

Pokroky v patofyziologii a léčbě dechové nedostatečnosti kriticky nemocných

Herold I.

ARO Oblastní nemocnice Mladá Boleslav, a. s., Nemocnice Středočeského kraje

Souhrn

Práce shrnuje pokroky v patofyziologii a léčbě VILI a ALI/ARDS. Podává přehled základních algoritmů ventilační léčby z hlediska EBM a farmakologických postupů v léčbě, nových ventilačních režimů a doporučení pro provádění domácí ventilace.

Klíčová slova: umělá plicní ventilace – akutní syndrom dechové tísně – medicína založená na důkazech – farmakoterapie – domácí ventilace

Abstract

Progress in the pathophysiology and therapy of ventilatory failure in critically ill patients

The article summarises progress in the understanding of the pathophysiology and therapy of ALI/ARDS including the main algorithms of mechanical ventilation from the perspective of evidence based medicine and pharmacological treatment, new modes of mechanical ventilation and recommendations for home ventilation.

Key words: mechanical ventilation – ARDS – Evidence Based Medicine (EBM) – pharmacotherapy – home ventilation

Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 2, s. 85–94.

1. Nový pohled na mechanismus poškození plic mechanickou ventilací (VILI)

V minulých letech se věnovala zvýšená pozornost úloze studia mechanismů, kterými mechanická ventilace poškozuje plicní tkáň. Barotrauma a vumotraumata, vyvolané mechanickou ventilací, vyústí v biotrauma (biochemické a biofyzikální mechanismy) s indukci tvorby zánětových mediátorů v plicích, spuštěním dějů směřujících k buněčné smrti (apoptóza) a poškození vzdálených orgánů (ledviny, střevo) [1]. Dnes se pozornost obrací ke studiu přímých mechanických vlivů ventilace na cytoskelet pneumocytů a jejich bazální membrány a na signalizaci těchto změn směřující k indukci tvorby mediátorů [2]. Během mechanické ventilace jsou buňky plicního parenchymu, jejich plasmatické membrány spolu se sítí elastických a kolagenních vláken vystaveny nadměrnému mechanickému stresu působením transpulmonálního tlaku a pnutí (strain), které vyvolávají jejich deformaci.

Při překročení meze pevnosti kolagenních vláken dojde k jejich ruptuře. Podle velikosti výchozího objemu a objemové změny v rámci dechového cyklu se mění i stupeň napjatosti elastických vláken a při překročení meze pružnosti nastává vumotraumata. Vzájemné závislosti jsou analogické fyzikálnímu Hookovu zákonu o pružné deformaci tlakem mechanických těles [3].

V elastické plicní tkáni vede stres k prodloužení elastických vláken (ΔL) z klidového stavu (L_0) a pnutí je vyjádřeno vztahem $\Delta L / L_0$. Pod pojmem stres si lze

představit působení transpulmonálního tlaku (plató tlak – pleurální, respektive jícnový tlak) na plicní tkáň. Vztah mezi pojmy stres (tlak) a strain (pnutí) vyjadřuje upravený Hookův zákon (stres = $k \cdot \text{strain}$), kdy $P = k \cdot VT/EELV$. Za Youngův modul pružnosti (k) lze dosadit specifickou elastanci plicní tkáně (normálně 12,5 cm H₂O), za P tlak a za pnutí $VT/EELV$ (dechový objem/end-expirační plicní objem). Ve zdravých plicích vede zvýšení plicního objemu na 80 % TLC (totální kapacity plic) ke zdvojnásobení plicního objemu, kdy je dosaženo horní fyziologické meze pnutí ($VT/EELV = 0,8-1$).

Jsou-li působící síly pouze střední intenzity, dochází k VILI (ventilator induced lung injury) v důsledku signalizace a spuštění imunitní (zánětlivé) odpovědi s uvolněním zánětových mediátorů a destrukčních metaloproteináz. Jsou-li působící síly velké až nadhraniční intenzity, dochází pravděpodobně přímo k primárnímu narušení strukturální integrity fibroelastického plicního skeletu a následné zánětlivé změny jsou spíše sekundární [3]. Mechanické poškození plic agresivní ventilací se kombinuje s primárním mechanismem ALI, a hovoří se proto o „two hits injury“. Zvýšený mechanický stres, vedoucí k poškození zkolabovaných dýchacích cest, vyvolává i pouhá progrese bublin vzduchu, které jsou schopné vyvolat ablaci povrchních epitelů [4]. Předmětem studií je úloha flexibility dýchacích cest a kritického množství surfaktantu, jež je schopné ochránit dýchací cesty. V experimentálních podmínkách lze mechanický stres omezit snížením dechového objemu a zvýšením PEEP.

Vlahakis et al. [5] rozvíjejí Hubmayrovu alternativní teorii bublin plynu (foam and bubble theory) vysvětlující neúčinnost otevíracích manévru v některých situacích [6]. Na rozdíl od starších představ [7], že kolaps dependentních partií plic je vyvolán tíhou superponované plicní tkáně (sponge theory), kterou je schopen překonat protitlak endexpiračního tlaku 20 cm H₂O, uplatňuje se zejména při primárním ARDS přítomnost tekutých zátek (můstků), které brání průniku vzduchu do nitra alveolů [6, 8]. Obnovování vzdušnosti v zaplavených a uzavřených plicních regionech je prováděno vznikem působení lokálních tlakových sil (stresů) a pnutí, které negativně ovlivňuje místní reparační mechanismy epiteliálního hojení. Mechanismem poškození pneumocytů může být i deformace a abraze bazální membrány pneumocytů cyklickým pohybem zpěněného tekutého rozhraní. Bifazická ventilace (BIPAP), podporující vzdušnost dependentních partií plic, není schopna tyto mechanismy ovlivnit. Zvýšená pozornost je věnována možností ovlivnění remodelace poškozeného cytoskeletu, opravě buněčných membrán a vnitrobuněčnému transportu lipidů. Otevírá se možnost nových indikací starých molekul (např. β -adrenergní agonisté mohou zlepšit bariérové funkce plic).

Vedle sil, působících z alveolární strany, se na vzniku VILI podílejí také vaskulární faktory, jakými jsou vysoký prekapilární a nízký postkapilární tlak v malém oběhu [3].

Z mediátorů se dnes věnuje pozornost látkám uvolňovaným z plasmatické membrány (PAF, sfingomyelin, lysofosfolipid, ceramid). PAF zvyšuje permeabilitu plicních kapilár indukci syntézy ceramidu. Integrita endoteliální bariéry je udržována sfingosin-1 fosfátem. Agresivní ventilace zvyšuje aktivitu fosfolipázy A2 v plicích [9]. Metabolitem 5-lipoxygenázy (5-LO) je leukotrien (LTD 4,) jenž zvyšuje transport sodíku v alveolárních epiteliálních buňkách zvýšením Na, K dependentní ATPázové aktivity. Možná inhibice metabolitů leukotrienů je jednou z cest, jak omezit rozsah VILI.

2. ARDS a genomika

Řada prací se v poslední době zabývala mikročipovou analýzou DNA pacientů s ALI a VILI [11, 12]. Genetický polymorfismus ACE ovlivňující cévní tonus v plicích, přežívání epitelů a aktivitu fibroblastů mají např. vliv na prevalenci ARDS a jeho mortalitu. U pacientů s DD genotypem ACE (na rozdíl od DI a II genotypu) je vyšší prevalence ARDS a statisticky vyšší mortalita ($p < 0,02$) [13]. Většina genů pro cytokiny a chemokiny je indukovatelná, jejich bazální hodnoty v normální tkáni jsou velmi nízké, ale zánětlivá stimulace rychle vede k jejich expresi. Ye et al. identifikovali nový potenciální gen pro ALI (pro-B cell colony-enhancing factor: PBEF) a předpokládají, že jeho polymorfismus souvisí s incidencí ARDS [11]. PBEF byl zmíněn jako faktor zodpovědný za dospívání prekurzorů B buněk. K jeho expresi v neutrofilech dochází při sepsi, což přispívá k jejich delšímu

přežívání a zpětně dále podporuje rozvoj ALI. Na druhé straně různé typy ARDS vedou k různým genovým expresím typickým pro danou etiologii. Předpokládá se, že jejich vzorec bude možné použít jako biomarkery různých typů ARDS [14–18].

3. ARDS a outcome

Studie ze 70. a 80. let prokazovaly, že u přežívajících pacientů po ALI přetrvávají abnormality plicních funkcí (zhoršení oxygenace, restriktivní plicní onemocnění). Pozdější práce z 90. let ukázaly, že mezi 6.–12. měsícem dochází k jejich značnému zlepšení. Dnes se věnuje pozornost perzistující kognitivní dysfunkci a přetrvávajícím svalovým atrofiím, které zneumožňují plnohodnotný návrat do profesního života. Kvalita přežití se tak dostává do středu pozornosti. Hopkins et al. sledovali výskyt reziduálních neurokognitivních změn u pacientů 1 a 2 roky po ARDS; při dimisi z nemocnice byly tyto změny přítomné u 73 % přežívajících pacientů, po 1 roce u 46 % a po 2 letech u 47 % [19]. Pacienti udávali středně těžké (16 %) až těžké deprese (23 %) a úzkostné stavy (24 %). Kvalita života po ARDS byla zhoršena, s patrným trendem ke zlepšování fyzického stavu po 1. roce, ale bez dalších změn k lepšímu v průběhu 2. roku. Duševní stav vykazoval lepší se trend jen v prvním roce.

4. ARDS u dětí

Zajímavá epidemiologická data uvádí v loňském roce publikovaná studie ze dvou velkých PICU univerzitních center v Kalifornii z let 1996–2000 [20]. Ve skupině 328 pacientů s ALI/ARDS byla mortalita 22%. Nezávislémi faktory mortality a dlouhodobé závislosti na ventilátoru byly: závažnost vstupní hypoxémie a přítomnost cerebrální, případně další extrapulmonální dysfunkce. Významná část pacientů (28 %) na počátku ALI nevyžadovala mechanickou ventilaci, ale 46 % z nich bylo nutné posléze intubovat. Nabízí se úvaha o oprávněnosti prospektivních randomizovaných studií zaměřených na srovnání časně NIV (BIPAP, CPAP), eventuálně oxygenoterapie, z pohledu možných rizik oddálení intubace/zahájení mechanické ventilace a vlivu na mortalitu.

5. Ventilace ARDS a prevence VILI

Konvenční ventilace

Aktualizovaný přehled doporučených protokolů ventilační léčby při ARDS zveřejnila v roce 2005 přední oborová periodika [21, 22]. V americké multicentrické studii ARMA (*Lower Tidal Volume versus Higher Tidal Volume Ventilation for Treatment of ALI/ARDS*), sponzorované NIH (National Institutes of Health) a provedené konsorciem ARDSnet [23], bylo prokázáno příznivé ovlivnění mortality při použití dechového objemu 6 ml/kg p. t. hm. (predikované, tj. ideální IBW, nikoliv aktuální tělesné hmotnosti) – viz tab. 1 a limitování P_{PLAT} do 30 cm H₂O (průměrně 25 ± 6 cm/H₂O). Výška limitního P_{PLAT} byla ve studii o 5 cm H₂O nižší, než jak byla doporučovaná jako

bezpečná ještě koncem 90. let! Ve skupině pacientů ventilovaných vysokými dechovými objemy 12 ml/kg p. t. hm (tj. 10–11 ml/kg aktuální t. hm.) a $P_{\text{PLAT}} \leq 50$ cm H₂O (průměrně 33 ± 8 cm H₂O) byla o 22 % vyšší mortalita (39,8 % versus 31 %, $p = 0,007$). Ve skupině s nižším dechovým objemem byly pozorovány 3. den nižší hladiny cirkulujících zánětových markerů (IL-6), menší počet selhání dalších orgánových systémů (oběhový, ledviny, koagulace) a kratší doba nutnosti mechanické podpory (10 ± 11 vs 12 ± 11 dnů). Výsledky přesto zůstávají předmětem kritických komentářů zahrnujících především protokol studie: nedodržení etických principů při randomizaci a volbu objemu 12 ml/kg p. t. hm. v kontrolní skupině, jenž neodráží dosavadní klinický standard nastavení ventilačních parametrů, s nímž by měl být vždy nový protokol ventilace srovnáván (autoři použili Amatovu separaci dechových objemů z práce z roku 1998 [24]). Výsledky totiž svědčí spíše pro škodlivost vysokého objemu (vysokého P_{PLAT}) než pro bezpečnost zvoleného nízkého dechového objemu. Na nižší mortalitě se může podílet i předpokládaný intrinzický PEEP vzhledem k vysoké dechové frekvenci doporučené v protokolu (35d/min). Z řady důvodů se také v mnoha univerzitních centrech v USA protokol striktně nedodržuje a volí se objemy tzv. intermediární (7–11 ml/kg p. t. hm.). To je ve shodě s názorem Eichackera, že distribuce mortality ve vztahu k výšce objemu má tvar U, s nejnižší mortalitou právě v intermediárním pásmu. Není bez zajímavosti, že v evropské prevalenční studii SOAP z roku 2003 bylo v doporučeném rozmezí 5–7 ml/kg p. t. hm. ventilová-

no jen 10 % pacientů a 25 % pacientů bylo ventilováno dokonce objemy nad 12 ml/kg p. t. hm [25]. Některá pracoviště používají k dodržení bezpečného tlakového limitu tlakově kontrolovanou ventilaci, jejíž decelerací proud zajišťuje v nehomogenní a nepoddajné plicí lepší distribuci směsi. Nicméně, dodávané dechové objemy jsou závislé na elastanci/rezistenci respiračního systému a tlakové režimy nezajišťují vždy insufiaci dechových objemů doporučených ARDSnet. K dnešnímu dni proto zůstává protokol ARDSnet dosud jediným algoritmem, který prokazatelně dokázal snížit mortalitu, a proto je „zlatým standardem“ doporučeným z hlediska EBM i Evropskou společností intenzivní péče [26].

Experimentální studie a četná klinická pozorování opakovaně potvrzují, že PEEP zlepšuje oxygenaci pacientů s ARDS. Tento efekt se přičítá schopnosti PEEP zabránit kolapsu terminálních dýchacích cest a alveolů během výdechu (tzv. tidal rekrutment). Rozsah nastavení PEEP se v praxi velmi liší a nejsou výjimkou ani velmi vysoké hodnoty. Na druhé straně Esteban v epidemiologické studii prokázal, že v celosvětovém měřítku je časté používání velmi nízkých a prokazatelně neúčinných hodnot [27].

Další NIH sponzorovaná studie ALVEOLI (*Higher End-expiratory Lung Volume/Lower FiO₂ vs. Lower End-expiratory Lung Volume/Higher FiO₂ Ventilation in ALI and ARDS: Assessment of Low tidal Volume and elevated End-expiratory volume to Obviate Lung Injury*) provedená konsorciem ARDSnet pokračovala v letech 2001–2004 hledáním odpovědi na otázku, zda by kombinace osvědčeného nízkého dechového

Tab. 1. Vztah výšky, predikované (ideální) t. hm. (IBW) a velikosti dechového objemu (ml/kg IBW)

	p. t. hm.	p. t. hm.	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg	ml/kg
			5	5	6	6	7	7	8	8	9	9
Výška	muž	žena	muž	žena	muž	žena	muž	žena	muž	žena	muž	žena
145	43	39	217	194	260	233	303	272	347	311	390	350
147	45	41	226	203	271	244	316	284	361	325	406	366
150	48	43	239	217	287	260	335	303	383	347	431	390
153	51	46	253	230	303	276	354	322	404	368	455	414
155	52	48	262	239	314	287	366	335	419	383	471	431
157	54	50	271	248	325	298	379	347	433	397	487	447
160	57	52	284	262	341	314	398	366	455	419	512	471
163	60	55	298	275	357	330	417	385	476	440	536	495
165	61	57	307	284	368	341	429	398	491	455	552	512
167	63	59	316	293	379	352	442	410	505	469	568	528
170	66	61	329	307	395	368	461	429	527	491	593	552
173	69	64	343	320	411	384	480	448	548	512	617	576
175	70	66	352	329	422	395	492	461	563	527	633	593
177	72	68	361	338	433	406	505	473	577	541	649	609
180	75	70	374	352	449	422	524	492	599	563	674	633
183	78	73	388	365	465	438	543	511	620	584	698	657
185	79	75	397	374	476	449	555	524	635	599	714	674
188	82	78	410	388	492	465	574	543	656	620	738	698
190	84	79	419	397	503	476	587	555	671	635	755	714
193	87	82	433	410	519	492	606	574	692	656	779	738
195	88	84	442	419	530	503	618	587	707	671	795	755
200	93	88	464	442	557	530	650	618	743	707	836	795

Muži $50 + 0,9$ (výška – 152,4), ženy $45,5 + 0,9$ (výška – 152,4)

objemu (6 ml/kg p. t. hm) s vyšším PEEP při P_{PLAT} (< 30 cm H₂O) dokázala zlepšit outcome nemocných s ARDS. Vyšší PEEP může sice zlepšit oxygenaci a omezit rozsah VILI, ale zároveň negativně ovlivnit hemodynamiku v nondependentních partiích a vyvolat nadměrnou distenzi alveolů (overinflation, přefouknutí). Ve studii [28] zahrnující 549 pacientů byla nemocniční mortalita před dimisí ve skupině s nižším PEEP ($8,3 \pm 3,2$ cm H₂O) vs vyšším PEEP ($13,2 \pm 3,5$ cm H₂O) PEEP 24,9 %, respektive 27,5 % ($p = 0,48$; CI 95–10,0; 4,7 %). Nebyly rozdíly mezi oběma skupinami v počtu dnů bez podpory ventilace ($14,5 \pm 10,4$ vs $13,8 \pm 10,6$ dne, $p = 0,5$). Nebyl pozorován vztah účinnosti výšky PEEP a etiologie ARDS (primární vs sekundární ARDS) nebo hloubky vstupní hypoxémie. U části pacientů z podskupiny s vyšším PEEP byla dále testována účinnost klasického 30sekundového otevíracího manévru (CPAP 35 až 40 cm H₂O). Zlepšení oxygenace ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) bylo jen krátkodobé (< 1 hod) a vedlejším účinkem byl přechodný pokles krevního tlaku. Studie potvrdila, že ventilace dechovými objemem 6 ml/kg p. t. hm. má nízkou 28denní mortalitu (25 %) a že původně doporučený algoritmus nastavení PEEP a FiO_2 (tab. 2) je stále platný. Otevírací manévry nelze zatím považovat za rutinní součást ventilační strategie ARDS. Jsou určeny pro pacienty s refrakterní a extrémní hypoxémií. Studie byla předčasně ukončena, aniž by prokázala přednost jedné strategie před druhou. Vysvětlením může být i skutečnost, že nastavování PEEP bylo vázáno pouze na oxygenační kritéria, nikoliv na prevenci derekrutmentu. Konečnou odpověď na tyto otázky by mohly přinést dvě další podobné a dosud probíhající studie. Kanadská LOVS (*Lung Open Ventilation Study*) používá ve sledovaném rameni vedle vyšších hodnot PEEP u části pacientů i otevírací manévry [29]. Ve francouzské *ExPress Trial* (ClinicalTrials.gov identifier NCT00188058) je ve sledované skupině PEEP nastaven tak, aby bylo dosaženo při VT 6 ml/kg výšky P_{PLAT} 28–30 cm H₂O.

K diskusím o nastavení PEEP přispěli Grasso et al. [30], kteří pozorovali, že jen u 9 z 19 pacientů vedlo použití vyššího PEEP (16 ± 1 cm H₂O) k významnému alveolárnímu rekrutmentu (587 ± 158 ml), ke zlepšení P/F indexu (ze 150 ± 36 na 396 ± 138 mm Hg) a ke snížení statické plicní elastance (z 23 ± 3 na 20 ± 2 cm H₂O/l). U zbývajících 10 pacientů byl alveolární rekrutment minimální, oxygenace se nezlepšila a došlo k významnému zvýšení statické plicní elastance (z 26 ± 5 na 28 ± 6 cm H₂O/l). Nižší PEEP (9 ± 2 cm H₂O) vedl naopak u všech pacientů ke zlepšení oxygenace a ke snížení statické plicní elastance. Na probíhající rekrutment bylo možné usuzovat i z kraniální konkavity kvazistatické křivky objem/tlak. Autoři uzavírají, že protokol prosazovaný ARDSnet konsorciem nevychází z fyziologických

předpokladů, nevede vždy k dosažení alveolárního rekrutmentu a může dokonce vyvolat i zvýšenou alveolární inflaci.

Jako alternativa k algoritmu NIH protokolu je doporučován pragmatický, fyziologicky orientovaný přístup [11]. Před rigidním algoritmem upřednostňují Marini s Gattinoni individuální empirické nastavení ventilátoru, s důrazem na komfort pacienta. Bezpečnost ventilace a prevence vzniku VILI má přednost před snahou o dosažení normokapnie. K prevenci toxického působení vyšších koncentrací kyslíku je třeba co nejdříve snížit $\text{FiO}_2 < 0,7$, zejména v zájmu prevence vzniku atelektáz, které jsou jednou z podmínek vzniku atelekt traumatu. K posouzení mechanických (statických) vlastností respiračního systému a schopnosti eliminovat CO₂ je nejvhodnější objemová řízená ventilace hluboce sedovaného (relaxovaného) pacienta s endinspirační pauzou (ke změření P_{PLAT}). V dalším průběhu jsou možné i tlakové režimy (PCV, PSV, BIPAP/APRV), případně duální režimy (PRVC). Neexistují absolutní horní bezpečné limity pro transpulmonální tlak. Je třeba vzít v úvahu případnou sníženou poddajnost hrudní stěny a zvýšení nitrobřišního tlaku. Doporučuje se proto monitorování intraabdominálního, eventuálně jícnového tlaku a optimalizace hemodynamiky relativně neinvazivním měřením SvO₂. S adekvátním srdečním indexem ($> 2,5 \text{ l} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{min}^{-1}$) těsně koreluje SvO₂ > 70 % a $\Delta \text{SaO}_2 - \text{SvO}_2 < 25$ %. V kritických situacích je nutné omezit mechanický stres alveolokapilární membrány snížením inspiračních tlaků, nižšími inspiračními průtoky (delší T_{INSP}) a omezením nároků na srdeční výdej. Je třeba průběžně posuzovat účinnost intervencí, jakými jsou otevírací manévry. V situacích nutné agresivní ventilace (vysoký PIP, PEEP, FiO_2) je třeba včas indikovat použití pronační polohy (není-li kontraindikována). Prostor pro účinnost otevíracích manévru lze testovat po stabilizaci hemodynamiky a po úpravě hypovolémie. Z otevíracích manévru se dnes doporučuje jako nejvhodnější a nejlépe tolerovaný režim PCV po dobu 1–2 min (je lépe oběhově tolerován než CPAP) s hodnotou $P_{\text{PLAT}} \sim 50$ cm H₂O, PEEP ~ 15 –20 cm H₂O a $\Delta P \sim 30$ cm H₂O. Ne vždy je zlepšení oxygenace po provedení OM důsledkem rekrutmentu, tedy provzdušnění atelektatických partií. Může jít i o důsledek redistribuce plicní cirkulace do lépe ventilovaných plicních partií. Otevření atelektatických partií (na rozdíl od mechanismu redistribuce krve) je prováděno nejen zlepšením oxygenace, ale i zlepšením eliminace CO₂ a C_{DYN}). Pacienti reagující zlepšením všech tří ukazatelů jsou „nejlepší respondenti“.

Pokud nedorazí po OM ke zlepšení oxygenace a mechanických vlastností plic (C_{DYN}), lze pouze konstatovat jejich momentální neúčinnost v dané poloze a v daném čase. PEEP by měl být dále udržován poměrně nižší, mezi 5–10 cm H₂O. Dostaví-li se efekt

Tab. 2. FiO_2 /PEEP (ARDSnet algoritmus)

FiO_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	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20–24

OM, je třeba naopak udržet PEEP na dostatečně vysoké úrovni při limitaci $P_{\text{PLAT}} < 30 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Většinu alveolů lze otevřít transpulmonálními tlaky $< 25 \text{ cm H}_2\text{O}$ a udržet je ve vzdušném stavu s PEEP $< 10 \text{ cm H}_2\text{O}$. Některé plicní jednotky ale vyžadují tlaky mnohem vyšší, které vedou k přefouknutí jiných plicních partií (overinflation). Při primárním (pulmonálním) ARDS je efekt otevíracích manévrů všeobecně výrazně menší („malý potenciál pro rekrutment“ podle Gattinoniho).

HFOV

Vysokofrekvenční oscilační ventilace má řadu prvků protektivní ventilační strategie. V randomizované kontrolované studii MOAT II, srovnávající HFOV a PCV, bylo u pacientů s P/F indexem $< 200 \text{ mm Hg}$ při PEEP $10 \text{ cm H}_2\text{O}$ pozorováno rychlé, ale jen krátce trvající zlepšení oxygenace s nesignifikantním trendem k poklesu 30denní mortality [31]. V další observační studii [32] bylo pozorováno při HFOV setrvalé zlepšení P/F indexu, takže by HFOV mohla být nakonec přeci jen účinnou *rescue* terapií těžkého ARDS. V rámci pilotní prospektivní intervenční multicetrické TOOLS studie (*Treatment with Oscillation and an Open Lung Strategy*) [33], srovnávající HFOV a konvenční ventilaci, vedla kombinace 3 cyklů otevíracích manévrů ($40 \text{ cm H}_2\text{O}/40 \text{ s}$) s následnou 12 hodin trvající HFOV u 25 pacientů s těžkým ARDS ke zlepšení P/F indexu (200 ± 117 vs $92 \pm 36 \text{ mm Hg}$, $p < 0,001$) a ke snížení FiO_2 ($0,5 \pm 0,2$ vs $0,9 \pm 0,1$, $p < ,001$). Z 19 pacientů netolerovalo celkem 6 (32 %) konvenční ventilaci a muselo být převedeno na HFOV.

Tekutinová bilance a plicní edém ze zvýšené permeability

Snížení obsahu plicní vody vede u experimentálních zvířat s ALI ke snížení 24hodinové mortality, ke zlepšení oxygenace a k úpravě plicní poddajnosti. Rovněž řada klinických studií, sledujících vliv zvýšené diurézy na snížení plicní vody, ukazuje na příznivé ovlivnění fyziologických funkcí [25]. Na druhé straně je ale řada pacientů hemodynamicky nestabilních a časná oběhová resuscitace objemovou náloží zlepšuje jejich osud. V pozdější fázi může být tekutinová resuscitace naopak již neúčinná, nebo dokonce škodlivá. Trvají rovněž nejasnosti o přínosu invazivního monitorování objemové resuscitace. Další NIH sponzorovaná studie prováděná konsorciem ARDSnet (*Fluid and Catheter Treatment Trial: FACTT*), srovnávající konzervativní vs liberální tekutinový režim, invazivní (plicnicový katétr) vs centrální žilní katétr, již dosáhla stanoveného počtu zařazených pacientů a v současnosti probíhá *follow-up*.

6. Farmakologické intervence a ARDS

Kortikosteroidy

Zájem o využití kortikosteroidů jako poslední možnosti v léčbě perzistujícího ARDS trvá řadu let [34]. Jde o indikaci léčby fibroproliferativní fáze, ačkoliv její

bioptické a histologické ověření většinou chybí. ARDSnet skupina nedávno uveřejnila předběžné závěry RCT studie (Late Steroids Rescue Study – LaSRS se 180 pacienty) ukončené v listopadu 2003, která sledovala vliv metylprednisolonu u ARDS v pozdní fázi (tj. po 7. dnu) na morbiditu/mortalitu, spolu se sledováním koncentrací markerů fibroproliferace v BAL/séru [35]. Přes zlepšení výměny plynů, hemodynamiky a zkrácení doby na ventilátoru zůstaly 28- a 60denní mortalita neovlivněny. Konečné zhodnocení čeká na definitivní uzavření výsledků studie. Rutinní použití kortikosteroidů v léčbě perzistující ALI proto zůstává nejasné. Navíc existují i pochybnosti o bezpečnosti této léčby [36]. Je zdůrazňován negativní vliv kortikoterapie na funkční neurologický stav (vznik myopatie) a omezení fyzické výkonnosti s maximem ve 3. měsíci po ukončení léčby (testováno délkou 6minutové chůze).

Surfaktant

Deficit funkčního surfaktantu je jednou z možných příčin ARDS, proto je jeho suplementace předmětem experimentálních prací a menších klinických studií, které vesměs prokazují zlepšení oxygenace po jeho podání. Zbývá však prokázat optimální formu, způsob podání a vliv na mortalitu. U 448 pacientů s primárním ARDS vedlo podání 4 intratracheálních instilací rekombinantního surfaktantu rSP-C (Lusupulid, Venticute, ALTANA) k dvojnásobnému zlepšení oxygenace. V současnosti probíhá prospektivní randomizovaná studie sledující vliv surfaktantu rSP-C u pacientů s pneumonií nebo s aspirací žaludečního obsahu [37, 38]. Z dalších surfaktantů jsou k dispozici zprávy o příznivém efektu jednorázového intratracheálního podání extraktu přirozeného surfaktantu (poractant alfa, Curosurf) $0,5 \text{ ml/kg}$, tj. 40 mg/kg v neonatologii [39, 40]. Z dalších molekul je zkoušen Surfaxin® (lucinant), látka založená na proteinu B, která imituje vlastnosti lidského surfaktantu.

Antikoagulační léčba

V nedávné minulosti proběhla řada studií testujících vliv koagulačních inhibitorů (heparin, antitrombin, faktor VIIa, aktivovaný protein C, trombomodulin) v léčbě sepse a ALI. Až dosud vedlo podání aktivovaného proteinu C sice ke snížení mortality na sepsi, ale přímé zlepšení plicních funkcí nebylo prokázáno [41, 42].

Oxid dusnatý

Skupina evropských expertů vypracovala konsenzuální doporučení týkající se použití iNO v léčbě ALI u dospělých [43]. Experti se shodují, že jde o lék s mimořádnou fyziologickou aktivitou a impresivními fyziologickými účinky, ale jeho klinické účinky – mimo registrovanou indikaci (Infant Respiratory Distress Syndrom) – jsou problematické. iNO je indikován (mimo oblast výzkumu) jen ke zvládnutí život ohrožující (kritické) hypoxémie nereagující na standardní postupy. Zlepšuje sice oxygenaci, ale jeho efekt je

krátkodobý (24–72 hodin), klesá s délkou podání, nemá vliv na přežití, a proto jeho rutinní použití nelze doporučit. Odpověď na jeho podání je jen mírná a její rozsah nelze předvídat. Neovlivňuje základní patologii zánětlivé reakce, ani léčbu hypoxémie. Efekt je individuálně variabilní, mění se s časem a je závislý na dávce. Již v dávce 0,1–10 ppm v přítomnosti plicní hypertenze působí plicní vazodilataci a snižuje Qs/Qt. iNO má další plicní a mimoplicní účinky [44]. Bioaktivní NO se dostává do plasmy a působí i mimo plicní cirkulaci. Externí iNO inhibuje endogenní syntézu NO v plicních kapilárách, což zvyšuje reaktivitu na iNO mechanismem senzitivace. Byla prokázána existence okultní inhalace NO (0,016–0,06 ppm) na JIP z rozvodu vzduchu.

iNO vykazuje synergismus také s jinými léky (PGI₂, adenosin, PDI III), jenž se týká zpravidla buď vlivu na plicní hypertenzi, nebo na hypoxémii. Je-li podáván, bývá nutné zajistit jeho podávání i během případného transportu. Je doporučeno monitorování MetHb. Při dlouhodobé léčbě je třeba omezit jeho dávku do 10 ppm. Vedle ALI jsou zkoušeny další indikace (diagnostika srdečního selhání – test reaktivity, primární plicní hypertenze – test reaktivity, tromboembolická nemoc, srpkovitá anémie, CHOPN, v kardiologii a v transplantologii k léčbě peroperační a pooperační plicní hypertenze (postpneumonektomický syndrom).

Alternativou iNO, obcházející některé nevýhody spojené s jeho podáním, je použití tzv. “NONOates,” diazeniumdiolátů s obsahem skupiny [N(O)NO]⁺, tj. diethylenetriaminu (DETA/NO) a dipropylenetriaminu (DPTA/NO). Z jedné molekuly se uvolňují 2 moly NO. Delší dekompozice umožňuje intermitentní terapii a teoreticky je tedy menší riziko vzniku plicní hypertenze. NONOates jsou stabilní ve vodě, lze je podávat maloobjemovými nebulizátory a nevyžadují monitorování [45].

Oxid uhelnatý

V rámci evolučního vývoje k přežití oxidačního stresu vznikl univerzální protektivní mechanismus v podobě hemoxxygenázového systému. Hemoxxygenáza byla objevena v roce 1968 R. Tenhunenem [46]. Dvě izoformy jsou konstitutivní (HO⁻² a HO⁻³) a třetí je indukovatelná (HO⁻¹). Vedle recyklování hemu zajišťuje další důležité funkce. HO⁻¹ je indukována celou řadou buněčných inzultů. Stresem indukované molekuly jsou proteiny produkované buňkami v reakci na různé noxy (horečka, infekce, toxiny a radiace). Jedním z těchto proteinů je dříve popsáný heat shock protein-32 (HSP-32), jenž je identický s HO⁻¹. Při rozkladu hemu dochází působením HO⁻¹ k uvolnění oxidu uhelnatého, železa a biliverdinu, jenž je nakonec přeměněn na bilirubin.

Vzniku oxidu uhelnatého v organismu, který popsal v roce 1963 R. Coburn [47], se původně nevěnovala pozornost. Teprve v 90. letech byl odhalen jeho podíl na neurotransmisí, ochraně před apoptózou, oxidativním poraněním, inhibice buněčné proliferace

a protizánětlivé účinky. Analogicky jako u iNO je část jeho aktivity závislá na c-AMP (inhibice agregace destiček a relaxace hladké svaloviny), jiná je na c-AMP nezávislá (mitogen-activated protein kinase: MAPK). Ta představuje fosforylační kaskádu, která je zodpovědná za signalizaci zánětu z buněčného povrchu do buněčného jádra, což vede nakonec k produkci prozánětlivých cytokinů. Protizánětlivé působení CO se uplatňuje potlačením prozánětlivé aktivity (TNF, IL-1β a IL-6) spolu s posílením protizánětlivého IL-10 přes p38 a c-Jun N-terminal kinase-MAPK. Rovněž antiapoptické působení CO zahrnuje systém p38 MAPK – jeho blokování blokuje i protektivní vliv CO.

Indukce hemoxxygenázy-1 mRNA je fyziologickou reakcí na VILI. Jejím vedlejším produktem je CO. Dávka 250 ppm CO inhibuje VILI (redukce TNF-alfa v BALF a vzestup protizánětlivého IL 10).

Další možnou klinickou aplikací CO je ošetření orgánových štěpů před transplantací. Jeho inhalace je analogická podání NO. Používané koncentrace u experimentálních zvířat se pohybují mezi 250–500 ppm, ale příznivé účinky byly pozorovány již při 10 ppm. Pro srovnání – k měření difúzní kapacity plic se používá 3000 ppm a limity profesionální expozice během 8hodinové pracovní doby jsou 35–50 ppm. V endotoxinovém modelu u krys snižuje hladiny TNF-alfa a IL-1beta [48]. Uvažuje se, že by inhalace nízkých dávek CO mohla pomoci jako prevence hyperoxického VILI. Celá řada mezidruhových rozdílů však způsobuje, že se dosud nedaří prokázat podobné protektivní působení u člověka. Mayr et al. nepotvrdili protektivní působení 500 ppm u lidských dobrovolníků v experimentálním modelu endotoxémie [49]. Je třeba respektovat značné a významné mezidruhové rozdíly před vývojem nového potentního medicínálního produktu.

Eritoran

Eritoran (E5564, Esai Research Institute) je syntetický antagonist endotoxinu. Jde o látku strukturálně podobnou lipidu A, jež je získávána z neinfekčních gramnegativních bakterií *Rhodobacter sphaeroides*. Blokuje spuštění zánětlivé odpovědi vazbou na toll-like receptor 4, čímž inhibuje jeho aktivaci.

V experimentálním modelu (myši) ALI provokovaného intraperitoneální aplikací endotoxinu [20 µg/g] a kyselinou oleovou [0,15 µl/g] vedlo podání eritoranu k nesignifikančnímu snížení 24hodinové mortality (p = 0,36), menšímu stupni plicního edému a ke snížení myeloperioxodázové aktivity (p < 0,05) [50, 51].

7. Hyperkapnie

V minulosti byla věnována značná pozornost negativním důsledkům hyperkapnie na kardiovaskulární systém a funkci ledvin a byla navržena řada postupů, jak potenciálně negativní důsledky hyperkapnie omezit (např. použitím tracheální injekce plynu: TGI nebo alkalizací). Pufry jsou však donátory CO₂ a zhoršují intracelulární acidózu.

V posledních letech byla publikována řada experimentálních prací (ischemicko-reperfúzní model) naznačujících potenciální příznivý efekt mírné nepufrované hyperkapnické respirační acidózy na průběh VILI. Experimentální zvířata v modelu sepse (injekce LPS) a s nepufrovanou respirační acidózou měla v BAL nižší koncentrace proteinů a hemoglobinu. Byla formulována hypotéza, že hyperkapnie nemusí být pouze tolerovaným důsledkem používání nižších dechových objemů, ale může mít i vlastní terapeutický potenciál [52–55]. Důsledkem tzv. permissivní hyperkapnie může být i podpora apoptózy pneumocytů, která na rozdíl od nekrózy pneumocytů nevede k prozáněťovým změnám v okolní zdravé tkáni a ve vzdálených orgánech. Naproti tomu v nedávno publikované experimentální práci [56, 57] vedla hyperkapnie (60 mm Hg), vyvolaná snížením minutové ventilace zpomalením dechové frekvence v kombinaci s podáním LPS, k vyšší expresi záněťových ukazatelů v BAL a k indukci iNOS 3-nitrotyrozinových derivátů. Inhalace NO tyto změny zmírnila, aniž by byla ovlivněna tvorba nitrotyrozinu. Lze jistě namítat, že v klinických podmínkách se setkáváme se situací, kdy se naopak při snižování dechového objemu frekvence zvyšuje. V jiném experimentálním *ex vivo* modelu krysích plic [58] vedla hyperkapnie k minimalizaci adverzního působení agresivní ventilace na cévní bariérovou funkci, ale současně vyvolala zpomalení spontánních reparačních procesů v pneumocytech směřujících k obnovení bariérových funkcí. Kontradikce studií nabádá ke zvýšené opatrnosti před předčasným zaváděním protokolů z experimentálních studií do kliniky [59, 60].

Naopak hypokapnie bývá relativně častá při hyperventilaci, při diabetické acidóze a poruchách CNS [61]. Respirační alkalóza může mít nepříznivý vliv na alveolární epitel a na inhibici Na,K-ATPázové aktivity. Existují doklady o inhibičním vlivu hypokapnie na aktivitu Na,K-ATPázy podporující endocytózu z bazálních membrán do intracelulárního kompartmentu. Hypokapnická alkalóza negativně ovlivňuje reabsorpci alveolární tekutiny, což je provázeno snížením Na,K-ATPázové aktivity a hromaděním proteinů v bazálních membránách distálních dýchacích cest. Jde o reverzibilní proces, jenž se upraví po návratu hladiny CO_2 k normě. Lze dovozovat, že normalizace CO_2 může napomáhat k obnovení schopnosti plic zbavit se edémové tekutiny.

8. Pronace

Alternativou otevíracích manévrů je použití pronace, jež využívá fenoménu gravitace k otevření atelektatických partií a ke zlepšení ventilačně perfúzních poměrů. Mechanismy příznivého působení pronace jsou komplexní a zahrnují mj. homogennější rozložení pleurálního tlakového gradientu, eliminaci tíhy srdce, zlepšení lymfatické drenáže a mukociliární clearance a v neposlední řadě i protektivní působení před VILI. Pronace působí příznivě i při hyperkapnickém respiračním selhání u CHOPN [62]. Experimentální

i observační studie a kazuistiky zabývající se pronací a ARDS shodně prokazují příznivý vliv na fyziologické funkce (zlepšení oxygenace) a přežití – bohužel, stále chybí jednoznačné doklady o vlivu na mortalitu z RCT. Příčin negativního výsledku největší Gattinoniho pronací studie [63] byla zřejmě celá řada – chybný protokol, zejména časové limitování doby v pronaci jen na 6 hodin a omezení manévrů na dobu maximálně 10 dnů. V metaanalýze [64] se ukázalo, že z pronace profitují nejvíce postižení pacienti (s nejvyšším SAPS III skóre, nejnižším P/F indexem a s nejagresivnější ventilací – $\text{VT} > 12 \text{ ml/kg}$). Praktická doporučení k provádění pronacích manévrů byla nedávno publikována a zaslouží popularizaci [65]. Při použití pronacích manévrů je třeba alespoň jednou denně otočit pacienta zpět do supinace, provést toaletu, převazy, výměnu linek a nezbytná vyšetření. Je třeba počítat s tím, že někteří pacienti potřebují pronaci po řadu dní (prone-dependent). Pronace je naopak zbytečná, nevede-li ke zlepšení oxygenace (zisk $\text{PO}_2 < 10 \%$), výměny plynů a P_{PLAT} lze udržovat $< 30 \text{ cm H}_2\text{O}$ i v supinaci.

9. Neinvazivní ventilace

V posledních letech dochází k rozšiřování indikací neinvazivní ventilace (NIV) v podmínkách intenzivní péče i mimo rámce akutní exacerbace CHOPN. Jednou z nejkontroverznějších oblastí je indikace NIV u ALI. V observačních studiích pacientů s ALI, u nichž byla NIV použita, bylo nutné později 40–50 % pacientů intubovat. Brochardova skupina provedla fyziologickou studii [66] u 10 pacientů s ALI ($\text{P/F index} < 300 \text{ mm Hg}$, bilaterální infiltráty, klinická indikace NIV, vyřazovací kritéria: chronická hyperkapnie, kóma, hypotenze, $\text{SpO}_2 < 80 \%$ nebo $< 92 \%$ na NIV) srovnávající účinnost PSV/PEEP (10/10 a 15/5 $\text{cm H}_2\text{O}$) a CPAP (10 $\text{cm H}_2\text{O}$). Použití PSV na rozdíl od CPAP vedlo ke zvýšení dechových objemů a k poklesu nervosvalového drivu, P_{ES} a inspirační dechové práce WOB ($p < 0,05$). Ústup dušnosti byl signifikantně vyšší při vyšším stupni PSV (15/5 $\text{cm H}_2\text{O}$; $p < 0,001$). Ke zlepšení oxygenace došlo i při použití PEEP 10 $\text{cm H}_2\text{O}$. Při použití NIV k ventilaci pacientů s ALI je nutné kombinovat neinvazivní PSV s PEEP ke snížení dechové práce. Samotný CPAP vede pouze ke zlepšení oxygenace, ale nesníží dechovou práci respiračních svalů. Vyšší hodnota PSV je účinnější při eliminaci pocitu dyspnoe.

10. Zlepšení synchronizace pacienta a ventilátoru

K odstranění problému spojených s asynchronií mezi pacientem a ventilátorem jsou v posledních letech klinicky intenzivně studovány nové režimy – prototypy proporcionální asistované ventilace, neurogenně adjustované ventilační asistence (NAVA) a biologicky variabilní (fraktální) ventilace.

Proporcionální asistovaná ventilace je středem pozornosti již od poloviny 90. let. Nedávno bylo s úspěchem použita k neinvazivní ventilaci ke zvládnutí akutní respirační insuficience a dekompenzace

CHOPN [67, 68]. Ve srovnání s PSV vedla PAV rychleji k úpravě fyziologických parametrů a pacienty byla lépe tolerována. Přesto zatím stále zůstává předmětem spíše výzkumného zájmu. Pro správné nastavení je nezbytná znalost mechanických vlastností respiračního systému, jejichž určení u pacientů s aktivitou dýchacích svalů není jednoduché. Je snaha o vyvinutí neinvazivního měření elastance a resistance, zatím však není k dispozici verze pro rutinní klinické použití. Existuje řada nevyřešených problémů (např. detekce intrinzického PEEP, nervosvalový uncoupling, kompenzace netěsnosti masky), které zatím brání rutinnímu použití PAV u kriticky nemocných.

Na rozdíl od tradičního snímání změn proudu a tlaku na rozhraní pacient/ventilátor využívá **NAVA** (neurally adjusted ventilatory assist) ke spouštění ventilátoru signalizace ze speciální tenké jícnové sondy vybavené v rozsahu 8 cm sérií mikročipů, které snímají při průchodu bránicí elektromyografickou aktivitu bránice (EAdi). NAVA umožňuje neurální řízení nejen spouštění (trigerování), ale i cyklování, což by mohlo významně zlepšit synchronizaci pacienta s ventilátorem. Při použití s PSV je tendence k vyšším dechovým objemům a snižování dechové frekvence. Sinderbyho skupina vyvíjející NAVA [69] se pokusila o modifikace automatizované zpětnovazebné regulace PSV pomocí neurální regulace upravující výšku inspiračního tlaku k udržení aktivity bránického svalstva ve vymezeném rozsahu (Target Drive Ventilation – TDV). Jedenáct zdravých dobrovolníků se zavedenou mikročipovou jícnovou sondou bylo připojeno k okruhu se zvýšenou inspirační a expirační rezistencí a ventilováno PSV po dobu 6 minut v klidu, během 20W, respektive 40W zátěže na bicyklovém ergometru. Při 20W zátěži došlo při TDV k vzestupu EAdi nad cílové rozmezí ($> +60\%$ proti klidovým hodnotám) a výška PSV se automaticky zvýšila ($13,3 \pm 4,0$ H₂O) až se EAdi vrátila zpět do vymezeného pásma. Ukazatele bránické aktivity (PTPdi) a EtCO₂ se signifikantně snížily. Minutová ventilace se nezměnila. Výsledky naznačují, že TDV je schopna automaticky upravit PSV při zachování konstantního neurogenního drivu při současné kompenzaci zvýšených respiračních nároků. Zatím ale není NAVA k dispozici ke klinické aplikaci a je testována pouze u zdravých dobrovolníků. Teprve budoucnost ukáže, zda-li tato metoda nalezne uplatnění v léčbě různých forem respiračního selhání.

Poslední novou metodou je **biologicky variabilní (fraktální) ventilace – BVV**, která se snaží respektovat při objemově řízené ventilaci přirozenou variabilitu dechové frekvence a dechového objemu při dodržení nastavené (fixní) minutové ventilace. U experimentálních zvířat vedla BVV k poklesu zánětových cytokinů v BAL, ke zlepšení oxygenace a k poklesu plicního zkratu [70]. Je účinnější než pouhé periodické vřazení prohlubovaných dechů, jak doporučuje Pelosi. Klinická data zatím chybějí a je nejisté, zda bude možné pozorované nálezy extrapolovat do klinické praxe. Poslední práce ukazují, že nejlepších

výsledků bylo dosaženo při kolísání dechového objemu v rozsahu 40–60 % průměrných hodnot.

11. Weaning

Přední odborníci v oblasti odvykání od ventilátoru se zabývali analýzou výkyvů jícnových tlaků v průběhu zahájení odvykání od ventilátoru [71]. Až dosud byl k dispozici pouze BICORE monitor k měření WOB, P_{0,1} a f/VT. BICORE protokol v minulosti vedl k větší agresivitě weaningu ve srovnání s konvenčním protokolem. Autoři sledovali využití index trendu jícnového tlaku P_{ES} během 9minutového testu spontánního dýchání. Přesnější predikce může vést k minimalizaci rizika neúspěšné extubace a prodloužené dlouhé mechanické ventilace. Zvýšení výkyvů P_{ES} by mělo vést k zahájení terapie bronchodilátátory, inotropiky, diuretiky, což může zvrátit neúspěšný proces odvykání. Index trendu P_{ES} by měl být zaveden do komerčního monitorování. Hlavním omezením sledování trendu P_{ES} je nutnost zavedení jícnového balonového katétru. Vždy je třeba zvažovat riziko spojené s jeho zavedením s přínosem lepší předvídatelnosti úspěchu odvykání. Je zbytečné u pacientů, kde je naděje na odvykání do 3 dnů.

12. Domácí ventilace

Cenné náměty k zlepšení péče o ventilované pacienty lze čerpat z aktualizovaného doporučení American Thoracic Society pro domácí péči [72]. Tento nový segment péče se začal rozvíjet konečně i u nás. V roce 1998 mělo 11,7 % ze 7,6 milionů pacientů v programu domácí péče respirační onemocnění jako základní diagnózu, přičemž CHOPN a pneumonie byly 4. a 5. nejčastější propouštěcí diagnózu z nemocnic v rámci MEDICARE programu. Další významnou skupinu představují pacienti s neurologickými onemocněními (1,8 %) a malignitami respiračního systému (0,9 %). V roce 2003 bylo ve skupině pacientů s cystickou plicní fibrózou léčeno antibiotiky 19,6 % pacientů, 6 % pacientů bylo na domácí oxygenoterapii a 8,9 % dostávalo dodatkovou sondaovou výživu. V období 1980–1990 se počet ventilátor-dependentních pacientů v domácí péči zdvojnásobil. V přehledu jsou uvedena jednoduchá praktická doporučení pro používání MDI a dalších pomůcek a pro jejich čištění v domácích podmínkách (s použitím běžných amoniových detergentů a ředěného kuchyňského octa).

Literatura

1. Tremblay, L., Slutsky, A. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc. Assoc. Am. Physicians*, 1998, 110, p. 428–482.
2. Gattinoni, L., Petenti, A. The concept of „baby lung“. *Int. Care Med.*, 2005, 31, p. 776–784.
3. Marini, J., Gattinoni, L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit. Care Med.*, 2004, 32, p. 250–255.
4. Kay, S., Bilek, A., Dee, K., Gaver, D. Pressure gradient, not

- exposure duration, determines the extent of epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. *J. App. Phys.*, 2004, 97, p. 269–276.
5. **Vlahakis, N., Hubmayr, R.** Cellular Stress Failure in Ventilator-injured Lungs. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1328–1342.
 6. **Hubmayr, R.** Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, s. 1647–1653.
 7. **Bone, R.** The ARDS Lung: New Insights From Computed Tomography. *JAMA*, 1993, 269, p. 2134–2135.
 8. **Rouby, J. J., Qin, Lu, Goldstein, I.** Selecting the Right Level of Positive End-Expiratory Pressure in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 1182–1186.
 9. **Frank, J., Matthay, M.** Leukotrienes in Acute Lung Injury: A Potential Therapeutic Target? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 261–262.
 10. **Caironi, P., Ichinose, F., Lui, R., Jones, C., Bloch, K., Zapol, W.** 5-Lipoxygenase deficiency prevents respiratory failure during ventilator-induced lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 334–343.
 11. **Ye, S. Q., Simon, B. A., Maloney, J. P., Zambelli-Weiner, A., Gao, L., Grant, A., Easley, R. B., McVerry, B. J., Tudor, R. M., Standiford, T.** Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 361–370.
 12. **Mingyao, Liu** Searching for Acute Respiratory Distress Syndrome Genes: Aren't We There Yet? *Am. J. Respir. Critical. Care Med.*, 2005, 171, p. 298–299.
 13. **Marshall, R., Webb, S., Bellingan, G. T. al.** Angiotensin Converting Enzyme Insertion/Deletion Polymorphism Is Associated with Susceptibility and Outcome in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 166, p. 646–650.
 14. **dos Santos, C. C., Han, B., Andrade, C. F., Bai, X., Uhlig, S., Hubmayr, R., Tsang, M., Lodyga, M., Keshavjee, S., Slutsky, A. S. et al.** DNA microarray analysis of gene expression in alveolar epithelial cells in response to TNF α , LPS, and cyclic stretch. *Physiol. Genomics*, 2004, 19, p. 331–342.
 15. **Jeyaseelan, S., Chu, H. W., Young, S. K., Worthen, G. S.** Transcriptional profiling of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Infect. Immun.*, 2004, 72, p. 7247–7256.
 16. **Leikauf, G. D., McDowell, S. A., Wesselkamper, S. C., Hardie, W. D., Leikauf, J. E., Korfhagen, T. R., Prows, D. R.** Acute lung injury: functional genomics and genetic susceptibility. *Chest*, 2002, 121, p. 70S–75S.
 17. **Oلمان, M. A., White, K. E., Ware, L. B., Cross, M. T., Zhu, S., Matthay, M. A.** Microarray analysis indicates that pulmonary edema fluid from patients with acute lung injury mediates inflammation, mitogen gene expression, and fibroblast proliferation through bioactive interleukin-1. *Chest*, 2002, 121, p. 69S–70S.
 18. **Copland, I. B., Kavanagh, B. P., Engelberts, D., McKerlie, C., Belik, J., Post, M.** Early changes in lung gene expression due to high tidal volume. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 168, p. 1051–1059.
 19. **Hopkins, R., Weaver, L., 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, 171, p. 340–347.
 20. **Flori, H., Glidden, D., Rutherford, G., Matthay, M.** Pediatric Acute Lung Injury: Prospective Evaluation of Risk Factors Associated with Mortality. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 995–1001.
 21. **Bernard, G.** Acute Respiratory Distress Syndrome – A Historical Perspective. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 798–806.
 22. **Burns, S.** Mechanical ventilation of patients with ARDS and patients requiring weaning. *Critical Care Nurse*, 2005, 25, p. 14–23.
 23. **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, p. 1301–1307.
 24. **Amato, M. B. P., Barbas, C. S. V., Medeiros, D. M., Magaldi, R. B., Schettino, G. P. P., Lorenzi-Filho, G., Kairalla, R. A., Deheinzelin, D., Muñoz, C., Oliveira, R., et al.** Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1998, 338, p. 347–354.
 25. **Sakr, Y., Vincent, J. L., Reinhart, K., Groeneveld, J. et al.** High Tidal Volume and Positive Fluid Balance Are Associated With Worse Outcome in Acute Lung Injury. *Chest*, 2005, 128, p. 3098–3108.
 26. **Trembley, L., Slutsky, A.** Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intens. Care Med.*, 2006, 32, p. 24–33.
 27. **Esteban, A., Anzueto, A., Alia, I. et al.** How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2000, 161, p. 1450–1458.
 28. **Brower, R.** Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Eng. J. Med.*, 2004, 351, p. 327–336.
 29. <http://www.vrr.ulaval.ca/bd/projet/fiche/75905.html>
 30. **Grasso, S. et al.** Effects of High versus Low Positive End-Expiratory Pressures in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1002–1008.
 31. **Derdak, S., Mehta, S., Stewart, T. E. et al.** High frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: A randomized, controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 66, p. 801–808.
 32. **Mehta, S., Granton, J., MacDonald, R. J. et al.** High-frequency oscillatory ventilation in adults: The Toronto experience. *Chest*, 2004, 126, p. 518–527.
 33. **Ferguson, N. et al.** Combining high-frequency oscillatory ventilation and recruitment maneuvers in adults with early acute respiratory distress syndrome: The Treatment with Oscillation and an Open Lung. Strategy (TOOLS). Trial pilot study. *Crit. Care Med.*, 2005, 33, p. 479–486.
 34. **Meduri, G. U. et al.** Effect of Prolonged Methylprednisolone Therapy in Unresolving Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 1998, 280, p. 159–165.
 35. **Hudson, L.** Report of the NHLBI Trial of Corticosteroids in Late ARDS. Annual Meeting of the American Thoracic Society Meeting, Orlando, FL 2004.
 36. **Herridge, M. S. et al.** The Canadian Critical Care Clinical Trials Group. One year outcomes of the survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2003, 348, p. 683–693.
 37. **Seeger, W., Spragg, R. G., Taut, F. J. H., Hafner, D., Lewis, J. F.** Treatment with rSP-C surfactant reduces mortality in ARDS due to primary pulmonary events. *Am. Thor. Society*, 2002.
 38. **Spragg, R. et al.** Treatment of Acute Respiratory Distress Syndrome with Recombinant Surfactant Protein C Surfactant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2003, 167, p. 1562–1566.
 39. **Onarheim, H., Vik, V.** Curosurf for acute respiratory failure after near-drowning in 12 year old. *Acta Anaesthes. Scan.*, 2004, 48, p. 778.
 40. **Walmrath, D. et al.** Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, p. 805–810.
 41. **Laterre, P. F., Wittebole, X., Dhainaut, J. F.** Anticoagulant therapy in acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. S329–S336.

42. **Bernard, G. R. et al.** Recombinant human protein C World-wide 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, p. 699–709.
43. **Hermann, P. et al.** Inhaled nitric oxide therapy in adults: European expert recommendations. *Int. Care Med.*, 2005, 31, p. 1029–1041.
44. **Gerlach, H. et al.** Dose–response characteristics during long-term inhalation of nitric oxide in patients with severe ARDS. A Prospective, Randomized, Controlled Study. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2003, 167, p. 1008–1015.
45. **Chen, F., Lam, J. et al.** Two Aerosolized Nitric Oxide Adducts as Selective Pulmonary Vasodilators for Acute Pulmonary Hypertension. *Chest*, 2003, 123, p. 869–874.
46. **Hong, Pyo Kim, Ryter, S. W., Augustine, M. K.** CO as a cellular signaling molecule. *Ann. Rev. Pharm. Toxicol.*, 2006, 46, p. 411–449.
47. **Coburn, R. F.** The carbon monoxide body stores. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1970, 174, p. 11–22.
48. **Dolinay, T., Szilasi, M., Liu, M., Choi, M. K. A.** Inhaled Carbon Monoxide Confers Antiinflammatory: Effects against Ventilator-induced Lung Injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2004, 170, p. 613–620.
49. **Mayr, F. et al.** Effects of Carbon Monoxide Inhalation during Experimental Endotoxemia in Humans. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 354–360.
50. **Rossignol, D. et al.** Safety, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Plasma Lipoprotein Distribution of Eritoran (E5564) during Continuous Intravenous Infusion into Healthy Volunteers. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2004, 48, p. 3233–3240.
51. **Zhou, Z., Kozlowski, J., Schuster, D.** Physiologic, Biochemical, and Imaging Characterization of Acute Lung Injury in Mice. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 344–351.
52. **Laffey, J. G., Kavanagh, B. P.** Carbon dioxide and the critically ill: too little of a good thing? *Lancet*, 1999, 354, p. 1283–1286.
53. **Laffey, J. G., Honan, D., Hopkins, N., Hyvelin, J. M., Boylan, J. F., McLoughlin, P.** Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin-induced acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2004, 169, p. 46–56.
54. **Laffey, J. G., Jankov, R. P., Engelberts, D., Tanswell, A. K., Post, M., Lindsay, T., Mullen, J. B., Romaschin, A., Stephens, D., McKerlie, C. et al.** Effects of therapeutic hypercapnia on mesenteric ischemia-reperfusion injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2003, 168, p. 1383–1390.
55. **Broccard, A. F., Hotchkiss, J. R., Vannay, C., Markert, M., Sauty, A., Feihl, F., Schaller, M. D.** Protective effects of hypercapnic acidosis on ventilator-induced lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2001, 164, p. 802–806.
56. **Lang, J. D., Figueroa, M., Sanders, K. D., Aslan, M., Liu, Y., Chumley, P., Freeman, B. A.** Hypercapnia via reduced rate and tidal volume contributes to lipopolysaccharide-induced lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 147–157.
57. **Lang, J. D. Jr, Chumley, P., Eiserich, J. P., Estevez, A., Bamberg, T., Adhami, A., Crow, J., Freeman, B. A.** Hypercapnia induces injury to alveolar epithelial cells via a nitric oxide-dependent pathway. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2000, 279, p. L994–L1002.
58. **Doerr, C., Gajic, O., Berrios, J., Caples, S., Abdel, M., Lymph, J., Hubmayr, R.** Hypercapnic Acidosis Impairs Plasma Membrane Wound Resealing in Ventilator-injured Lungs. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1371–1377.
59. **Kavanagh, B.** Therapeutic Hypercapnia. Careful Science, Better Trials. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 96–97.
60. **Laffey, J. G., Kavanagh, B. P.** Hypocapnia (Review). *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, p. 43–53.
61. **Myriantsefs, P. et al.** Hypocapnic but Not Metabolic Alkalosis Impairs Alveolar Fluid Reabsorption. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1267–1271.
62. **Reignier, J. et al.** Short-term effects of prone position in chronic obstructive pulmonary disease patients with severe acute and hypercapnic respiratory failure. *Intensive Care Med.*, 2005, 31, p. 1128–1131.
63. **Gattinoni, L. et al.** Effect of Prone Positioning on the Survival of Patients with Acute Respiratory Failure. *N. Eng. J. Med.*, 2001, 345, p. 568–573.
64. **Gattinoni, L. et al.** Decrease in PaCO₂ with Prone Position is Predictive of Improved Outcome in ARDS. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 2727–2733.
65. **Messerole, E., Marini, J., Albert, R.** The pragmatics of prone positioning. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 1359.
66. **L'Her, E., Deye, A., Lellouche, F., Taille, S., Demoule, A., Fraticelli, A., Mancebo, J., Brochard, L.** Physiologic Effects of Noninvasive Ventilation during Acute Lung Injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 172, p. 1112–1118.
67. **Gay, P. C., Hess, D. R., Hill, N. S.** Non-invasive proportional assist ventilation for acute respiratory insufficiency. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2001, 164, p. 1606–1611.
68. **Wysocki, M., Richard, J. C., Meshaka, P.** Non-invasive proportional assist ventilation compared with non-invasive pressure support ventilation in hypercapnic acute respiratory failure. *Crit. Care Med.*, 2002, 30, p. 323–329.
69. **Spahija, J., Beck, J., de Marchie, M., Comtois, A., Sinderby, C.** Closed-Loop Control of Respiratory Drive Using Pressure-Support Ventilation: Target Drive Ventilation. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1009–1014.
70. **Arold, S. P., Mora, R., Lutchen, K. R. et al.** Variable tidal volume ventilation improves lung mechanics and gas exchange in a rodent model of acute lung injury. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 366–371.
71. **Jubran, A., Grant, B., Laghi, F., Parthasarathy, S., Tobin, M.** Weaning Prediction: Esophageal Pressure Monitoring Complements Readiness Testing. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.*, 2005, 171, p. 1252–1259.
72. **American Thoracic Society: Statement on Home Care for Patients with Respiratory Disorders.** *Am. J. Resp. Critical. Care Med.*, 2005, 171, p. 1443–1464.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Ivan Herold, CSc.
ARO Klauďanova nemocnice
V. Klementa 147
293 01 Mladá Boleslav
e-mail: ivan.herold@szzmb.cz