

Kortikosteroidy v léčbě ALI/ARDS*

Raděj Jaroslav, Kroužecký Aleš, Sýkora Roman, Chvojka Jiří, Karvunidis Thomas, Novák Ivan, Matějovič Martin

I. interní klinika – JIP, Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Plzni, Fakultní nemocnice Plzeň

Souhrn

ALI/ARDS je výsledkem zánětlivé reakce na závažné plicní či mimoplicní postižení. Vedle základních principů léčby ARDS se jeví zásah do prozánětlivé nerovnováhy logickým krokem k ovlivnění osudu nemocného. Biomolekulárním předpokladem léčby glukokortikoidy u pacientů s ARDS může být cytoplasmatický glukokortikoidní receptor- α .

Dosud bylo provedeno několik prospektivních randomizovaných či observačních klinických studií léčby kortikoidy u pacientů s ARDS. V samém počátku výsledky studií, zaměřených na krátkodobé podávání vysokých dávek methylprednisolonu v časně fázi onemocnění, nepotvrdily prospěch léčby, či zaznamenaly dokonce vyšší mortalitu.

Studii dlouhodobého podávání nízké dávky kortikoidů u pacientů s perzistující formou ARDS zjistil Meduri statisticky významný pokles morbidit a nemocniční mortality u velmi malého souboru 24 nemocných. Americká národní studie podporovaná The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network nepotvrdila pokles v 60denní, ani 180denní mortalitě u 180 pacientů s perzistujícím ARDS léčených dlouhodobě nízkou dávkou kortikoidů. Byl popsán příznivý vliv na plicní funkci a hemodynamiku. Naopak vyšší mortalita byla zjištěna u pacientů zařazených do studie po 14. dnu trvání ARDS. Následující studie svým sporným designem a nízkým počtem pacientů také nepřesvědčují o prospěchu léčby kortikoidy. Metaanalýza dosud zveřejněných studií je značně problematická.

Protokol provedených studií je velmi heterogenní a neposkytuje jednoznačný návod k léčbě. Provedené studie bez průkazu vlivu na dlouhodobou mortalitu či svým kompromisním designem nás neopravňují k rutinnímu použití léčby kortikosteroidy u pacientů s ARDS.

Klíčová slova: acute lung injury (ALI) – acute respiratory distress syndrom (ARDS) – kortikosteroidy – mortalita

Abstract

Corticosteroids in the treatment of ALI/ARDS

ALI/ARDS stems from the inflammatory response to a severe pulmonary or extrapulmonary injury. An intervention in the pro-inflammatory imbalance seems to be a logical life-saving step in addition to the general principles of ARDS management. The biomolecular background of corticosteroid treatment of patients with ARDS could be the cytoplasmatic glucocorticoid receptor- α . Very few prospective randomised or observational studies have been performed to date. The results of several initial studies of high-dose short-term methylprednisolone administration did not confirm any benefit of the treatment, actually the mortality was higher in the treatment group. The Meduri study of long-term administration of low-dose methylprednisolone to patients with persistent ARDS found a significant decrease of both organ dysfunction and mortality in a very small group of 24 patients. A national US study supported by The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network did not confirm a decrease of 60-day and 180-day mortality in 180 patients with persistent ARDS who had been treated by low-dose corticosteroids for more than three weeks. An improvement of the lung function and haemodynamics was seen. Increased mortality was evident in the group of patients commenced on steroid therapy after 14 days of ARDS duration. Two small questionable studies followed. The meta-analysis of all these studies is controversial. The performed studies' protocols are very heterogenic and do not provide a clear recommendation for steroid treatment. These studies due to their failure to demonstrate a mortality benefit or their design do not allow us to recommend the routine use of corticosteroid treatment in patients with ARDS.

Key words: acute lung injury (ALI) – acute respiratory distress syndrome (ARDS) – corticosteroids – mortality

Anest. intenziv. Med., 19, 2008, č. 6, s. 314–318

*Předneseno na 5. celostátní konferenci Umělá plicní ventilace v Mladé Boleslavi v únoru 2008 pod názvem „Kortikoidy a plicní dysfunkce – pro a proti“.

Úvod

Americko-evropská konference v roce 1994 čtyřmi kritérii přesně definovala Acute Lung Injury (ALI) a Acute Respiratory Distress Syndrom (ARDS) z důvodů studií i léčebných, a označila tak difúzní zánětlivé postižení plic v důsledku primárního plicního postižení či vznikající vlivem systémové zánětlivé odpovědi při jiném mimoplicním postižení [1]. Rozlišení je nezbytné z důvodu kauzální léčby ALI/ARDS. Nelze jednoznačně potvrdit rozdíl v odpovědi na léčbu v rámci ventilační a non-ventilační strategie, ani rozdíl v mortalitě mezi pacienty s primárním a sekundárním ARDS [2].

Stále můžeme ctít klasické patologickoanatomické pojetí difúzního alveolárního poškození: exsudativní fázi plynule následuje proliferativní fáze, která může dospět do fáze fibrotizace [3]. Patofyziologický mechanismus je sice detailně, ale rozhodně ne v celém rozsahu, zmapován a je od určitého okamžiku shodný pro všechny přímé a nepřímé příčiny plicního postižení. Neutrofilní typ plicního zánětu je odezvou a zároveň zdrojem další mediátorové stimulace, která je následována endoteliálním traumatem a zvýšenou kapilární i epitelální propustností. Vedle obecně přijatých prozánětlivých cytokinů jmenujme koagulační abnormality [4] či oxidativní stres jako další činné a signální mechanismy [5, 6].

Incidence ALI/ARDS je stále relativně vysoká, celosvětově se jistě různí. V Evropě ji nejaktuálněji zmapovala národní multicentrická studie v roce 2007 v Nizozemí: 29 pacientů s ALI a 24 pacientů s ARDS na 100 000 obyvatel ročně [7]. Incidence ALI/ARDS v USA se navíc připouští zhruba 2–2,5krát vyšší [8]. Lze však předpokládat pokles incidence v souvislosti s dokonalejšími diagnostickými a léčebnými možnostmi u kriticky nemocných. Problémem, ovlivňujícím zejména mortalitu, je perzistující forma ARDS, neustupující po vyřešení kauzální příčiny a trvající přes adekvátní úvodní management zpravidla déle než 7 dní. Přetrvávající elevace cirkulujících i alveolárních zánětlivých cytokinů, markerů zvýšené permeability alveolokapilární membrány i markerů fibroproliferace u těchto pacientů korespondují s vyšší mortalitou [9, 10]. Incidence perzistující formy ARDS není známa, bude pravděpodobně významně nižší. Dokumentuje to fakt, kdy americká národní multicentrická studie, sledující vliv léčby kortikoidy u pacientů s perzistujícím ARDS, potřebovala na zařazení 180 pacientů celých 6 let [11].

Rozsáhlé i méně významné světové studie provedené u pacientů s ARDS se shodují na mortalitě do 40 % [12, 14]. Refrakterní hypoxické respirační selhání se na příčině úmrtí těchto pacientů podílí do 10 % [13, 14]. Většina pacientů umírá při progresi základní příčiny, na jiné komplikace, na syndrom multiorgánové dysfunkce (MODS). Sama umělá plicní ventilace (UPV) se stává motorem plicní i systémové zánětlivé reakce. Hovoříme o tzv. biotraumatu, které sdružuje mechanismy traumatizujícího vlivu přetlakové ventilace, atelektrema a volutrauma. Děj se o to významněji uplatňuje právě

u ARDS, kde se vyskytují vedle sebe okrsky konsolidované postižené plicní tkáně s okrsky hyperinflace [15]. Tato skutečnost byla základem vzniku konceptu tzv. protektivní ventilace, která byla ověřena v klinické praxi s dostatečnou vahou doporučení [12]. Základními pilíři léčby ARDS – vedle vyřešení základní příčiny vzniku onemocnění – zůstávají adekvátní úvodní management na JIP, prevence komplikací a právě protektivní umělá plicní ventilace. Příznivý vliv na mortalitu u celé řady dalších ventilačních i non-ventilačních terapeutických snah zasahujících na různých úrovních mechanismu vzniku ARDS v klinických studiích dosud jednoznačně potvrzen nebyl. Přesto některé metody nebo postupy v malých studiích či kazuistických souborech zaznamenávají zlepšení oxygenace či příznivý trend v mortalitě, jako je tomu u pronačního polohování [16], ECMO na zkušených pracovištích [17, 18] či restriktivní tekutinové strategie u pacienta s ARDS [19].

Patofyziologickým základem rozvoje ARDS se vždy předpokládal neutrofilní typ zánětu. Biomolekulárním předpokladem účinku kortikoidů v léčbě ARDS je cytoplasmatický glukokortikoidní receptor- α leukocytů i jiných tkání [9, 20, 21]. Tento receptor je regulačním uzlem řady pro- i protizánětlivých drah na úrovni exprese genů, a to ve prospěch potlačení zánětu. Předpokládá se působení kortikoidů na úrovni všech řad leukocytů, endotelu, vaskulárních adrenergních receptorů, suprese fibroproliferace na úrovni fibroblastů. Nárůstem rezistence tohoto receptoru dlouhotrvajícím zánětem či patologií osy hypothalamus-hypofýza-nadledviny by mělo docházet k dysregulaci a prozánětlivé převaze. Tato předpokládaná porucha, společná pro pacienty s ARDS i pro pacienty v septickém šoku, je nazývána „critical-illness-related corticosteroid insufficiency (CRICI)“ [37]. Glukokortikoidní receptor ale není jediný v širokém kontextu patofyziologie ARDS. Nepochybně zajímavým faktem je výskyt ALI/ARDS stejnou měrou také u neutropenických pacientů [22].

Současná fakta

V souvislosti s léčbou kortikoidy vyvstávají mnohé otázky: „Kdy začít léčit?“, „Jakou dávkou?“, „Jak dlouho?“, „Jak léčbu ukončit?“ a především otázka: „Zda jsme oprávněni kortikoidy léčit pacienty s ARDS?“

Žijeme v době medicíny založené na důkazech, v záplavě výsledků řady studií rozdílné kvality, co se týče hypotéz, protokolů studií i jejich statistickým vyhodnocením. Posouzení vlivu těchto studií na rutinní lékařskou praxi je složité. Jako příklad uvedeme současnou aktualizaci nejrozsáhlejšího mezinárodního doporučení v intenzivní medicíně Surviving Sepsis Campaign 2008 [23], která je založena na práci týmů odborníků v jednotlivých oblastech využívající tzv. Grade system tvorby doporučení [24]. Jednoznačnou preferenci a váhu doporučení získávají výsledky dostatečně velké, prospektivní multicentrické randomizované, placebem kontrolované studie s primárním cílem zaměřeným na mortalitu nemocných. Zvláště v přípa-

dech rozporuplných výsledků studií hraje zásadní roli chyby v designu studií.

Dosud bylo provedeno několik prospektivních randomizovaných či observačních klinických studií zabývajících se léčbou kortikoidy u pacientů s ARDS. V 80. letech minulého století to bylo několik studií zaměřených na podání vysokých dávek 30 mg · kg⁻¹ metylprednisolonu 4krát denně v průběhu 24-48 hodin v časně fázi onemocnění. Studie se týkaly septických pacientů „s rizikem“ vzniku ARDS či pacientů s ARDS se zaměřením na ventilaci, krevní oběh a jiné orgánové funkce a na mortalitu [25, 26, 27, 28]. Léčba nepřinášela prospěch, či dokonce zvyšovala mortalitu a výskyt infekčních komplikací.

Optimismus do problematiky vnesl Meduri v roce 1997 [29]. Studoval léčbu nízkou dávkou kortikoidů u kriticky nemocných s perzistující formou ARDS. Jednalo se o prospektivní randomizovanou dvojitě zaslepenou a placebem kontrolovanou studii. Léčebná intervence spočívala v léčbě metylprednisolonem 2 mg · kg⁻¹ denně, po úvodním bolusu s pomalým vysazením v průběhu 32 dnů. Primární cíl studie byl zaměřen na plicní funkci, orgánové dysfunkce, mortalitu na JIP a nemocniční mortalitu. Skutečně došlo ke statisticky významnému zlepšení funkce plic podle hodnocení Lung Injury Score a oxypenačního indexu, poklesu MODS score i k poklesu mortality. Studie ale byla vyhodnocena na 24 pacientech, a stala se tedy pouze pozoruhodnou předlohou následujícím studiím.

V letech 1997–2003 byla v USA provedena multicentrická národní prospektivní randomizovaná studie podporovaná The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network [11]. Studie s dobrým designem byla provedena na 180 pacientech s perzistujícím ARDS. Vycházela z původní Meduriho studie léčebnou intervencí metylprednisolonem 2 mg · kg⁻¹ denně, po úvodním bolusu s pomalým vysazením během 23–25 dnů. Primární cíl studie byl zaměřen na pokles v 60denní mortalitě, sekundární cíl potom na morbiditu vyjádřenou délkou pobytu na JIP, potřebou UPV, mírou orgánových dysfunkcí a také výskytem nežádoucích komplikací. Znovu byl zaznamenán příznivý vliv na plicní funkci a hemodynamiku. 60. i 180. den byl zřejmý pokles délky potřeby UPV. Výsledky však nepotvrdily statisticky významný rozdíl v 60- a 180denní mortalitě. V 60. dnu byl pozorován pokles délky pobytu na JIP, ovšem 180. den již tento rozdíl, stejně jako rozdíl v celkové době hospitalizace, patrný nebyl. Z hlediska nežádoucích účinků nebyl shledán rozdíl ve výskytu infekčních či jiných závažných komplikací kromě jediné, polyneuromyopatie, jejíž těžká forma se vyskytovala výhradně v intervenované skupině. Podskupina pacientů zařazených do studie po 14. dnu pak vykázala staticky vyšší 60- a 180denní mortalitu. Na „neúspěchu léčby“ ve vlivu na mortalitu a délku hospitalizace mohla mít podíl právě těžká polyneuromyopatie léčených nemocných. Nemocní se po odpojení znovu vraceli k UPV. Souvislost výskytu těžké neuropatie a myopatie se svalovou relaxací potvrzena nebyla. Oponenti studie

vidí jako další příčinu rychlé vysazení léčby kortikoidy a možnou kortikální supresi či možný rebound zánětlivé odpovědi. Výsledek vyšší mortality léčebné intervence po 14. dnu se týká malé podskupiny nemocných, nelze jej však zcela jednoznačně zpochybnit nehomogenitou souboru, jak se o to pokouší Meduriho skupina. Závěr autorů studie vyzněl ve smyslu nedoporučení léčby kortikoidy a varoval před nasazením léčby po 14. dnu trvání ARDS.

V roce 2006 uveřejnil Annane výsledky retrospektivní analýzy své randomizované studie zkoumající léčbu hydrokortisonem 200 mg denně v kombinaci s fludrokortisonem po 7 dní u pacientů v septickém šoku [30]. Retroanalýza se týkala podskupiny pacientů s ARDS. Signifikantní pokles ve 28denní a nemocniční mortalitě autoři pozorovali u skupiny 129 pacientů identifikovaných zkráceným ACTH stimulačním testem jako non-respondenti, zatímco u všech 177 pacientů s ARDS a v podskupině respondentů rozdíl pozorován nebyl. Z hlediska tvorby doporučení měla studie vážné limitace: nejednalo o studii s primárním zaměřením na pacienty s ARDS, nízký počet pacientů ve studii, z léčby profitovala pouze subpopulace pacientů s ARDS.

Nízkou dávkou kortikoidů v léčbě pacientů v časně fázi ARDS se zabývala také další Meduriho studie. Multicentrická randomizovaná studie na 91 pacientovi probíhala v letech 1997–2002 a byla uveřejněna až v roce 2007 [31]. Léčba metylprednisolonem 1 mg · kg⁻¹ denně po úvodním bolusu a s postupným vysazením do 28. dne byla zahájena do 72 hodin. U pacientů s neustupujícím ARDS byla ale léčba 7.–9. den trvání ARDS překřížena, bylo zahájeno podání 2 mg · kg⁻¹ metylprednisolonu denně v intervenční i kontrolní skupině, což výrazně narušilo další hodnocení studie. Autoři uvádějí snížení potřeby UPV i pokles mortality na JIP, nedošlo ale ke statisticky významnému poklesu mortality po 2, 6, 12 měsících. Kromě nízkého počtu pacientů ve studii a problematického designu snižuje kredit studie výrazná nehomogenita souboru pacientů s dvojnásobným výskytem pacientů v šoku v kontrolní skupině.

Meduri a Annane se pokusili o shrnutí výše uvedených studií v metaanalýze, kterou uveřejnili koncem roku 2007 [32]. Přesto, že pochybovali o vyšší mortalitě pacientů zařazených po 14. dnu ARDS v americké studii, tyto pacienty vyloučili v metaanalýze. Dospěli k statisticky významnému poklesu v mortalitě. Počet pacientů byl doplněn ještě o pátou studii Confalonieriho a Meduriho na 42 pacientech s komunitní pneumonií, kteří byli léčeni po sedm dní hydrokortisonem 240 mg denně [33]. Ačkoli u těchto pacientů bylo dosaženo poklesu v nemocniční mortalitě, studie vzhledem k velmi nízkému počtu nemá naději na průnik do klinické praxe. Soubor pacientů posledně jmenované studie se výrazně lišil tíží onemocnění od ostatních pacientů v předchozích studiích: pouze 3 pacienti trpěli šokem, pacienti nesplňovali kritéria ARDS, přibližně třetina zařazených pacientů vůbec nevyžadovala UPV. Metaanalýza slučuje studie se značně rozdílným designem, lišící se v mnoha ohledech léčebné interven-

ce i v ostatním managementu ARDS. Spojení s pátou studií pacientů s komunitní pneumonií je nutné odmítnout. Z těchto důvodů je metaanalýza značně problematická, bez jakéhokoli vlivu na doporučení léčby.

Design provedených studií je značně heterogenní. Provedené studie svým negativním či nejednoznačným výsledkem, nízkým počtem pacientů a často problematickým protokolem nedávají odpovědi na výše položené otázky a neumožňují formulovat doporučení léčby kortikoidy u pacientů v ARDS. Ze stejného důvodu nebyl identifikován typ pacienta vhodný k léčbě. Diagnostika primární příčiny i plicního postižení pokročila a stala se široce dostupnou. V krátké době není problémem vyloučit infekční a jinou etiologii difuzního plicního postižení bronchoalveolární laváží či zobrazovacím vyšetřením, jako je počítačová tomografie s vysokým rozlišením (HRCT). Časná identifikace alveolárního postižení či fibroproliferace bronchoalveolární laváží je možná především studií, vyšší hodnota prokolagen peptidu III znamenala vyšší profit z léčby kortikoidy pro pacienty s ARDS v americké studii [11], jasná hraniční mez indikující léčbu touto studií identifikována nebyla. CT diagnostika plicní fibroproliferace nepatří mezi časně diagnostické metody, ale rozsáhlé konsolidace plicní tkáně v dependentních partiích nás mohou vybízet k úvaze o manipulaci s PEEP či o pronačním polohování pacienta. Stále nezpochybněný je přínos časně otevřené plicní biopsie v diagnostice etiologie i tíže plicního postižení [34]. Z provedených studií nelze definovat souvislost mezi včasnou identifikací a určením stupně závažnosti plicního postižení a účinností léčby kortikoidy, proto nelze odvodit vhodné načasování terapie. Pouze léčbu steroidy po 14. dnu ARDS lze na základě důkazů považovat za kontraindikovanou.

Absence adekvátní reakce nadledvin (nárůst sérového kortizolu pod $900 \mu\text{g} \cdot \text{l}^{-1}$) na zkrácený ACTH stimulační test (intravenózní podání $250 \mu\text{g}$ syntetického ACTH) měla odhalit pacienta v septickém šoku profitujícího z léčby kortikoidy. Tak tomu bylo v první Annaneho studii [35], ale ne již v následující studii, v níž podle výše citované retrospektivní analýzy test vytypoval k léčbě pouze pacienty trpící současně septickým šokem a ARDS [30]. Podobně přínos ACTH stimulačního testu a především léčby kortikoidy u pacientů v septického šoku nepodpořil závěr multicentrické randomizované studie Corticus uveřejněné počátkem roku 2008 [36]. Studie s dobrým designem dosáhla relativně dostatečného počtu 499 pacientů. Nezaznamenala staticky významný rozdíl ve 28denní mortalitě v souboru nemocných léčených kortikoidy, stejně tak v podskupinách respondentů i non-respondentů ACTH stimulačního testu. ACTH stimulační test k diagnostice CIRCI nebyl doporučen pro pacienty s ARDS či v septickém šoku nedáváním konsekvantním prohlášením Society of Critical Care Medicine (SCCM) a The European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) s přenesením důrazu na klinický vývoj onemocnění [37].

Pro léčbu kortikoidy pacientů v ARDS nenalezneme oporu v doporučení European Respiratory Society, ani American Thoracic Society. Nově aktualizovaná verze

mezinárodního doporučení v léčbě pacientů se sepsí a septickým šokem Surviving Sepsis Campaign 2008 [23], která pamatuje na pacienty s ARDS, nezmiňuje léčbu kortikoidy v této souvislosti, ani ve „slabých“ doporučeních. V současné době bylo zveřejněno již zmíněné konsenzuální prohlášení SCCM a ESICM zaměřené právě na téma kortikoterapie u pacientů v septickém šoku a pacientů s ARDS [37]. Skupina využila Grade system [24] k formulaci doporučení léčby kortikoidy u obou skupin pacientů, u pacientů v septickém šoku i pacientů s ARDS, s váhou doporučení 2B. Jedná se tedy o „slabé“ doporučení léčby balancující mezi rizikem a prospěchem léčby, opírající se sice o randomizované studie, které však mají metodologické nedostatky a nízký počet pacientů. Léčba podle tohoto dokumentu může být zvážena u pacienta s těžkou formou ARDS s oxygenačním indexem $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2$ nižším než 200 v časně fázi před 14. dnem trvání ARDS, a to metylprednisolonem $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ denně po dobu nejméně 14 dnů s následným pomalým vysazením.

Závěr

Výše uvedená data nás nepřesvědčují o léčbě kortikoidy pacientů s ARDS. Svou nekonzistencí nemohou být předlohou jasně formulovaného doporučení. Rutinní léčbu kortikoidy u pacientů s ARDS nelze tedy doporučit. Ošetřující lékař, který se rozhodne zahájit léčbu kortikoidy jako rescue postup u pacienta s perzistujícím ARDS nereagujícím na zavedenou adekvátní léčebnou strategii, si musí být jist odpovědí na dvě otázky: „Je vyřešena kauzální příčina ARDS?“ a „Nejedná se o novou komplikaci?“. Vyloučit nozokomiální infekci po 7 dnech trvání umělé plicní ventilace není vždy jednoduché, či právě naopak, často ho lze předpokládat. Již nyní je nutné vyloučit krátkodobé režimy vysokých dávek kortikoidů a vyvarovat se nasazení léčby kortikoidy v pozdní fázi, po 14. dnu trvání ARDS.

Literatura

1. Bernard, G. R., Artigas, A., Brigham, K. L., Carlet, J., Falke, K. et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1994, 149, p. 818–824.
2. Agarwal, R., Srinivas, R., Nath, A., Jindal, S. K. Is the mortality higher in the Pulmonary versus the Extrapulmonary ARDS? A meta-analysis. *Chest*, 2007, p. 7.
3. Blennerhassett, J. B. Shock lung and diffuse alveolar damage pathological and pathogenetic considerations. *Pathology*, 1985, 17, p. 239–247.
4. Idell, S. Coagulation, fibrinolysis, and fibrin deposition in acute lung injury. *Crit. Care Med.*, 2003, 31, p. 213–220.
5. Lang, J. D., McArdle, P. J., O'Reilly, P. J., Matalon, S. Oxidant-antioxidant balance in acute lung injury. *Chest*, 2002, 122, p. 314–320.
6. Tasaka, S., Amaya, F., Hashimoto, S., Ishizaka, A. Roles of oxidants and redox signaling in the pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Antioxid. Redox. Signal*, 2008, 10, p. 739–753.
7. Wind, J., Versteeg, J., Twisk, J., van der Werf, T. S., Bin-

- dels, A. J. et al.** Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in The Netherlands: a survey. *Respir. Med.*, 2007, 101, p. 2091–2098.
8. **Rubenfeld, G. D., Caldwell, E., Peabody, E., Weaver, J., Martin, D. P. et al.** Incidence and outcomes of acute lung injury. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 20, p. 1685–1693.
 9. **Meduri, G. U., Muthiah, M. P., Carratu, P., Eltorky, M., Chrousos, G. P.** Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha- mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation*, 2005, 12, p. 321–338.
 10. **Bernard, G. R., Luce, J. M., Sprung, C. L., Rinaldo, J. E., Tate, R. M. et al.** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 17, p. 1565–1570.
 11. **Steinberg, K. P., Hudson, L. D., Goodman, R. B., Hough, C. L., Lanken, P. N. 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, 20, p. 1671–1678.
 12. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 4, p. 1301–1308.
 13. **Bersten, A. D., Edibam, C., Hunt, T. et al.** Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian states. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2002, 165, p. 443–448.
 14. **Meade, M. O., Cook, D. J., Guyatt, G. H., Slutsky, A. S., Arabi, Y. M. et al.** (Lung Open Ventilation Study Investigators) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 13, p. 637–645.
 15. **Ranieri, V. M., Suter, P. M., Tortorella, C., De Tullio, R., Daye, J. M. et al.** Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1999, 7, p. 54–61.
 16. **Mancebo, J., Fernandez, R., Blanch, L., Rialp, G., Gordo, F., Ferrer, M. et al.** A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2006, 173, p. 1233–1239.
 17. **Cordell-Smith, J. A., Roberts, N., Peek, G. J., Firmin, R. K.** Traumatic lung injury treated by extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). *Injury*, 2006, 37, p. 29–32.
 18. **Hemmila, M. R., Rowe, S. A., Boules, T. N., Miskulin, J., McGillicuddy, J. W. et al.** Extracorporeal life support for severe acute respiratory distress syndrome in adults. *Ann. Surg.*, 2004, 240, p. 595–605.
 19. **Wiedemann, H. P., Wheeler, A. P., Bernard, G. R., Thompson, B. T., Hayden, D. et al.** (National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 15, p. 2564–2575.
 20. **Rhen, T., Cidlowski, J. A.** Antiinflammatory action of glucocorticoids – new mechanisms for old drugs. *N. Engl. J. Med.*, 2005, 20, p. 1711–1723.
 21. **Barnes, P. J.** Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur. Respir. J.*, 2006, 27, p. 413–426.
 22. **Ognibene, F. P., Martin, S. E., Parker, M. M., Schlesinger, T., Roach, P. et al.** Adult respiratory distress syndrome in patients with severe neutropenia. *N. Engl. J. Med.*, 1986, 28, p. 547–551.
 23. **Dellinger, R. P., Levy, M. M., Carlet, J. M., Bion, J., Parker, M. M. et al.** for the International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 296–327.
 24. **Atkins, D., Best, D., Briss, P. A., Eccles, M., Falck-Ytter, Y., Flottorp, S. et al.** GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*, 2004, 19, p. 490.
 25. **Luce, J. M., Montgomery, A. B., Marks, J. D., Turner, J., Metz, C. A. et al.** Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1988, 138, p. 62–68.
 26. **Weigelt, J. A., Norcross, J. F., Borman, K. R., Snyder, W. H.** Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch. Surg.*, 1985, 120, p. 536–540.
 27. **Bernard, G. R., Luce, J. M., Sprung, C. L., Rinaldo, J. E., Tate, R. M. et al.** High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1987, 317, p. 1565–1570.
 28. **Bone, R. C., Fisher, C. J. Jr, Clemmer, T. P., Slotman, G. J., Metz, C. A.** Early methylprednisolone treatment for septic syndrome and the adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1987, 92, p. 1032–1036.
 29. **Meduri, G. U., Headley, S., Golden, E., Carson, S., Umberger, R., Kelso, T., Tolley, E.** Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA*, 1988, 280, p. 159–165.
 30. **Annane, D., Sebille, V., Bellissant, E.** Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2006, 34, p. 22–30.
 31. **Meduri, G. U., Golden, E., Freire, A. X., Taylor, E., Zaman, M. et al.** Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*, 2007, 131, p. 954–963.
 32. **Meduri, G. U., Marik, P. E., Chrousos, G. P., Pastores, S. M., Arlt, W. et al.** Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.*, 2008, 34, p. 61–69.
 33. **Confalonieri, M., Urbino, R., Potena, A., Piattella, M., Parigi, P. et al.** Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2005, 1, p. 242–248.
 34. **Papazian, L., Doddoli, C., Chetaille, B., Gernez, Y., Thirion, X. et al.** A contributive result of open-lung biopsy Improves survival in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit. Care Med.*, 2007, 35, p. 755–762.
 35. **Annane, D., Sébille, V., Charpentier, C., Bollaert, P. E., François, B. et al.** Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*, 2002, 21, p. 862–871.
 36. **Sprung, C. L., Annane, D., Keh, D., Moreno, R., Singer, M. et al.** CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 10, p. 111–124.
 37. **Marik, P. E., Pastores, S. M., Annane, D., Meduri, G. U., Sprung, C. L. et al.** American College of Critical Care Medicine. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit. Care Med.*, 2008, 36, p. 1937–1949.

Práce byla podpořena grantem MSM 0021620819:
Náhrada a podpora funkce některých životně důležitých orgánů.

Došlo 19. 5. 2008.
Přijato 21. 9. 2008.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Jaroslav Raděj
I. interní klinika FN Plzeň
Alej Svobody 80
304 60 Plzeň
e-mail: radejj@fnplzen.cz