xiu H, Zhang S, Zhang G. The Role of Macrophages in the Pathogenesis of ALI/ARDS. *Mediators of Inflammation* [online]. 2018; 2018: 1–8 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.1155/2018/1264913
- Matthay MA, Zemans RL. The Acute Respiratory Distress Syndrome: Pathogenesis and Treatment. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [online]. 2011; 6(1): 147–163 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130158
- Huppert L, Matthay MA, Ware L. Pathogenesis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* [online]. 2019; 40(01): 031–039 [cit. 2021-01-15]. Dostupné z: doi:10.1055/s-0039-1683996
- Frantzeskaki F, Armaganidis A, Orfanos SE. Immunothrombosis in Acute Respiratory Distress Syndrome: Cross Talks between Inflammation and Coagulation. *Respiration* [online]. 2017; 93(3): 212–225 [cit. 2021-01-16]. Dostupné z: doi:10.1159/000453002
- Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* [online]. 2019; 5(1): [cit. 2020-12-17]. Dostupné z: doi: 10.1038/s41572-019-0069-0
- Gattinoni L, Chiumello D, Caironi P, Busana M, Romitti F, Brazzi L, et al. COVID-19 pneumonia: different respiratory treatments for different phenotypes? *Intensive Care Med* 2020; published online April 14. doi: 10.1007/s00134-020-06033-2.
- Fan E, Beitler JR, Brochard L, Calfee CS, Ferguson ND, Slutsky AS, et al. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: is a different approach to management warranted? *Lancet Respir Med*. 2020; 8(8): 816–821. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30304-0
- Meduri GU, Muthiah MP, Carratù P, Eltorky M, Chrousos GP. Nuclear Factor- $\kappa$ B- and Glucocorticoid Receptor  $\alpha$ - Mediated Mechanisms in the Regulation of Systemic and Pulmonary Inflammation during Sepsis and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Neuroimmunomodulation* [online]. 2006; 12(6): 321–338 [cit. 2020-12-19]. Dostupné z: doi:10.1159/000091126
- Jiang CL, Liu L, Tasker JG. Why do we need nongenomic glucocorticoid mechanisms? *Frontiers in Neuroendocrinology* [online]. 2014; 35(1): 72–75 [cit. 2020-12-19]. Dostupné z: doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.005
- Buttgereit F, da Silva JA, Boers M, Cutolo M, Jacobs J, Kirwan J, et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002; 61: 718–722.
- Meduri GU, Headley AS, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, et al. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 1998 Jul 8; 280(2): 159–165. doi: 10.1001/jama.280.2.159
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, et al. 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): 1671–1684. doi: 10.1056/NEJMoa051693
- Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, et al. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr; 131(4): 954–963. doi: 10.1378/ chest.06-2100.
- Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Munoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2020 Mar; 8(3): 267–276. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5. Epub 2020 Feb 7.
- WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, et al. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1330–1341. doi: 10.1001/jama.2020.17023. PMID: 32876694; PMCID: PMC7489434.
- Angus DC, Derde L, Al-Beidh F, Annane D, Arabi Y, Beane A, et al. Effect of Hydrocortisone on Mortality and Organ Support in Patients With Severe COVID-19: The REMAP-CAP COVID-19 Corticosteroid Domain Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1317–1329. doi: 10.1001/jama.2020.17022.PMID: 32876697 Clinical Trial.
- Dequin PF, Heming N, Meziani F, Plantevêve G, Voiriot G, Badié J, et al. Effect of Hydrocortisone on 21-Day Mortality or Respiratory Support Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1298–1306. doi: 10.1001/jama.2020.16761.
- Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa R, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2020 Oct 6; 324(13): 1307–1316. doi: 10.1001/jama.2020.17021.
- Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. RECOVERY Collaborative Group. *N Engl J Med*. 2021 Feb 25; 384(8): 693–704. doi: 10.1056/NEJMoa2021436. Epub 2020 Jul 17. PMID: 32678530
- Nicholson JN, Wooster L, Sigurslid HH, Li RH, Jiang W, Tian W, et al. Estimating risk of mechanical ventilation and in-hospital mortality among adult COVID-19 patients admitted to Mass General Brigham: The VICE and DICE scores. *E Clinical Medicine*. Mar 2021; 33: 100765. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100765
- King CS, Sahjwani D, Brown AW, Feroz S, Cameron P, Osborn E, et al. Outcomes of mechanically ventilated patients with COVID-19 associated respiratory failure. *PLoS ONE*. 2020; 15(11): e0242651. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0242651>
- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2013 Aug 15; 9(1): 30. doi: 10.1186/1710-1492-9-30.
- De Backer D, Azoulay E, Vincent JL. Corticosteroids in severe COVID-19: a critical view of the evidence. *Crit Care*. 2020 Oct 29; 24(1): 627. doi: 10.1186/s13054-020-03360-0. PMID: 33121512; PMCID: PMC7595567.
- Corticosteroids for COVID-19 [online]. Dostupné ke stažení na adrese: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Corticosteroids-2020.1>
- Kümpel P, Holub M, Roháčová H, Plíšek S. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství ČLS JEP pro léčbu pacientů s onemocněním covid-19. Dostupné z: <https://www.infekce.cz/Covid2019/DP-SIL-covid29p.pdf>
- Manson JJ, Crooks C, Naja M, Ledlie A, Goulden B, Liddle T, et al. COVID-19-associated hyperinflammation and escalation of patient care: a retrospective longitudinal cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020 Oct; 2(10): e594–e602. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30275-7. Epub 2020 Aug 21.
- King MW, Granholm A, Myatra SN, Vijayaraghavan B, Cronhjort M, Wahlin RR, et al. Higher vs lower doses of dexamethasone in patients with COVID-19 and severe hypoxia (COVID STEROID 2) trial: Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2021; 00: 1–12.
- Malásková J, Stašek J, Duška F, Balík M, Máca J, Hruša J, et al. Effect of dexamethasone in patients with ARDS and COVID-19 – prospective, multi-centre, open-label, parallel-group, randomised controlled trial (REMED trial): A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* (2021); 22: 172. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05116-9>