

ARDS – nová definícia

MUDr. Andrea Číková, MUDr. Zora Flassiková, MUDr. Andrea Gebhardtová, MUDr. Martin Michalov, MUDr. Juraj Koutun, CSc., MUDr. Aktham Yaghi

Klinika anestéziológie a intenzívnej medicíny LF UK, UN Bratislava, Nemocnica Ružinov

V roku 1994 bola na spoločnej európsko-americkej konferencii o ARDS vypracovaná dodnes používaná definícia akútneho pľúcneho poškodenia (ďalej AECC definícia). Po takmer 20 rokoch praxe a výskumu od jej vzniku sa celá definícia a jej kritériá stali predmetom kritiky a diskusie. Skupinou expertov bola na kongrese Európskej spoločnosti intenzívnej medicíny v októbri 2011 navrhnutá nová, „Berlínska definícia“. Základom novej definície bolo vytvorenie troch kategórií ARDS na základe stupňa závažnosti hypoxémie a vylúčenie termínu ALI (acute lung injury, akútne pľúcne poškodenie). Ponechané a bližšie špecifikované kritériá zostali: akútne vznik, prítomnosť bilaterálneho RTG nálezu, nekardiogénny pľúcny edém. Navrhnuté boli štyri ďalšie kritériá pre ťažké ARDS: RTG nález infiltrátov v 3 alebo 4 kvadrantoch, compliance respiračného systému (≤ 40 mL/cm H₂O), ventilácia s PEEP (≥ 10 cm H₂O) a korigovaný expiračný minútový objem (≥ 10 L/min). Nepreukázali však prínos v predpovedaní mortality pacientov s ťažkým ARDS a boli z definície vylúčené. V porovnaní s AECC definíciou, konečná Berlínska definícia mala lepšiu prediktívnu validitu pre mortalitu. Vynovená a zrevidovaná definícia vyriešila niektoré limitácie AECC definície.

Kľúčové slová: ARDS, Berlínska definícia, kritériá, validita.

ARDS – new definition

The acute respiratory distress syndrome (ARDS) was defined in 1994 by the American-European Consensus Conference (AECC). After 20 years of research and clinical practice since then, issues regarding the reliability and validity of this definition have emerged. A panel of experts convened in 2011 and developed the Berlin Definition. A draft definition proposed 3 mutually exclusive categories of ARDS based on degree of hypoxemia: mild ($200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), moderate ($100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$), and severe ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 100 \text{ mmHg}$) and excluded the term ALI. Four ancillary variables for severe ARDS were proposed: radiographic severity, respiratory system compliance ($\leq 40 \text{ mL/cm H}_2\text{O}$), positive endexpiratory pressure ($\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$), and corrected expired volume per minute ($\geq 10 \text{ L/min}$). The 4 variables did not contribute to the predictive validity of severe ARDS for mortality and were removed from the definition. Compared with the AECC definition, the final Berlin Definition had better predictive validity for mortality. This updated and revised Berlin Definition for ARDS addresses a number of the limitations of the AECC definition.

Key words: ARDS, Berlin definition, variables, validity.

Anestéziol. intenzívna med., 2013; 2(2): 55–57

Definícia

Na spoločnej európsko-americkej konferencii o ARDS v roku 1994 bola vypracovaná definícia akútneho pľúcneho poškodenia. Komisia definuje akútne pľúcne poškodenie ako syndróm so zápalom a zvýšenou permeabilitou, ktoré sú spojené s konšteláciou klinických, rádiologických a fyziologických náleзов, ktoré nemôžu byť vysvetlené kardiálnym zlyhaním alebo pľúcnou kapilárnou hypertenziou, ale môžu vzniknúť popri kardiálnom zlyhaní alebo pľúcnej kapilárnej hypertenzii (1). ALI a ARDS majú náhly začiatok a pretrvávajú dni až týždne, sú spojené s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi (1). Najčastejšie je asociovaný so sepsou, primárnou pneumóniou, aspiráciou, polytraumou. Menej časté príčiny sú kardiopulmonálny bypass, masívne krvné transfúzie, tuková embólia, pankreatitída a iné príčiny. Chronické pľúcne ochorenia, ako intersticiálna pľúcna fibróza, sarkoidóza, a iné, ktoré by technicky spĺňali kritériá (s výnimkou chronicity), boli vylúčené touto definíciou.

Acute Lung Injury (ALI), akútne pľúcne poškodenie:

- Akútne vznik
- Zhoršená oxygenácia $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 300$, bez vzťahu k PEEP
- RTG pľúc – bilaterálne infiltráty v AP projekcii
- PCWP ≤ 18 mmHg alebo nie sú RTG známky hypertenzie v LP

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS):

- Akútne vznik
- Zhoršená oxygenácia $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 \leq 200$, bez vzťahu k PEEP
- RTG pľúc – bilaterálne infiltráty v AP projekcii
- PCWP ≤ 18 mmHg alebo nie sú RTG známky hypertenzie v LP

Táto definícia bola široko akceptovaná a používaná v praxi aj v klinických štúdiách, na jej základe bolo následne získané veľké množstvo údajov.

Definícia európsko-americkej konferencie o ARDS určite umožnila pokrok v našom chápaní ARDS a zlepšila našu schopnosť v starostlivosti o týchto pacientov. Všetky definície ale musia byť

revidované a pravidelne aktualizované tak, aby reflektovali nové poznatky a skúsenosti získané od času jej vzniku a táto definícia nie je výnimkou (2). Hoci AECC definícia je používaná, má významné limitácie, ktoré môžu mať vplyv na vedenie štúdií, klinického výskumu, a hlavne na terapeutický manažment pacientov.

Limitácie

Heterogenita

Táto definícia redukuje rozličné patofyziologické procesy a rozličné skupiny pacientov do jedného syndrómu (2).

Senzitivita a špecifita

Pri porovnaní AECC kritérií s nálezom difúzneho alveolárneho poškodenia je senzitivita 84 %, špecifita 51 %. ARDS môže byť nerozpoznané pri použití AECC kritérií. To platí hlavne pre ALI ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menej ako 300).

Hypoxémia

$\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ nie je konštantný, v závislosti od nastavenia FIO_2 , ventilačných parametrov a PEEP.

Pre inkonzistenciu PaO₂/FiO₂, nasledujúce ARDS definície môžu používať štandardizované ventilačné nastavenia, napríklad pomer PaO₂/FiO₂ k PEEP alebo FiO₂ k nastavenému PEEP (2).

Akútny vznik

AECC definícia vylúčila chronické respiračné zlyhanie, nedefinuje presne časovú os od vzniku primárneho inzultu po rozvoj ARDS: to spôsobuje nezhodu subjektivitu v hodnotení vzniku ARDS. Bolo navrhnuté, aby priebeh vývoja respiračného zlyhania bol lepšie definovaný, napríklad do jedného týždňa od diagnózy známeho klinického inzultu, ktorý viedol k vzniku ARDS, alebo od vzniku dyspnoe, keď nie je známa žiadna klinická príčina (2).

RTG nález

AECC definícia vyžaduje bilaterálne infiltráty na RTG hrudníka, ktorý by mal byť konzistentný s pľúcny edémom. Problematická je veľká interindividuálna variabilita medzi lekármi a expertmi v hodnotení RTG snímok. CT skeny hrudníka môžu byť spoľahlivejšie, avšak nie vždy je ich možné realizovať.

PCWP

Jedna tretina až jedna polovica pacientov s ALI/ARDS môže mať zvýšený PCWP v dôsledku zvýšeného tlaku v dýchacích cestách a/alebo agresívnej tekutinovej liečby. Neexistuje žiadny presný test na rozlíšenie kardiogénneho a nekardiogénneho edému pľúc. Interpretácia merania PCWP je spojená s interindividuálnou rozdielnosťou a Swan-Ganzov katéter sa už rutinne nepoužíva.

Nová definícia

Na základe vyššie uvedených limitácií bola nasledujúcou skupinou expertov na kongrese Európskej spoločnosti intenzívnej medicíny v októbri 2011 navrhnutá nová, „Berlínska definícia“.

Kritériá definície boli vybrané na nasledujúcich princípoch:

- praktickosť – v klinickej praxi/ štúdie
- spoľahlivosť
- validita (platnosť)

Pracovne boli zaradené do definície údaje, ktorých praktické použitie/spoľahlivosť/validita boli následne vyhodnotené použitím metaanalýzy 4 188 pacientov s ARDS zo 4 multicentrických súborov a 269 pacientov z 3 jednotlivých pracovísk.

- Čas vzniku, RTG nález, prítomnosť pľúcneho edému, hypoxémia, PEEP; PEEP ≥ 10 cmH₂O, compliance respiračného systému, a iné fyziologické postihnutia (korigovaná minútová ventilácia) pre ťažké ARDS

Zvažované, ale nezaradené údaje pre nízku praktickosť/validitu/spoľahlivosť:

Tabuľka 1. Berlínska definícia ARDS

	ARDS		
	Lahké	Stredne ťažké	Ťažké
Čas vzniku	Vznik ARDS do 7 dní od známeho inzultu alebo nových/zhoršujúcich sa respiračných problémov		
Hypoxémia	PaO ₂ /FiO ₂ 201 – 300 pri PEEP/CPAP ≥ 5	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 pri PEEP ≥ 5	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 pri PEEP ≥ 5
Plúcny edém	Respiračné zlyhanie, ktoré sa nedá vysvetliť kardiálnym zlyhaním alebo preťažením tekutinami		
RTG nález	Bilaterálne infiltráty	Bilaterálne infiltráty	Bilaterálne infiltráty

Tabuľka 2. Mortalita ARDS

	Lahké ARDS		Stredne ťažké ARDS		Ťažké ARDS	
	Počet pacientov (%)	Mortalita (95 % CI)	Počet pacientov (%)	Mortalita (95 % CI)	Počet pacientov (%)	Mortalita (95 % CI)
Návrh definície						
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg						
RTG nález 3 alebo 4 kvadranty	220 (22)	27 (24 – 30)	2 344 (64)	35 (33 – 36)	507 (14)	45 (40 – 49)
PEEP ≥ 10 cm H ₂ O						
CRS ≤ 40 mL/cm H ₂ O alebo V _E ECORR ≥ 10 L/min						
Finálna definícia						
PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mmHg	220 (22)	27 (24 – 30)	1 820 (50)	32 (29 – 34)	1031 (28)	45 (42 – 48)
Skratky: ARDS – akútne respiračné zlyhanie, CRS – compliance respiračného systému, FiO ₂ – frakcia inšpirovaného kyslíka, PaO ₂ – parciálny tlak kyslíka v arteriálnej krvi, VECORR – korigovaná minútová ventilácia						
Skupina so stredne závažným ARDS – pacienti s PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg a pacienti s PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg, ktorí nespĺnili štyri navrhované kritériá pre ťažké ARDS.						

- Pplat, mŕtvy priestor, CT nález, elektrická impendancná tomografia, pľúcna voda, zápalový marker

Skupina expertov sa zhodla, že ARDS je typ akútneho difúzneho zápalového pľúcneho poškodenia, ktoré vedie k zvýšenej pľúcnej permeabilite, zvýšenej hmotnosti pľúcneho tkaniva, a strate vzdušného tkaniva. Klinickými znakmi sú hypoxémia, bilaterálne RTG zatiernenia spojené so zvýšenou zmiešanou venóznou prímiesou krvi (shunt), zvýšeným fyziologickým mŕtvym priestorom a zníženou pľúcnou poddajnosťou. Charakteristické morfológické známky akútnej fázy sú pľúcny edém, zápal, formácia hyalínových membrán a alveolárne krvácanie (t. j. difúzne alveolárne poškodenie) (3).

Všeobecné rizikové faktory a vyvolávajúce príčiny zostali súčasťou definície. Medzi priame príčiny zaraďujeme pneumóniu, aspiráciu žalúdočného obsahu, inhalačnú traumou, kontúzie pľúc, prítopenie, nepriame príčiny sú sepsa, polytrauma, TRALI, ťažké popáleniny, akútna pankreatitída, nekardiogénny šok, intoxikácia. Terapie musí byť zameraná na samotnú vyvolávajúcu príčinu. Klasifikácia rozdeľujúca pľúcne poškodenie v zmysle ARDS na priame a nepriame však neumožňuje individualizovať podpornú terapiu ARDS, pretože pľúcne postihnutie pri ARDS je veľmi podobné, nezávisle od vyvolávajúcej príčiny (3).

V návrhu definície skupina expertov navrhla **tri navzájom sa vylučujúce kategórie ARDS podľa stupňa závažnosti (lahké, stredne závažné, závažné)** (tabuľka 1).

Termín ALI bol vylúčený z novej definície, nakoľko podľa vnímania, v praxi bol nesprávne používaný na opis skupiny pacientov s ľahšou hypoxémiou, pacienti neboli vnímaní ako pacienti s ARDS.

Čas vzniku

Väčšina pacientov s ARDS je rozoznaná v priebehu 72 hodín od rozoznania vyvolávajúcej príčiny, a takmer všetci pacienti sú identifikovaní v priebehu siedmich dní. Preto ARDS u pacienta je definovaný pri vzniku do siedmich dní od známeho vyvolávajúcej príčiny, alebo siedmich dní od začatia nových alebo zhoršujúcich sa respiračných ťažkostí bez známej vyvolávajúcej príčiny (4).

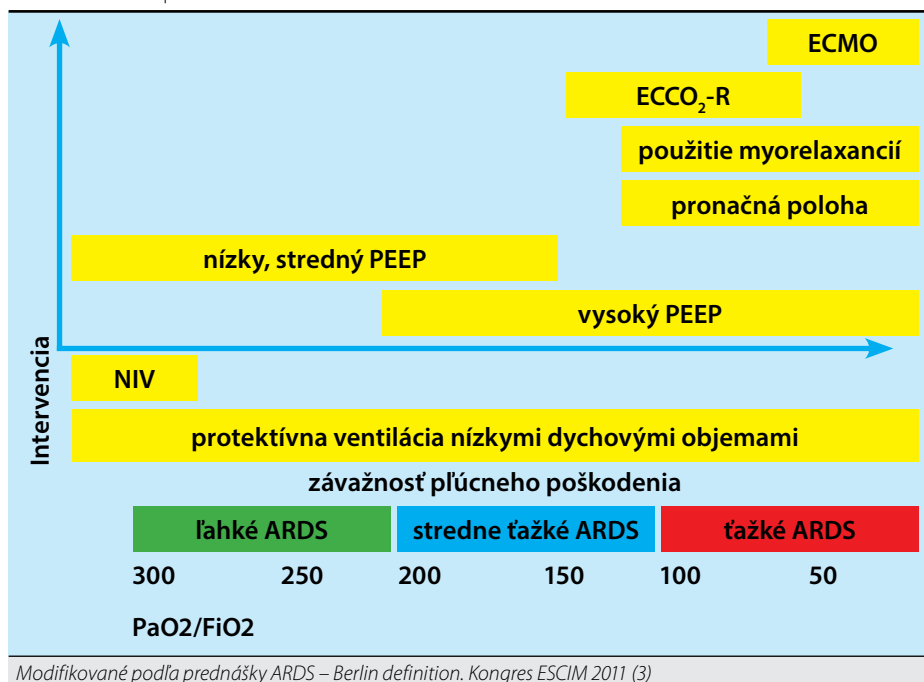
RTG/CT vyšetrenie hrudníka

Nález bilaterálnych infiltrátov na RTG snímok hrudníka zostáva jedným zo základných definujúcich kritérií ARDS (4). Objektivizovanie nálezu bilaterálnych infiltrátov CT vyšetrením hrudníka je potrebné, ak je dostupné. CT vyšetrenie hrudníka však nebolo zaradené do kritérií namiesto RTG vyšetrenia, pretože nie vždy je ho možné realizovať (technické vybavenie, stav pacienta). RTG nález infiltrátov v 3 alebo 4 kvadrantoch bol zvažovaný ako kritérium pre ťažké ARDS, avšak predpovedaná mortalita nebola ovplyvnená a toto kritérium bolo z definície vylúčené.

Prítomnosť pľúcneho edému

Vzhľadom na ústup od používania invazívneho monitorovania hemodynamiky Swan-Ganzovým katétrom a pretože pľúcny edém

Obrázok 1. Terapia ARDS



Modifikované podľa prednášky ARDS – Berlin definition. Kongres ESCIM 2011 (3)

v dôsledku srdcového zlyhania alebo v dôsledku pozitívnej tekutinovej bilancie môžu byť prítomné pri ARDS, PCWP bol vylúčený z novej definície. Po zhodnotení klinického stavu a všetkých nálezov, pokiaľ je prítomné respiračné zlyhanie, ktoré sa nedá vysvetliť kardiálnym zlyhaním alebo pozitívnu tekutinovou bilanciou, stav pacienta môže byť hodnotený ako ARDS. Ak nie je rozoznateľný žiadny známy rizikový faktor pre ARDS, ďalšie vyšetrenia, napr. echokardiografia sú nutné na vylúčenie možnosti prítomnosti hydrostatického edému v dôsledku kardiálneho zlyhania (4).

Hypoxémia, PEEP

PEEP významne ovplyvňuje PaO₂/FiO₂, preto minimálny PEEP 5 cmH₂O, ktorý môže byť použitý aj pri neinvazívnej pľúcnej ventilácii, bol zaradený do definície. PEEP viac ako 10 cmH₂O bol pracovne zaradený ako kritérium definície pre ťažké ARDS, ale po prehodnotení predikcia mortality nebola ovplyvnená a toto kritérium bolo z definície vylúčené.

Compliance respiračného systému

Compliance respiračného systému ($C_{RS} = Vt/Pplat - PEEP$) viac ako 40 mL/cmH₂O alebo korigovaná minútová ventilácia ($VE_{CORR} = MV \times PaCO_2/40 \text{ mmHg}$) spolu s rádiografickým nálezom infiltrátov v 3 alebo 4 kvadrantoch a PEEP ≥ 10 cmH₂O boli navrhnuté ako ďalšie možné kritériá pre skupinu pacientov s ťažkým ARDS. S ich pomocou však nebolo možné správne identifikovať pacientov s ťažkým ARDS (pozri tabuľku 2). RTG nález nemusel byť dobre zhodnotený a compliance respiračného systému (C_{RS}) viac ako 40 mL/cmH₂O alebo korigovaná minútová ventilácia neboli správne merané.

Z týchto dôvodov potenciálny prínos týchto kritérií nebol preukázaný, a preto sa komisia rozhodla pre jednoduchšiu definíciu, založenú len na stupni závažnosti hypoxémie.

Nová definícia bola testovaná a následne vyhodnotená použitím metaanalýzy 4 188 pacientov s ARDS zo 4 multicentrických súborov a 269 pacientov z 3 jednotlivých pracovísk, pričom sa preukázala lepšia senzitivita a špecificita novej definície, s pomocou tejto definície je možné zároveň lepšie identifikovať pacientov v porovnaní s predchádzajúcou definíciou (4).

Ľahké, stredne ťažké a ťažké ARDS boli asociované s postupne sa zvyšujúcou mortalitou (27 %, 95 % CI, 24 % + 30 %, 32 %; 95 % CI, 29 – 34 %; a 45 %; 95 % CI, 42 – 48 %; $P < 001$) a so zvyšujúcim sa priemerným počtom dní umelej pľúcnej ventilácie u prežívajúcich pacientov (medián 5 dní, medzikvartilové rozpätie (IQR) 2 – 11 dní, [IQR], 7 dní; IQR, 4 – 14; a 9 dní; IQR, 5 – 17, $P < 001$) (4).

Záver

Identifikovanie stupňa závažnosti ARDS je ďalej dôležité v terapeutickom manažmente pacienta. Od závažnosti ochorenia sa odvíja následná liečba pacienta. V iníciačných fázach ľahkého stupňa je možné použitie neinvazívnej pľúcnej ventilácie. U všetkých pacientov je indikovaná protektívna ventilácia s nízkymi dychovými objemami. Protektívna ventilácia znamená ventilovanie pacienta s nízkymi dychovými objemami, 6 ml/kg telesnej hmotnosti. Avšak treba si uvedomiť, že do úvahy treba brať ideálnu telesnú hmotnosť, nie skutočnú hmotnosť pacienta (hlavne u pacientov s vyšším BMI – body mass index).

Ideálna hmotnosť sa dá vypočítať podľa nasledujúcich rovníc:

Muž: $50 + 0,91$ (výška v cm – 152,4)

Žena: $45,5 + 0,91$ (výška v cm – 152,4)

Pri ľahkom ARDS zaradenie nižšej až strednej hodnoty PEEP. U stredne závažného a závažného stupňa je namieste použitie vyšších hodnôt PEEP. Je možné použitie štandardizovaných protokolov FiO₂ k PEEP (5), (napr. podľa www.AARDSnet.org).

U závažného ARDS (PaO₂/FiO₂ < 100) sa zvyšuje intenzivita liečebnej stratégie. Podľa Slutského, najmä v prvých dňoch závažného ARDS je benefitné použitie myorelaxancií. Pri refraktérnej hypoxémii je možné prechodne použiť pronačnú polohu. Vysokofrekvenčná oscilačná ventilácia pri závažnom ARDS na podklade výsledkov dvoch nedávnych randomizovaných štúdií (OSCAR, OSCILLATE) musí byť používaná s rozvahou, rutinné použitie sa neodporúča. Podľa záverov štúdie Oscillate, skoré použitie HFOV neznižuje mortalitu, ale môže ju zvyšovať (6). Pri zlyhaní štandardných postupov je možné použitie ECCO₂R, ECMO.

Napriek desaťročiam výskumu neexistuje špecifická terapia pre ARDS a liečba je stále iba podporná (obrázok 1). Narastajúce porozumenie patofyziológie ARDS a pokroky vo výskume kmeňových buniek vedú k záujmu o ich potenciálne terapeutické použitie a ich implantácii v terapii ARDS (7). Podľa posledných výskumov, kmeňové bunky môžu modulovať imunitnú odpoveď, zmierniť poškodenie a zvýšiť odolnosť tkanív voči infekcii (7). Zároveň môžu podporovať regeneráciu a obnovenie poškodených buniek pľúc.

Literatúra

1. Bernard, Artigas A, Brigham KL, et al. Report of the American – European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, clinical outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med.* 1994;20:225–232.
2. Dushianthan A, Grocott W, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J.* 2011;87:612–622. doi:10.1136/pgmj.2011.118398
3. Konges ESCIM Berlín 2011, prednáška ARDS – Berlin definition
4. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA.* 2012;307(23):2526–2533. doi:10.1001/jama.2012.5669.
5. Phua J, Stewart TE, Ferguson ND, et al. Acute respiratory distress syndrome 40 years later: Time to revisit its definition. *Crit Care Med.* 2008;36(10).
6. Young D, Lamb S, Shah S, et al. High-Frequency Oscillation for Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368:806–813.
7. Hayes M, Curley G, Laffey JG, et al. Mesenchymal stem cells – a promising therapy for Acute Respiratory Distress Syndrome, <http://f1000.com/reports/m/4/2> Published: 03 January 2012.

MUDr. Andrea Číková

KAIM UNB Ružinov

Ružinovská 6, 826 06 Bratislava

andrea.cikova@gmail.com