# Akutni respiratorni distres sindrom

**Benić, Filip**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2016**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:216597

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-03-28**

*Repository / Repozitorij:*

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Filip Benić

# AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Filip Benić

# AKUTNI RESPIRATORNI DISTRES SINDROM

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

Mentorica rada: izv. prof. dr. sc. Dubravka Matanić Lender, dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži _____ stranica, _____slika, _____tablica, _____literaturnih navoda.

## Zahvala

Zahvaljujem se svojoj mentorici, izv. prof. dr. sc. dubravki Matanić Lender, dr. med. na iskazanom strpljenju i entuzijazmu te pomoći prilikom izrade diplomskog rada.

## Posveta

Ovim putem želim se zahvaliti svima u studiju i režiji mog života:

- Roditeljima, koji su uložili četvrtinu stoljeća truda kako bih danas pisao ovaj tekst.
- Baki, bez koje bi moje djetinjstvo bilo nepotpuno, a studentski dani provedeni praznih džepova.
- Bratu, što me maltretirao kad sam bio lijeni klinac i čiji su savjeti oblikovali moju osobnost.
- Benu, što je mahao repom i spustio uši svaki puta kada sam umoran dolazio kući.
- Kseniji, koja me je tjerala da učim kada mi se nije dalo i bez koje bih danas i dalje bio izgubljen u vremenu i prostoru.
- Svima onima koji su svojim utjecajem, savjetom i na brojne druge načine sudjelovali u mojem odrastanju.

# Sadržaj:

1. Uvod ..... 1
2. Svrha rada ..... 1
3. Pregled literature na zadanu temu ..... 2
3.1. Epidemiologija ..... 2
3.2. Patofiziologija ..... 3
3.3. Stadiji bolesti ..... 5
3.4. Etiologija ..... 5
3.5. Prediktivno bodovanje ozljede pluća (lung injury prediction score - LIPS) ..... 8
3.6. Klinička slika ..... 9
3.7. Tijek bolesti ..... 10
3.8. Komplikacije ..... 11
3.9. Dijagnoza ..... 13
3.9.1. Isključivanje drugih uzroka hipoksemičnog zatajenja disanja ..... 14
3.9.2. Berlinska definicija ..... 15
3.9.3. Patologija ..... 16
3.9.4. Diferencijalna dijagnoza ..... 16
3.10. Terapija ..... 18
3.10.1. Mehanička ventilacija ..... 18
3.10.1.1. Ventilacija niskim respiratornim volumenom (low tidal volume ventilation - LTVV) ..... 18
3.10.1.2. Ventilacija otvorenih pluća (engl. open lung ventilation) ..... 20
3.10.1.3. Visok PEEP (engl. high PEEP) ..... 20
3.10.1.4. Manevri angažiranja ..... 21
3.10.2. Način mehaničke ventilacije ..... 22
3.10.3. Novi pristupi terapiji pacijenata s ARDS-om ..... 22
3.10.4. Suportivna skrb za pacijente s ARDS-om ..... 23
3.11. Prognoza ..... 23
3.11.1. Mortalitet ..... 23
3.11.2. Prognostički pokazatelji ..... 24
3.11.2.1. Prognostički pokazatelji povezani s pacijentom ..... 24
3.11.2.2. Prognostički pokazatelji povezani s bolešću ..... 24
3.11.2.3. Prognostički pokazatelji povezani s liječenjem ..... 25
3.11.3. Komorbiditet među preživjelima ..... 25

4. Rasprava ..... 26
5. Zaključci ..... 27
6. Sažetak ..... 28
7. Summary ..... 29
8. Literatura ..... 30
9. Životopis ..... 38

# Popis skraćenica i akronima

1. ARDS - akutni respiratorni distres sindrom
2. $PaO_2$ – parcijalni tlak kisika u arterijskoj krvi
3. $FiO_2$ – frakcija udahnutog kisika
4. PEEP – *positive end-expiratory pressure*
5. CPAP – *continuous positive airway pressure*
6. LIPS– *lung injury prediction score*
7. BMI– *body mass index*
8. $H_2O$ – voda
9. $CO_2$ – ugljični dioksid
10. Hg – živa
11. BNP – *brain natriuretic peptide*
12. CT – *computerised tomography*
13. BAL– bronhoalveolarna lavaža
14. LTVV – *low tidal volume ventilation*

# 1. Uvod

Akutni respiratorni distres sindrom (ARDS) je specifična vrsta hipoksemičnog zatajenja disanja karakterizirana obostranom akutnom abnormalnošću pluća. Prvi puta je prepoznat oko 1960. godine. Vojni liječnici u Vijetnamu nazvali su ga plućni šok, dok su ga liječnici u civilnim sredinama nazivali adultni respiratorni distres sindrom. Međutim, naknadnom spoznajom da ljudi neovisno o dobi bivaju zahvaćeni, počinje se koristiti naziv koji vrijedi i danas(1).

Definiciju sa Američko-Europske Konsenzusne Konferencije (American-European Consensus Conference) iz 1994. godine zamjenila je Berlinska Definicija ARDS-a (The Berlin Definition of ARDS), izdana 2012. godine(2).

ARDS je akutna, difuzna, upalna ozljeda pluća koja dovodi do povećane propusnosti krvnih žila, povećane težine pluća te gubitka zračnih prostora u plućima(3). Klinička obilježja ARDS-a su hipoksemija te bilateralna zamućenja na radiogramu. Patološko obilježje ARDS-a je difuzna ozljeda alveola (alveolarni edem sa ili bez fokalnih krvarenja, akutna upala te hijaline membrane)(4).

# 2. Svrha rada

Svrha ovog rada je ukazati na važnost pravovremenog prepoznavanja i pravilnog liječenja pacijenata s akutnim respiratornim distres sindromom (ARDS). Pošto je to bolest koja zahvaća heterogenu populaciju ljudi, potrebno je poznavati čimbenike koji utječu na razvoj i tijek bolesti, te pristup pacijentima koji boluju od ARDS-a. Zbog svega navedenog važno je biti upoznat sa mogućim ishodima i načinima liječenja.

# 3. Pregled literature na zadanu temu

## 3.1. Epidemiologija

Incidencija ARDS-a raste s dobi. Svega 16 pacijenata na 100,000 ljudi godišnje u populaciji od 15-19 godina oboli od ARDS-a, dok u populaciji od 75-84 godine oboli 306 osoba na 100,000 ljudi godišnje. Dobno prilagođena incidencija iznosi 86 osoba na 100,000 ljudi godišnje, sa omjerom parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi i frakcije udahnutog kisika ($PaO_2/FiO_2$) ≤300 mmHg, dok incidencija kod bolesnika sa $PaO_2/FiO_2$ ≤200 mmHg iznosi 64 bolesnika na 100,000 godišnje(5). 10 do 15 posto pacijenata, zaprimljenih u odjele intenzivnog liječenja i do 20% mahanički ventiliranih pacijenata, ispunjava kriterije za ARDS.

Ukupna incidencija ARDS-a pokazuje tendenciju smanjivanja. Prospektivna kohortna studija u jednoj instituciji otkrila je pad incidencije ARDS-a sa 82.4 slučaja na 100,000 ljudi godišnje u 2001. godini na 38.9 slučajeva na 100,000 ljudi godišnje u 2008. godini. Pošto se incidencija ljudi zaprimljenih u bolnicu sa znakovima ARDS-a nije promjenila, za pretpostaviti je da je došlo do smanjenja intrahospitalnog ARDS-a, odnosno ARDS-a koji nastaje kada je pacijent već zaprimljen u bolnicu. Pacijenti koji su razvili ARDS imali su teže oblike bolesti, više komorbiditeta te više predisponirajućih faktora za nastanak bolesti. Međutim, kako je studija izvršena u samo jednoj ustanovi, navedeni podatci mogu predstavljati napredak u brizi o pacijentima unutar te ustanove. Za potpuni zaključak potrebno je izvršiti slične ili jednake studije i u drugim institucijama(6).

## 3.2. Patofiziologija

Zdrava pluća reguliraju kretanje intersticijske tekućine kako bi alveole ostale neispunjene tekućinom. Na taj način omogućena je izmjena plinova između alveola i plućnih kapilara. U slučaju ozljede, višak tekućine se nakuplja u intersticiju, ali i alveolama. Posljedice toga uključuju oslabljenu izmjenu plinova, povećan tlak u pulmonalnoj arteriji, te smanjenu sposobnost pluća da se rastežu i stišću (engl. compliance).

Za normalnu funkciju pluća potrebne su suhe, otvorene alveole, adekvatno smještene blizu plućnih kapilara. Normalan endotel plućnih kapilara je selektivno propusan; tekućina prolazi kroz membranu pod kontrolom hidrostatskog i osmotskog tlaka, dok serumski proteini ostaju u krvnim žilama(7). Balans između hidrostatskog i osmotskog tlaka dopušta malim količinama tekućine izlazak iz žila u intersticijski prostor, no tri mehanizma sprječavaju nastanak alveolarnog edema(8):

- Proteini unutar krvnih žila održavaju veći osmotski tlak unutar žila, omogućavajući reapsorpciju tekućine,
- Intersticijski limfni putevi mogu vratiti velike količine tekućine u krvotok,
- Čvrsti spojevi među epitelnim stanicama alveola sprječavaju prodor tekućine u alveole.

ARDS je posljedica difuznog oštećenja alveola. Ozljeda uzrokuje otpuštanje proupalnih citokina poput tumor nekrotizirajućeg faktora(TNF) te interleukina 1, 6 i 8. Ovi citokini regrutiraju neutrofile u pluća. Neutrofili se u plućima aktiviraju te ispuštaju toksične medijatore koji oštećuju kapilarni endotel i alveolarni epitel(9).

Oštećenje kapilarnog endotela uzrokuje izlazak proteina iz intravaskularnog prostora, što za posljedicu ima gubitak osmotskog tlaka, koji je omogućavao reapsorpciju intersticijske tekućine. Zbog naglog porasta količine intersticijske tekućine limfni putevi bivaju preplavljeni. Velika količina intersticijske tekućine, u kombinaciji sa oštećenim alveolarnim epitelom, uzrokuje nakupljanje krvavog sadržaja bogatog proteinima u zračnim prostorima pluća. Uz to dolazi do gubitka surfaktanta što dovodi do kolapsa alveola(10).

Oštećenje pluća dovodi do sljedećih posljedica:

- Oštećena izmjena plinova - Oštećena izmjena plinova javlja se prvenstveno kao posljedica ventilacijsko-perfuzijskog disbalansa. Novonastali putevi uzrokuju hipoksemiju, dok fiziološki mrtvi prostor umanjuje eliminaciju ugljičnog dioksida ($CO_2$). Veliki minutni volumen je potreban kako bi se održao normalan parcijalni tlak $CO_2$ u arterijskoj krvi. Unatoč tome, hiperkapnija je rijetka(11).
- Smanjen compliance pluća - Smanjena sposobnost pluća da se stišću i rastežu (compliance) je jedno od glavnih obilježja ARDS-a. Nastaje kao posljedica nerastezljivosti slabo prozračenih pluća. Čak i mali respiratorni volumen prilikom umjetne ventilacije može preći inspiratorni kapacitet pluća, te uzrokovati dramatičan porast tlaka u plućima(12).
- Plućna hipertenzija - Plućnu hipertenziju u prosjeku ima svaki četvrti pacijent koji se liječi od ARDS-a pomoću mehaničke ventilacije. Uzroci plućne hipertenzije su hipoksična vazokonstrikcija, pritisak na krvne žile kao posljedica pozitivnog tlaka zraka, destrukcija parenhima, kolaps dišnih puteva te plućni vazokonstriktori. Trenutno nije poznata klinička važnost pulmonarne hipertenzije kod pacijenata s ARDS-om(13).

## 3.3. Stadiji bolesti

Pacijenti sa ARDS-om prolaze kroz tri diskretna stadija bolesti. Inicijalno se javlja eksudativni stadij koji je karakteriziran difuznim alveolarnim oštećenjem. Nakon 7 do 10 dana razvija se proliferativni stadij koji je obilježen povlačenjem alveolarnog edema, proliferacijom alveolarnih stanica tipa II, skvamoznom metaplazijom, infiltracijom intersticija miofibroblastima, te početnim odlaganjem kolagena. Neki pacijenti progrediraju u treći, fibrozni stadij, obilježen obliteracijom normalnog plućnog parenhima, difuznom fibrozom te stvaranjem cisti(14).

S obzirom na omjer parcijalnog tlaka kisika u arterijskoj krvi te frakcije udahnutog kisika ($PaO_2/FiO_2$), ARDS se dijeli na:

- blagi (200-300 mmHg uz mehaničku ventilaciju sa pozitivnim tlakom na kraju izdaha (positive end-expiratory pressure - PEEP) ili uz neprekidni pozitivni tlak u dišnim putevima (continuous positive airway pressure - CPAP) ≥5 cm $H_2O$)
- umjereni (100-200 mmHg uz PEEP ≥5 cm $H_2O$)
- teški (<100 mmHg uz PEEP ≥5 cm $H_2O$)

## 3.4. Etiologija

ARDS je povezan sa širokim spektrom rizikofaktora i etiologija. Ta stanja su grupirana pod nazivom akutni respiratorni distres sindrom zato što su kliničke slike, patološke osobitosti i terapija skoro istovjetni, neovisno o uzroku nastanka(15).

Do sada je identificirano više od šezdeset mogućih uzroka ARDS-a. Međutim, svega nekoliko uzroka stoji iza većine slučajeva. ARDS koji je nastao kao posljedica plućnih procesa ima smanjen compliance te slabiji odgovor na mehaničku ventilaciju sa pozitivnim tlakom na

kraju izdaha (positive end-expiratory pressure - PEEP)(16). Navedeni su najčešći uzroci te predisponirajući faktori za razvoj ARDS-a:

- Sepsa - Sepsa je najčešći uzrok razvoja ARDS-a. Kod pacijenata koji su razvili ARDS, a imaju predispozicije za ozbiljnu infekciju ili su razvili vrućicu, prvo treba posumnjati na sepsu. Septični pacijenti koji kronično konzumiraju alkohol imaju visok rizik za razvoj ARDS-a. Moguće je pretpostaviti da alkoholizam uzrokuje smanjenje koncentracije glutationa u epitelnim stanicama, što olakšava oksidativnu ozljedu pluća. S druge strane, alkoholizam potencira nepravilnu adheziju leukocita na endotelne stanice što može povećati rizik za razvoj ARDS-a. Alkohol sam po sebi ne uzrokuje ARDS, no uz sepsu ili traumu povećava rizik od nastanka(17).
- Aspiracija - ARDS se javlja kod trećine pacijenata kod kojih je došlo do aspiracije želučanog sadržaja. Pretpostavljalo se da je potreban pH od 2.5 ili niži kako bi aspirirani želučani sadržaj uzrokovao tešku ozlijedu pluća. Novije animalne studije su dokazale da aspiracija gastričnih enzima i čestica hrane također doprinose plućnoj ozljedi. Ponekad je ARDS jedina indikacija da je intubirani pacijent razvio gastro-ezofagealnu fistulu(18). Na sreću, ovakve su komplikacije intubacije rijetke.
- Pneumonija - Izvanbolnička upala pluća je najčešći uzrok ARDS-a koji nastaje izvan bolnice. Streptococcus pneumoniae, Legionella pneumophila, Pneumocystis jirovecii, Staphylococcus aureus te respiratorni virusi su česti uzročnici izvanbolničkih upala pluća, a posljedično tome, ARDS-a(19). Upale pluća koje nastaju tijekom liječenja u bolnici (nozokomijalne) najčešće su uzrokovane Staphylococcusom aureusom, Pseudomonasom aeruginosa te enteričkim gram negativnim bakterijama.
- Trauma - ARDS je komplikacija teških ozljeda. Navedene su ozljede uz koje se ARDS često javlja(20):

1. Bilateralna kontuzija pluća kao posljedica tupog udarca
2. Masna embolija nakon frakture dugih kostiju. ARDS se uobičajeno javlja 12 do 48 sati nakon prijeloma. Otkad je uvedena imobilizacija tijekom prijevoza u bolnicu, učestalost ove vrste komplikacija se smanjila.
3. Sepsa je najčešći uzrok ARDS-a koji nastaje nekoliko dana nakon teške ozljede ili opeklina.

Iako ARDS može produljiti bolest uzrokovanu traumom, kao nezavisna stavka ipak ne povećava rizik od smrti. ARDS koji nastaje kao posljedica traume ima značajno bolju prognozu od ARDS-a koji nije povezan s traumom(21).

- Transfuzija - Transfuzija više od 15 jedinica eritrocita povećava rizik za razvoj ARDS-a. Međutim, kako je transfuzija često potrebna kod teško ozlijeđenih pacijenata, teško je procijeniti koliki je nezavisni utjecaj transfuzije na razvoj ARDS-a. Svježe smrznuta plazma, trombociti i drugi pripravci koji sadržavaju plazmu ponekad i nakon jedne transfuzije uzrokuju ARDS, koji se javlja otprilike 6 sati nakon transfuzije(22,23).
- Transplantacija pluća i hematopoetskih matičnih stanica - Tijekom prva dva do tri dana nakon operacije pacijenti su skloni primarnom odbacivanju grafta. Teški oblik ARDS-a povezan je sa nepravilnom brigom o organu koji se transplantira. Pacijenti koji su primili hematopoetske matične stanice imaju veliki rizik za razvoj ARDS-a. Od neinfektivnih uzroka najčešći su difuzna alveolarna hemoragija te idiopatski pneumonija sindrom(24).

- Droge - ARDS se može pojaviti prilikom predoziranja aspirinom, kokainom, opioidima, fenotijazinima te tricikličkim antidepresivima. Radiološki kontrasti mogu provocirati ARDS kod tomu podložnih osoba(25).
- Genetske predispozicije - Neki pacijenti su podložniji razvoju ARDS-a od drugih, čak i kod izloženosti istim rizikofaktorima. Stoga je logično pretpostaviti da kod takvih pacijenata postoji genetska predispozicija za nastanak ARDS-a(26). Istraživanja pokazuju povezanost sa mutacijama na genu za surfaktant protein B (SP-B), no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se točno identificirali svi odgovorni geni(27).
- Ostali uzroci - Od ostalih uzroka navode se pušenje(28), kardiopulmonalni bypass, torakalna kirurgija(29), akutni pankreatitis, pretilost(30), krvna grupa A(31) te utapanje(32).

## 3.5. Prediktivno bodovanje ozljede pluća (lung injury prediction score - LIPS)

LIPS je zbroj bodova za svaki od navdenih stanja:

- šok (2 boda)
- aspiracija (2 boda)
- sepsa (1 bod)
- pneumonija (1.5 bodova)
- ortopedska kirurgija kralježnice (1.5 bodova)
- operacija akutnog abdomena (2 boda)
- operacija srca (2.5 bodova)
- aortalna vaskularna kirurgija (3.5 bodova)
- traumatska ozljeda mozga (2 boda)
- inhalacija dima (2 boda)

- stanje pred utapanje (2 boda)
- kontuzija pluća (1.5 bodova)
- multiple frakture (1.5 bodova)
- zloporaba alkohola (1 bod)
- pretilost (BMI>30, 1 bod)
- hipoalbuminemija (1 bod)
- kemoterapija (1 bod)
- frakcija udahnutog kisika >0.35 ili >4 L/min (2 boda)
- tahipneja >30 udaha/min (1.5 bodova)
- saturacija oksihemoglobina <95% (1 bod)
- acidoza (pH <7.35, 1.5 bodova)
- dijabetes melitus (-1 bod)

LIPS služi kao negativni prediktivni faktor za ARDS sa prediktivnom vrijednošću od 97%, što znači da 97% pacijenata sa LIPS <4 neće razviti ARDS(33).

## 3.6. Klinička slika

Simptomi ARDS-a pojavljuju se 6 do 72 sata nakon inicijalnog događaja i naglo se pogoršavaju. Pacijent je obično dispnoičan, cijanotičan (hipoksemičan), a auskultacijom pluća čuje se obostrano pucketanje. Respiratorni distres je naglašen s tahipnejom, tahikardijom, profuznim znojenjem te korištenjem pomoćne respiratorne muskulature prilikom disanja(34). Mogu se javiti kašalj i bol u prsištu.

Analizom arterijske krvi može se utvrditi hipoksemija koju često prati akutna respiratorna alkaloza. Potrebne su visoke koncentracije kisika kako bi oksigenacija ostala adekvatna.

Radiogram grudnog koša uobičajeno pokazuje bilateralne alveolarne infiltrate. Pošto infiltrati zahvaćaju oba plućna krila, oni ne moraju biti difuzni da bi se klinički očitovali(35).

Klinička slika može, ali i ne mora sadržavati simptome osnovne bolesti koja je potaknula trenutno stanje. Primjerice, ako je uzrok ARDS-a sepsa, pacijent se može očitovati vrućicom, hipotenzijom, leukocitozom, laktacidozom te diseminiranom intravaskularnom koagulacijom.

## 3.7. Tijek bolesti

Prvih nekoliko dana ARDS je karakteriziran hipoksemijom te zahtjeva srednje do velike koncentracije kisika. Bilateralni infiltrati te auskultacijski zvučni fenomeni (pucketanje) su prisutni tijekom ovog perioda, pacijenti su slabi zbog teške hipoksemije.

Većini pacijenata koji prežive inicijalni stadij bolesti poboljša se oksigenacija, a alveolarni infiltrati se postepeno povlače, što omogućuje mehaničku ventilaciju sa nižim tlakovima i postepeno ukidanje iste. Međutim, neki pacijenti imaju perzistentnu tešku hipoksemiju te su ovisni o mehaničkoj ventilaciji. Proliferativne promjene u plućima i fibroza mogu zamjeniti patološke sadržaje izazvane difuznim alveolarnim oštećenjem već nakon deset dana od pojave zatajenja disanja. Fibroproliferativni stadij ARDS-a radiološki je karakteriziran promjenom zamućenja zračnih prostora u retikularni uzorak plućne infiltracije. Ove promjene plućnog parenhima često su praćene perzistentnom hipoksemijom, smanjenim plućnim kapacitetom, povećanim mrtvim prostorom te ponekad progresivnom pulmonarnom hipertenzijom. Daljnji tijek bolesti je nesiguran, uz mehaničku ventilaciju i brojne potencijalne komplikacije.

Pluća pacijenata koji prežive fibroproliferativni stadij, postepeno se oporavljaju. Hipoksemija se smanjuje, a plućni infiltrati se povlače tokom sljedećih mjeseci. Kardiopulmonarne funkcije se također oporavljaju, i nakon 6 mjeseci dolaze blizu početnih vrijednosti.

Smanjenje kognitivnih funkcija, emocionalni poremećaji i smanjenje mišićne snage su trajne posljedice kod podosta pacijenata koji prežive teški stupanj ARDS-a, što drastično smanjuje kvalitetu života(36).

## 3.8. Komplikacije

Pacijenti s ARDS-om imaju visok rizik za razvoj komplikacija. Neke su povezane uz mehaničku ventilaciju poput barotraume i nozokomijalnih pneumonija, dok su druge posljedica inicijalne bolesti te boravka u jedinici intenzivnog liječenja (delirij, duboka venska tromboza, gastrointestinalna krvarenja kao posljedica stres ulceracija, te infekcije koje prate kateterizaciju).

- Barotrauma - Pacijenti s ARDS-om su izloženi nastanku barotraume zbog fizičkog stresa na oštećene alveolarne membrane izazvanog pozitivnim tlakom prilikom mehaničke ventilacije(37). U prošlosti, razvoj pneumotoraksa je bila učestala komplikacija u terapiji ARDS-a. Otkad je proširena upotreba niskotlačne ventilacije ova komplikacija je puno rijeđa, zbog smanjenja gornje granice pozitivnog tlaka. Naime, postoji izrazita povezanost između barotraume te gornje granice pozitivnog tlaka koja je veća od 35 cm $H_2O$. Radiološki prepoznatljiva barotrauma se ponekad razvije neovisno o prikladnoj mehaničkoj ventilaciji. Barotrauma, u kombinaciji sa drugim rizikofaktorima lošeg ishoda, može dovesti do smrti pacijenta(38).

- Delirij - ARDS je često praćen delirijem pacijenta. Duboka sedacija te farmakološki inducirana neuromuskularna blokada su najčešće korištene metode stabilizacije takvoga pacijenta. Iako ovakav pristup za posljedicu može imati produljenje vremena mehaničke ventilacije, perzistentnu slabost mišića te dugoročne kognitivne smetnje i smetnje kratkoročnog pamćenja, on smanjuje asinhronitet između mehaničkog ventilatora i pacijentovog disanja, i smanjuje rizik pomicanja endotrahealnog tubusa i vaskularnih katetera(39).

- Nozokomijalne infekcije - Nozokomijalna pneumonija je bitan uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata koji su razvili ARDS. Sličnost simptoma, kliničkih i radioloških znakova dodatno otežava razlikovanje pneumonije od podliježećeg ARDS-a. Autopsijska studija je otkrila da je 58% pacijenata s ARDS-om bolovalo od pneumonije, a samo kod 20% njih se sumnjalo na istu za vrijeme života. Također, 20% pacijenata za koje se sumnjalo da imaju pneumoniju nisu imali nikakvih histoloških obilježja upale pluća. Postoje dokazi da su pacijenti koji su mehanički ventilirani zbog ARDS-a podložniji razvoju nozokomijalne pneumonije od pacijenata koji su mehanički ventilirani iz drugih razloga. Potencijalno objašnjenje leži u činjenici da su pacijenti s ARDS-om u pravilu dulje mehanički ventilirani od ostalih(40,41).

- Ostale komplikacije - Pacijenti s ARDS-om često razviju i duboku vensku trombozu, gastrointestinalna krvarenja zbog stres ulceracija te infekcije povezane uz katetere.

## 3.9. Dijagnoza

Dijagnoza se temelji na identifikaciji specifičnih uzroka ARDS-a koji se mogu liječiti, te eliminaciji drugih stanja koja dovode do hipoksemije, bilateralnih alveolarnih infiltrata i respiratornog distresa. Pošto nema specifičnih kriterija vezanih za podliježeću etiologiju akutne bilateralne upalne ozljede pluća, nejasno je koja stanja bi, a koja ne bi trebala biti uvrštena pod dijagnozu ARDS-a. Uvršteni su oni poremećaji za koje se zna da uzrokuju difuzno alveolarno oštećenje i imaju tendenciju poboljšanja nakon liječenja. To su virusne i bakterijske prenumonije i akutne inhalatorne ozljede. S druge strane, eozinofilna pneumonija i difuzno alveolarno krvarenje povezano uz vaskularne kolagenoze nisu uvršteni pod dijagnozu ARDS-a.

Kardiogeni plućni edem je uvijek potrebno isključiti iz razloga što je njegova učestalost velika i može biti nemoguće klinički ga razlučiti od ARDS-a. Stoga u obzir treba uzeti nekoliko faktora. Izostanak srčanih tegoba (npr. šumova) prilikom pregleda govori u prilog ARDS-u. Povišen tlak u jugularnim venama i radiografski znakovi (npr. plućna venska kongestija, Kerley B linije, kardiomegalija) pomažu razlučiti ARDS od kardijalnog plućnog edema. Mjerenje moždanog natriuretskog peptida (brain natriuretic peptide - BNP) sa koncentracijom manjom od 100 pg/mL ide u korist ARDS-u sa visokom specifičnošću (95%) i visokom prediktivnom vrijednosti (90%)(42).

Transtorakalna ehokardiografija je sljedeća metoda izbora u situacijama kada kliničkom evaluacijom i mjerenjem BNP-a nije moguće isključiti kardiogeni plućni edem. Iako aortalna ili mitralna insuficijencija te dijastolička disfunkcija idu u prilog kardiogenom edemu, smanjena ventrikularna ejekcijska frakcija (VEF) nije dovoljna kako bi dokazala kardiogeni

edem, jer neki uzroci ARDS-a, poput septičnog šoka, mogu uzrokovati akutnu kardiomiopatiju uz razvoj ARDS-a(43).

Kateterizacija desnog srca nije se pokazala korisnom pri dijagnostici i liječenju ARDS-a, no može se izvršiti kada su rezultati prijašnjih metoda nejasni za postavljanje točne dijagnoze(44).

### 3.9.1. Isključivanje drugih uzroka hipoksemičnog zatajenja disanja

Potencijalno izlječivi uzroci ARDS-a i drugih, alternativnih oblika akutnog hipoksemičnog zatajenja disanja s obostranim infiltratima, trebaju se uzeti u obzir nakon što je kardiogeni plućni edem isključen. Ako ta stanja nisu klinički prepoznatljiva, potrebno je poduzeti daljnju dijagnostičku obradu:

1. Neinvazivno uzimanje uzoraka iz dišnog puta - Pristup uzorcima iz donjeg dišnog puta može se ostvariti traheobronhalnom aspiracijom ili mini-bronhoalveolarnom lavažom (mini-BAL). Traheobronhalna aspiracija se vrši uvođenjem katetera do otpora kroz endotrahealni tubus te sukcijom sadržaja, a mini-BAL se izvodi također uvođenjem do otpora, injiciranjem fiziološke otopine kroz kateter te potom aspiracijom. Sadržaj se potom evaluira pod mikroskopom i radi se kultura na hranjivoj podlozi. Na taj način mogu se identificirati i dijagnosticirati penumonija ili brzo progredirajući karcinom.
2. Fleksibilna bronhoskopija - U slučajevima kada neinvazivne metode ne uspiju, fleksibilnom bronhoskopijom se može uzeti uzorak za analizu iz donjeg dišnog puta. Osim toga, može otkriti abnormalnosti koje se neinvazivnim metodama ne mogu prepoznati.
3. Biopsija pluća - Kirurška biopsija pluća može se koristiti kada klinička slika, simptomi, znakovi i bronhoskopija ne upućuju na uzrok akutnog hipoksemičnog respiratornog

zatajenja. Biopsijom pluća povećava se broj komplikacija, ali i omogućava uvođenje specifične te ukidanje nepotrebne terapije(45).

Analizom prikupljenog sadržaja može se odrediti etiologija akutnog hipoksemičnog zatajenja disanja. Pjenušav, krvav sadržaj u dišnim putevima, povećanje broja eritrocita u uzorcima bronhoalveolarne lavaže te makrofazi obloženi hemosiderinom, ukazuju na difuzno alveolarno krvarenje. Velik broj eozinofila u uzorku ukazuje na idiopatsku akutnu eozinofilnu pneumoniju, dok pronalazak makrofaga obloženih lipidima i prepoznatljivih čestica hrane upućuje na aspiracijsku pneumoniju.

### 3.9.2. Berlinska definicija

Dijagnozu ARDS-a je moguće postaviti tek kada su kardiogeni plućni edem i drugi uzroci akutnog hipoksemičnog zatajenja disanja i bilateralnih infiltrata isključeni. Po Berlinskoj definiciji potrebno je zadovoljiti sve navedene kriterije kako bi se dijagnosticirao ARDS(46):

- Simptomi dišnih puteva moraju se pojaviti unutar tjedan dana od inicijalnog potencirajućeg događaja.
- Obostrana zamućenja moraju biti prisutna na radiogramu ili CT snimci.
- Pacijentovo zatajenje disanja ne smije biti objašnjivo kao posljedica srčanog zatajenja. Potrebno je učiniti ultrazvuk srca kako bi se isključio hidrostatski pulmonarni edem.
- Smanjena oksigenacija umjerenog ili teškog stupnja mora biti prisutna (mjerena omjerom $PaO_2/FiO_2$).

Mjerenje omjera $PaO_2/FiO_2$

$PaO_2$ se izračunava u mmHg, dok se $FiO_2$ izražava u decimalnim brojevima između 0.21 i 1. Na primjer, ako pacijent ima $PaO_2$ 60 mmHg i prima 80 postotni kisik, onda je omjer $PaO_2/FiO_2$ 60mmHg/0.8 = 75 mmHg. Određivanje omjera zahtjeva mjerenje koncentracije plinova iz arterijske krvi.

### 3.9.3. Patologija

Povezanost između difuznog alveolarnog oštećenja i ARDS-a još nije u potpunosti razjašnjena. Patološkom analizom, kod pacijenata kod kojih se sumnjalo na ARDS, u skoro polovine se otkrije difuzno alveolarno oštećenje. Kod pacijenata koji nisu imali difuzno alveolarno oštećenje najčešći komorbiditet bila je pneumonija. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdio značaj difuznog alveolarnog oštećenja na tijek i liječenje ARDS-a(47).

### 3.9.4. Diferencijalna dijagnoza

Širok spektar bolesti se može prezentirati s akutnim hipoksemičnim zatajenjem disanja uz bilateralne alveolarne infiltrate. Stoga je te bolesti potrebno uzeti u obzir prilikom dijagnosticiranja ARDS-a(48).

- Kardiogeni pulmonarni edem najčešće nastaje zbog sistoličke ili dijastoličke disfunkcije lijevog ventrikula, no može nastati zbog prevelikog unosa tekućine, stenoze renalne arterije ili teške bubrežne bolesti. Prezentacija je gotovo identična ARDS-u. Ponekad jedini način razlikovanja je prisustvo srčane disfunkcije. Kako bi se kardiogeni pulmonarni edem eliminirao, može se izmjeriti koncentracija BNP-a te izvršiti ehokardiografija ili kateterizacija desnog srca.

- Akutna egzacerbacija idiopatske plućne fibroze ili drugih kroničnih plućnih intersticijskih bolesti može nalikovati na ARDS, kako u kliničkoj slici, tako i na radiogramu. Ova moguća dijagnoza lako se previdi kod pacijenata koji ju nemaju dijagnosticiranu od prije. Dijagnozu je moguće postaviti analizom prijašnjih radiograma, otkrićem subpleuralnih retikularnih promjena uz zamućenja u alveolarnim prostorima na CT snimci koja nastaju ubrzo nakon razvoja ARDS-a, ili kirurškom biopsijom.
- Difuzno alveolarno krvarenje može biti povezano s velikim, neobjašnjivim padom hematokrita i koncentracije hemoglobina. Hemoptiza može, ali i ne mora biti prisutna. Bronhoskopijom se često otkrije pjenušav, krvavi sekret u dišnim putevima, a analizom lavaže otkrije se povećan broj eritrocita te makrofazi obloženi hemosiderinom, što upućuje na ovu dijagnozu.
- Idiopatska akutna eozinofilna pneumonija javlja se kod prethodno zdravih osoba. Karakterizira ju kašalj, vrućica, dispneja te ponekad bolovi u prsima. Uzorci dobiveni BAL-om sadržavaju visok broj eozinofila (35 do 55 posto svih analiziranih stanica). Periferna eozinofilija može, ali ne mora biti prisutna(49).
- Kriptogena organizirajuća pneumonija (cryptogenic organising pneumonia - COP) često oponaša vanbolničku pneumoniju. Počinje vrućicom, slabošću, umorom, gubitkom tjelesne mase i kašljem, koji je neproduktivan i perzistentan, te dispnejom uz zamaranje. BAL otkrije smanjen broj makrofaga i povećan broj limfocita, neutrofila te eozinofila u usporedbi sa normalnim vrijednostima. Dijagnoza se postavlja isključivanjem infektivnih uzroka pneumonije.

- Akutna intersticijska pneumonija (Hamman-Rich sindrom) je rijedak, fulminantan oblik difuzne ozlijede pluća koji ima sličnu prezentaciju kao ARDS. Razlika se bazira na činjenici da je uzrok nastanka ARDS-a uglavnom poznat, dok uzrok nastanka akutne intersticijske pneumonije nije.
- Karcinom pluća može progredirati toliko brzo da se zatajenje disanja koje ga prati zamijeni za ARDS. Najčešće se javlja uz limfome i akutnu leukemiju, no limfogeno prošireni tumori se također mogu ovako prezentirati. Citološki preparat bronhoskopskog uzorka može otkriti maligne stanice i potvrditi ovu dijagnozu.

## 3.10. Terapija

### 3.10.1. Mehanička ventilacija

Ozljede pluća povezane uz mehaničku ventilaciju česta su komplikacija kod pacijenata s ARDS-om. Stoga se istražuju nove strategije ventilacije kako bi se smanjila icidencija i težina komplikacija povezanih uz ventilaciju.

#### 3.10.1.1. Ventilacija niskim respiratornim volumenom (low tidal volume ventilation - LTVV)

Ventilacija niskim respiratornim volumenom se smatra protektivnom za pluća, zato što manji respiratorni volumen vrši manji pritisak na alveole i smanjuje rizik za prejako širenje alveola, što je jedan od glavnih mehanizama nastanka ozljeda povezanih uz mehaničku ventilaciju. Rana primjena LTVV-a, s respiratornim volumenom od 6 mL/kg tjelesne mase, smanjuje smrtnost i smanjuje dugoročne posljedice kod pacijenata s ARDS-om. Također, pacijenti na

koje se primjeni LTVV statistički su manje dana ovisni o mehaničkoj ventilaciji, za razliku od pacijenata kod kojih se primjenjuje konvencionalna ventilacija(50,51).

Međutim, ako se terapija LTVV-om ne provodi sistematski i redovito, te ako je respiratorni volumen veći od 7 mL/kg tjelesne mase, ponovno se javlja povećan rizik od smrti. Stoga je nužno pridržavanje preporučenim volumenima te konzistentnost u primjeni terapije. Kod nekih pacijenata zna se javiti hiperkapnična respiratorna acidoza, koju pacijenti u pravilu dobro podnose, no treba ju imati na umu prilikom odabira ove terapije.

Pacijenta je potrebno sedirati kako bi se smanjila asinhronija između pacijentovog disanja i ventilatora(52). Usprkos sedaciji, može doći do nakupljanja daha (engl. breath stacking), manifestacije asinhronije u kojoj povremeno dođe do povišenja respiratornog volumena, što može oslabiti povoljni utjecaj LTVV-a. Često nakupljanje daha (više od 3 puta u minuti) može se smanjiti dostavljanjem većeg respiratornog volumena (7 do 8 mL/kg tjelesne mase), dokle god je plato tlaka u zračnim putevima manji od 30 cm $H_2O$ ili se može se povećati sedacija, no to povećava rizik od komplikacija povezanih uz sedaciju(53).

Inicijalni respiratorni volumen kod primjene LTVV-a trebao bi biti nešto viši (8 mL/kg tjelesne mase), a inicijalna frekvencija disanja u skladu s pacijentovim potrebama. Tijekom sljedeća 3 sata, respiratorni volumen treba smanjiti na 7, a zatim na 6 mL/kg tjelesne mase. Smanjenjem respiratornog volumena treba povećati frekvenciju disanja (maksimalno 35 udaha u minuti), kako bi mehanički ventilator dostavio kompletnu količinu zraka u minuti. Ako je plato tlaka u zračnim putevima veći od 30 cm $H_2O$, potrebno je smanjiti respiratorni volumen (najniže na 4 mL/kg tjelesne mase)(54).

Tjelesna masa se izračunava sljedećim formulama:

- Žene: tjelesna masa = 45.5 + 0.91 * (visina - 152.4)
- Muškarci: tjelesna masa = 50 + 0.91 * (visina - 152.4)

gdje je tjelesna masa izražena u kg, a visina u cm.

Ciljne vrijednosti oksigenacije pacijenta pri primjeni LTVV-a su između 55 i 80 mmHg za $PaO_2$ ili saturacija oksihemoglobina između 88 i 95 posto.

#### 3.10.1.2. Ventilacija otvorenih pluća (engl. open lung ventilation)

Ventilacija otvorenih pluća se bazira na kombinaciji LTVV-a i primjene dovoljno PEEP-a, kako bi se maksimalno iskoristio potencijal alveola. LTVV ima cilj smanjenja alveolarne distenzije, dok PEEP smanjuje rizik od nastanka cikličnih atelektaza. Cilj kombinacije ova dva pristupa je smanjenje rizika za nastanak ozljede pluća povezane uz mehaničku ventilaciju. Ventilacija otvorenih pluće se u pravilu dobro tolerira od strane pacijenata.

Ne postoje globalno priznate smjernice za primjenu ventilacije otvorenih pluća. Istraživanja bazirana na ovom pristupu su nepotpuna i potrebna su nova, kako bi se otkrile sve prednosti i nedostatci, te kako bi se utvrdile smjernice za primjenu ove terapije(55).

#### 3.10.1.3. Visok PEEP (engl. high PEEP)

Visok PEEP spada u ventilaciju otvorenih pluća uz razliku što nije potrebno konstruirati krivulje tlaka i volumena, koje u pravilu zahtjevaju neuromuskularnu blokadu kako bi se odredile, te ih je teško precizno odrediti. Teoretski, primjena visokog PEEP-a otvara kolabirane alveole što smanjuje alveolarnu distenziju, jer se zrak raspoređuje u novootvorene alveole. Ako alveole ne kolabiraju prilikom izdaha, smanjuje se i ciklička

atelektaza, koja je uz alveolarnu distenziju jedan od glavnih uzroka ozljede pluća povezane uz mehaničku ventilaciju.

Pacijenti sa srednje teškim i teškim ARDS-om (omjer PaO2/FiO2 ≤200 mmHg) pokazali su poboljšanje oksigenacije, više dana neovisnih o mehaničkom ventilatoru te smanjenu potrebu za hitnim intervencijama i smanjenje stope smrtnosti. Primjena visokog PEEP-a, kod pacijenata s omjerom PaO2/FiO2 većim od 200 mmHg, pokazala je povećanje stope smrtnosti. Visok PEEP ima najbolji učinak kod pacijenata koji imaju visok udio pluća koja se mogu ponovno angažirati (engl. recruitable lung), smanjujući postotak pluća zahvaćen cikličkom atelektazom. S druge strane, kod pacijenats s malenim udjelom pluća koji se može ponovno angažirati, visok PEEP uzrokovao je povećanu napetost alveola, bez utjecaja na cikličku atelektazu.

Visok PEEP može dovesti do barotraume i ozljede pluća povezane s mehaničkom ventilacijom, zbog povišenja tlaka u zračnim putevima te posljedično alveolarne hiperdistenzije.

Ne postoje globalno priznate smjernice za primjenu ventilacije visokim PEEP-om. Istraživanja bazirana na ovom pristupu su nepotpuna i potrebna su nova kako bi se otkrile sve prednosti i nedostatci te kako bi se utvrdile generalne smjernice za primjenu ove terapije(56,57).

#### 3.10.1.4. Manevri angažiranja

Manevar angažiranja označava kratkotrajnu primjenu neprekidne velike količine pozitivnog tlaka (na primjer 35 do 40 cm $H_2O$) kroz 40 sekundi. Cilj ovog postupka je otvaranje kolabiranih alveola. Prilikom jednokratne primjene ovog postupka nije primjećena značajna

alveolarna distenzija, a najveći učinak se javio u prvih 10 sekundi primjene. Alveole otvorene na ovaj način ostaju otvorene kod postepenog snižavanja tlaka.

Manevri angažiranja pružaju najveći učinak kada je pacijent uklonjen s mehaničke ventilacije zato što je dovoljan mali period vremena bez primjene PEEP-a da bi alveole ponovno kolabirale. Najčešće nuspojave primjene manevara angažiranja su hipotenzija i pad saturacije, koji se u najvećem broju slučajeva spontano oporave.

S obzirom da je populacija zahvaćena ARDS-om heterogena, nepoznat je utjecaj ove vrste terapije na morbiditet i mortalitet pacijenata(58).

### 3.10.2. Način mehaničke ventilacije

Pacijenti s ARDS-om mogu biti ventilitani na način da mehanički ventilator dostavlja konstantan tlak ili konstantan volumen. Nagle promjene u volumenu kod pacijenta koji prima konstantan tlak te nagle promjene u tlaku kod pacijenta koji prima konstantan volumen upućuju na komplikacije te je potrebno hitno odrediti uzok promjene. Primjeri ovih komplikacija su pneumotoraks i opstrukcija endotrahealnog tubusa(59).

### 3.10.3. Novi pristupi terapiji pacijenata s ARDS-om

Većina postupaka koji se trenutno primjenjuju u terapiji ARDS-a su suportivnog karaktera, uglavnom temeljeni na poboljšanju izmjene plinova te sprječavanju komplikacija dok se ne otkloni primarni uzrok nastanka ARDS-a. Novi pristupi terapiji ARDS-a još nisu dovoljno istraženi za generalnu primjenu. Inhalacija dušičnog oksida(60), prostaciklina(61) te prostaglandina E1 poboljšavaju fiziološke parametre poput oksigenacije, no nema dokaza da imaju utjecaj na dugoročni tijek bolesti. Rezultati primjene sistemskih glukokortikoida unutar prva dva tjedna od razvoja ARDS-a nisu konzistentni, dok primjena sistemskih

glukokortikoida(62) nakon dva tjedna od razvoja ARDS-a pokazuje štetan utjecaj, te ju treba izbjegavati. Beta agonisti(63), ibuprofen(65), statini, intravenska primjena prostaglandina E1(64) pokazali su se neuspješni kao potencijalna terapija ARDS-a.

### 3.10.4. Suportivna skrb za pacijente s ARDS-om

Ključni aspekti suportivne skrbi za pacijente s ARDS-om uključuju korištenje sedativa i neuromuskularnih blokatora, balansiranje hemodinamskog statusa, kontrolu koncentracije glukoze u krvi, evaluaciju i liječenje nozokomijalnih pneumonija te sprječavanje duboke venske tromboze i gastrointestinalnih krvarenja. Kod pacijenata s vrućicom primjenjuju se antipiretici. Kod pojave asinhronije disanja između pacijenta i mehaničkog ventilatora primjenjuju se sedativi i neuromuskularni blokatori. Preporuča se smanjen unos tekućine (centralni venski tlak manji od 4 mmHg) kako bi se izbjegao edem pluća. Ne preporuča se transfuzija preparata krvi, osim u nužnosti(67,68,69).

## 3.11. Prognoza

### 3.11.1. Mortalitet

ARDS prati stopa mortaliteta od 26 do 58 posto. Pacijenti koji umru ubrzo nakon razvoja ARDS-a najčešće umiru od posljedica inicijalnog stanja koje je potenciralo nastanak ARDS-a. Kod pacijenata koji umiru kasnije, najčešći uzroci smrti su sepsa i nozokomijalna pneumonija. Zatajenje disanja nije učestali razlog smrti kod ovih pacijenata. U periodu od 1996. do 2005. godine stopa mortaliteta pala je sa 35 na 26 posto, najvjerovatnije zbog bolje suportivne skrbi te poboljšanih metoda mehaničke ventilacije(70).

### 3.11.2. Prognostički pokazatelji

Prognostički pokazatelji dijele se u odnosu na pacijenta, bolest i liječenje.

#### 3.11.2.1. Prognostički pokazatelji povezani s pacijentom

Stariji pacijenti imaju povišen rizik od smrti, a smrtnost raste s dobi. Smrtnost kod pacijenata između 15 i 19 godina iznosi 24 posto, a kod pacijenata starijih od 85 godina iznosi 60 posto(71).

#### 3.11.2.2. Prognostički pokazatelji povezani s bolešću

Teška hipoksemija, konstantno niska oksigenacija, vaskularna disfunkcija pluća, povećan mrtvi prostor, infekcije i netraumatski uzroci ARDS-a su prognostički pokazatelji povezani s bolešću(72).

- Oksigenacija - Smrtnost raste što je manja oksigenacija i teži stupanj ARDS-a. Blagi stupanj ARDS-a ima stopu smrtnosti od 27 posto, umjereni 32 posto, a teški stupanj ARDS-a ima stopu smrtnosti od 45 posto. Poboljšanje oksigenacije u ranoj fazi bolesti poboljšava preživljenje.
- Vaskularna disfunkcija pluća - Vaskularna disfunkcija pluća označena je povišenjem transpulmonarnog gradijenta (veći ili jednak 12 mmHg). Transpulmonarni gradijent je razlika između arterijskog tlaka pulmonarne arterije te tlaka okluzije pulmonarne arterije.
- Infekcije - Infekcije i multiorgansko zatajenje su točniji pokazatelji smrtnosti od respiratornih parametara, što proizlazi iz činjenice da su nerespiratorni uzroci smrti češći od zatajenja disanja.

- Primarna bolest koja je uzrokovala ARDS - Pacijenti koji razviju ARDS kao posljedicu traume imaju bolju šansu za preživljavanje od pacijenata koji razviju ARDS zbog drugih uzroka.

#### 3.11.2.3. Prognostički pokazatelji povezani s liječenjem

Prognostički pokazatelji povezani s liječenjem uključuju balans tekućine, primjenu glukokortikoida i transfuziju(73).

- Balans tekućine - Pozitivan balans tekućine povezan je s povećanom smrtnošću. Isto tako, negativan balans tekućine povezan je sa stopom preživljenja.
- Primjena glukokortikoida - Pacijenti koji su primali glukokortikoide prije pojave ARDS-a imaju veću incidenciju smrtnosti.
- Transfuzija - Pacijenti koji su primili transfuziju imaju povećani rizik od smrti.

### 3.11.3. Komorbiditet među preživjelima

Kognitivni, psihološki te fizički komorbiditeti su česti kod ljudi koji su preživjeli ARDS. Često su primjetni kod otpuštanja iz jedinice intenzivnog liječenja te perzistiraju i do pet godina nakon izlječenja, uz spor oporavak. Kognitivne funkcije su oslabljene kod 40 posto pacijenata i perzistentne su nakon godine dana od izlječenja. Psihijatrijske bolesti poput depresije, anksioznosti i post-traumatskog stresnog poremećaja najčešće su među preživjelim pacijentima. Fizičko stanje nakon ARDS-a rijetko dosegne prethodnu razinu, a na nju dodatno utječe vrijeme provedeno u jedinici intenzivnog liječenja te depresivni simptomi koji su prethodili bolesti. Plućne funcije (plućni kapacitet, spirometrijsko mjerenje) dosegnu normalne razine kod većine pacijenata nakon 6 mjeseci. Usprkos komorbiditetima, tri četvrtine pacijenata nastavlja s poslom nakon oporavka(74).

# 4. Rasprava

Iako je već neko vrijeme poznato da smrtnost od ARDS-a iznosi blizu 50 posto, tek su nedavno počela istraživanja o novim metodama liječenja. Širok spektar bolesti može se prezentirati akutnim hipoksemičnim zatajenjem disanja uz bilateralne alveolarne infiltrate, što otežava uspostavljanje dijagnoze. Stoga je te bolesti potrebno uzeti u obzir prilikom dijagnosticiranja ARDS-a. Najčešći uzrok smrti kod pacijenata s ARDS-om je ujedno i uzrok razvoja ARDS-a. Nema značajne razlike u smrtnosti između muškaraca i žena. Sljedeći važan problem su komorbiditeti, koji su učestali i mogu imati utjecaj na stopu preživljenja. Pošto se ARDS dijagnosticira metodom isključivanja drugih bolesti, potrebno je poboljšati dijagnostičke metode kako bi se čim prije uspostavila ispravna dijagnoza i na taj način ubrzalo liječenje. Psihičko i fizičko stanje pacijenata potrebno je pratiti i nakon izlječenja, zato što opravak traje i po nekoliko godina.

# 5. Zaključci

ARDS je bolest koja zahvaća heterogenu populaciju i stoga zahtjeva posebnu pažnju pri liječenju. Učestalost bolesti ima tendenciju smanjivanja, najvjerovatnije zbog poboljšanja kvalitete zdravstvene njege. Međutim, postoje značajne razlike u smrtnosti kod pacijenata koji razviju ARDS kao posljedicu traume te kod pacijenata koji razviju ARDS iz drugih razloga, kao što je sepsa. Također, pacijenti koji razviju ARDS čija etiologija nije pulmonalna imaju povišen rizik od smrti. Novi načini mehaničkog ventiliranja (LTVV, visoki PEEP, mehanizmi angažiranja), usmjereni na sprječavanje distenzije alveola te cikličke atelektaze, pokazali su se uspješnijima od tradicionalne mehaničke ventilacije. Za sada nema mnogo podataka iz kliničkih istraživanja koja proučavaju nove potencijalne metode liječenja.

Komplikacije i komorbiditeti često se javljaju uz ARDS. Nozokomijalna pneumonija predstavlja dijagnostički problem zbog sličnosti radiograma i kliničke slike sa ARDS-om. Relativno često zna ostati neprepoznata. U ponekim slučajevima kada je dijagnosticirana, nakon obdukcije utvrđeno je da nema histoloških dokaza koji bi ukazali na njeno prisustvo.

Za sada nema sigurnih prediktivnih faktora koji bi ukazali na mogući razvoj ARDS-a kod pacijenata. Također, niti jedan prediktivni faktor nije adekvatan za pretpostavljanje tijeka bolesti. Pacijenti koji prežive ARDS često imaju fizičke, psihičke i respiratorne smetnje koje znaju perzistirati i do pet godina nakon izlječenja, stoga je takvim pacijentima potrebno pružiti adekvatnu podršku i dugoročno praćenje.

# 6. Sažetak

ARDS je specifična vrsta hipoksemičnog zatajenja disanja karakterizirana obostranom akutnom abnormalnošću pluća. Klinička obilježja ARDS-a su hipoksemija te bilateralna zamućenja na radiogramu. Incidencija ARDS-a raste s dobi, no ukupna incidencija je u padu. Najčešći uzroci razvoja ARDS-a su sepsa, pneumonija, aspiracija i trauma. ARDS je posljedica difuznog oštećenja alveola. Velika količina intersticijske tekućine, u kombinaciji sa oštećenim alveolarnim epitelom, uzrokuje nakupljanje krvavog sadržaja bogatog proteinima u zračnim prostorima pluća. Pacijenti sa ARDS-om prolaze kroz tri diskretna stadija bolesti: eksudativni, proliferativni i fibrozni stadij. Simptomi ARDS-a pojavljuju se 6 do 72 sata nakon inicijalnog događaja i naglo se pogoršavaju. Pacijent je obično dispnoičan, cijanotičan (hipoksemičan), a auskultacijom pluća čuje se obostrano pucketanje. Respiratorni distres je naglašen s tahipnejom, tahikardijom, profuznim znojenjem te korištenjem pomoćne respiratorne muskulature prilikom disanja. Pacijenti s ARDS-om imaju visok rizik za razvoj komplikacija. Neke su povezane uz mehaničku ventilaciju poput barotraume i nozokomijalnih pneumonija, dok su druge posljedica inicijalne bolesti te boravka u jedinici intenzivnog liječenja. Dijagnoza se temelji na identifikaciji specifičnih uzroka ARDS-a koji se mogu liječiti te eliminaciji drugih stanja koja dovode do hipoksemije, bilateralnih alveolarnih infiltrata i respiratornog distresa. Uz mehaničku ventilaciju, pacijentima koji boluju od ARDS-a potrebna je i suportivna skrb. Prognostički pokazatelji dijele se u odnosu na pacijenta, bolest i liječenje, no nisu dovoljno precizni da bi se pomoću njih prognozirao tijek bolesti. Kognitivni, psihološki te fizički komorbiditeti su česti kod ljudi koji su preživjeli ARDS.

# 7. Summary

ARDS is a specific type of hypoxemic respiratory failure characterised by bilateral acute lung abnormalities. Clinical features of ARDS include hypoxemia and bilateral opacities which can be seen on the radiograph. Incidence of ARDS gets higher with age, but global incidence is decreasing. The most common causes of ARDS are sepsis, pneumonia, aspiration and trauma. ARDS is created by diffuse alveolar injury. High amounts of interstitial fluid, in combination with damaged alveolar epithelium, causes filling of alveolar air space with bloody, protein-rich material. Patients with ARDS go through three discreet stages of the disease: exudative, proliferative and fibrous stage. Symptoms of ARDS appear aproximately 6 to 72 hours after the event which caused it and have a tendency to rapidly get worse. Patient usually shows signs of dyspnoea, cyanosis (hypoxemia), and lung auscultation detects bilateral crackling. Respiratory distress is followed with tachypnea, tachycardia, sweating and the use of supportive respiratory muscles. Patients with ARDS have a high risk of developing complications. Some are connected with mechanical ventilation such as barotrauma and nosocomial pneumonia, while others are a consequence of the initial disease and the time spent in intensive care unit. Diagnosis is based on the identification of specific causes of ARDS which can be treated as well as eliminating other causes which lead to hypoxemia, bilateral alveolar infiltrates and respiratory distress. Aside from mechanical ventilation, patients with ARDS require supportive care. Prognostic parameters can be grouped into those which are associated with patient, with the disease and with the treatment. However, they are not precise enough to provide a prognosis for the disease. Cognitive, psychological and physical comorbidities can often be found in patients which have survived ARDS.

## 8. Literatura


1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet 1967; 2:319.
2. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:818.
3. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353:1685.
4. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA 2012; May 21, 2012:Epub ahead of print.
5. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med 2005; 353:1685.
6. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA 2016; 315:788.
7. George RB, Chesson AL, Rennard SI. Functional anatomy of the respiratory system. In: Chest Medicine. Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine, 3rd ed, George RB, Light RW, Matthay MA, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1995. p.3.
8. Matthay MA. Acute hypoxemic respiratory failure: Pulmonary edema and ARDS. In: Chest Medicine. Essentials of Pulmonary and Critical Care Medicine, 3rd ed, George RB, Light RW, Matthay MA, et al (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore 1995. p.593.
9. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. Ann Intern Med 2004; 141:460.

10. Martin TR. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. Chest 1999; 116:2S.
11. Kiiski R, Takala J, Kari A, Milic-Emili J. Effect of tidal volume on gas exchange and oxygen transport in the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1992; 146:1131.
12. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152:121.
13. Morelli A, Teboul JL, Maggiore SM, et al. Effects of levosimendan on right ventricular afterload in patients with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. Crit Care Med 2006; 34:2287.
14. Tomashefski JF Jr. Pulmonary pathology of the adult respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 1990; 11:593.
15. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, et al. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:3.
16. Pepe PE, Potkin RT, Reus DH, et al. Clinical predictors of the adult respiratory distress syndrome. Am J Surg 1982; 144:124.
17. Moss M, Parsons PE, Steinberg KP, 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; 31:869.
18. Wynne JW. Aspiration pneumonitis. Correlation of experimental models with clinical disease. Clin Chest Med 1982; 3:25.
19. Baumann WR, Jung RC, Koss M, et al. Incidence and mortality of adult respiratory distress syndrome: a prospective analysis from a large metropolitan hospital. Crit Care Med 1986; 14:1.

20. Demling RH. Current concepts on the adult respiratory distress syndrome. Circ Shock 1990; 30:297.
21. Treggiari MM, Hudson LD, Martin DP, et al. Effect of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome on outcome in critically ill trauma patients. Crit Care Med 2004; 32:327.
22. Calfee CS, Eisner MD, Ware LB, et al. Trauma-associated lung injury differs clinically and biologically from acute lung injury due to other clinical disorders. Crit Care Med 2007; 35:2243.
23. Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. Crit Care Med 2005; 33:1191.
24. Kotloff RM, Ahya VN, Crawford SW. Pulmonary complications of solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:22.
25. Parsons PE. Respiratory failure as a result of drugs, overdoses, and poisonings. Clin Chest Med 1994; 15:93.
26. Marshall RP, Webb S, Hill MR, et al. Genetic polymorphisms associated with susceptibility and outcome in ARDS. Chest 2002; 121:68S.
27. Gong MN, Wei Z, Xu LL, et al. Polymorphism in the surfactant protein-B gene, gender, and the risk of direct pulmonary injury and ARDS. Chest 2004; 125:203.
28. Calfee CS, Matthay MA, Eisner MD, et al. Active and passive cigarette smoking and acute lung injury after severe blunt trauma. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:1660.
29. Messent M, Sullivan K, Keogh BF, et al. Adult respiratory distress syndrome following cardiopulmonary bypass: incidence and prediction. Anaesthesia 1992; 47:267.
30. Anzueto A, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. Influence of body mass index on outcome of the mechanically ventilated patients. Thorax 2011; 66:66.

31. Reilly JP, Meyer NJ, Shashaty MG, et al. ABO blood type A is associated with increased risk of ARDS in whites following both major trauma and severe sepsis. Chest 2014; 145:753.
32. Cohen DS, Matthay MA, Cogan MG, Murray JF. Pulmonary edema associated with salt water near-drowning: new insights. Am Rev Respir Dis 1992; 146:794.
33. Gajic O, Dabbagh O, Park PK, et al. Early identification of patients at risk of acute lung injury: evaluation of lung injury prediction score in a multicenter cohort study. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183:462.
34. 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; 151:293.
35. Rubenfeld GD, Caldwell E, Granton J, et al. Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS. Chest 1999; 116:1347.
36. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2012; 185:1307.
37. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, et al. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 2002; 28:406.
38. Gammon RB, Shin MS, Buchalter SE. Pulmonary barotrauma in mechanical ventilation. Patterns and risk factors. Chest 1992; 102:568.
39. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2005; 33:711.
40. Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. JAMA 1996; 275:866. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WG Jr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. Chest 1981; 80:254.

41. Chastre J, Trouillet JL, Vuagnat A, et al. Nosocomial pneumonia in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157:1165.
42. Rudiger A, Gasser S, Fischler M, et al. Comparable increase of B-type natriuretic peptide and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in patients with severe sepsis, septic shock, and acute heart failure. Crit Care Med 2006; 34:2140.
43. Bouhemad B, Nicolas-Robin A, Arbelot C, et al. Acute left ventricular dilatation and shock-induced myocardial dysfunction. Crit Care Med 2009; 37:441.
44. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al. Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2003; 290:2713.
45. Patel SR, Karmpaliotis D, Ayas NT, et al. The role of open-lung biopsy in ARDS. Chest 2004; 125:197.
46. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA 2012; May 21, 2012:Epub ahead of print.
47. Thille AW, Esteban A, Fernández-Segoviano P, et al. Comparison of the Berlin definition for acute respiratory distress syndrome with autopsy. Am J Respir Crit Care Med 2013; 187:761.
48. Schwarz MI, Albert RK. "Imitators" of the ARDS: implications for diagnosis and treatment. Chest 2004; 125:1530.
49. Buchheit J, Eid N, Rodgers G Jr, et al. Acute eosinophilic pneumonia with respiratory failure: a new syndrome? Am Rev Respir Dis 1992; 145:716.
50. 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; 342:1301.

51. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. Ann Intern Med 2009; 151:566.
52. Kregenow DA, Rubenfeld GD, Hudson LD, Swenson ER. Hypercapnic acidosis and mortality in acute lung injury. Crit Care Med 2006; 34:1.
53. Pohlman MC, McCallister KE, Schweickert WD, et al. Excessive tidal volume from breath stacking during lung-protective ventilation for acute lung injury. Crit Care Med 2008; 36:3019.
54. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2008; 178:346.
55. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med 2016; 44:32. Huh JW, Jung H, Choi HS, et al. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care 2009; 13:R22.
56. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1995; 151:1807.
57. Malbouisson LM, Muller JC, Constantin JM, et al. Computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced alveolar recruitment in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163:1444.

58. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA 2008; 299:637.
59. Marcy TW, Marini JJ. Inverse ratio ventilation in ARDS. Rationale and implementation. Chest 1991; 100:494.
60. Rossaint R, Falke KJ, López F, et al. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. N Engl J Med 1993; 328:399.
61. Pipeling MR, Fan E. Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. JAMA 2010; 304:2521.
62. Tang BM, Craig JC, Eslick GD, et al. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 2009; 37:1594.
63. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Matthay MA, Brower RG, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized $\beta_2$-agonist for treatment of acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 2011; 184:561.
64. Bone RC, Slotman G, Maunder R, et al. Randomized double-blind, multicenter study of prostaglandin E1 in patients with the adult respiratory distress syndrome. Prostaglandin E1 Study Group. Chest 1989; 96:114.
65. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. The Ibuprofen in Sepsis Study Group. N Engl J Med 1997; 336:912.

66. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. N Engl J Med 2006; 354:2564.
67. Suchyta MR, Clemmer TP, Elliott CG, et al. The adult respiratory distress syndrome. A report of survival and modifying factors. Chest 1992; 101:1074.
68. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. Chest 1998; 114:541.
69. Gong MN, Thompson BT, Williams P, et al. Clinical predictors of and mortality in acute respiratory distress syndrome: potential role of red cell transfusion. Crit Care Med 2005; 33:1191.
70. Estenssoro E, Dubin A, Laffaire E, et al. Incidence, clinical course, and outcome in 217 patients with acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med 2002; 30:2450.
71. Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, et al. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2003; 348:683.
72. Cox CE, Docherty SL, Brandon DH, et al. Surviving critical illness: acute respiratory distress syndrome as experienced by patients and their caregivers. Crit Care Med 2009; 37:2702.
73. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis 1985; 132:485.
74. Cheung AM, Tansey CM, Tomlinson G, et al. Two-year outcomes, health care use, and costs of survivors of acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:538.

## 9. Životopis

Filip Benić je rođen 9. listopada 1991. godine u Rijeci.

Osnovnu školu Brajda i opći smjer Prve hrvatske sušačke gimnazije završio je s odličnim uspjehom. Sudjelovao je na (gradskim, županijskim i državnim) natjecanjima iz engleskog jezika, geografije i filozofije, ali i u kreativnim radionicama i manifestacijama poput Lidrana.

Pohađa studij medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci. Obnaša dužnost demonstratora Prve pomoći Zavoda za anesteziologiju od akademske godine 2011./2012. te demonstratora Biologije od akademske godine 2015./2016. Aktivno sudjeluje u projektima studentske udruge CroMSIC.

Aktivno se bavi karateom, osvajač je više medalja s državnih i drugih natjecanja. Tijekom obrazovanja sudjelovao u izradi zbirke putopisa Otisnuti se očekivanome sutra. Pohađao tečajeve talijanskog, francuskog, njemačkog te engleskog jezika, kojeg tečno govori (2009. godine stekao je Certificate of Proficiency in English). Ovladao radom na računalu.

Stipendist je grada Rijeke od 2008. godine.