

Patofiziologija, trenutna klinička praksa i nove mogućnosti liječenja akutnog respiratornog distres sindroma

Šurbek, Katarina

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:646110>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Katarina Šurbek

**Patofiziologija, trenutna klinička praksa i nove
mogućnosti liječenja akutnog respiratornog
distres sindroma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2021.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Kliničkom Bolničkom Centru Zagreb na Klinici za internu medicinu pod vodstvom doc.dr.sc. Gordane Pavliše i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

ARDS - Akutni respiratorni distres sindrom

FIO₂ - frakcija udahnutog kisika

PaO₂- parcijalni tlak arterijskog kisika

CPAP- kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima

PEEP- pozitivni tlak na kraju ekspirija

OR - omjer izgleda

CI - interval pouzdanosti

CAP - domicilna pneumonija

MODS - sindrom zatajenja višestrukih organa

TRALI - Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom

SIRS - sindrom sustavnog upalnog odgovora

PAF - čimbenik aktivacije trombocita

TNF - čimbenik nekroze tumora

IL - interleukin

ELAM - molekula adhezije leukocita za endotelnu stanicu

ICAM - interstanična adhezijska molekula

Q - filtracija tekućine preko endotelne membrane

K - permeabilnost membrane

p_{mv} - intrakapilarni hidrostatski tlak

p_{pmv} - perikapilarni hidrostatski tlak

σ_c - refleksijski koeficijent membrane

π_{mv} - intrakapilarni onkotski tlak

π_{pmv} - perikapilarni onkotski tlak

PCWP - plućni kapilarni okluzivni tlak

V_A/Q - ventilacijsko-perfuzijski omjer

PET - pozitronska emisijska tomografija

PTCER - pulmonarna transkapilarna stopa bjega

EVD - ekstravaskularni denzitet pluća

EPSS - septalna separacija E-točke

LA - lijevi atrij

LV - lijevi ventrikul

BNP - moždani natriuretski peptid

VAP - pneumonije uzrokovane ventilatorom

V_t - respiracijski volumen

ECMO - izvantjelesna membranska oksigenacija

SOFA - sekvencijalna procjena zatajenja organa

LTVV - ventilacija niskim respiracijskim volumenom

OLV - Koncept otvorenih pluća

KAZALO

1. SAŽETAK	I
2. SUMMARY	II
3. UVOD I DEFINICIJA	1
4. ETIOLOGIJA	5
5. PATOFIZIOLOGIJA	15
6. KLINIČKA SLIKA	22
7. NOVI MODALITETI LIJEČENJA	29
8. ZAHVALA	38
9. LITERATURA	39
10. ŽIVOTOPIS	46

1. SAŽETAK

Patofiziologija, trenutna klinička praksa i nove mogućnosti liječenja akutnog respiratornog distress sindroma.

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS) je kliničko stanje nehidrostatskog plućnog edema i hipoksemije koje može nastati kao posljedica različitih primarnih bolesti i stanja. Dijagnoza ARDS-a i njegovo stupnjevanje temelji se na Berlinskoj definiciji. ARDS je relativno često stanje koje značajno opterećuje zdravstveni sustav. Iako se izvorno smatralo da je riječ o jedinstvenoj bolesti, pokazano je da su njegove karakteristike različite ovisno o tome da li je pulmonalne ili ekstrapulmonalne etiologije. Kod pulmonalnog oštećenja, patofiziološki mehanizam prvenstveno je intraalveolarni sa posljedičnom konsolidacijom plućnog parenhima zbog punjenja alveola. Kod ekstrapulmonalne etiologije, oštećenje pluća prvenstveno je posljedica sistemskog djelovanja upalnih medijatora, a patološki proces prvenstveno zahvaća intersticij. Liječenje ARDS-a je prvenstveno suportivno. Cilj liječenja je poboljšanje razmjene plinova i prevenirati komplikacije dok se osnovni uzrok ne izliječi. Gotovo su svi bolesnici sa ARDS-om mehanički ventilirani. Mehanička ventilacija može dodatno oštetiti plućni parenhim, stoga je ključno za preživljenje bolesnika sa ARDS-om upravljanje parametrima mehaničke ventilacije. Ukoliko mehanička ventilacija nije dostatna za postizanje zadovoljavajuće oksigenacije indicirana je primjena veno-venskog oblika ekstrakorporalne membranske oksigenacije. Suportivne mjere liječenja ARDS-a uključuju sedaciju, nadoknadu nutrijenata, kontrolu glikemije i hemodinamski monitoring. Intenzivno se istražuju mogućnosti kontrole upalnog zbivanja u ARDS-u. Uloga kortikosteroida je je kontroverzna i još uvijek nisu definirani bolesnici koji bi imali najviše koristi od njihove primjene kao ni adekvatne doze. Trenutno su mnoge nove farmakološke mogućnosti u raznim fazama kliničkih istraživanja. Nadamo se da će neke od njih pokazati benefit kako bi njihova primjena poboljšala ishode liječenja ovog teškog kliničkog entiteta.

Ključne riječi: akutni respiratorni distress sindrom, edem, hipoksemija, mehanička ventilacija, ekstrakorporalna membranska oksigenacija

2. SUMMARY

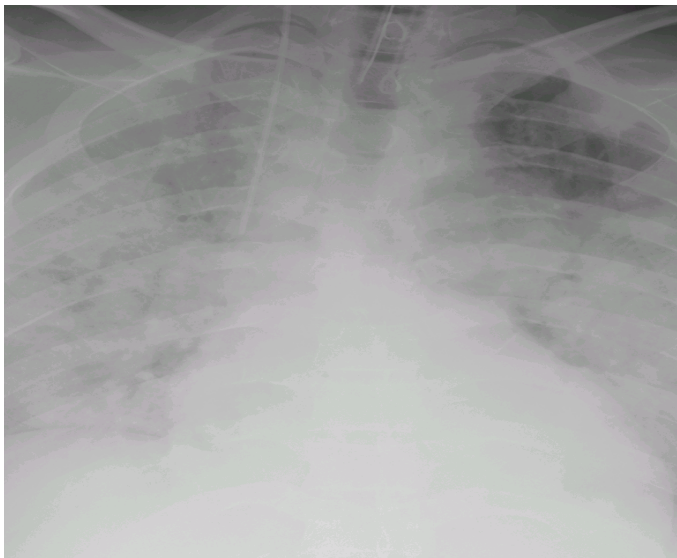
Pathophysiology, current clinical practice and novel treatment possibilities of acute respiratory distress syndrome.

ARDS is a clinical condition of nonhydrostatic pulmonary edema and hypoxemia that can result from a variety of primary diseases and conditions. Diagnosis of ARDS and its gradation is based on the Berlin definition. ARDS is a relatively common condition that significantly burdens the health care system although its true incidence is still unknown. While it was originally thought to be a unique disease, ARDS has later been shown to differ depending on whether it is of pulmonary or extrapulmonary etiology. In pulmonary damage, the pathophysiological mechanism is primarily intraalveolar with consequent consolidation of the lungs due to alveolar filling. In extrapulmonary etiology, lung damage is primarily due to the systemic action of inflammatory mediators, and the pathological process primarily affects the interstitium. Treatment of ARDS is primarily supportive. The goal of treatment is to improve gas exchange and prevent complications until the cause of ARDS can be cured. Almost all patients with ARDS, especially those with more severe forms, are mechanically ventilated. In mechanical ventilation during inspiration, inhalation occurs under positive air pressure, which can lead to VILI in mechanical ventilation under inadequate V_t , as such the key to the survival of a patient with ARDS is precise management of mechanical ventilation parameters. If mechanical ventilation is insufficient in achieving satisfactory oxygenation, another option is the use of ECMO. Supportive ARDS treatment measures include sedation, nutrient replacement, glycemic control, and hemodynamic monitoring.

Key words: ARDS, edema, hypoxemia, mechanical ventilation, ECMO

3. UVOD I DEFINICIJA

Akutni respiratorni distress sindrom (ARDS, engl. *Acute respiratory distress syndrome*), kliničko je stanje nehidrostatskog plućnog edema i hipoksemije koje nastaje kao posljedica različitih etiologija. To nije primarna bolest sama po sebi već komplikacija različitih drugih bolesti kao što su sepsa, aspiracija, pneumonija, teška trauma, akutni pankreatitis i dr. što će biti detaljno obrađeno u daljnjem tekstu. Još od davne 1967. godine, kada je ARDS prvi puta opisan, bile su predložene mnoge definicije s ciljem razlikovanja tog sindroma od ostalih bolesti. Jedinstvena definicija ARDS-a je donesena tek 1994. godine na Američko-Europskoj konsenzusnoj konferenciji (engl. *The American-European Consensus Conference on ARDS-AECC*) koja je definirala ARDS kao akutni nastup hipoksemije, omjer arterijskog parcijalnog tlaka kisika naprema frakciji udahnutog kisika [PaO_2/FIO_2] manji od 200 mmHg, sa bilateralnim infiltratima na frontalnom radiogramu pluća te bez dokaza povišenog tlaka u lijevom atriju (Slika 1) (1,2).



Slika 1. Klasični radiogram prsišta sa bilateralnim infiltratima u bolesnika sa ARDS-om.

Dorađeno za potrebe diplomskog rada.

Takva jedinstvena definicija je postala široko prihvaćena te je omogućila brojna istraživanja, odnosno prikupljanje kliničkih i epidemioloških podataka što je naravno tijekom vremena dovelo do boljeg poznavanja ovog sindroma i napretka u liječenju pacijenata s ARDS-om. Ali ta definicija nije bila bez mana. Naime s vremenom uspostavilo se da ona nedovoljno precizno definira neke kriterije. Na primjer ona ne definira što točno znači akutni nastup hipoksemije, odnosno koliko dugo hipoksemija može nastajati da bi se njen nastup mogao nazvati akutnim. Bilateralni plućni infiltrati također su nešto što je trebalo bolje definirati, a uz to omjer arterijskog parcijalnog tlaka kisika naprema frakciji udahnutog kisika ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) je nešto što je različito osjetljivo pri različitim modalitetima mehaničke ventilacije. Također je trebalo postaviti preciznije kriterije za isključenje hidrostatskog edema (3). Stoga je skupina eksperta Europskog društva za intenzivnu medicinu (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*) podržana od Američkog društva za prsni koš (engl. *American Thoracic Society*) i Društva medicine kritične skrbi (engl. *Society of Critical Care Medicine*) 2011. godine donijela novu definiciju, tzv- „Berlinsku definiciju“ (Tablica 1.) Osim što su se pobliže objasnili kriteriji za postavljanje dijagnoze ARDS-a, uvelo se i stupnjevanje bolesti kao blago ($[\text{PaO}_2/\text{FIO}_2]$ između 200 i 300 mmHg), srednje teško ($[\text{PaO}_2/\text{FIO}_2]$ između 100 i 200 mmHg) i teško ($[\text{PaO}_2/\text{FIO}_2]$ ispod 100 mmHg) (2).

ARDS je relativno često stanje koje je ponekad nedovoljno prepoznato. Prava incidencija ARDS-a u svijetu još uvijek nije u potpunosti jasna. U multicentričnoj, prospektivnoj kohortnoj studiji koja je provedena u SAD-u i uključila 1113 pacijenata nađeno je da je incidencija ARDS-a prilagođena za dob 86,2 na 100 000 osoba-godina sa stopom mortaliteta u bolnici od 38,5%. Pokazano je da teret ovog entiteta nije jednak za sve dobne skupine. Tako je za bolesnike između 15 i 19 godina starosti incidencija 16 na 100 000 osoba-godina sa mortalitetom od 24% dok je za bolesnike između 75 i 84 godina života incidencija iznosila 306 na 100 000 osoba-godina (4).

Tablica 1. Berlinska definicija akutnog respiratornog distress sindroma. Preuzeto iz: Ranieri i sur. 2012., doručeno za potrebe diplomskog rada

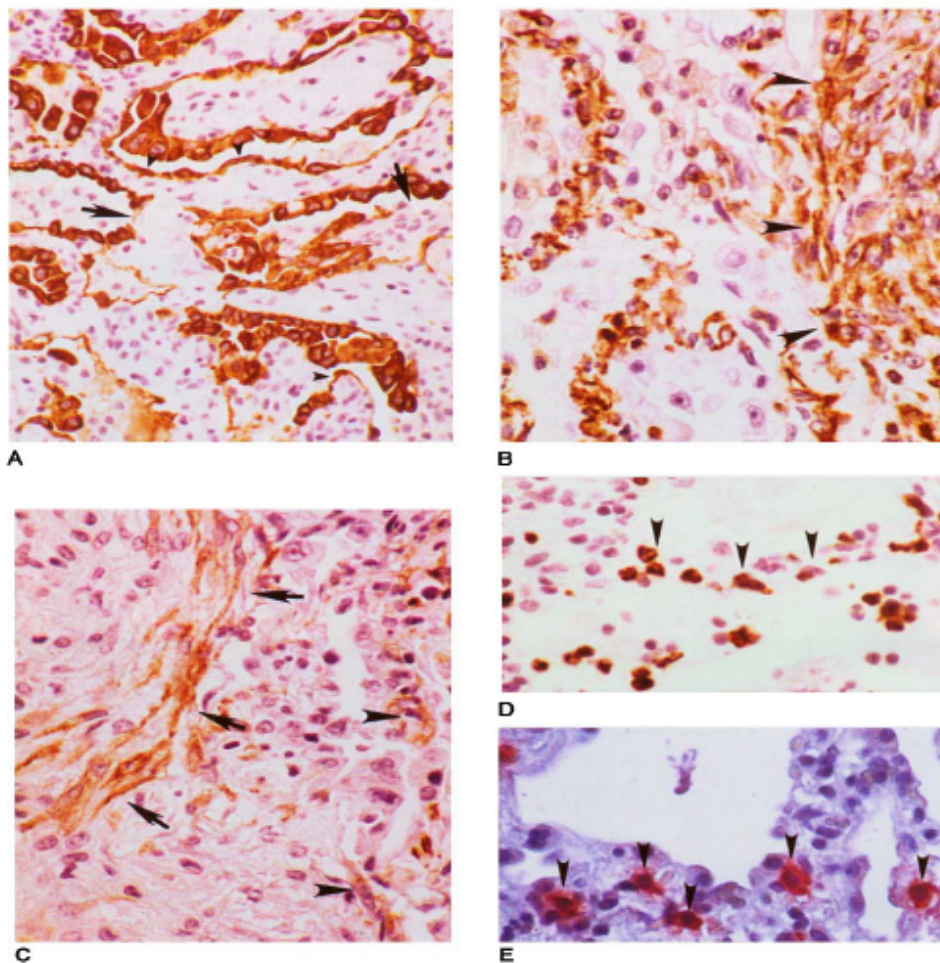
Berlinska definicija akutnog respiratornog distress sindroma							
Nastup-	Unutar jednog tjedna od poznatog kliničkog događaja ili novi ili pogoršavajući respiratorni simptomi						
Slikovni prikaz prsišta^a-	Bilateralni plućni infiltrati koji se ne mogu u potpunosti objasniti izljevima, kolapsom plućnog režnja ili čvorovima						
Izvor edema-	Respiratorno zatajenje koje se ne može u potpunosti objasniti srčanim zatajenjem ili preopterećenjem tekućinom. Potrebna je objektivna procjena (npr. ehokardiografija) radi isključenja hidrostatskog edema ako nema prisutnih rizičnih čimbenika.						
Oksigenacija^b	<table border="1"> <tbody> <tr> <td>Blago-</td> <td>$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om ili CPAP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$</td> </tr> <tr> <td>Srednje teško-</td> <td>$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$</td> </tr> <tr> <td>Teško-</td> <td>$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$</td> </tr> </tbody> </table>	Blago-	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om ili CPAP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$	Srednje teško-	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$	Teško-	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$
Blago-	$200 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om ili CPAP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}^c$						
Srednje teško-	$100 \text{ mm Hg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$						
Teško-	$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ sa PEEP-om $\geq 5 \text{ cm H}_2\text{O}$						
<p>Kratice:CPAP- kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putevima, FIO₂ - frakcija udahnutog kisika, PaO₂- parcijalni tlak arterijskog kisika, PEEP- pozitivni tlak na kraju ekspirija</p> <p>a-rendgen ili kompjuterizirana tomografija prsišta</p> <p>b-ako je visina veća od 1000m, korekcijski faktor se treba uzeti u obzir, prema formuli:[PaO₂/FIO₂ x (barometrijski tlak/760)].</p> <p>c- ovo se može primjeniti neinvazivno u grupi sa blagim akutnim respiratornim distress sindromom</p>							

ARDS se može vrlo često susresti u jedinicama intenzivnog liječenja i jako opterećuje zdravstveni sustav. Prema jednoj multinacionalnoj studiji na skoro 30 000 pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja njih 3000 je ispunjavalo kriterije za ARDS. Prema tome 10% primitka u jedinicu intenzivnog liječenja čine bolesnici sa ARDS-om. Ako se pak uzmu u obzir samo bolesnici na mehaničkoj ventilaciji udio pacijenata sa ARDS-om je činio čak 23.4%, s time da je 30% imalo blagi oblik ARDS-a, 46.6% srednje teški, a 23,4% teški. Smrtnost pacijenata bila je 34,9% za bolesnike s blagim oblikom bolesti, 40,3% za one sa srednjem teškim te 46,1% za bolesnike sa teškim oblikom bolesti (5). Postoje doduše naznake da učestalost ARDS-a ima tendenciju smanjivanja. Jedna prospektivna kohortna studija američkih autora pokazala je kako se incidencija ARDS-a snizila s 82.4 na 100 000 osoba-godina u 2001. godini na 38,9 na 100 000 osoba-godina u 2008. godini. Taj pad u incidenciji autori su u potpunosti objasnili smanjenjem incidencije ARDS-a stečenog u bolnici. To se može govoriti u prilog da se naše razumijevanje i liječenje uzroka ARDS-a tijekom godina poboljšalo (6). Važno je napomenuti kako su to rezultati za sada samo jedne institucije. To znači da se ne mogu poopćiti na opću populaciju jer su možda posljedica boljeg liječenja samo u toj instituciji, a i pokazatelj su trenda prije COVID-19 pandemije.

4. ETIOLOGIJA

Etiologija ARDS-a je višestruka, odnosno povreda pluća i plućne funkcije u ARDS-u može nastati kao posljedica različitih bolesti. Naime, tradicionalno se smatralo da je ARDS klinička manifestacija koja nastaje kao posljedica jedinstvenog obrasca oštećenja plućnog parenhima zbog različitih primarnih noksi koje pak u svojoj patogenezi ne moraju biti slične. Ova teorija ima svoje temelje u ranim patohistološkim istraživanjima koja su konzistentno pokazivala kako je histološka slika ARDS-a jedinstvena, bez obzira na inicijalni uzrok. Inicijalna faza je karakterizirana akutnim alveolarnim kapilarnim oštećenjem, a kasnije se razvija proliferativna faza (Slika 2.) (7). Tako ARDS može biti uzrokovan različitim pneumonijama, inhalacijama toksičnih plinova, aspiracijom želučanog sadržaja i dr. (Tablica 2.). ARDS može biti uzrokovan i drugim uzrocima, primarno nepovezanim sa plućima, kao što su sepsa i šok, uremija, akutni pankreatitis i dr. Sve te bolesti mogu u bolesnika dovesti do ARDS-a, a isto tako, kod ponekih pacijenata, uzroci su višestruki, odnosno neki bolesnici imaju više predisponirajućih bolesti za ARDS. Doduše iako se izvorno smatralo da je riječ o jedinstvenoj bolesti, istraživanja su ipak pokazala da se slika ARDS-a nešto razlikuje ovisno da li je njegov uzrok pulmonalni ili ekstrapulmonalni. Ranija patohistološka istraživanja uzimala su samo krajnje razvijenu sliku ARDS-a, koja je bila identična neovisno o uzroku, ali nisu uzimala u obzir patološka obilježja ranih faza bolesti kao što su intersticijski edem i kolaps alveola. Za pretpostaviti je da je kod direktnog, pulmonalnog oštećenja patofiziološki mehanizam prvenstveno intraalveolarni, sa posljedičnom konsolidacijom pluća zbog punjenja alveola edemom, fibrinom, kolagenom, neutrofilnim agregatima i krvlju, dok je kod indirektnog oštećenja koje je posljedica medijatora otpuštenih iz ekstrapulmonalnih žarišta u krv (kao što je primjer kod akutnog pankreatitisa) patološki proces prvenstveno u intersticiju, sa

posljedičnom mikrovaskularnom kongestijom, intersticijskim edemom i kolapsom alveola (8).

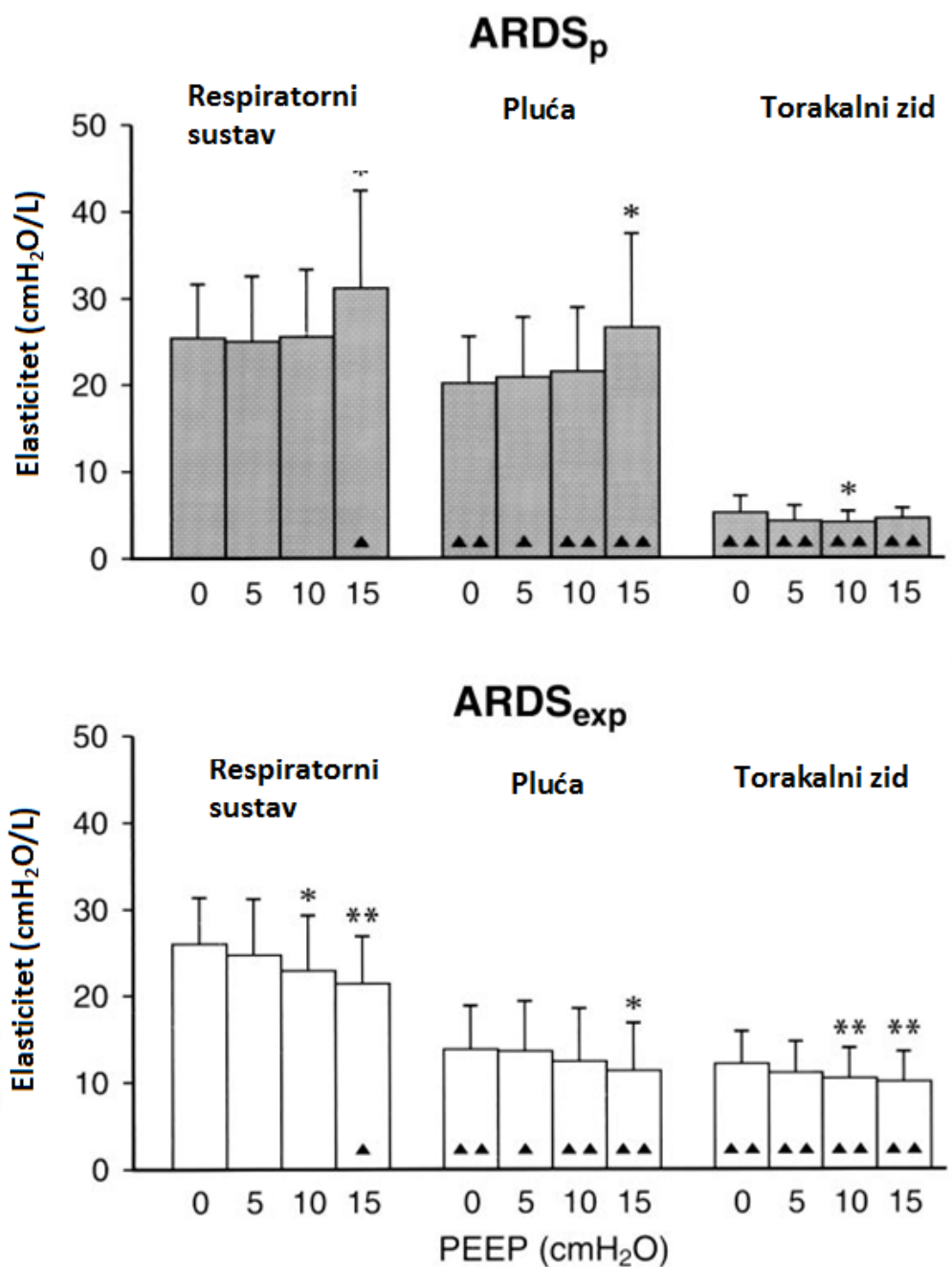


Slika 2. Imunohistokemijska obilježja proliferativne faze. **A**, Keratin. Tip 2 pneumociti, difuzno proliferiraju na površini zadebljanih alveolarnih septa. Plosnate površinske stanice predstavljaju tip 1 pneumocite (vrh strelica). Fokalno, alveolarna bazalna membrana je ogoljena (duge strelice) (hematoksilin-eosin, originalno povećanje x 250). **B**, Vimentin. Masivna proliferacija mesenhimskih stanica u alveolarnim zidovima i lumenu alveolarnih duktova (vrh strelica) (hematoksilin-eosin, originalno povećanje x 250). **C**, Mišićno specifični aktin. Miofibroblasi su prisutni u alveolarnom zidu (vrh strelica) i u organizirajućem granulacijskom tkivu unutar alveolarnog dukta (duge strelice) (hematoksilin-eosin, originalno povećanje x 400). **D**, CD15. Umjereni broj neutrofila lokaliziran u alveolarnim kapilarama (vrh strelica) i alveolarnom prostoru (hematoksilin-eosin, originalno povećanje x 400). **E**, Triptaza. Mastociti (vrh strelica) su povećani u zadebljalom alveolarnom zidu (hematoksilin-eosin, originalno povećanje x 400). Preuzeto iz Tomashefski i sur. 2000. dorađeno za potrebe dipl. rada

Tablica 2. Popis najčešćih uzroka ARDS-a

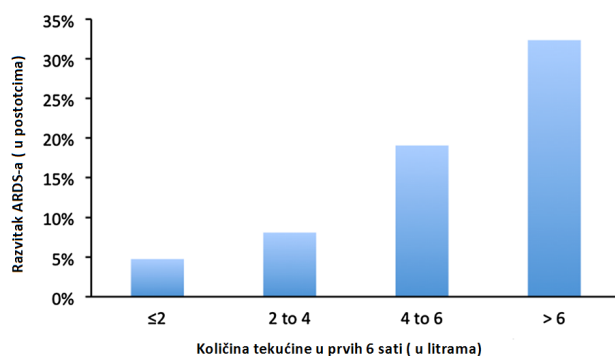
Pulmonarni uzroci	Ekstrapulmonarni uzroci
-Pneumonija	-Sepsa
-Aspiracija želučanog sadržaja	-Akutni pankreatitis
-Inhalacija štetnih plinova (dim, NO ₂ , inšketičidi, O ₂ u visokoj konc. i dr.)	-Teška trauma
-Utopljanje	-Transfuzija
-Kontuzija pluća	-Teške opekline
-Pulmonarni vaskulitis	-Predoziranje
-Postradijacijski pneumonitis	-Hipovolemijski šok
	-Prolongirani kardio-pulmonarni bypass
	-Diseminirana intravaskularna koagulacija
	-Transplantacija hematopoetskih matičnih stanica
	-Lijekovi
	-Uremija

Takvo razmišljanje nema samo teorijsku vrijednost već i praktičnu. Primjerice, pri mehaničkoj ventilaciji bolesnika sa ARDS-om, korištenjem pozitivnog tlaka na kraju ekspirija (PEEP) (engl. *Positive end-expiratory pressure*) u pacijenata sa kolapsom alveola doći će do regrutiranja novih alveola i posljedičnog kliničkog poboljšanja. Za razliku od toga korištenjem PEEP-a u bolesnika sa konsolidacijom pluća neće doći do regrutiranja novih alveola već samo do distendiranja postojećih otvorenih. Istraživanje talijanskih autora također upućuje na to da su ARDS pulmonalnog i ekstrapulmonalnog uzroka različiti entiteti. Pokazano je da je elasticitet pluća u pacijenata sa pulmonalnim ARDS-om značajno viši od elasticiteta pluća pacijenata sa ekstrapulmonalnim ARDS-om (20.2 ± 5.4 naprema 13.8 ± 5.0 cm H₂O/L, $p < 0.05$). Štoviše korištenje PEEP-a od 15 cm H₂O je snizilo elasticitet respiratornog sustava u pacijenata sa ekstrapulmonalnim ARDS-om dok je povisilo u pacijenata sa pulmonalnim ARDS-om (Slika 3.) (9).



Slika 3. Promjene statičkog elasticiteta respiratornog sustava, pluća i torakalnog zida kao funkcija PEEP-a u pacijenata sa ARDS-om uzrokovanim pulmonalnom bolešću (Grupa 1-ARDS_p) i u pacijenata sa ARDS-om uzrokovanim ekstrapulmonalnom bolešću (Grupa 2-ARDS_{exp}) Usporedba unutar svake grupe p<0.05 vs PEEP 0 cm H₂O; p<0.01 vs PEEP 0 cm H₂O. Usporedba između dviju grupa: p< 0.05 vs grupa 1; p<0.01 vs grupa 1. Preuzeto iz Gattinoni i sur. 1998. dorađeno za potrebe dipl. rada

Ovi rezultati govore u prilog tezi da pulmonalni i ekstrapulmonalni ARDS osim što imaju drugačiju patogenezu, zahtijevaju i drugačiji pristup. Sepsa je najčešći uzrok ARDS-a. Na sepsu kao uzrok ARDS-a treba uvijek posumnjati kada se ARDS razvije u bolesnika koji je febrilan i hipotenzivan ili koji je predisponiran za težu infekciju. Poznato je da iako ARDS može nastati kao posljedica gram pozitivne i fungalne sepse, ipak je najčešće vezan uz gram negativnu sepsu. Prava incidencija ARDS-a u pacijenata sa sepsom i septičkim šokom još uvijek nije u potpunosti poznata. Odnosno teško je reći kolika je vjerojatnost za nekoga sa sepsom da razvije ARDS. Postoje istraživanja koja su procijenila incidenciju na 18-20%, s time da je razvitak ARDS-a znatno smanjio preživljenje, sa 65% na 19% (10). Zašto pak neki septični bolesnici razviju ARDS, a drugi ne ovisi o brojnim uzrocima. Jedno prospektivno kohortno istraživanje u SAD-u na 220 pacijenata nam je pokazalo kako je kronično uživanje alkohola neovisni rizični čimbenik za razvitak ARDS-a u pacijenata sa septičkim šokom. Naime incidencija ARDS-a u septičnih pacijenata koji su imali povijest alkoholizma je bila 70%, za razliku od incidencije od 31% u nealkoholičara (11). Jedno drugo multicentrično opservacijsko kohortno istraživanje na 2534 bolesnika se prvenstveno bavilo kako nadoknada volumena u septičnog bolesnika utječe na rizik za razvitak ARDS-a. Ispostavilo se da nadoknada volumena u septičkog bolesnika bez šoka u prvih šest sati pogoduje razvitku ARDS-a (OR 1.21, 95% CI 1.05–1.38) (Slika 4.).



Slika 4. Učestalost ARDS-a ovisno o količini date tekućine u prvih 6 sati od pojavljivanja u

bolnici. Preuzeto iz Seethala i sur.2017., dorađeno za potrebe diplomskog rada

Doduše to se nije moglo utvrditi za bolesnike koji su razvili septički šok (OR 1.05, 95% CI 0.87–1.28) (12). Aspiracija je isto tako vrlo čest uzrok ARDS-a. ARDS se razvije u svakog trećeg hospitaliziranog bolesnika kod kojega je utvrđena aspiracija želučanog sadržaja (13). S time da treba uzeti u obzir kako istraživanja najčešće uključuje samo dokumentirane slučajeve aspiracije, a i mnogi bolesnici sa drugim rizičnim čimbenicima za ARDS mogu aspirirati bez da se to dokumentira. Tako da je vjerojatno broj pacijenata sa razvijenim ARDS-om zbog aspiracije veći nego što se smatra. Iako se izvorno smatralo kako je kiselost želučanog sadržaja ono što uzrokuje ARDS, neka istraživanja na animalnim modelima su pokazala kako i aspiracija ne kiselog sadržaja može uzrokovati ARDS (13).

Domicilna pneumonija (engl. *Community-acquired pneumonia - CAP*) je najčešći uzrok ARDS-a koji se javlja izvan bolnice (14). Naravno da postoje brojni bolesnici čije kliničko stanje zadovoljava kriterije i za pneumoniju i za sepsu, ali ARDS se učestalo razvije i u pacijenata s verificiranom pneumonijom bez sepse (15). ARDS se može javiti kod pacijenata sa bakterijskom, virusnom i gljivičnom pneumonijom. Jedno istraživanje u sveučilišnoj bolnici u Barceloni je pratilo teške slučajeve domicilne pneumonije između 1984. i 1987. godine. Ukupno je bilo 92 imunokompetentnih pacijenata koji su bili hospitalizirani u respiratornoj jedinici intenzivne skrbi zbog bakterijske domicilne pneumonije. Njih je 25% zadovoljilo kriterije za ARDS, s time da je prisutnost ARDS-a u pacijenata s teškom pneumonijom značajno povisilo mortalitet (OR 4.5, p 0.0035). Također se u tom istom istraživanju ispostavilo kako su najčešći uzročnici pneumonijom uzrokovanog ARDS-a *Legionella pneumophila* i *Streptococcus Pneumoniae*(16) . Virusi kao uzrok teške pneumonije sa ARDS-om su i prije COVID-19 pandemije bili prepoznati. Studije su pokazivale kako je prisutnost respiratornih virusa u pacijenata primljenih u jedinice intenzivne skrbi sa verificiranom pneumonijom između 22% i 36,4%. Najčešći uzročnici virusnih pneumonija su

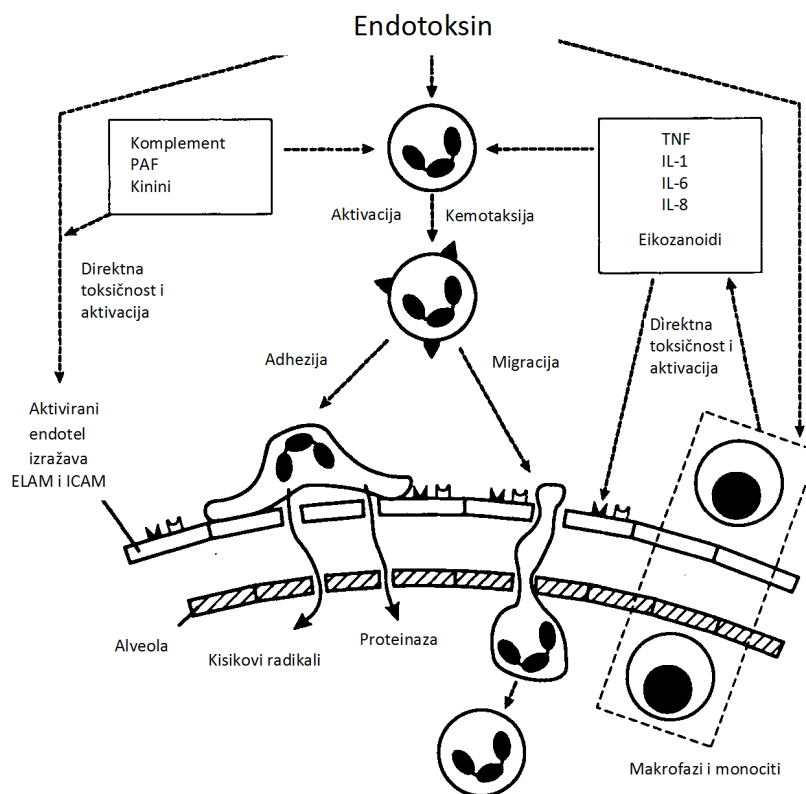
bili influenza virusi i rinovirusi. Zašto većina osoba koji se zaraze respiratornim virusima razviju vrlo blage simptome, a neki razviju pneumoniju sa ARDS-om još uvijek nije u potpunosti razjašnjeno. Pretpostavlja se da upalni odgovor domaćina igra veliku ulogu, uz direktnu ozljedu plućnog parenhima uzrokovanu samim virusom. (14). Oportunističke gljivične infekcije učestalo uzrokuju veliki morbiditet i mortalitet u imunokompromitiranih pacijenata. Najvažniji oportunistički patogeni su *Cryptococcus neoformans*, *Candida* i *Aspergillus spec.* (17) Jedno istraživanje u Saveznoj državi Kaliforniji iz 1982. godine je pokazalo kako je ARDS koji se javlja kao posljedica *Pneumocystis carinii* pneumonije u AIDS bolesnika izrazito opasan, sa mortalitetom i do 86% (18).

ARDS može nastati kao komplikacija teške traume. Smatra se da oko 10% pacijenata sa teškom traumom razvije ARDS. Pretpostavlja se da je mehanizam razvoja ARDS-a u bolesnika s teškom traumom višestruk. U pojedinim pacijenata uzrok je direktan, naime ako se radi o traumi prsnog koša, pulmonalna kontuzija svakako doprinosi razvitku ARDS-a. Ali postoje i drugi uzroci koji dovode do ARDS-a. Pri multiplim ozljedama ekstremiteta sa frakturama dolazi do otpuštanja masne srži iz kostiju u krv tj. do takozvane „masne embolije“ što uzrokuje ozljedu pluća i posljedični ARDS. Također smatra se da masovno oštećenje tkiva dovodi do sustavnog upalnog odgovora što isto tako dovodi do ARDS-a. Nadalje teška trauma se relativno često može komplicirati sepsom što je opet etiološki čimbenik ARDS-a (19). Inače trauma je svakako velik uzrok morbiditeta i mortaliteta diljem svijeta. Najveći udio smrti zbog teške traume se javlja unutar prvih par sati. Bolesnici koji prežive taj inicijalni period pod velikim su rizikom da kasnije u jedinici intenzivnog liječenja razviju sindrom zatajenja višestrukih organa MODS (engl. *Multiple Organ Failure*), od kojeg je ARDS najčešća manifestacija. Pokazalo se je kako bolesnici sa traumom koji razviju zatajenje organa sa ARDS-om imaju mortalitet između 50% i 80% (20). Iako su to impresivni postotci, rezultati jedne prospektivne kohortne studije iz Savezne države Washington u SAD-

u su pokazali kako trauma bolesnici koji su razvili ARDS nisu imali značajno veći mortalitet, već je samo njihova hospitalizacija bila duža. To se može objasniti činjenicom kako su bolesnici s traumom koji razviju ARDS upravo oni najteži sa malenom šansom za preživljenje, bez obzira razvili oni ARDS ili ne (21). Zanimljivo, jedno veliko istraživanje iz SAD-a je pokazalo kako bolesnici koji razviju ARDS zbog traume imaju bolju prognozu nego oni koji ga razviju zbog drugih faktora kao što je npr. sepsa. To je naravno očekivano s obzirom da su bolesnici sa traumom u pravilu mlađi i s manje komorbiditeta nego oni s primjerice sepsom ili teškom pneumonijom. Također je pokazano da je ARDS zbog traume blaži nego drugi ARDS bez obzira na faktore (OR 0.44; 95% CI 0,24-0,82; p=.01). Također se je pronašlo da bolesnici sa trauma ARDS-om imaju manje razine u krvi različitih faktora kao što su: intracelularna adhezijska molekula 1 (engl. *Intracellular adhesion molecule-1*), von Willebrandovog antigena, surfaktanta proteina D te topivog receptora-1 faktora nekroze tumora (engl. *Tumor necrosis factor receptor-1*). Oni se smatraju biomarkerima plućnog epitelnog i endotelnog oštećenja (22). Sve to govori u prilog kako je oštećenje pluća koje se javlja zbog traume u pravilu manje nego ono koje se javlja zbog drugih bolesti.

Akutno oštećenje pluća povezano s transfuzijom, TRALI (engl. *Transfusion-related acute lung injury*) je jedno od najčešćih ozbiljnih komplikacija transfuzije. Iako i samo jedna jedinica svježe smrznute plazme, trombocita ili eritrocita može dovesti do ARDS-a, masivna transfuzija posebno često dovodi do ARDS-a. Prema jednom istraživanju bolesnici sa brojnim hitnim transfuzijama krvi (preko 15 jedinica u 24 sata) su pod posebnim rizikom, sa incidencijom i do 40% (23). Jedno drugo opservacijsko kohortno istraživanje na 688 pacijenata sa sepsom, traumom, aspiracijom i hipertransfuzijom iz Savezne države Massachusetts se bavilo upravo ulogom masivne transfuzije u razvitku ARDS-a. Osim što se je pokazalo kako je transfuzija povezana sa ARDS-om (ORadj 1.52, 95% CI 1.00 –2.31, p _ .05), također se je pokazalo kako je količina transfuzije krvi izravno povezana sa

povećanom smrtnošću od ARDS-a, i to učinkom ovisnom o dozi (ORadj 1.10 po transfundiranoj jedinici, 95% CI 1.04-1.17, $p=.02$) (24). Patogenetski mehanizam kako transfuzija krvi uzrokuje ARDS nije u potpunosti razjašnjen. Pretpostavlja se kako neki čimbenici iz transfudirane krvi stimuliraju i aktiviraju donorove neutrofile koji se pak sekvestriraju u plućnoj mikrovaskulaturi, priljube za endotel te otpuste svoje inače mikrobicidne faktore kojima dovedu do oštećenja endotela i razvitka ARDS-a (25). Treba reći doduše kako aktivacija neutrofila nije specifična za ARDS uzrokovan transfuzijom već je vjerojatno inicijalni događaj i u drugim patogeneza ARDS-a (26) (Slika 5.)



Slika 5. Utjecaj kemijskih medijatora koji dovodi do aktivacije neutrofila i endotelnih stanica sa posljedičnim oštećenjem alveolarno-kapilarne membrane, PAF- čimbenik aktivacije trombocita, TNF- čimbenik nekroze tumora, IL-interleukin, ELAM- molekula adhezije leukocita za endotelnu stanicu, ICAM- interstanična adhezijska molekula. Preuzeto iz Windsor i sur. 1993, dorađeno za potrebe diplomskog rada

Također važno je napomenuti kako bolesnici kojima se transfundira krv u pravilu su već bolesni, odnosno često imaju i neki drugi rizični čimbenik za ARDS. To se pogotovo odnosi na bolesnike sa masivnom transfuzijom krvi.

Akutni pankreatitis je također važan uzrok ARDS-a. Inače akutni pankreatitis ima širok spektar težine kliničke slike. Od sasvim blagog do vrlo teškog. Smatra se da je vrlo težak oblik akutnog pankreatitisa prisutan u 20-25% slučajeva. Smatra se da u pacijenata sa težim oblikom bolesti otprilike jedna trećina razvije akutnu ozljedu pluća i ARDS. Te komplikacije su zaslužne za 60 % smrti u prvom tjednu. Inače akutni pankreatitis nastaje zbog preranog aktiviranja proteolitičkih enzima u pankreasu, najčešće zbog zaglavljenog žučnog kamena pri Oddijevom sfinkteru ili zbog konzumacije alkohola. To dovodi do razaranja tkiva, mikrovaskularnih tromboza sa posljedičnom ishemijom i nekrozom gušterače. To pak dovodi do žestoke upalne reakcije sa otpuštanjem različitih citokina (TNF- α , IL-6, IL-8), aktivacijom leukocita, nakupljanjem neutrofila u plućima i posljedičnom ozljedom pluća i razvitkom ARDS-a. Sve se to može shvatiti kao i posljedica sindroma sustavnog upalnog odgovora-SIRS-a (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Važno je i napomenuti kako se aktivirani razarajući pankreatični enzimi otpuštaju iz ozlijeđenog tkiva gušterače. Lako je zamisliti kako njihova apsorpcija u sistemsku cirkulaciju doprinosi ozljedi plućnoga tkiva i razvitku ARDS-a (27).

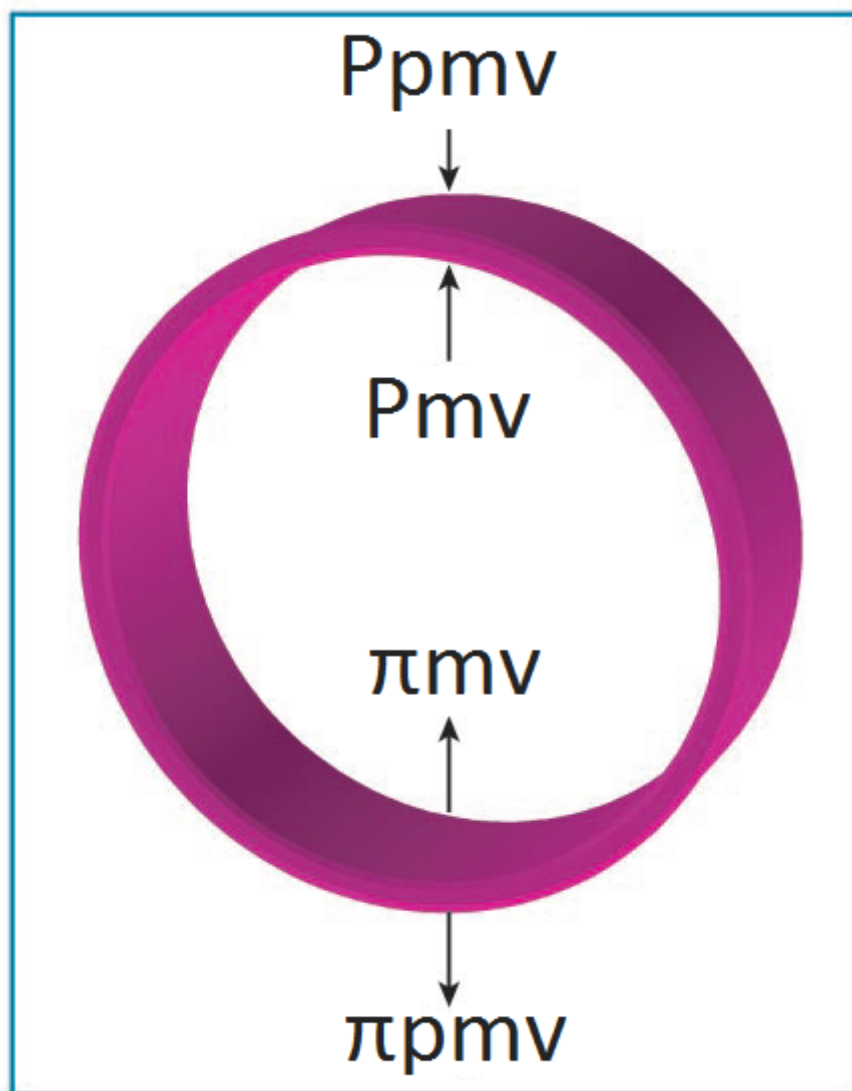
5. PATOFIZIOLOGIJA

Da bi razumjeli patogenetski mehanizam akutnog respiratornog distres sindroma odnosno stanje nehidrostatskog edema pluća i hipoksemije važno je razumjeti kako funkcioniraju zdrava pluća. Naime, normalna alveolarno-kapilarna membrana koju čine sve alveole u plućima je vrlo velike površine. Za usporedbu pretpostavlja se da je ukupna površina pluća u prosječnog čovjeka veličine teniskog terena i da ima oko 100 milijuna kapilara. Ona omogućava da se preko nje odvija difuzija plinova, ali je isto tako i barijera između alveolarnog plina i krvi u plućnim kapilarama.

Da bi se difuzija plinova preko alveolarno-kapilarne membrane mogla uopće odvijati, nužno je da otvorene, „prazne“ alveole budu u bliskom neposrednom kontaktu sa perfundiranim plućnim kapilarama. Stoga je vrlo važno za difuziju plinova, a samim time i za parcijalne tlakove kisika i CO₂ u krvi, da u plućnom intersticiju i u samim alveolama ne bude viška tekućine. U normalnim uvjetima endotel plućnih kapilara je selektivno permeabilan. Odnosno, on je propustan za tekućinu, a nepropustan za serumske proteine. Stoga pomak tekućine u ili iz intravaskularnog kapilarnog prostora ovisi o razlikama hidrostatskih i onkotskih tlakova unutar i izvan kapilara i to prema Starlingovoj jednadžbi:

$$Q = K \times [(P_{mv} - P_{pmv}) - r_c \times (\pi_{mv} - \pi_{pmv})]$$

U jednadžbi Q predstavlja filtraciju tekućine preko endotelne membrane, K permeabilnost membrane, P_{mv} intrakapilarni hidrostatski tlak, P_{pmv} perikapilarni hidrostatski tlak, r_c refleksijski koeficijent membrane (mjera permeabilnosti za proteine koji čine onkotski tlak), π_{mv} intrakapilarni onkotski tlak, π_{pmv} perikapilarni onkotski tlak (Slika 6.)



Slika 6. Shema pulmonalne kapilare i utjecaja pojedinih tlakova na filtraciju tekućine preko pulmonalne kapilare. P_{mv} -intrakapilarni hidrostatski tlak, P_{pmv} - perikapilarni hidrostatski tlak, π_{mv} - intrakapilarni onkotski tlak, π_{pmv} -perikapilarni onkotski tlak. Preuzeto iz Piantadosi i sur. 2004. doručeno za potrebe diplomskog rada

U zdravog čovjeka po Starlingovoj jednadžbi male količine tekućine se filtriraju iz kapilara u plućno tkivo ali edem pluća ipak ne nastaje zbog triju mehanizama: prisne veze između alveolarnih epitelnih stanica sprečavaju ulazak tekućine u alveole, intravaskularni proteini zadržavaju onkotski gradijent i potiču resorpciju te se dio tekućine vraća u cirkulaciju

intersticijskom limfnom drenažom. Kada se pak varijable iz Starlingove jednadžbe znatnije promjene, primjerice povišenjem intrakapilarnog hidrostatskog tlaka, filtracija tekućine u plućni intersticij se poveća. Ako je pak ta filtracija tolika da ju ova tri mehanizma ne mogu kompenzirati, tekućina ulazi u intersticij i alveole te nastaje plućni edem. To je primjer pri zatajenju lijevog srca kada povišenjem tlaka u lijevom atriju (PCWP, engl. *Pulmonary Capillary Wedge Pressure*) dolazi do znatnijeg povišenja intrakapilarnog hidrostatskog tlaka i posljedično transudacije tekućine iz intravaskularnog prostora. Smanjenje onkotskog tlaka plazme hipoalbuminemije isto tako doprinosi transudaciji tekućine. Ali nisu samo tlakovi varijabilni čimbenici Starlingove jednadžbe. Povećanje permeabilnosti membrane, odnosno povećanjem propusnosti endotela za tekućinu i smanjenje refleksijskog koeficijenta smatra se glavnim patogenetskim mehanizmom nastanka plućnog edema u ARDS-u (28).

Također, da bi razjasnili daljnje patofiziološke posljedice ARDS-a važno je razjasniti pojam omjera ventilacije i perfuzije koji je izrazito važan za urednu oksigenaciju krvi. Naime, pri mirovanju, u zdravog čovjeka, alveolarna ventilacija je otprilike 5 L. To znači da u jednoj minuti kroz same alveole procirkulira 5 L zraka. Srčani minutni volumen (perfuzija pluća) je isto tako otprilike 5 L. To znači da je ventilacijsko-perfuzijski omjer (V_A/Q) 0.8, perfuzija je malo veća od ventilacije. Naravno treba napomenuti kako taj omjer nije isti u svim dijelovima pluća čak i u zdravog čovjeka. Naime, zbog utjecaja gravitacije na krv koja je tekućina, njen protok je nešto veći kroz baze pluća pa je samim time i taj omjer nešto drugačiji u korist perfuzije. Ali te varijacije u zdravog čovjek naravno nisu klinički značajne. Ono što je klinički značajno i važno za razumijevanje ARDS-a jest kada taj omjer znatnije varira od normale. Odnosno ako se zbog nekog patološkog procesa dio pluća uopće ne ventilira, a krv i dalje njime cirkulira ventilacijsko-perfuzijski omjer bit će vrlo nizak ($V_A/Q \approx 0$). To znači da će dio neoksigenirane krvi samo proći kroz pluća u sistemsku cirkulaciju bez da se oksigenira. To stanje nazivamo intrapulmonalnim šantom (engl. *shunt*) i ono naravno rezultira arterijskom

hipoksemijom. Ako pak se dio pluća ventilira, a ne i perfundira tada ventilacijsko-perfuzijski omjer raste u beskonačnost ($V_A/Q \approx \infty$). To stanje nazivamo povećanjem mrtvog prostora (28).

Glavnim inicijalnim događajem u patogenezi ARDS-a se već duže smatra opsežno oštećenje alveolarnog epitela te kapilarnog endotela sa posljedičnim povećanjem vaskularne permeabilnosti i ubrzanom ulaskom i tekućine ali i proteina u pulmonalni intersticij i konačno u alveole. Od kada je tehnologija kateterizacije desnog srca omogućila indirektno mjerenje tlaka u lijevom atriju preko plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka (PCWP engl. *Pulmonary capillary wedge pressure*), kliničarima je omogućeno plućni edem svrstati kao „hidrostatski edem“ ako je PCWP povišen i „edem permeabilnosti“ ako PCWP nije povišen (29). Jedno eksperimentalno istraživanje u Sjedinjenim Država je pokušalo dokazati i objektivizirati tu vaskularnu permeabilnost u pacijenata sa ARDS-om koristeći pozitronsku emisijsku tomografiju (PET engl. *Positron Emission Tomography*). Koristeći izotop ^{68}Ga citrat koji se veže na serumski transferin mjerila se pomoću PET-a pulmonalna transkapilarna stopa bijega (PTCER engl. *Pulmonary transcapillary escape rate*) za transferin, odnosno količina transferina koja bi ušla u pluća iz plućnih kapilara te ekstravaskularni denzitet pluća (EVD engl. *Extravascular lung density*). Istraživanje je obuhvatilo 15 pacijenata sa ARDS-om, od kojih je u njih 5 snimanje PET-om napravljeno u ranoj fazi ARDS-a (prva 4 dana), a u njih 12 u kasnoj (nakon 7 dana) te 12 zdravih pacijenata radi usporedbe. Pokazalo se je kako je PTCER, tj. mjera permeabilnosti plućnih kapilara značajno veći u pacijenata sa ARDS-om nego u zdravih (319 ± 187 vs $58 \pm 33 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$; $p < .01$), što je bilo i očekivano. Zanimljivo je isto tako da je permeabilnost plućnih kapilara najviša upravo na početku ARDS-a (srednji PTCER $560 \pm 275 \times 10^{-4} \text{ min}^{-1}$), ali je je ekstravaskularni denzitet pluća (EVD) bio vrlo sličan između ranih i kasnijih snimaka ($.39 \pm .08$ vs $.37 \pm .13 \text{ g/ml}$), ali naravno značajno veći nego u zdravih ($.22 \pm .05 \text{ g/ml}$, $p < 0.01$) (30). Nadalje za rezoluciju odnosno oporavak od ARDS-a važno je da se ta tekućina resorbira iz ekstravaskularnog prostora. Za taj proces bitan

je funkcionalni alveolarni epitelni transport za izvlačenje tekućine iz alveola. Budući da ARDS svakako podrazumijeva i oštećenje alveolarnog epitela za pretpostaviti je da je i taj mehanizam oštećen u pacijenata koji se oporavljaju od ARDS-a. Jedno je istraživanje proučavalo resorpciju plućnog edema, odnosno alveolarne tekućine, u 79 pacijenata sa ARDS-om. Raščišćavanje alveolarne tekućine (engl. *Alveolar fluid clearance*) se izračunalo tako da se je aspirirao uzorak plućnog edema unutar jednog sata od endotrahealne intubacije i nakon četiri sata. Uzorci su se analizirali na ukupnu koncentraciju proteina, a raščišćavanje se izračunalo prema formuli:

$$100 \times [1 - (\text{početna konc. proteina u edemu} / \text{konačna konc. proteina u edemu})].$$

Formula je izvedena s obzirom da je kod resorpcije plućnog edema brzina resorpcije proteina zanemariva u odnosu na brzinu resorpcije vode, stoga što se više povisuje koncentracija proteina u edemu to znači da se je više vode resorbiralo. Istraživanje je pokazalo kako je resorpcija znatno smanjena u pacijenata sa ARDS-om, pogotovo kada se uspoređuje sa prijašnjim studijama s bolesnicima s hidrostatskim edemom pluća. Naime kod pacijenata sa ARDS-om srednja vrijednost raščišćavanja je bila 6%/h s time da je 56% pacijenata imalo znatno usporeno raščišćavanje (<3%/h), 32% pacijenata submaksimalno ($\geq 3\%/h$ - <14%/h), a samo je 13% imalo maksimalno raščišćavanje ($\geq 14\%/h$). To ide u prilog hipotezi kako je resorpcija tekućine u pacijenata sa ARDS-om poremećena za razliku od pacijenata sa drugim uzrocima plućnog edema. Neke druge studije su pokazale kako je srednja vrijednost raščišćavanja alveolarne tekućine u pacijenata sa hidrostatskim edemom 13%/h, s time je kod 25% pacijenata ono usporeno, a čak kod njih 75% maksimalno ili submaksimalno. Također ta studija je pokazala kako ARDS bolesnici sa maksimalnim raščišćavanjem imaju bolju prognozu odnosno hospitalni mortalitet od 20% dok oni sa usporenim ili submaksimalnim imaju hospitalni mortalitet od 62%. To govori koliko je mehanizam alveolarne epitelne

resorpcije važan za oporavak od ARDS-a (31).

Alveolarno-kapilarno oštećenje sa nakupljanjem tekućine u plućima dovodi do zatajenja disanja i hipoksemije na više načina. Prvenstveno dolazi do promjena ventilacijsko-perfuzijskih omjera. Odnosno nakupljanje tekućine u alveolama dovodi do toga da su te alveole slabije ili nikako ventilirane jer su napunjene tekućinom, a ne zrakom. U takvim ne ventiliranim, a još uvijek perfundiranim alveolama govorimo o jako niskom ventilacijsko-perfuzijskom omjeru ($V_A/Q \approx 0$) sa pojavom šanta. Jedno eksperimentalno istraživanje koje je uključilo 16 pacijenata sa ARDS-om se bavilo distribucijom tog omjera koristeći tehniku eliminacije multiplih inertnih plinova (engl. *multiple inert gas elimination technique*).

Zanimljivo, istraživanje je pokazalo kako V_A/Q omjeri u pacijenata sa ARDS-om u pojedinim dijelovima pluća imaju bimodalnu distribuciju. Dijelovi pluća su imali normalni V_A/Q omjer i taj je dio pluća u prosjeku bio perfundiran sa 52% srčanog minutnog volumena, a drugi dijelovi pluća su imali omjer koji je bio gotovo u potpunosti šant ($V_A/Q=0$) ili je bio vrlo nizak ($V_A/Q < 0.01$) te su bili perfundirani ostatkom srčanog minutnog volumena. Ti rezultati nam govore kako patogeneza ARDS-a sa nakupljanjem tekućine ili u potpunosti isključuje pojedine alveole iz ventilacije ili ih ne zahvaća uopće. Zanimljivo je također da je u svih osim u jednog bolesnika u tom istraživanju parcijalni tlak kisika u krvi PaO_2 odgovarao predviđenom (izračunatom) parcijalnom tlaku kisika po ventilacijsko-perfuzijskoj distribuciji ($r=0.93$). To govori u prilog tomu kako je ventilacijsko-perfuzijska neusklađenost glavni krivac za hipoksemiju u ARDS-u (32).

Osim na smanjenu oksigenaciju posljedično ventilacijsko-perfuzijskom nesrazmjeru, ARDS također utječe na plućnu popustljivost, odnosno na krutost pluća. Smanjena popustljivost pluća jest jedna od glavnih značajki ARDS-a. To je posljedica smanjenje popustljivosti u slabo ili uopće ne ventiliranim dijelovima pluća (33). Također, plućna hipertenzija je nešto što

je često prisutno u pacijenata sa ARDS-om i javlja se čak u četvrtine bolesnika. Ona nastaje zbog hipoksične vazokonstrikcije, kompresije pulmonalne vaskulature pozitivnim tlakom (pri mehaničkoj ventilaciji), parenhimalne destrukcije, kolapsa dišnih puteva, hiperkapnije i utjecaja plućnih vazokonstriktora. Vrlo teška plućna hipertenzija koja može uzrokovati plućno srce je rijetka te klinička značajnost plućne hipertenzije u većine pacijenata s ARDS-om nije jasna. Jedno je istraživanje pokazalo da je povišeni plućni tlak mogući prediktor lošeg ishoda. (34).

6. KLINIČKA SLIKA

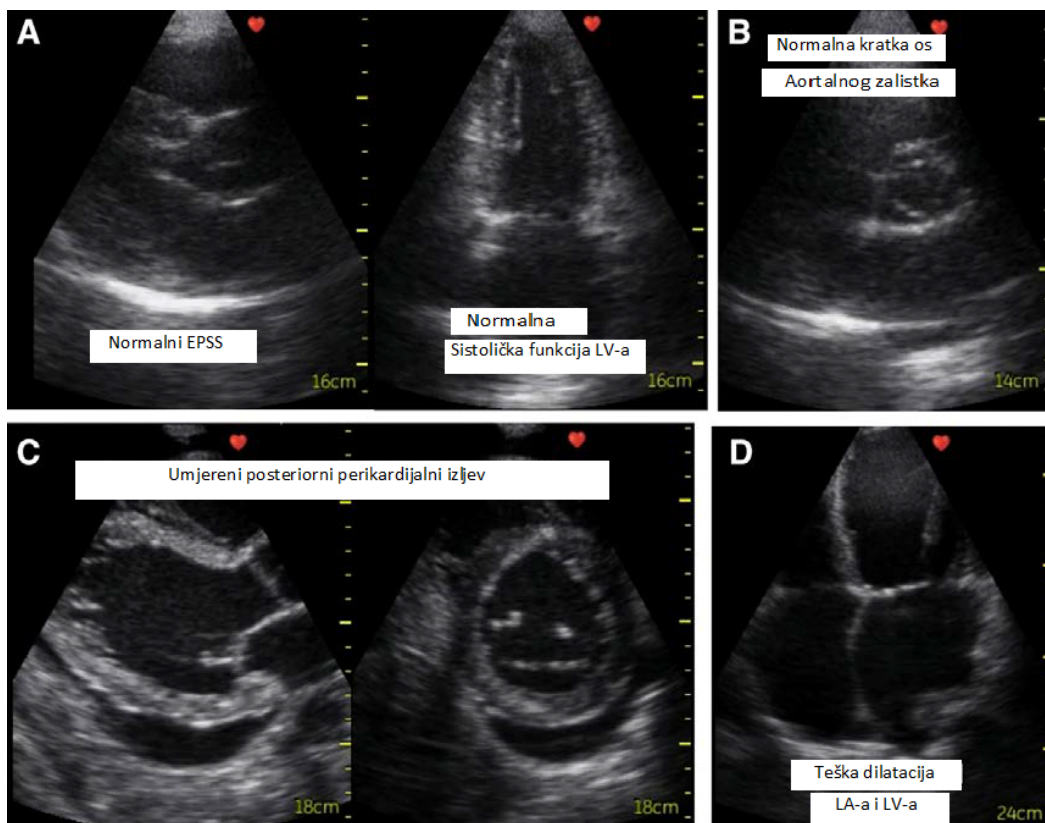
Klinička slika ARDS-a opisana je „Berlinskom“ definicijom ARDS-a (Tablica 1.).

Pojednostavljeno govoreći, na ARDS treba posumnjati u svakog bolesnika koji unutar 6 do 72 sata (pa sve do tjedan dana) nakon inicijalnog događaja razvija progresivnu dispneju sa padom arterijske saturacije kisikom uz novonastala zasjenjenja na radiogramu pluća. Budući da je ARDS sekundarna bolest odnosno komplikacija drugih bolesti, klinička slika ARDS-a uključuje prezentaciju i osnovne bolesti i ARDS-a. Odnosno bolesnici imaju simptome i znakove primarne bolesti pa na to razviju ARDS. Zbog toga se dijagnoza ARDS-a često ne postavi sve dok bolest ne progredira. Fizikalnim pregledom se mogu naći znakovi tipični za ARDS: tahipneja, tahikardija i difuzne krepitacije auskultacijom pluća. Ali važno je reći da u svih kritično bolesnih pacijenata tahipneja i tahikardija nisu rijetke, a i auskultatorni nalaz na plućima može biti varijabilan. Primjerice ako je riječ o pneumoniji kao uzroku sa prisutnim pleuralnim izljevom auskultatorni nalaz će naravno biti različit. Znakovi teškog ARDS-a su akutni nastup kvantitativnog poremećaja svijesti, cijanoza, dijaforeza. Pri pregledavanju bolesnika, uzimanju anamneze kao i općenitom dijagnostičkom postupku cilj je otkrivanje ARDS-a kao i otkrivanje njegovog uzroka. Tako kliničar mora ispitati prisutnost znakova koji upućuju na etiologiju kao što su vrućica, produktivni kašalj, pleuralna bol, hemoptiza, osvjedočena aspiracija, boli u truhu (koja može upućivati na akutni pankreatitis) i dr. Također nužno je detaljno uzeti anamnestičke podatke i podatke o prijašnjim bolestima. Važno je saznati dali boluje od astme, maligniteta, plućne fibroze, da li je bio primatelj transplantacije matičnih stanica, ali i druge činjenice izrazito su važne pri skrbi za takve bolesnike. Mora se ispitati dali je bolesnik nedavno operiran, preživio traumu, preživio udisanje štetnog plina, da li je putovao, dolazi li trudnoća u obzir, da li je uzimao ilegalne droge, da li je nedavno došlo do promjene kod bolesnikovih lijekova (npr. uvođenje

antibiotika, amiodarona, kemoterapeutika i dr.).

Jedno od najvažnijih postupanja pri dijagnostičkom postupku bolesnika sa ARDS-om jest isključenje akutnog kardiogenog plućnog edema. Klinička slika u oba slučaja jest vrlo slična. Naime i kardiogeni plućni edem se očituje dispnejom sa padom arterijske saturacije kisikom. Isto tako, vrlo je teško isključivo prema radiološkom nalaz rendgena srca i pluća diferencirati između ove dvije bolesti. Upravo zbog toga definicija Američko-Europske konsenzusne konferencije iz 1994. godine sadrži uvjet za dijagnozu ARDS-a dokaz da tlak u lijevom atriju nije povišen, odnosno da uzrok edema pluća nije hidrostatski što znači da nije nastao zbog srčanog zatajenja. Objektivna procjena tlaka u lijevom atriju moguća je mjerenjem plućnog okluzivnog kapilarnog tlaka (PCWP). Budući da je za to potrebna kateterizacija srca koja je invazivna i skupocjena metoda, vrlo često kliničarima nije dostupan taj objektivni podatak o tlaku u lijevom atriju. Upravo zbog toga je definicija ARDS-a promijenjena u „Berlinsku definiciju“ koja ne zahtijeva podatak o PCWP-u radi postavljanja dijagnoze ARDS-a (Tablica 1.). Bez obzira na službene definicije, u kliničkoj praksi razlikovanje kardiogenog plućnog edema od čistog ARDS korisno je radi izbjegavanja odgađanja liječenja retencije tekućine i izbjegavanja daljnjih nepotrebnih testiranja (35). Neinvazivno se može na različite načine procijeniti uloga kardiogenog hidrostatskog edema u razvitku bolesnikove dispneje. Naime, kliničkim pregledom mogu se naći različiti znakovi srčanog zatajivanja kao što su čujan S3 ili S4 srčani ton ili novonastali srčani šum. Također često su prisutni znakovi povišenja desnostranih tlakova punjenja kao što su distenzija jugularnih vena i edem nogu. Nadalje ponekad neki suptilni znakovi na radiogramu srca i pluća mogu govoriti u prilog kardiogenom edemu. Primjerice, vidljiva kongestija plućnih vena, kardiomegalija, Kerly B linije i prisutnost pleuralnih efuzija koje se ne mogu drugačije objasniti također govore u prilog kardiogenom edemu. Isto tako ako kod bolesnika dođe do značajnog poboljšanja na diurezu, retrospektivno možemo zaključiti da se radilo prije svega o hidrostatskom edemu pluća.

Stanje bolesnika sa ARDS-om se ne poboljšava na diurezu. Važno je napomenuti da svi ti klinički znakovi mogu, a i ne moraju biti prisutni. Zato su uz kliničku sliku gotovo uvijek nužne i daljnje kompleksnije dijagnostičke metode. Primjerice ehokardiografija odlična je neinvazivna metoda za procjenu srčane funkcije i spominje se u „Berlinskoj definiciji“. Naime, uredna ehokardiografija koja pokazuje urednu e젝cijsku frakciju lijeve klijetke sa urednim valvularnim aparatom svakako govori u prilog ARDS-u kao uzroku bolesnikove dispneje. Dok pak teško reducirana e젝cijska frakcija, značajna disfunkcija aortalnog ili mitralnog zalistka ili pak značajno reducirana dijastolička funkcija srca govore u prilog kardiogenom hidrostatskom edemu (Slika 7.) (36).

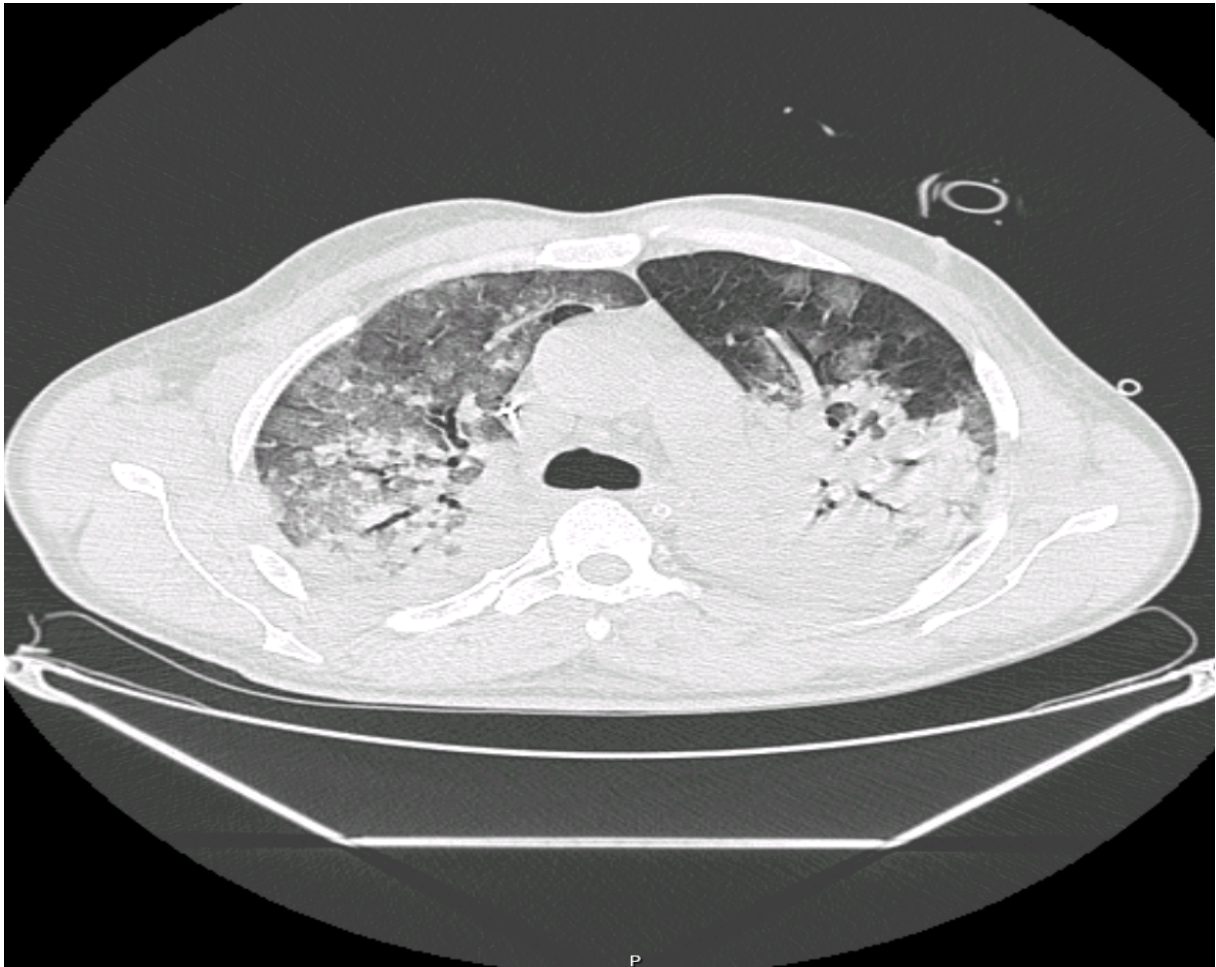


Slika 7. Primjeri ehokardiografskih slika dobivenih korištenjem ručnog uređaja u zdrave osobe (A i B), u bolesnika sa perikardijalnim izljevom (C) i bolesnika sa velikim atrijem i ventrikulom (D). EPSS-septalna separacija E-točke, LA-lijevi atrij, LV-lijevi ventrikul. Preuzeto iz Chamsi-Pasha i sur. 2017. Dorađeno za potrebe diplomskog rada

Naravno, važno je reći da je u kliničkoj praksi kod teško bolesnih pacijenata u jedinicama intenzivnog liječenja često vrlo teško diferencirati između uzorka respiratornog pogoršanja isključivo na temelju ultrazvučnog nalaza. Naime, neki od etioloških čimbenika ARDS-a mogu isto tako uzrokovati akutnu kardiomiopatiju. Naime pokazalo se je kako primjerice sepsa i septični šok osim što uzrokuju ARDS mogu uzrokovati i sistoličku ventrikularnu disfunkciju sa akutnom dilatacijom lijevog ventrikula (37). To između ostalog znači kako respiratornom zatajenju mogu pridonositi i „edem permeabilnosti“ i „hidrostatski edem“ u istom trenutku. Odnosno bolesnik može imati i ARDS i kardiogeni edem pluća istovremeno.

Osim ultrazvuka, postoje različiti laboratorijski markeri koji su vrlo korisni pri postavljanju dijagnoze ARDS-a. Naravno da je nalaz acidobaznog statusa iz arterijske krvi vrlo važan ne samo za postavljanje dijagnoze već i za praćenje težine bolesti. Isto tako vrlo je korisno bolesnicima uzeti uzorak za analizu kompletne krvne slike, elektrolita, GUK-a jetrenih enzima, ureje, kreatinina i drugih rutinskih pretraga. Ti nalazi mogu upućivati na uzrok ARDS-a, a i nužni su radi procjene bolesnikovih komorbiditeta i općeg zdravstvenog stanja da bi bolesnici imali optimalnu skrb. Postoje i specifični laboratorijski testovi koji su jako korisni upravo kada se kliničar susreće s bolesnikom sa ARDS-om. Nalaz moždanog natriuretskog peptida (BNP engl. *Brain natriuretic peptide*) se vrlo često koristi za procjenu insuficijencije srca. Pri srčanoj insuficijenciji on je povišen. Iako je on jedan od najčešćih markera kojim kliničari razlikuju ARDS od kardiogenog edema, važno je reći da se mora koristiti zajedno sa ostalim nalazima radi utvrđivanja dijagnoze. Naime, jedno prospektivno kohortno zaslijepljeno istraživanje je pokazalo kako on sam po sebi često nije dovoljan za razlikovanje kardiogenog edema od ARDS-a. Naime, u tom istraživanju bolesnicima liječenim u intenzivnoj jedinici je mjeren BNP unutar prvih 48 sati i sljedeća 3 dana. Također im je invazivno mjeren PCWP i/ili tlak u desnom atriju. Tri iskusna kliničara, intenzivista, su bili zaslijepljeni za rezultate BNP-a te su postavljali dijagnozu. Važno je također napomenuti

da su slučajevi kod kojih je postojalo indicija da se radi o multifaktorskom uzroku plućnog edema isključeni iz istraživanja. Iako je istraživanje očekivano pokazalo da bolesnici sa ARDS-om imaju niži BNP od pacijenata sa plućnim edemom (496 ± 439 naspram 747 ± 476 pg/ml, $P = 0.05$), korisnost BNP-a za razlikovanje tih dvaju klinička entiteta bila je upitna. Naime iz rezultata se vidi kako se raspon vrijednosti uvelike preklapa. Ako se uzme granica od 100 pg/ml specifičnost za ARDS je prihvatljiva (95.2%) ali je senzitivnost vrlo niska (27.3%). Pri višim vrijednostima granice senzitivnost je rasla ali specifičnost izrazito padala. Drugim riječima, tek pri vrlo niskim vrijednostima BNP-a može se potvrditi ARDS (odnosno isključiti kardiogeni edem) dok je čak i pri umjereno višim vrijednostima BNP razlikovanje između tih dvaju kliničkih stanja samo na temelju tog markera nemoguće. Također, zanimljivo je da u tom istraživanju opetovano mjerenje BNP nije ni na koji način koreliralo sa hemodinamskim promjenama (38). Postoje i drugi, noviji markeri čija se korisnost u razlikovanju kardiogenog plućnog edema od ARDS-a tek mora ispitati. Jedna od tih mogućnosti jest i mjerenje omjera proteina u tekućini plućnog edema u odnosu na proteine u plazmi iako ta metoda nije svugdje dostupna (39). Osim navedenih dijagnostičkih modaliteta postoje brojne pretrage kojima se bolesnici sa ARDS-om gotovo rutinski podvrgavaju. Osim rutinskih laboratorijskih nalaza svakom bolesniku se snimi radiogram pluća. Po svim definicijama bez radiograma pluća nema dijagnoze ARDS-a. U pravilu kompleksnije slikovne metode kao što je CT toraksa nisu potrebne za samu dijagnozu ARDS-a ali ponekad mogu biti korisne radi detaljnije analize plućnog parenhima ako je to indicirano (slika 8).



Slika 8. CT- prsišta: obostrano u plućnom parenhimu vidljivi su opsežni konsolidati i lezije intersticija uzorka koje zauzimaju veći dio parenhima. Obostrano vidljivi pleuralni izljevi. Dorađeno za potrebe diplomskog rada.

Nadalje, vjerojatno svakom bolesniku u jedinici intenzivnog liječenja se snimi EKG. Kod pacijenata sa ARDS-om to može biti korisno ako postoji primjerice sumnja na kardiogeni plućni edem u čijoj je podlozi ishemija miokarda. Uz to, nužno je uzeti i mikrobiološke uzorke kao što su uzorci sputuma, bronhoalveolarnog lavata, hemokultura, urinokultura, pogotovo kod septičnih pacijenata. Također važno je napomenuti da, iako ARDS ima tipičnu patohistološku sliku, koja se sastoji od rane eksudativne faze, fibroproliferativne pa do fibrotične faze, biopsija pluća se rijetko izvodi. Razlog tomu je što se dijagnoza u pravilu postavi drugim manje invazivnim metodama, a i bolesnik je preteškog kliničkog stanja da bi

provođenje invazivnih metoda bilo moguće. Isto tako, upitno je koliko patohistološki nalaz u kritično bolesnih pacijenata sa ARDS-om mijenja terapijski plan i prognozu. Zanimljivo je kako je jedno retrospektivno istraživanje iz Sjedinjenih Američkih Država na 57 pacijenata sa ARDS-om pokazalo kako je patohistološka slika bioptičkog uzorka drugačija od očekivane u čak 60% slučajeva (40). Bolesnici sa ARDS-om imaju varijabilnu prognozu. U pravilu, prvih par dana u tijeku bolesti karakterizirano je hipoksemijom koja zahtijeva umjerene do visoke količine kisika i pozitivni tlak na kraju ekspirija (PEEP). Bilateralni alveolarni infiltrati su perzistentno prisutni u ovoj fazi. U većine pacijenata koji prežive ovu početnu fazu tijekom idućih par dana dolazi do poboljšanja. To poboljšanje se očituje sve boljom oksigenacijom i raščišćavanjem alveolarnih infiltrata. Neki pak bolesnici i nakon te inicijalne faze imaju perzistentnu hipoksemiju i ostanu ovisni o respiratoru. Smatra se da to odgovara histološkoj slici fibroproliferativnog ARDS-a. Važno je doduše takav produljen ARDS razlikovati od novonastale pneumonije uzrokovane ventilatorom (engl. *Ventilator-associated Pneumonia-VAP*) i općenito ozljeda pluća uzrokovanih ventilatorom. Ako bolesnik sa ARDS-om nastavi biti ovisan o kisiku i ventilatoru, odnosno njegovo stanje se ne poboljša u vremenu kada bi to očekivali bitno je razlučiti da li se radi o produljenom ARDS-u ili pak o novonastaloj komplikaciji liječenja koju treba zbrinuti. Ako bolesnici sa produljenim ARDS-om prežive, ulaze u produljenu fazu rezolucije i oporavka koja može varijabilno trajati. Hipoksemija i pulmonarni infiltrati se tada postepeno oporavljaju sljedećih tjedana ili mjeseci.

7. NOVI MODALITETI LIJEČENJA

Prije ulaska u detalje oko raznih novih modaliteta liječenja ARDS-a važno je reći da je liječenje ARDS-a prvenstveno suportivno. Primarni cilj liječenja je poboljšanje razmjene plinova i prevencija komplikacija dok se uzrok ARDS-a ne uspije izliječiti. Većina pacijenata sa ARDS-om i ne umre od respiratornog zatajenja, već Vrlo često bolesnici preminu zbog primarne bolesti ili sekundarnih komplikacija. Istraživanje iz Sjedinjenih Američkih Država je pokazalo kako je uzrok smrti većine pacijenata sa ARDS-om sindrom sepsa sa multiplim zatajenjem organa (30-50%) dok respiratorno zatajenje čini manji postotak uzroka smrti (13-19%) (41). To suportivno liječenje uključuje naravno liječenje hipoksemije visokim protocima suplementarnog kisika. Iako su štetni učinci visokih koncentracija kisika odavno poznati, oni nisu pretjerano istraživani u pacijenata sa ARDS-om (42). Nadalje, opsežne studije još uvijek nisu donijele jasne jedinstvene preporuke o ciljnim vrijednostima oksigenacije u pacijenata sa ARDS-om.

7.1 Invazivne mjere zbrinjavanja ARDS-a

Gotovo su svi bolesnicibolesnici sa ARDS-om, pogotovo oni sa težim oblicima, mehanički ventilirani. Da bi arterijski parcijalni tlak kisika, kao i acidobazni status bili zadovoljavajući, vrlo je važna adekvatna ventilacija, odnosno optimalizacija parametara ventilacije. Ti parametri uključuju frekvenciju udisaja, volumen udisaja, tlak ventilacije, tlak na kraju izdaha i dr. Važno je napomenuti kako se kod mehaničke ventilacije upuhivanje zraka u pluća bolesnikbolesnika prilikom inspirija događa pod pozitivnim tlakom. Neadekvatna ventilacija može rezultirati dodatnim oštećenjem pluća. To nazivamo ventilatorom inducirana ozljeda pluća (eng ventilator-induced lung injury, VILI) bolesnikVentilacija neodgovarajućim volumenima može dovesti do pretjerane alveolarne distenzije (volotrauma), alveolarnih

ruptura zbog primjene previsokog transalveolarnog tlaka (barotrauma), alveolarne nestabilnosti koja vodi kolapsu i ponovnom otvaranju s svakim udahom (atelektrauma). Iz toga je razloga jedna od ključnih stvari za preživljenje bolesnika sa ARDS-om upravo upravljanje parametrima mehaničke ventilacije.

7.1.1 Ventilacija niskim respiracijskim volumenima

Pokazano je da mehanička ventilacija niskim respiracijskim volumenima (engl. *Tidal Volume*) može prevenirati dodatno oštećenje pluća u ARDS bolesnika. To znači da bolesnicibolesnici sa ARDS-om trebaju svakim udahom udisati relativno male količine zraka (respiracijskog volumena). Opsežno, multicentrično, randomizirano istraživanje iz Sjedinjenih Američkih Država koje je uključilo 861 bolesnikakoje vođeno od strane mreže za ARDS (engl. *ARDS Network*) je uspoređivalo tada tradicionalnu ventilaciju bolesnika sa ARDS-om (respiracijski volumen od 12 ml po kilogramu predviđene tjelesne težine) sa ventilacijom niskim respiracijskim volumenom (respiracijski volumen od 6 ml po kilogramu predviđene tjelesne težine). Već je i prije završetka samog istraživanja nedvojbeno pokazano kako je mortalitet skupine ventilirane niskim respiracijskim volumenom značajno niži od skupine tradicionalno ventiliranih bolesnika (31.0% vs. 39.8% , $P=0.007$). Također je pokazano kako je u prvoj skupini bolesnika bilo značajno kraće vrijeme mehaničke ventilacije. Broj dana bez ventilatora u prvih 28 dana bolesti bio je veći u skupini pacijenata koji su bili ventilirani niskim volumenima u usporedbi sa tradicionalno ventiliranim bolesnicima (12 ± 11 vs. 10 ± 11 ; $P=0.007$). To se patofiziološki može objasniti činjenicom da kolaps alveola i intraalveolarni edem pluća u pacijenata sa ARDS-om smanjuje volumen pluća koji se može ventilirati. Stoga se visoki respiracijski volumen upuhuje u preostali dio pluća uzrokujući njegovu distenziju i ozljedu rastezanja (engl. *Stretch Injury*) (43). CT studije su pokazale da je ozljeda pluća u ARDS-u heterogena. Unutar plućnog parenhima razlikuju se atelektatske i relativno dobro ventilirane površine. To međudjelovanje između kolabiranih i ventiliranih alveola može

utjecati na do 40 posto pluća i djelovati kao lokalni „stress raiser“. Lokalni stres i naprežanje se umnožavaju i mogu daleko premašiti globalni stres. Da bi smanjili VILI potrebno je reducirati volutraumu te atelekttraumu primjenjujući tzv. Pristup ventilacije otvorenih pluća. U cilju smanjenja VILI primjenjuje se koncept „permisivna atelektaza“, odnosno primjena niskih razina PEEP-a, u kombinaciji s niskim respiracijskim volumenom da bi se spriječilo ponavljano otvaranje i zatvaranje alveola. Smanjivanje varijable tlaka smanjuje pretjerano rastezanje ventiliranih područja i ublažava negativne hemodinamske posljedice. Pokazano je da primjena ovih koncepata smanjuje upalu i ozljedu u kolabiranim alveolama (44).

Ventilacija niskim volumenima (eng. Low Tidal Volume Ventilation, LTVV) je osnovna strategija mehaničke ventilacije u bolesnika s ARDS-om.

7.1.2 Alveolar recruitment

U pacijenata s teškom hipoksemijom uz ventilaciju niskim volumenima, neki kliničari zagovaraju primjenu visokog PEEP-a. Njegova primjena može poboljšati oksigenaciju i smanjiti VILI ali može dovesti do kompromitiranja cirkulacije i ozljede pluća zbog prerastezanja. Kod primjene visokog PEEP-a kliničari trebaju procijeniti da li je došlo do poboljšanja oksigenacije (odgovor recruitabilnih pluća) ili ne i na temelju toga donijeti odluku o nastavku ili prekidu takvog liječenja. Potrebno je provesti daljnja istraživanja o optimalnoj dužini trajanja liječenja visokim PEEP-om. Recruitment manevar se sastoji od kontinuiranih pozitivnih tlakova (CPAP) i PEEP-a s ciljem otvaranja kolabiranih alveola. Nedavne metaanalize su potvrdile da primjena visokog PEEP-a ne korelira s boljim kliničkim ishodom. Studija Alveolar –Recruitment for ARDS je randomizirala bolesnike s teškim i srednje teškim ARDS-om u dvije skupine. Prva skupina je bila podvrgnuta recruitment manevaru i titraciji PEEP-a prema najboljoj plućnoj popustljivosti, a druga skupina je ventilirana primjenom niskog PEEP-a. Bilježen je značajan porast mortaliteta, manje dana bez ventilatora i povećan rizik od barotraume u skupini koja je bila podvrgnuta recruitment manevaru. Rezultati studija

ne podržavaju rutinsku primjenu recruitment manevra u neselektiranih bolesnika. Rezultati studija podupiru teoriju da se smanjenjem volumena udaha smanjuje oštećenje plućnog tkiva, te da je to važnije nego sprječavanje atelekttraume. Primjena visokog tlaka i ili PEEP-a predisponira volutraumi (44).

7.1.3 Koncept otvorenih pluća

Koncept otvorenih pluća je strategija primjene LTVV ,recruitment manevra i naknadne titracije primijenjenog PEEP-a. PEEP se titrira od niže razine k višima, a može se postaviti najviše 2 cm iznad razine PEEP-a koja rezultira najboljom plućnom popustljivošću. LTVV smanji pretjeranu alveolarnu distenziju, recruitment manevar otvara kolabirane alveole, a primijenjeni PEEP održava alveole otvorenim, te se na taj način smanjuje rizik od VILI. Pokazano je da ovakva strategija rezultira poboljšanom oksigenacijom ali ne i smanjenim mortalitetom, dok su neke studije ukazale i na moguće štetne posljedice te se stoga izbjegava rutinska i inicijalna primjena ventilacije strategijom otvorenih pluća, već je to terapijska opcija za bolesnike s teškim ARDS om refraktornim na ostale standardne procedure.(44)

7.1.4 Pronacijski položaj

Pronacijski položaj je metoda LTVV-a u položaju gdje bolesnik leži na trbuhu suprotno od uobičajeno korištenog položaja na leđima. Naime, u ARDS u određene regije pluća postaju konsolidirane te posljedično tome pluća kolabiraju pod vlastitom težinom. Taj fenomen je pojačan i težinom srca koje pritišće priležeće plućne regije. Postavljanjem bolesnika da leži na trbuhu s prsnim košem dolje, a leđima gore popravljiva ovaj fenomen jer se težina pluća premješta na prednji plućni zid. To rezultira homogenijom ventilacijom, smanjuje pritisak i deformaciju, poboljšava čišćenje sekreta i ventilacijsko perfuzijski omjer. To sve rezultira boljom zmjenom plinova. PROSEVA studija je obuhvatila 466 bolesnika s teškim ARDS- om i randomizirala ih u dvije skupine. Prva skupina je bila u ventilirana u položaju na trbuhu 16 sati na dan, a druga skupina je bila podvrgnuta konvencionalnoj terapiji. Studija je pokazala

smanjen rizik od smrti i srčanog aresta u bolesnika prve skupine, ali bez značajne razlike u drugim ishodima. Studija je pokazala da je pronacijski položaj osobito korisna za bolesnike s teškim ARDS-om, a može biti korisna i u bolesnika s srednje teškim ARDS-om refraktornim na rutinsku terapiju. (44)

7.1.5 ECMO

Kod pacijenata kod kojih mehanička ventilacija nije dostatna za postizanje zadovoljavajuće oksigenacije jedna od mogućnosti oksigenacije jest primjena izvantjelesne membranske oksigenacije (ECMO engl. *Extracorporeal membrane oxygenation*). Naime ECMO je invazivna metoda kojom se krv kontinuirano vadi iz cirkulacije, prolazi kroz oksigenator gdje se umjetno provodi izmjena plinova O_2 i CO_2 te se oksigenirana krv kontinuirano ponovno vraća u cirkulaciju. Iz toga mehanizma se vidi kako je ECMO u biti predstavlja „vantjelesna umjetna pluća“. Postoje dvije vrste ECMO-a: vensko-venski (VV) i vensko-arterijski. Kod vensko-venskog ECMO-a krv se crpi iz donje vene kave te se nakon oksigenacije vraća u desni atrij. Takav ECMO potpomaže respiratornu funkciju pluća ali ne i hemodinamsku funkciju srca. Kod vensko-arterijskog ECMO-a krv se crpi iz venskog sustava ali se oksigenirana krv vraća u arterijski sustav. Ovakav sustav osim što potpomaže respiratornoj funkciji izmjene plinova također potpomaže hemodinamskoj funkciji jer se krv aktivno „pumpa“ iz venske u arterijsku cirkulaciju. ECMO se može koristiti za različita stanja koja uzrokuju respiratorno i hemodinamsko zatajenje. Kad govorimo o ARDS-u prvenstveno se može koristiti kod teškog oblika kod kojeg je hipoksemija izrazita ($PaO_2/FIO_2 \leq 100$ mm Hg) unatoč optimalnim parametrima ventilacije Brojne studije su pokazale korisnost ECMO-a. Jedno multicentrično, randomizirano, kontrolirano istraživanje iz Ujedinjenog Kraljevstva je na uzorku od 180 pacijenata pokazalo značajnu korisnost u smislu šestomjesečnog preživljenja (relativni rizik 0.69; 95% CI 0.05–0.97, $p=0.03$) (45). Također, čini se kako je ECMO najdjelotvorniji ako se primjeni rano u tijeku bolesti. Važno je napomenuti kako

primjena ECMO-a nosi i značajne rizike i opasnost od komplikacija. Apsolutna kontraindikacija za ECMO je neurološko oštećenje ili bilo koja druga bolest koja oporavak tog bolesnika čini nemogućim. Postoje i relativne kontraindikacije. Kako je ECMO invazivna procedura, krvarenje je relativno često. Prema nekim istraživanjima ozbiljno krvarenje se događa i u do 56% slučajeva (46). Zbog toga je nekontrolirano krvarenje apsolutna kontraindikacija. CESAR studija (2009.) je randomizirala 180 bolesnika u omjeru 1:1, u dobi između 18 i 65 godina s teškim ali reverzibilnim akutnim respiratornim zatajenjem (Murray score >3 ili pH <7.20). Od ukupnog broja bolesnika koji su zadovoljili uključne kriterije u 25 % (21 bolesnik) ECMO postupak nije proveden jer ih je 5 umrlo prije transporta u ECMO centar, a 16 se oporavilo s konvencionalnom terapijom. 75% bolesnika (68 pacijenata) je primilo ECMO i 43 ih je preživjelo. 63% (57 bolesnik) bolesnika u kojih je primjenjen ECMO su preživjeli nakon 6 mjeseci, u odnosu na 47% (41 bolesnik) koji su bili na konvencionalnoj terapiji. Dakle, grupa u koje je primjenjen ECMO je imala značajno veće preživljenje. Studija je kritizirana zbog različitih strategija ventilacije u kontrolnoj skupini i velikog broja bolesnika koji su trebali biti podvrgnuti ECMO-u ali nisu zbog unaprjeđenja mehaničke ventilacije niskim volumenom udaha. Zaključak studije je da odrasli bolesnici s teškim respiratornim zatajenjem trebaju biti razmatrani za ECMO terapiju(45). EOLIA studija je randomizirala bolesnike s teškim ARDS-om (PaO₂/FiO₂ omjer 50 mmHg ili manje duže od 3 sata, PaO₂/FiO₂ omjer 80 mmHg ili manje duže od 6 sati, pH arterijske krvi manje od 7.25 s PaCO₂ od 60mmHg ili više duže od 6 sati) u dvije skupine. Prva skupina je liječena veno-venskim ECMO-om, dok je kontrolna skupina nastavila konvencionalnu terapiju. Prelazak na ECMO je bio omogućen bolesnicima kontrolne skupine s refraktornom hipoksemijom. Studija je prekinuta prijevremeno, a rezultate nije lako interpretirati zbog velikog broja bolesnika (28%) kontrolne skupine koji su prešli u ECMO skupinu zbog refraktorne hipoksemije. Studija nije pokazala prednost rutinske primjene ECMO-a u teškim slučajevima ARDS-a.

Preporuke temeljene na dokazima sugeriraju primjenu neuromuskularnih blokatora i pronacijski položaj prije upotrebe ECMO-a.(44)

7.2 Suportivne mjere zbrinjavanja ARDS-a

Suportivne mjere koje se koriste u liječenju pacijenata sa ARDS-om uključuju adekvatnu sedaciju radi smanjenja općenite potrošnje kisika i poboljšanja mehaničke ventilacije.

Naravno kao i kod većine kritično bolesnih pacijenata važna je adekvatna nadoknada nutrijenata, kontrola glikemije, profilaksa duboke venske tromboze i stres ulkusa, nadoknada tekućine, hemodinamski monitoring i drugi postupci koji su dio standardne skrbi kritično bolesnih pacijenata.

7.2.1 Kortikosteroidi

Jedno specifično liječenje ARDS-a koje se uvelike istražuje i još uvijek je donekle kontroverzno jest primjena sistemskih kortikosteroida. Prvenstveno je pitanje kojim bolesnicima dati kortikosteroidnu terapiju, odnosno kod kojih se očekuje poboljšanje kao rezultat tih lijekova. Naravno, ako je uzrok ARDS-a takav da zahtijeva liječenje kortikosteroidima, bolesnik će primati kortikosteroide. Primjerice, ako je u podlozi bolest kao što je akutna eozinofilna pneumonija, kriptogena organizirajuća pneumonija, ako je stanje sepse u bolesnika takvo da zahtijeva liječenje kortikosteroidima ili ako bolesnik ima neki komorbiditet koji se liječi kortikosteroidima, nema sumnje da će takvom bolesniku kortikosteroidna terapija pomoći. Uz sve te skupine pacijenata postoje i naznake da sistemska kortikosteroidna terapija pomaže preživljenje i drugim bolesnicima sa ARDS-om, iako to još nije definitivno dokazano. Za sada skupina eksperta Europskog društva za intenzivnu medicinu (engl. *European Society of Intensive Care Medicine*) i Društva kritične skrbi (engl. *Society of Critical Care Medicine*) podržava korištenje intravenoznog metilprednizolona 1

mg/kg/dan u pacijenata sa srednje teškim i teškim ARDS-om u prvih 14 dana. Važno je napomenuti kako se u pacijenata sa blagim oblikom ARDS-a i velike većine pacijenata nakon 14 dana od početka bolesti, kortikosteroidna terapija ne preporučuje (47). Također, kod nekih uzroka ARDS-a pokazalo se kako kortikosteroidna terapija može čak i povećati mortalitet. To se odnosi prije svega na ARDS uzrokovan influenza virusom (48). Bitno je napomenuti kako je kontroverza oko davanja kortikosteroidne terapije moguća posljedica razlike u dizajnu studija. Naime, nedvojbeno je dokazano da je jedan od ključnih elemenata dobrog ishoda liječenja ARDS-a ventilacija niskim volumenima. Brojne studije koje su istraživale korist kortikosteroidne terapije nisu konzistentno koristile i ventilaciju niskim respiracijskim volumenom što njihove rezultate čini upitnim. Od onih studija koje pak navode kako je korištena konzistentno ventilacija niskim respiracijskim volumenom dvije nisu pokazale znatnije poboljšanje u preživljenju. Dapače, jedna od njih je pokazala smanjeno preživljenje u pacijenata koji su primali metilprednizolon nakon 14 dana od početka bolesti (49,50). Za sada je samo jedna multicentrična randomizirana kontrolirana studija iz 2020. godine na 277 pacijenata iz Španjolske, kod koje su bolesnici konzistentno ventilirani niskim respiracijskim volumenom, pokazala korist kortikosteroidne terapije. Naime, skupina koja je primala deksametazon je imala veće preživljenje, odnosno manji je broj pacijenata umro (21%) usporedno sa kontrolnom skupinom (36%) (-15.3% [-25.9 to -4.9]; $p=0.0047$) (51).

7.2.2 Druga farmakološka terapija

Ulinastatin kao urinarni glikoprotein pokazao se kao potentni antioksidans i protuupalni preparat. U istraživanju druge faze bolesnici kojima su date injekcije ulinastatina u trajanju od 12 sati tokom 14 dana pokazali su poboljšanu plućnu oksigenaciju i funkciju te manje trajanje mehaničke ventilacije i hospitalnog boravka u odnosu na standardno liječenje. Također značajno je smanjen broj inflamatornih citokina i povišena antioksidantna aktivnost (52). Vitamin C koji također pokazuje antioksidantna i reparativna svojstva. U studiji koja je

istraživala pozitivne učinke C-vitamina u ARDS bolesnika nije potvrđen njegov učinak na SOFA vrijednost (eng. Sequential Organ Failure Assessment) niti na biomarkere koji su smatrani primarnim ishodom bolesti, međutim uočen je pad 28 dnevnog mortaliteta (52). Mnoge druge nove farmakološke mogućnosti pokazuju potencijal za poboljšanje ishoda liječenja i trenutno su u raznim fazama kliničkih istraživanja te će u budućnosti potencijalno biti potrebno revidirati preporučenu farmakoterapiju ARDS-a (52).

8. ZAHVALA

Najviše hvala mojoj mentorici, doc.dr.sc Gordani Pavliši za prijedlog teme i iznimnu pomoć i susretljivost prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Puno hvala i mojoj obitelji za veliku podršku i strpljenje.

9. LITERATURA

1. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Definitions , Mechanisms , Relevant Outcomes , and Clinical Trial Coordination. *Crit Care Med.* 1994;149:818–24.
2. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, et al. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2012;307(23):2526–33.
3. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36(10):2912–21.
4. Gordon D. Rubenfeld, M.D., Ellen Caldwell, M.S., Eve Peabody, B.A., Jim Weaver, R.R.T., Diane P. Martin, Ph.D., Margaret Neff, M.D., Eric J. Stern, M.D., and Leonard D. Hudson MD, Abstract. Incidence and Outcomes of Acute Lung Injury. *N Engl J Med.* 2005;1685–93.
5. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2016;315(8):788–800.
6. Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, Venkata C V., Kor DJ, Peters SG, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: A population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(1):59–66.
7. Tomashefski JF. Pulmonary pathology of acute respiratory distress syndrome. *Clin Chest Med.* 2000;21(3):435–66.

8. Rocco PRM, Zin WA. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome: are they different? *Curr Opin Crit Care*. 2005;11(1):10.
9. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(1):3–11.
10. Fein AM, Lippmann M, Holtzman H, Eliraz A, Goldberg SK. The risk factors, incidence, and prognosis of ARDS following septicemia. *Chest*. 1983;83(1):40–2.
11. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, Hudson LD, Guidot DM, Burnham EL, et al. Chronic alcohol abuse is associated with an increased incidence of acute respiratory distress syndrome and severity of multiple organ dysfunction in patients with septic shock. *Crit Care Med*. 2003;31(3):869–77.
12. Seethala RR, Hou PC, Aisiku IP, Frenzl G, Park PK, Mikkelsen ME, et al. Early risk factors and the role of fluid administration in developing acute respiratory distress syndrome in septic patients. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):1–9.
13. Fowler AA, Hamman RF, Good JT, Benson KN, Baird M, Eberle DJ, et al. Adult respiratory distress syndrome: Risk with common predispositions. *Ann Intern Med*. 1983;98(5):593–7.
14. Shah RD, Wunderink RG. Viral Pneumonia and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):113–25.
15. Zilberberg MD, Epstein SK. Acute lung injury in the medical ICU - Comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(4 PART I):1159–64.

16. Torres A, Serra-batlles J, Ferrer A, Jimenez P, Celis R, Cobo E, et al. Severe Community-acquired Pneumonia. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(2):312.
17. Connolly JE, McAdams HP, Erasmus JJ, Rosado-de-Christenson ML. Opportunistic Fungal Pneumonia. *J Thorac Imaging.* 1999;14(1):51–62.
18. Baumann WR, Jung RC, Koss M, Boylen CT, Navarro L SO. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. *Crit Care Med.* 1986;14(1):1.
19. Pfeifer R, Heussen N, Michalewicz E, Hilgers RD, Pape HC. Incidence of adult respiratory distress syndrome in trauma patients: A systematic review and meta-analysis over a period of three decades. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(3):496–506.
20. Watkins TR, Nathens AB, Cooke CR, Psaty BM, Maier R V., Cuschieri J, et al. Acute respiratory distress syndrome after trauma: Development and validation of a predictive model. *Crit Care Med.* 2012;40(8):2295–303.
21. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, Weiss NS, Caldwell E, Rubenfeld G. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. *Crit Care Med.* 2004;32(2):327–31.
22. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, Thompson BT, Parsons PE, Wheeler AP, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. *Crit Care Med.* 2007;35(10):2243–50.
23. Hudson LD, Milberg JA, Anardi D, Maunder RJ. Clinical risks for development of the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(2 I):293–301.

24. Gong MN, Thompson BT, Williams P, Pothier L, Boyce PD, Christiani DC. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: Potential role of red cell transfusion. *Crit Care Med.* 2005;33(6):1191–8.
25. Bux J, Sachs UJH. The pathogenesis of transfusion-related acute lung injury (TRALI). *Br J Haematol.* 2007;136(6):788–99.
26. Windsor ACJ, Mullen PG, Fowler AA, Sugerman HJ. Role of the neutrophil in adult respiratory distress syndrome. *Br J Surg.* 1993;80(1):10–7.
27. De Campos T, Deree J, Coimbra R. From acute pancreatitis to end-organ injury: Mechanisms of acute lung injury. *Surg Infect (Larchmt).* 2007;8(1):107–20.
28. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004;141(6):460.
29. Rinaldo JE, Rogers RM. Adult respiratory-distress syndrome: changing concepts of lung injury and repair. *N Engl J Med.* 1982;306:900–9.
30. Calandrino FS, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: A positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(2):421–8.
31. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(6):1376–83.
32. Dantzker DR, Brook CJ, Dehart P, Lynch JP, Weg JG. Ventilation-perfusion distributions in the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1979;120(5):1039–52.

33. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis.* 1987;136(3):730–6.
34. Villar J, Blazquez MA, Lubillo S, Quintana J, Manzano JL. Pulmonary hypertension in acute respiratory failure. Vol. 17, *Critical Care Medicine.* 1989. p. 523–6.
35. Komiya K, Akaba T, Kozaki Y, Kadota J ichi, Rubin BK. A systematic review of diagnostic methods to differentiate acute lung injury/acute respiratory distress syndrome from cardiogenic pulmonary edema. *Crit Care.* 2017;21(1):1–10.
36. Chamsi-Pasha MA, Sengupta PP, Zoghbi WA. Handheld Echocardiography: Current State and Future Perspectives. *Circulation.* 2017;136(22):2178–88.
37. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, Arthaud M, Féger F, Rouby JJ. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. *Crit Care Med.* 2009;37(2):441–7.
38. Levitt JE, Vinayak AG, Gehlbach BK, Pohlman A, Van Cleve W, Hall JB, et al. Diagnostic utility of B-type natriuretic peptide in critically ill patients with pulmonary edema: A prospective cohort study. *Crit Care.* 2008;12(1):1–9.
39. Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2019;5(1).
40. Patel SR, Karpaliotis D, Ayas NT, Mark EJ, Wain J, Thompson BT, et al. The Role of Open-Lung Biopsy in ARDS. *Chest.* 2004;125(1):197–202.
41. Stapleton RD, Wang BM, Hudson LD, Rubenfeld GD, Caldwell ES, Steinberg KP. Causes and timing of death in patients with ARDS. *Chest.* 2005;128(2):525–32.

42. Sackner MA, Landa J, Hirsch J, Zapata A. Pulmonary effects of oxygen breathing. A 6-hour study in normal men. *Ann Intern Med.* 1975;82(1):40.
43. ARDS Network. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for ALI and the ARDS. *N Engl J Med.* 2000;342(18):1301–8.
44. Nanchal RS, Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome [version 1; referees: 2 approved]. *F1000Research.* 2018;7(0):1–9.
45. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;374(9698):1351–63.
46. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. *Ann Thorac Surg.* 2016;101(2):682–9.
47. Annane D, Pastores SM, Rochweg B, Arlt W, Balk RA, Beishuizen A, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Intensive Care Med.* 2017;43(12):1751–63.
48. Lansbury LE, Rodrigo C, Leonardi-Bee J, Nguyen-Van-Tam J, Lim WS. Corticosteroids as adjunctive therapy in the treatment of influenza: An updated cochrane systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2020;(3):E98–106.

49. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lankester PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M, National Heart, Lung and Blood Institute ARDS (ARDS) CTN. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2006;354(16):1671.
50. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: Results of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2016;20(1):329.
51. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2020;8(3):267–76.
52. Horie S, McNicholas B, Rezoagli E, Pham T, Curley G, McAuley D, et al. Emerging pharmacological therapies for ARDS: COVID-19 and beyond. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2265–83. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06141-z>

10. ŽIVOTOPIS

Zovem se Katarina Šurbek.

Osnovnu školu i gimnaziju pohađala sam u Dubrovniku

Završila sam Medicinski fakultet u Zagrebu.

Mama sam dva dječaka