

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE  
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE  
Ústav fyziológie**

# **Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) – od etiopatogenézy k liečbe**

**Daniela Mokrá**

**Vysokoškolské skriptá**



**Martin, 2015**

**Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) – od etiopatogenézy k liečbe**  
Vysokoškolské skriptá

**Autor:**

**doc. MUDr. Daniela Mokrý, PhD.**

Ústav fyziológie a BioMed, JLF UK v Martine

**Recenzenti:**

**doc. MUDr. Jana Plevková, PhD.**

Ústav patologickej fyziológie JLF UK v Martine

**doc. MUDr. Martina Pilátová, PhD.**

Ústav farmakológie LF UPJŠ v Košiciach

**MUDr. Peter Ďurďík, PhD.**

Klinika detí a dorastu JLF UK a UNM v Martine

Vydanie: prvé

Počet strán: 72

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor.

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN 978-80-8187-000-2 EAN 9788081870002



**Európska únia**  
Európsky sociálny fond



Moderné vzdelávanie pre vedomostnú spoločnosť/Projekt je  
spolufinancovaný zo zdrojov EÚ

Modern education for modern society/Project is co-financed from EU  
sources

Vydanie týchto učebných textov: **Syndróm akútnej respiračnej  
tiesne (ARDS) – od etiopatogenézy k liečbe**  
bolo podporené projektom

**„Virtuálna a simulačná výučba ako nová forma vzdelávania na JLF  
UK v Martine“, ITMS kód projektu: 26110230071**

spolufinancovaným zo zdrojov EÚ a Európskeho sociálneho fondu

Publishing of this textbook: **Acute Respiratory Distress Syndrome  
(ARDS) – from Etiopathogenesis to Treatment**  
was supported by project

**„Virtual and Simulation Tuition as a New Form of Education at  
JFM CU in Martin“, ITMS: 26110230071“**

**co-financed from EU sources and European Social Fund.**



# Obsah

Zoznam skratiek .....	5
1. Predhovor .....	6
2. Definície ALI/ARDS.....	7
3. Epidemiológia a etiopatogenéza ARDS .....	9
3.1 Incidencia ARDS .....	9
3.2 Rizikové faktory .....	9
3.3 Klinický obraz ARDS.....	10
3.4 Patofyziologické mechanizmy ARDS .....	11
3.4.1 Iniciálna (exsudačná) fáza ARDS .....	15
3.4.2 Fibroproliferčná fáza ARDS.....	24
4. Liečba ARDS .....	28
4.1 Ventilačná liečba ARDS.....	28
4.2 Farmakologická liečba ARDS .....	32
4.2.1 Exogénny surfaktant.....	35
4.2.2 Pľúcne vazodilatátory.....	39
4.2.3 Pľúcne vazokonstriktory .....	40
4.2.4 $\beta_2$ agonisty .....	40
4.2.5 Neuromuskulárne blokátory .....	40
4.2.6 Antioxidanty.....	41
4.2.7 Kortikosteroidy.....	41
4.2.8 Antikoagulanciá a fibrinolytiká.....	43
4.2.9 Inhibítory elastázy neutrofilov .....	43
4.2.10 Ketokonazol .....	44
4.2.11 Statíny.....	44
4.2.12 Inhibítory fosfodiesteráz .....	44
4.2.13 Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátory angiotenzínových receptorov .....	46
4.2.14 Kyselina acetylosalicylová .....	48
4.2.15 Rastový faktor keratinocytov (KGF).....	48
4.3 Iná neventilačná a nefarmakologická liečba ARDS .....	49
4.3.1 Pronačná poloha .....	49
4.3.2 Manažment príjmu tekutín a podpora odstraňovania tekutiny z alveol .....	49
4.3.3 Bunková a génová terapia .....	49
5. Zhrnutie .....	53
6. Kľúčové literárne zdroje pre podrobnejšie štúdium .....	55
7. Zoznam použitej literatúry .....	56

## Zoznam skratiek

<b>ACE</b>	angiotenzín-konvertujúci enzým	<b>LIS</b>	skóre pľúcneho poškodenia
<b>ALI</b>	akútne poškodenie pľúc	<b>MAP</b>	stredný tlak v dýchacích cestách
<b>AM</b>	alveolárne makrofágy	<b>MCP</b>	monocytovej chemotaktický proteín
<b>ANG</b>	angiopoetín	<b>MIF</b>	makrofágový inhibičný faktor
<b>ARDS</b>	syndróm akútnej respiračnej tiesne	<b>MIP</b>	makrofágový zápalový proteín
<b>ASCs</b>	kmeňové bunky tukového tkaniva	<b>MMP</b>	matrix metaloproteináza
<b>BAL</b>	bronchoalveolárna lavážna tekutina	<b>MODS</b>	syndróm multiorgánovej dysfunkcie
<b>cAMP</b>	cyklický adenozín monofosfát	<b>MSCs</b>	mezenchýmové kmeňové bunky
<b>CCSP</b>	sekrečný proteín neciliárnych bronchiálnych buniek	<b>NAC</b>	N-acetylcysteín
<b>cGMP</b>	cyklický guanozín monofosfát	<b>NF-<math>\kappa</math>B</b>	nukleárny faktor kappa B
<b>BM- MSCs</b>	kmeňové bunky kostnej drene	<b>NO</b>	oxid dusnatý
<b>CNP</b>	nátriuretický peptid C-typu	<b>N-PCP-III</b>	N-terminálny peptid prokolagénu III
<b>CRP</b>	C-reaktívny proteín	<b>PAF</b>	faktor aktivujúci trombocyty
<b>COX2</b>	cyklooxygenáza 2	<b>PAI-1</b>	inhibitor aktivátora plazminogénu 1
<b>DIC</b>	diseminovaná intravaskulárna koagulácia	<b>PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub></b>	parciálny tlak kyslíka/oxidu uhličitého v arteriálnej krvi
<b>ECM</b>	extracelulárna matrix	<b>PDE</b>	fosfodiesteráza
<b>EGF</b>	epidermový rastový faktor	<b>PDGF</b>	doštičkový rastový faktor
<b>ECMO</b>	mimotelová membránová oxygenácia	<b>PECAM-1</b>	doštičková a endotelová adhézna molekula 1
<b>ELF</b>	tekutina pokrývajúca epitel	<b>PEEP</b>	pozitívny tlak na konci výdychu
<b>ENaC</b>	epitelový sodíkový kanál	<b>PG</b>	prostaglandín
<b>ES</b>	embryonálne kmeňové bunky	<b>PGI<sub>2</sub></b>	prostacyklín
<b>ET</b>	endotelín	<b>PIP</b>	vrcholový inspiračný tlak
<b>FGF</b>	rastový faktor fibroblastov	<b>PLA<sub>2</sub></b>	fosfolipáza A <sub>2</sub>
<b>EVLW</b>	mimocievna tekutina v pľúcnom tkanive	<b>RDS</b>	syndróm respiračnej tiesne nedonosených novorodencov
<b>FiO<sub>2</sub></b>	frakcia inšpirovaného kyslíka	<b>ROS</b>	reaktívne formy kyslíka
<b>HFJV</b>	vysokofrekvenčná trysková ventilácia	<b>RONS</b>	reaktívne formy kyslíka a dusíka
<b>HFOV</b>	vysokofrekvenčná oscilačná ventilácia	<b>sICAM</b>	rozpuštná medzibunková adhézna molekula
<b>HGF</b>	rastový faktor hepatocytov	<b>SIRS</b>	syndróm systémovej zápalovej odpovede
<b>HMGB</b>	high mobility group box nukleárny proteín	<b>sTNFR</b>	rozpuštný TNF receptor
<b>ICAM</b>	medzibunková adhézna molekula	<b>TGF</b>	transformujúci rastový faktor
<b>IGF</b>	rastový faktor podobný inzulínu	<b>TNF</b>	tumor nekrotizujúci faktor
<b>IL</b>	interleukín	<b>tPA</b>	tkanivový aktivátor plazminogénu
<b>IL-1ra</b>	antagonista receptora pre interleukín-1	<b>TXA<sub>2</sub></b>	tromboxán A <sub>2</sub>
<b>iNOS</b>	indukovateľná NO syntáza	<b>VEGF</b>	vaskulárny endotelový rastový faktor
<b>IPPV</b>	prerušovaná ventilácia pozitívnym tlakom	<b>VCAM-1</b>	vaskulárna intercelulárna adhézna molekula 1
<b>KGF</b>	rastový faktor keratinocytov	<b>VFD</b>	počet dní bez ventilačnej podpory
<b>KL</b>	Krebs von den Lungen proteín	<b>V<sub>T</sub></b>	dychový objem
<b>LBP</b>	lipopolysacharidy viažuci proteín	<b>vWF</b>	von Willebrandov faktor

## 1. Predhovor

Syndróm akútnej respiračnej tiesne (ARDS) a jeho miernejšia forma nazvan aj akútne poškodenie pľúc (ALI) môžu vzniknúť v dôsledku najrznej ochorení a situácií vrátane sepsy, pneumónie, traumy, akútnej pankreatitídy, aspirciealdkovho obsahu, topenia sa a pod. ALI/ARDS charakterizuje difúzne poškodenie alveol, prienik tekutiny z kapilár do alveolárneho priestoru s následným pľúcnym edémom, zápal sprostredkovan predovšetkým neutrofilmi a dysfunkcia pľúcneho surfaktantu. Uveden zmeny vedú ku zníženiu poddajnosti pľúcneho tkaniva, zhoršovaniu výmeny dýchacích plyn, predovšetkým ku hypoxémii a postupne aj k nálezu bilaterálnych infiltrátov na RTG snímke hrudníka.

Zloit patogenéza ALI/ARDS a tieasto heterognn obraz zmien spôsobujú,že v súčasnosti prakticky neexistuje in jednoznačne odporan liečba okrem ventilačnej liečby a podpornej nefarmakologickej liečby. Napriek tomu sa v uplynulých rokch objavilo viacero farmakologických (napr. pľúcne vazodilatátory, kortikosteroidy, antioxidanty, metylxantny a pod.) a tiež nefarmakologických (napr. gnov terapia, bunkov liečba a pod.) postup, ktoré by mohli byť potenciálne prospen v liečbe ALI/ARDS.

Cieľom týchto učebných textv bolo predloit prehľad najnovch poznatkov o patofyziológii zmien pri ALI/ARDS a v nadväznosti na ne kriticky zhodnotit perspektívy a tiež obmedzenia rôznych druhv liečby, ktoré sa v uplynulých rokch skúšali v experimentálních podmienkach alebo boli podan pacientům s ALI/ARDS. Vzhadm na komplexn spracovanie problematiky predpokladáme,že uveden uebn texty budú uiton pretudentv nielen v rámci predklinickhotdia, ale môžu slit ajtdentm postgradulnhotdia a lekárom v oblasti respirolgie a intenzívnej medicíny.

### Podďakovanie

Autorka touto cestou dakuje recenzentm za pozorn preitanie učebných textv a vecn pripomienky.

Vydanie učebných textv bolo podporen projektm „Virtuln a simulan vba ako nov forma vzdelávania na JLF UK v Martine“, ITMS kód projektu: 26110230071, projektm BioMed Martin (ITMS 26220220187), projektm APVV-0435-11 a projektm VEGA 1/0305/14.

## 2. Definície ALI/ARDS

Po prvýkrát bol ARDS popísaný v roku 1967 Ashbaughom a kolektívom, ktorí u 12 pacientov zaznamenali akútny nástup tachypnoe, hypoxémiu a pokles poddajnosti v dôsledku pôsobenia rôznych stimulov. Syndróm bol rezistentný voči vtedy zaužívaným liečebným postupom. Klinické a patologické znaky boli veľmi podobné príznakom u nedonosených novorodencov so syndrómom respiračnej tieňe (RDS) a tiež príznakom kongestívnej atelektázy a postperfúzneho poškodenia pľúc. Tieto príznaky sa v tej dobe tiež dali do súvisu s poruchou povrchovo aktívnej látky v alveolách - surfaktantom (Ashbaugh et al. 1967).

Pôvodná definícia ARDS sa postupne upravovala. V rámci úprav sa zmenil aj pôvodný názov ARDS z „adult“ na „acute“ respiratory distress syndrome (Bhatia a Moochhala, 2004). K pôvodne piatim základným znakom definície ARDS, t.j.

- prítomnosť definovaného rizikového faktora
- závažná hypoxémia napriek suplementácii kyslíkom
- bilaterálne pľúcne infiltráty
- zníženie pľúcnej poddajnosti
- absencia kongestívneho zlyhávania srdca,

pribudli v roku 1988 ďalšie, a to stanovenie relatívnej akútnosti chorobného procesu a hodnotenie závažnosti na základe tzv. skóre poškodenia pľúc (lung injury score), ktoré zahŕňalo hodnotenie oxygenácie, pozitívneho tlaku na konci výdychu (end-expirálny tlak, PEEP), poddajnosti a distribúcie ventilácie na základe RTG vyšetrenia (Murray et al. 1988).

Donedávna platná definícia ALI/ARDS vznikla v roku 1994 na základe konsenzu amerických a európskych respirologických spoločností (American-European Consensus Conference, AECC), ktorá pre ALI/ARDS určila nasledovné kritériá:

- akútny začiatok
- akútna hypoxémia rezistentná na oxygenoterapiu, pričom pre ARDS bola určená hodnota  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$  (26,7 kPa) a pre jeho miernejšiu formu ALI hodnota  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$  (40 kPa)
- difúzne bilaterálne infiltráty na RTG snímke hrudníka
- zaklinený tlak v a. pulmonalis  $\leq 18 \text{ mm Hg}$  alebo neprítomnosť klinických príznakov hypertenzie ľavej predsieňe (Bernard et al. 1994).

Od roku 1994 boli zaznamenané viaceré snahy o vylepšenie spoľahlivosti a validity tejto definície. V roku 2011 z iniciatívy spoločností, ako sú Európska spoločnosť pre intenzívnu medicínu (European Society of Intensive Care Medicine), Americká hrudníková spoločnosť (American Thoracic Society) a Spoločnosť pre intenzívnu medicínu (Society of Critical Care Medicine) bola vytvorená tzv. Berlínska definícia (Berlin Definition). Predbežná verzia definície navrhla 3 kategórie ARDS na základe stupňa hypoxémie: a to mierny stupeň ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300 mm Hg), stredný stupeň ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100-200 mm Hg) a ťažký stupeň ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ ) ako aj 4 pomocné parametre pre definovanie ťažkého stupňa ARDS: závažnosť rádiologického nálezu, poddajnosť respiračného systému ( $\leq 40 \text{ ml/cm H}_2\text{O}$ ), PEEP ( $\geq 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) a korigovaný vydychovaný objem za minútu ( $\geq 10 \text{ l/min}$ ). Predbežná verzia Berlínskej definície bola potom použitá pri hodnotení údajov od 4188 pacientov s ARDS zo 4 multicentrických štúdií a 269 pacientov s ARDS z 3 monocentrických štúdií. Zistilo sa, že 4 doplnkové parametre neprispievajú k zlepšeniu predikčnej validity

hodnotenia závažnosti ARDS a boli z definície odstránené (ARDS Definition Task Force 2012, Fioretto a de Carvalho 2013).

*Kontrolné otázky a úlohy*

- Definujte kritériá pre ALI/ARDS podľa definície z roku 1994.
- Charakterizujte úpravy kritérií pre ARDS podľa Berlínskej definície.



### 3. Epidemiológia a etiopatogenéza ARDS

#### 3.1 Incidencia ARDS

Údaje o incidencii ARDS sa v celosvetovom meradle značne rôznia. Napríklad štúdia Rubenfelda et al. (2005) zistila, že incidencia ARDS mierneho stupňa je 79/100.000 a stredného/závažného stupňa ARDS je 59/100.000 s celkovou mortalitou okolo 40%. Z týchto údajov vyplýva, že v Spojených štátoch z približne 200.000 prípadov ARDS zomiera na jeho následky až 75.000 pacientov. Novšie štúdie ukázali, že incidencia ARDS v USA má klesajúcu tendenciu. V 8-ročnej pozorovacej štúdii pacientov z Minnesoty bol zaznamenaný pokles incidence ARDS z 81/100.000 v roku 2001 na 38/100.000 v roku 2008 (Li et al. 2010). V Austrálii a v Európe sa zistili nižšie hodnoty incidence a mortality ARDS v porovnaní so štúdiami realizovanými v USA (Bersten et al. 2002). Napríklad 2-mesačná štúdia realizovaná na austrálskych jednotkách intenzívnej starostlivosti uviedla incidencia ARDS mierneho stupňa len 34/100.000 a ARDS stredného/ťažkého stupňa u 28/100.000 s mortalitou 32 % resp. 34 %. Naopak v Španielsku sa udáva incidencia ARDS len okolo 7/100.000, čo je niekoľkokrát menej ako v USA a Austrálii (Villar et al. 2011). Predpokladá sa, že za tieto rozdiely sú zodpovedné viaceré faktory vrátane geografických rozdielov a regionálnej genetickej variability, rozdieloch v poskytovanej zdravotníckej starostlivosti, ale tiež rozdieloch v metodológii vrátane diagnostických kritérií a aj vo variabilite preferencií rôznych typov liečby (Seeley 2013).

Okrem mortality je pri ARDS nutné brať do úvahy aj dlhodobé následky. Mnoho pacientov, ktorí prežili ARDS, trpí rôznym stupňom fyzickej alebo psychickej dysfunkcie (Herridge et al. 2011, Davydow 2010). Hoci sa hodnoty pľúcnych funkčných testov u pacientov preživších ARDS môžu vrátiť do normálu v priebehu 1 roku, niektoré fyzické následky, napr. vzdialenosť, ktorú pacient prejde počas 6 minút môže byť znížená až o 30 %, a to aj 5 rokov po prepustení z nemocnice (Herridge et al. 2011). Odhaduje sa, že len asi polovica pacientov preživších ARDS sa do 1 roka vráti do zamestnania, pričom kvalita života týchto pacientov zostáva vo všeobecnosti znížená. Takmer u 50 % pacientov preživších ARDS sa pozoruje kognitívna dysfunkcia s poruchami pamäti a pozornosti, a to aj 2 roky po inzulte (Hopkins et al. 2005).

#### 3.2 Rizikové faktory

ARDS je na rozdiel od RDS, ktorý vzniká v dôsledku nedostatočnej tvorby surfaktantu nezrelými pľúcami nedonosených novorodencov, spôsobený závažným poranením, infekciou alebo iným poškodením pľúc alebo môže mať aj mimopľúcny pôvod. Najčastejšie príčiny ARDS sú uvedené v **Tab. č. 1**.

**Tab. . 1.** Príčiny ARDS (Upravene poda: Ware a Matthay 2000, Mortelliti a Manning 2002, Saharan et al. 2010)

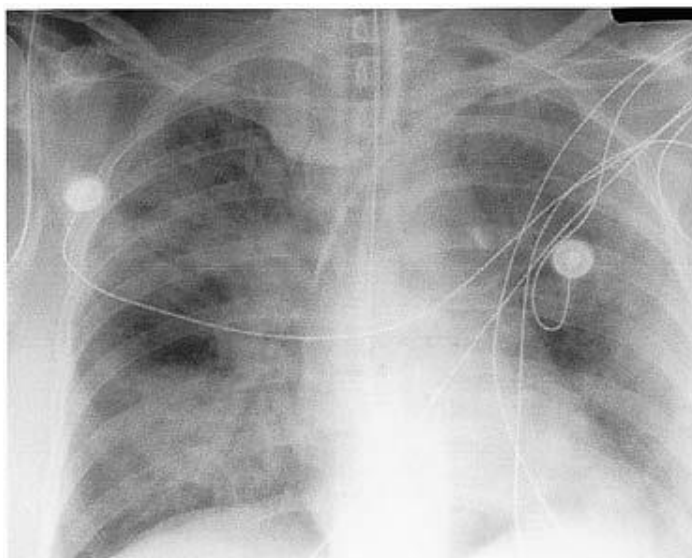
Priame poškodenie pc	Nepriame poškodenie pc
<b>aste</b>	<b>aste</b>
Pneumónia	Sepsa
Aspirácia aldkoveho obsahu	Zavazna trauma so šokom
	Opakovaná transfúzia krvnych produktov
<b>Zriedkave</b>	<b>Zriedkave</b>
Kontúzia pc	Akútna pankreatitída
Tukova embólia	Predávkovanie liekmi
Topenie sa	Popáleniny
Inhalane poškodenie (dym, plyn)	Kardiopulmonlny by-pass
Reperfznyi edém po transplantácii pc alebo pcnej embolectmii	Diseminovaná intravaskulárna koagulácia (DIC)
	Poranenie hlavy

Existuje tiež nekolko predispozícií, ako napr. chronicke ochorenie pc, chronicky alkoholizmus alebo vek nad 65 rokov, ktore môžu zvyov riziko vzniku ARDS (Hudson et al. 1995).

### 3.3 Klinicky obraz ARDS

Klinicky obraz sa u pacienta s ARDS men v zavislosti od fazy ochorenia. Akútna, exsudana faza je charakterizovaná rychlm nastupom respiračnej dysfunkcie. V priebehu prvych 12-24 hodín po vyvolvajcom inzulte sa objavuje tachypnoe, tachykardia a respirana alkalza, ktore môžu časovo predchdzat nalez difznych alveolrnych infiltrátov na RTG snímke hrudníka (**Obr. . 1**).

Prehlbujci sa zapal a tvorba pcneho edému vedie k poruche ventilačno-perfznych vzťahov, zvyeniu mrtveho priestoru, zvyeniu pravo-lavych pcnych skratov a znizeniu pcnej poddajnosti, čo sa klinicky manifestuje hypoxémiou zavazneho stupňa. U viny pacientov dochdza v priebehu 48 hodín k vytvoreniu príznakov respiraneho zlyhávania (Mortelliti a Manning 2002). V dôsledku oblitercie pcneho cievneho riečiska a remodelingu ciev môže djs ku vzniku pcnej hypertenzie a zlyhávaniu praveho srdca, čo dalej zhoruje stav a preivanie pacienta (Ware a Matthay 2000).



**Obr. č. 1.** Predozadná RTG snímka hrudníka 50-ročného pacienta s ARDS 12 hodín po intubácii. Na snímke vidno bilaterálne difúzne alveolárne infiltráty konzistentné s pľúcnym edémom. V rámci diferenciálnej diagnostiky si treba všimnúť, že chýbajú známky kardiomegálie a pleurálneho výpotku, ktoré sú často prítomné u pacientov s kardiogénnym pľúcnym edémom (Mortelliti a Manning 2002).

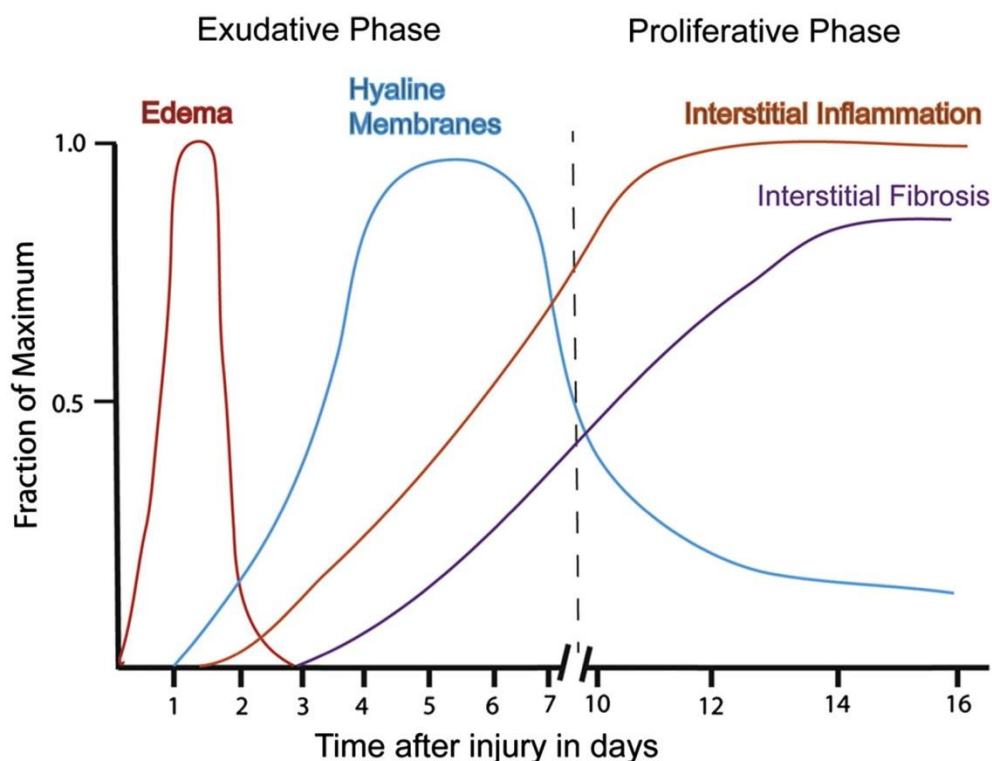
#### Kontrolné otázky a úlohy

- Aká je incidencia ARDS v európskych a mimoeurópskych krajinách?
- Aké sú najčastejšie príčiny ARDS?
- Vymenujte symptómy ARDS.

### 3.4 Patofyziologické mechanizmy ARDS

ARDS je klinicky charakterizovaný akútnym poškodením pľúc, pľúcnym edémom iného ako kardiogénneho pôvodu a hypoxémiou závažného stupňa, ktorá dostatočne neodpovedá na liečbu.

Z časového hľadiska sa priebeh ARDS delí na exsudačnú, proliferáciu a fibrotickú fázu, ktoré plynule prechádzajú jedna do druhej (**Obr. č. 2**), t.j. exsudačná forma prechádza do proliferácie fázy s rôznym stupňom následnej fibrózy, neovaskularizácie a neskôr v prípade priaznivého priebehu aj vyhojenia (Gattinoni et al. 1994, Ware a Matthay 2000).



**Obr. . 2.** asov priebeh zmien pri akútnom pokoden pľúc. Vo včasnej fáze sú alveoly vyplnen edmovou tekutinou bohatou na bielkoviny, ktor do alveol prenikla v dôsledku zvysenej permeability. Počas 5.-7. da od poškodenia je zrejm proliferácia alveolárnych epitelových buniek II. typu, čo vedie k re-epitelizcii a k obnoveniu struktry alveol alebo ku progresívnej fibróze a ireverzibilnému hypoxickmu respiračnému zlyhaniu (Katzenstein 2006).

Histologicky je **iniciálna (exudan) fáza** charakterizovan difúznym alveolárnym poškodením. V tejto včasnej fáze (0-7 d od inzultu) pokoden epitelov a/alebo endotelov bunky tvoria rôzne látky, ktor sú markerom ich poškodenia alebo smrti (**Tab. . 2**).

Strata bunkovej integrity m za následok zaplavenie alveol tekutinou bohatou na bielkoviny, čo zhoršuje výmenu dychch plynov. Zriedenie surfaktantu tekutinou vedie k atelektze alveol a znzeniu pľúcnej poddajnosti. Zvysienie priepustnosti alveolo-kapilárnej membrány je spojen aj s masívnym prestupom neutrofilov do pľúc, kde sa následne aktivujú a tvoria množstvo prozápalových mediátorov (**Tab. . 2**). Dalej je mon nájsť aj známky alveolárnej hemorágie a hyalínne membrány, ktor vznikajú vyzrzanm bielkovín krvnej plazmy (**Obr. . 3** a **Obr. . 4**).

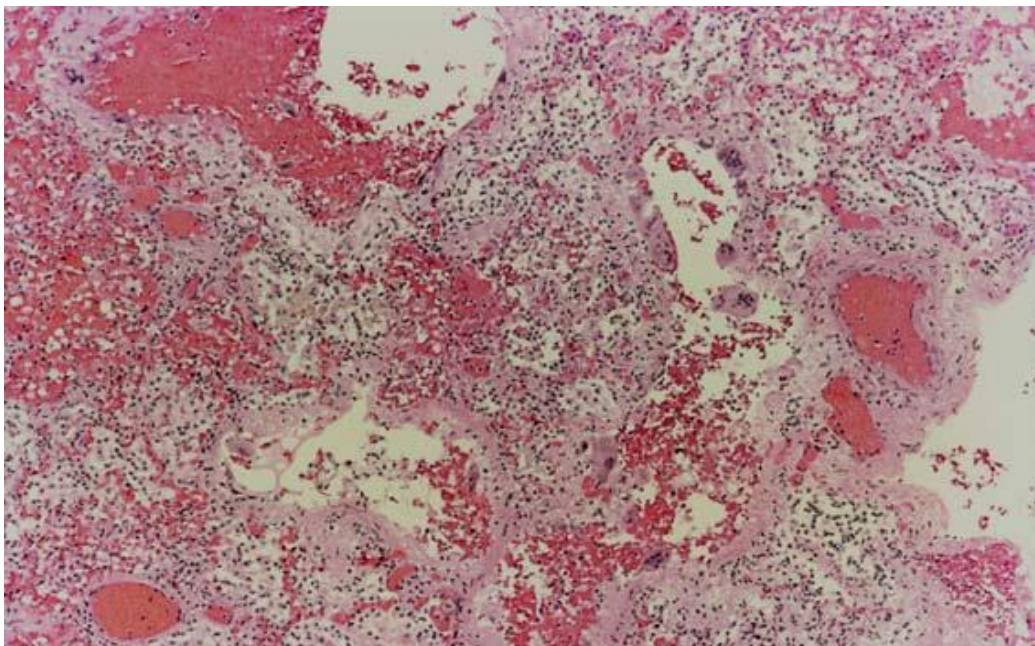
V priebehu 5-7 d sa edmov tekutina z pľúc postupne odstraňuje a nastupuje **prolifern fáza**. T je charakteristick proliferáciou a fenotypovými zmenami alveolárnych buniek II. typu a fibroblastov. U niektorých pacientov môže prolifern fáza progredov do **fibrotickej fázy**, ktor je typick difúznymi fibrotickými zmenami pľúcneho tkaniva (Bhargava a Wendt 2012) (**Obr. . 5**).

**Tab. č. 2.** Biomarkery odrážajúce zmeny v rôznych systémoch počas exsudačnej fázy ARDS (upravené podľa Cross a Matthay 2011 a Bhargava a Wendt 2012).

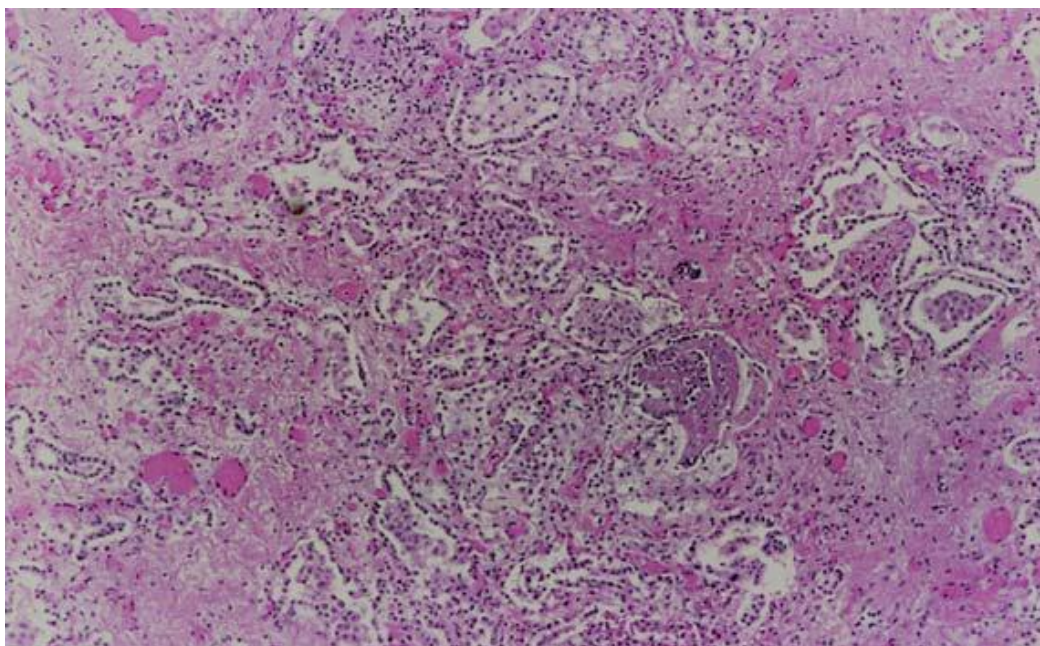
Systém	Subtyp	Marker	Biologický zdroj markera	Zmena pri ARDS	Predikcia prognózy	Validácia
<b>Poškodenie pľúc</b>	Alveolárne bunky II. typu	SP-A, SP-B	BAL	↓	+	-
		SP-A	plazma	↑	-	+
		SP-D	plazma	↑	+	+
		KL-6	plazma, ELF	↑	+	-
	Alveolárne bunky I. typu	RAGE	plazma, BAL	↑	+	+
	Matrix pľúc	laminín	plazma, ELF	↑	+	-
		dezmozín	moč	↑	-	+
	Endotelové bunky	vWF	plazma, BAL	↑	+	+
		sICAM	plazma, ELF	↑	+	+
<b>Koagulácia</b>		PAI-1	plazma, ELF	↑	+	
		proteín C	plazma, ELF	↓	+	-
<b>Zápal</b>		IL-1beta	plazma, BAL, ELF	↑	+	-
		IL-1 Ra, sIL-1 RII	plazma, BAL	↑	-	
		IL-6	plazma, BAL	↑	+	+
		IL-8	plazma, BAL	↑	+	+
		TNF- $\alpha$	plazma, BAL	↑	+	
		sTNFR-I a -II	plazma	↑	+	+
		CRP	plazma	↑	+	-
		IL-10	plazma	↑	+	+

Skratky použité v tabuľke: BAL: bronchoalveolárna lavážna tekutina; ELF: tekutina pokrývajúca epitel; SP: špecifický surfaktantový proteín; KL: Krebs von den Lungen proteín; RAGE: receptor pre koncové produkty pokročilej glykácie; vWF: von Willebrandov faktor; sICAM: rozpustná medzibunková adhézna molekula; PAI: inhibítor aktivátora plazminogénu; IL: interleukín; TNF: tumor nekrotizujúci faktor; sTNFR: rozpustný TNF receptor; CRP: C-reaktívny proteín.

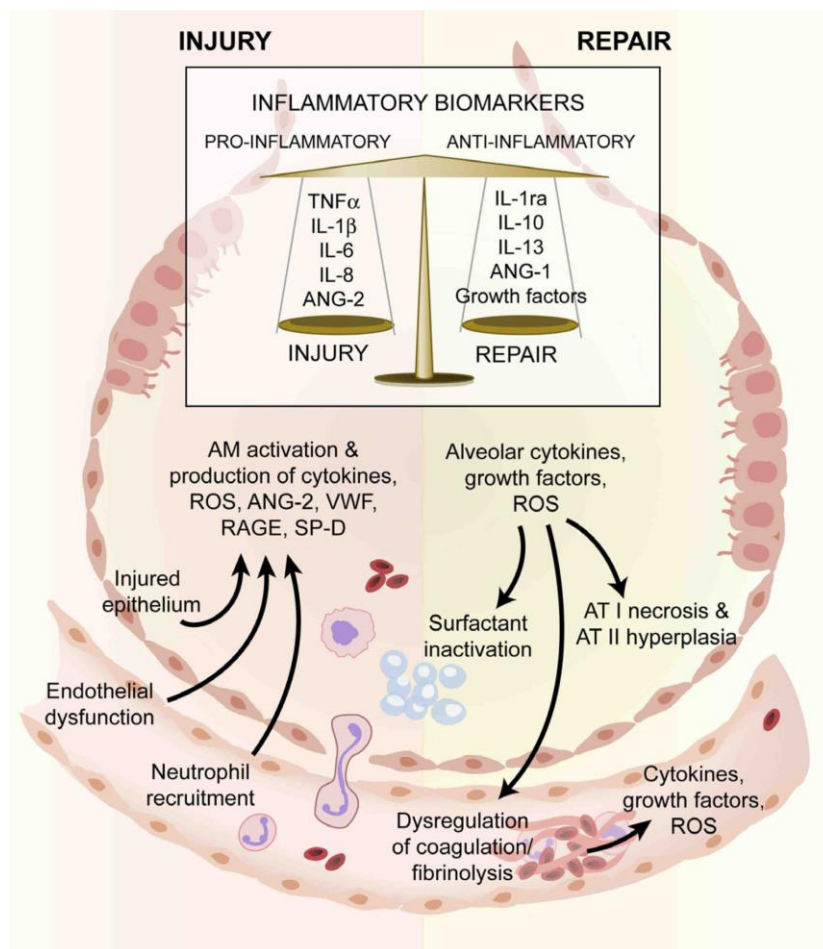




**Obr. č. 3.** Histologický obraz pľúc – obraz exsudatívnej fázy ARDS. V alveolách sa nachádza edémová tekutina, zápalové bunky a červené krvinky. Je tiež viditeľné odlupovanie epitelových buniek I. typu (farbenie hematoxylín a eozín, zväčšenie X 100) (Mortelliti a Manning 2002).



**Obr. č. 4.** Histologický obraz pľúc – obraz prechodu exsudatívnej fázy do fibroproliferatívnej fázy ARDS. V alveolách vidno nadmerné množstvo kolagénu v blízkosti oblastí, kde došlo k odlúpeniu epitelu. Intraalveolárne sú prítomné aj zhluky zápalových buniek (farbenie hematoxylín a eozín, zväčšenie X 100) (Mortelliti a Manning 2002).



**Obr. č. 5.** Poškodená alveola v akútnej exsudáčnej fáze (vľavo) a počas reparačnej fázy ARDS. Počas akútnej fázy dochádza k aktivácii alveolárnych makrofágov a tvorbe niektorých prozápalových molekúl. Tie stimulujú chemotaxiu a aktiváciu neutrofilov, ktoré uvoľňujú množstvo ďalších mediátorov podporujúcich zápal v poškodenej alveole ako aj poškodenie alveolárneho epitelu a endotelu. Niektoré z mechanizmov zohrávajúcich úlohu v reparačných procesoch sú zobrazené vpravo. Alveolárne bunky II. typu podliehajú hyperplázii a je prítomná výrazná mobilizácia fibroblastov. Počas reparačnej fázy sa vo zvýšenej miere uvoľňujú rastové faktory a protizápalové cytokíny. Tieto mediátory ako aj látky špecifické pre aktiváciu alebo poškodenie buniek môžu byť detekované ako biomarkery. AM: alveolárne makrofágy; ANG: angiopoetín; AT: typ alveolárnych epitelových buniek (I alebo II); IL: interleukín; IL-1ra: antagonista interleukín-1 receptora, RAGE: receptor pre koncové produkty pokročilej glykácie, ROS: reaktívne formy kyslíka, SP-D: špecifický surfaktantový proteín D; VWF: von Willebrandov faktor (Cross a Matthay 2011).

### 3.4.1 Iniciálna (exsudčná) fáza ARDS

Základnými znakmi iniciálnej fázy ARDS je poškodenie epitelu a endotelu alveol s následnou tvorbou edému a hyalinných membrán a postupne sa rozvíjajúci zápal, ktorý je sprostredkovaný predovšetkým neutrofilmi. Každá z uvedených zmien je sprevádzaná zmenami koncentrácií určitých markerov, ktoré sú typické pre jednotlivé typy poškodených buniek a ich zvýšenie alebo zníženie môže byť dôležitou pomôckou pri určovaní prognózy pacienta alebo hodnotení účinnosti použitej liečby. Z tohto dôvodu v rámci každej podkapitoly uvádzame aj prehľad markerov poškodenia príslušných buniek alebo ich aktivácie (Tab. č. 2 a Tab. č. 3).



### Poškodenie pľúcneho tkaniva

Alveolo-kapilárna bariéra je tvorená mikrovaskulárnym endotelom a alveolárnym epitelom. Poškodenie normálnej funkcie tejto bariéry môže byť spôsobené priamym poškodením pľúc (pneumóniou, aspiráciou, topením sa alebo inhaláciou toxických látok) alebo vzniká v dôsledku systémového poškodenia (sepsy, traumy, transfúzie krvných produktov alebo pankreatitídy) (Cross a Matthay 2011).

### Poškodenie buniek epitelu

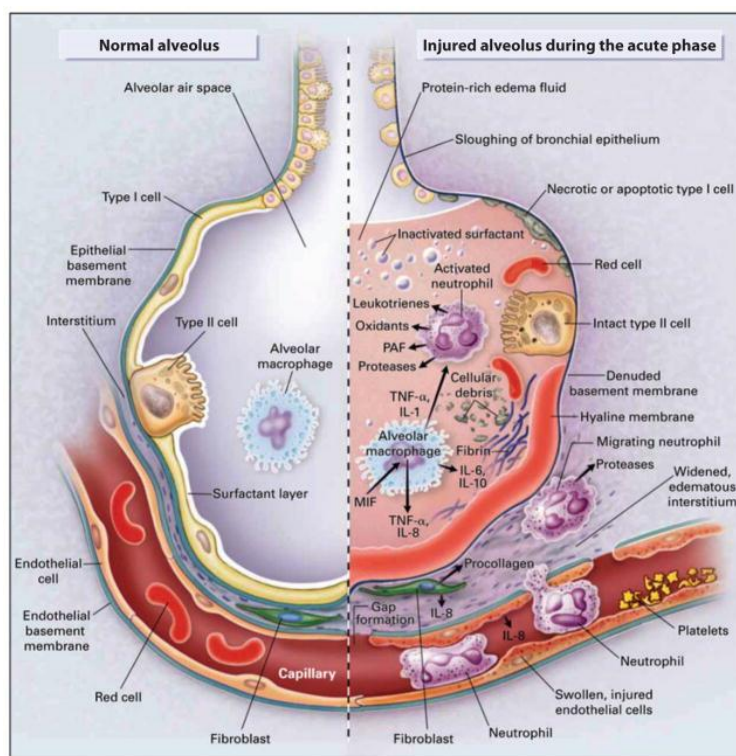
Alveolárny epitel tvoria 2 typy buniek. Ploché bunky I. typu predstavujú cca 90% povrchu alveol a sú pomerne citlivé na poškodenie. Kubické bunky II. typu sú odolnejšie voči poškodeniu, tvoria surfaktant, zabezpečujú transport iónov a zároveň sú schopné diferenciácie na bunky I. typu, čím zohrávajú nesmierne dôležitú úlohu pri reparácii poškodeného tkaniva (Ware a Matthay 2000). Epitel je aj za normálnych okolností priepustnejší ako endotel (Dreyfuss a Saumon 1993). To do určitej miery vysvetľuje, prečo v prípade porušenia jeho integrity dochádza k pomerne rýchlemu zaplaveniu alveol tekutinou (**Obr. č. 6**).

Druhým faktorom, ktorý zohráva úlohu pri tvorbe pľúcneho edému pri ALI/ARDS je skutočnosť, že v dôsledku straty epitelovej integrity a poškodenia buniek II. typu dochádza k poruche transportných mechanizmov cez epitel, čím sa obmedzí aj odstraňovanie edémovej tekutiny z alveol (Tremblay et al. 1997). V dôsledku poškodenia buniek II. typu sa znižuje tvorba surfaktantu, ktorého normálna funkcia je tiež dôležitá pre zachovanie „suchých“ alveol (Parsons et al. 2005). Porušenie epitelovej bariéry predisponuje aj k vzniku septického šoku u pacientov s bakteriálnou pneumóniou (Calfee et al. 2008). Závažné porušenie epitelovej integrity navyše bráni kompletnému obnoveniu tkaniva počas reparačných procesov, čo môže viesť ku vzniku fibrózy (Gao a Barnes 2009).

### Markery poškodenia epitelu

Na povrchu buniek I. typu sa nachádza **receptor pre koncové produkty pokročilej glykácie** (receptor for advanced glycation end products, **RAGE**), ktorý je zodpovedný za propagáciu zápalovej odpovede prostredníctvom nukleárneho faktora kappa-B (NF- $\kappa$ B), čím sa zvyšuje tvorba prozápalových cytokínov, reaktívnych foriem kyslíka (reactive oxygen species, ROS) a proteáz (Uchida et al., 2006). Zistilo sa, že rozpustná forma RAGE (sRAGE) sa podieľa nielen na zmenách pri akútnom poškodení pľúc a multiorgánovom zlyhávaní, ale je významná aj pri vzniku aterosklerózy a niektorých kardiovaskulárnych ochorení (Chiang et al., 2009, Raposeiras-Roubin et al., 2013). U pacientov s ARDS dosahujú hladiny sRAGE vrchol v priebehu prvého dňa od objavenia sa príznakov ARDS a postupne klesajú. Hladiny sRAGE môžu korelovať so závažnosťou ARDS, pričom pretrvávajúce zvýšené hladiny je možné pozorovať u pacientov s multiorgánovým poškodením (Mauri et al. 2010, Jabaudon et al. 2011) (**Tab. č. 2**).





**Obr. č. 6.** Zdravá alveola (vľavo) a poškodená alveola pri ARDS (vpravo). V akútnej fáze ARDS (vpravo) sa odlupujú bronchiálne a alveolárne epitelové bunky a na odhalenej bazálnej membráne sa začínajú tvoriť hyalínne membrány. Neutrofily adherujú k poškodenému endotelu a marginujú cez interstícium do alveolárnych priestorov, ktoré sa vyplňajú tekutinou bohatou na bielkoviny. Alveolárne makrofágy tvoria cytokíny (najmä IL-1, 6 a 8) a  $\text{TNF-}\alpha$ , ktoré lokálne stimulujú chemotaxiu a aktiváciu neutrofilov. IL-1 tiež stimuluje produkciu extracelulárnej matrix fibroblastami. Neutrofily uvoľňujú oxidanty, proteázy, leukotriény a iné prozápalové molekuly, ako napr. faktor aktivujúci trombocyty (PAF). V alveolárnom priestore sa nachádza aj množstvo protizápalových mediátorov, ako napr. antagonista IL-1-receptora, rozpustný TNF receptor, protilátky proti IL-8 a cytokíny ako IL-10 a IL-11. Influx edémovanej tekutiny bohatej na bielkoviny do alveol spôsobuje inaktiváciu pľúcneho surfaktantu (Ware a Matthay 2000).

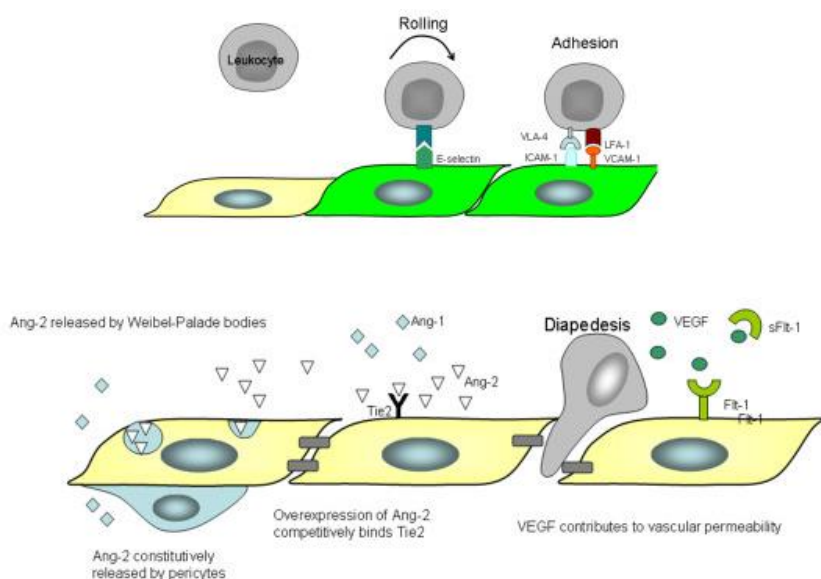
Poškodenie buniek II. typu sa prejavuje na zmenách koncentrácií **špecifických surfaktantových proteínov (SP)** (Ware a Matthay 2000). V exsudačnej fáze koncentrácie SP-A a SP-B v BAL tekutine klesajú, a to z dôvodu ich zvýšenej spotreby a/alebo zníženej tvorby poškodenými bunkami (Greene et al. 1999). Hoci zmeny koncentrácie SP-A nekorelovali s prežívaním pacientov, zvýšené koncentrácie SP-D môžu byť spojené s horšou prognózou (Bersten et al. 2001, Eisner et al. 2003). O poškodení buniek II. typu svedčí aj zvýšenie hladín membránového glykoproteínu **KL-6 (Krebs von den Lungen Protein)** v plazme a BAL tekutine pacientov s ARDS (Ishizaka et al. 2004) (**Tab. č. 2**).

Okrem poškodenia alveolárnych epitelových buniek dochádza pri ARDS aj ku zmenám na epitelových bunkách bronchov a bronchiolov. Zvýšené koncentrácie ich produktu, tzv. **sekrečného proteínu neciliárnych bronchiálnych buniek** (club cell secretory protein, **CCSP**), sú indikátorom prebiehajúceho zápalu a sú často spojené s horšou prognózou pacientov (Lesur et al., 2006, Determann et al., 2009) (**Tab. č. 2**).

### Poškodenie buniek endotelu

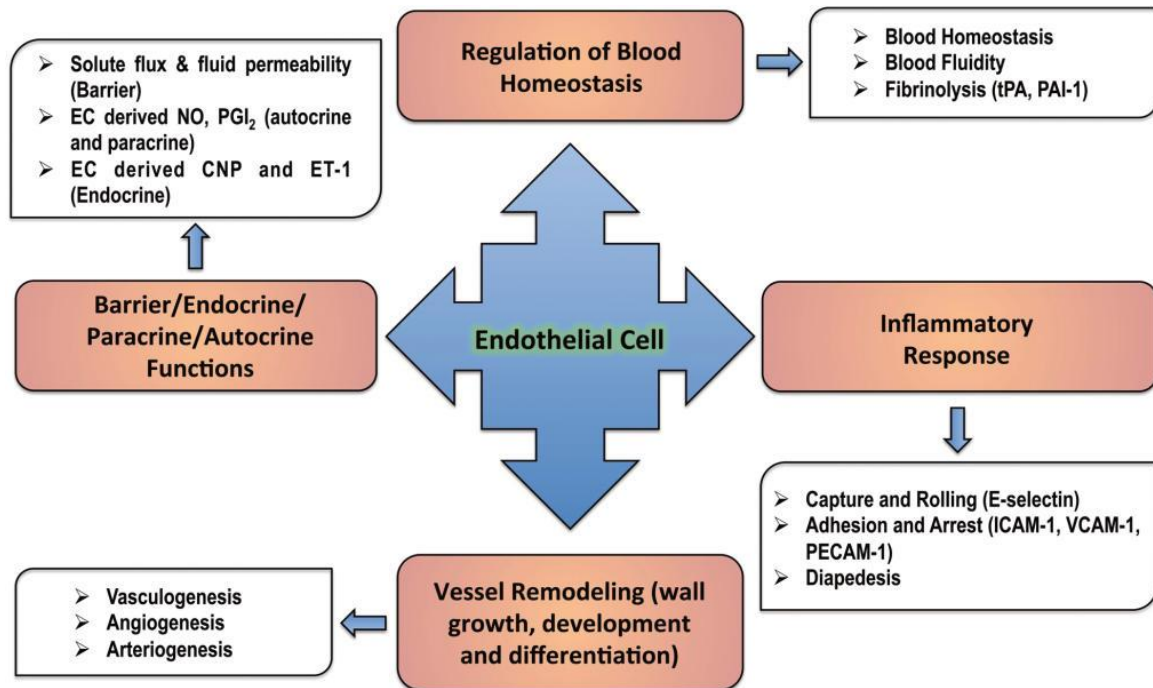
Endotel ciev je tvorený jednou vrstvou plochých buniek, ktorá tvorí bariéru medzi cirkulujúcou krvou, tkanivami a orgánmi. Ide o selektívne priepustnú prekážku pre makromolekuly, ktorá je zároveň netrombogénnym a neadhezívnym povrchom, aktívne udržiavajúcim tekutosť krvi. Okrem toho je cievny endotel zdrojom mnohých faktorov a mediátorov, ktoré zásadným spôsobom regulujú udržiavanie normálnej homeostázy. Patria k nim:

- vazodilatačné látky, najmä oxid dusnatý (NO), prostacyklín (PGI<sub>2</sub>) a pod.,
- vazokonstrikčné látky, napr. endotelín (ET)-1, tromboxán (TX) A<sub>2</sub>, prostaglandín H<sub>2</sub> atď.,
- protrombogénne a antitrombogénne faktory, napr. faktor aktivujúci doštičky (PAF), von Willebrandov faktor (vWF) a pod.,
- fibrinolytické aktívatory a inhibítory, napr. tkanivový aktívator plazminogénu (tPA), inhibítor aktívatora plazminogénu (PAI)-1 a pod.,
- metabolity kyseliny arachidónovej (prostanoidy)
- leukocytové adhézne molekuly, napr. E-selektín, P-selektín, medzibunková adhézna molekula (ICAM)-1, vaskulárna intercelulárna adhézna molekula (VCAM)-1 atď.)
- rôzne cytokíny s aktivitami rastových stimulátorov a inhibítorov, transformujúcich rastových faktorov, prozápalových a protizápalových mediátorov, faktorov nekrotizujúcich nádory a chemotaktických faktorov (Štvrtinová et al. 1998, Triggle et al. 2012) (**Obr. č. 7**).



**Obr. č. 7. Schéma aktivácie endotelu. Aktivácia endotelu indukuje zvýšenú produkciu adhézných molekúl, ako sú ICAM-1, VCAM-1, E-selektín a P-selektín. E-selektín indukuje rolovanie leukocytov. ICAM-1 a VCAM-1 sa viažu na antigén leukocytovej funkcie 1 (LFA1) a „veľmi neskorý“ antigén 4 (VLA4), čím sa indukuje pevná adhézia leukocytov. Aktivácia je čiastočne sprostredkovaná VEGF cez väzbu na VEGF receptor 1 (VEGFR1, tiež známy ako Flt-1) a VEGF receptor 2 (VEGFR2). Rozpusťný Flt-1 funguje ako kompetitívny inhibítor VEGF, čím neutralizuje prozápalové účinky VEGF najmä v úvodnom štádiu sepy. Ang-1 je konštitutívne tvorený pericytmi a bunkami hladkej svaloviny. Po aktivácii sa Ang-2 rýchlo uvoľňuje z Weibel-Paladeho teliesok, kompetitívne interaguje s Ang-1/Tie2 signalizáciou, čím zvyšuje expresiu adhézných molekúl. ICAM-1: medzibunková adhézna molekula 1, VCAM-1: vaskulárna intercelulárna adhézna molekula, VEGF: vaskulárny endotelový rastový faktor (Xing et al. 2012).**

Okrem základných aktivít uplatňujúcich sa pri regulácii kardiovaskulárneho systému sú endotelové bunky aj dôležitou súčasťou imunitného systému. Majú kľúčovú úlohu pri zahájení a vývine obranných, ako aj poškodzujúcich zápalových odpovedí. Preto možno endotel pokladať za ústredné prenosové zariadenie na obojstrannú výmenu informácií medzi kardiovaskulárnym a imunitným systémom (Štvrtinová et al. 1998). Komplexná úloha endotelu v organizme je názorne zobrazená na **Obr. č. 8**.



**Obr. č. 8.** Schéma funkcií endotelových buniek mimo lúmenu ciev. Niektoré faktory tvorené endotelovými bunkami zohrávajú principiálnu úlohu nielen pri zmene priemeru cievy, ale aj v príslušnom mikroprostredí. Endotel funguje ako selektívna bariéra, ktorá reguluje prestup rozpustných látok a tekutiny medzi krvou a tkanivom. Okrem týchto autokrinných funkcií majú endotelové bunky aj parakrinnú a endokrinnú funkciu, a to prostredníctvom ovplyvnenia hladkých svalových buniek nachádzajúcich sa pod endotelom ako aj cirkulujúcich krvných elementov (krvných doštičiek a bielych krviniek). Endotelové bunky zohrávajú úlohu aj pri udržiavaní homeostázy a fluidity krvi, keďže môžu iniciovať zrážanie krvi a aj následnú fibrinolýzu. Niektoré z bunkovo špecifických adhézných molekúl tvorených endotelovými bunkami sú zodpovedné za zachytenie, adhéziu a transendotelovú migráciu buniek (diapedézu) a teda sú súčasťou vrodenej imunitnej odpovede. Endotelové bunky sú tiež primárne zodpovedné za tvorbu ciev v embryonálnom období (vaskulogenéza) a ich remodeling pri tvorbe nových ciev z pre-existujúcich (angiogenéza) a tiež za diferenciáciu a dozrievanie ciev (artériogenéza). EC: endotelové bunky; CNP: nátriuretický peptid C-typu; ET-1: endotelín 1; ICAM-1: medzibunková adhézna molekula 1; NO: oxid dusnatý; PAI-1: inhibítor aktivátora plazminogénu 1; PECAM-1: doštičková a endotelová adhézna molekula 1; PGI<sub>2</sub>: prostacyklín; tPA: tkanivový aktivátor plazminogénu; VCAM-1: vaskulárna intercelulárna adhézna molekula 1 (Triggle et al. 2012).

### Markery poškodenia endotelu

Z množstva látok, ktoré sú tvorené endotelovými bunkami, sa za najvýznamnejšie z hľadiska poškodenia endotelu pľúcnych kapilár pri ARDS považujú von Willebrandov faktor (vWF), rozpustná medzibunková adhezívna molekula-1 (sICAM-1), angiopoetíny (Ang) 1 a 2 a E-selektín (Cross a Matthay 2011) (**Tab. č. 2**).

**Von Willebrandov faktor (vWF)** tvorí komplex so zrzacm faktorom VII, čo je nevyhnutnou podmienkou pre adhéziu krvných doštičiek k poškodenému endotelu a nsledn agregáciu doštičiek. Tieto faktory napomhj udrzvat cievnu integritu, ale v prípade ich prebytku môže dôjsť k lokálnej trombóze a zhoršeniu cievneho pokodena (Bhargava a Wendt 2012). Pri ARDS sa hladina vWF môže zvyit až 5-násobne (Carvalho et al. 1982), a to predovšetkým u pacientov s nepriaznivou prognózou (Ware et al. 2004).

**Rozpustn medzibunkov adhezívna molekula-1 (sICAM-1)** sa nachádza v endotelových aj epitelových bunkách, z ktorých sa uvoľňuje pri ich pokoden. Zven hladiny sICAM-1 boli detekované v plazme a aj v edémovej tekutine pacientov s ARDS, príčom vysok hladiny sú spojen s vyššou mortalitou pacientov (Calfee et al. 2009).

**Angiopoetny (Ang)-1 a 2** sú cievne rastov faktory, ktoré oba fungujú cez endotelov tyrozín-kinzov receptor, ale s opanm uinkom. Kým Ang-1 stabilizuje endotel potlanm apoptózy endotelových buniek a zápalu, Ang-2 podporuje apoptózu endotelových a epitelových buniek a udrzuje zápal, zlepšuje adhéziu neutrofilov a zvyšuje permeabilitu zmenou bunkovej struktry (Bhargava a Wendt 2012). Pri ARDS sa zvyšuje hladina Ang-2, čo môže byť spojen s horšou prognózou pacientov (Gallagher et al. 2008, Wada et al. 2013). Významným prediktorom prognózy pacientov s ARDS môže byť aj pomer Ang-2 ku Ang-1 (Ong et al. 2010).

Do skupiny adhezvnch molekúl pat aj **E-selektín**, ktor je exprimovan na endotelových bunkách a zohráva vznamn ulohu v procese adhézie leukocytov na endotel (Bhargava a Wendt 2012). Pri ARDS sa zvyšujú hladiny E-selektínu a so zvyšujúcou sa hladinou stpa aj riziko horšieho preivania pacientov (Okajima et al. 2006).

Z uvedeného vyplýva, že aktivácia endotelových buniek a/alebo ich pokoden je významným dejom pri ARDS a že zven uvoenie niektorch specifckch proteínov môže uzko korelovať s preivanm pacientov s ARDS (Bhargava a Wendt 2012).

### *Pokoden extracelulárnej matrix*

Extracelulárna matrix (ECM) funguje ako opora pre epitel a endotelov struktry. Skladá sa z kolagnov, glykoproteínov a proteoglykánov (Bhargava a Wendt 2012).

#### *Markery pokodena extracelulárnej matrix*

Niektor z proteínov ECM sa dj povazova za markery pokodena p, nakoľko zvýšenie ich koncentrac môže byť spojen s horšou prognózou pacientov (**Tab. . 2**). Takymito látkami sú napr. laminín a elastn.

**Laminn** je proteín, ktor sa nachádza v bazálnej membráne a je dleit pre bunkov adhéziu, rast a diferenciáciu a tiež pre reparan procesy v epiteli. Hladiny fragmentov laminnu sa pri ARDS zvyšujú a môžu korelovať s vyššou mortalitou pacientov (Katayama et al. 2010).

**Elastn** je proteínom, ktor dáva pam ich elastick vlastnosti. Pri pokoden p dochádza k jehotiepeniu na mal fragmenty obsahujúce dezmozín a izodezmozn, ktor



môžu byť detekované v extracelulárnych tekutinách – v sére/plazme, BAL tekutine či moči (Bhargava a Wendt 2012).

## Zápal

Závažné poškodenie epitelovej a/alebo endotelovej bariéry býva spojené s rýchlou indukciou zápalu v pľúcnom parenchýme (Ware a Matthay 2000). Detaily o tom, akým spôsobom k indukcii zápalu dochádza a aké sú presné charakteristiky jednotlivých dejov, doteraz nie sú úplne známe.

ARDS rôznej etiológie spôsobuje vznik lokálnej zápalovej odpovede v pľúcach. Časť zápalových mediátorov môže preniknúť aj do systémovej cirkulácie, čo môže viesť až k systémovej zápalovej odpovedi, tzv. SIRS (systemic inflammatory response syndrome). SIRS, pri ktorom nie je možné definovať fokus infekcie, sa nazýva sepsa. Priamym následkom SIRS je systémová aktivácia leukocytov, ktorá môže vyústiť až do multiorgánovej dysfunkcie (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) a zlyhania (Bhatia a Moochhala, 2004).

Zápalová odpoveď pri ALI/ARDS môže byť priamou reakciou na primárny infekčný stimul (napr. pri pneumónii) alebo sa môže jednať o systémový zápal, ktorý progreduje do poškodenia pľúc. Predpokladá sa, že pri poškodení pľúcneho tkaniva spúšťačom (napr. bakteriálnym endotoxínom) dochádza k vyplaveniu pľúcnych a cirkulujúcich prozápalových cytokínov, prípadne k poruche prozápalovo-protizápalovej rovnováhy. V dôsledku toho sa aktivujú neutrofily, ktoré vo zvýšenej miere adherujú na endotel pľúcnych kapilár a migrujú do interstícia a do alveolárnych priestorov. Aktivované neutrofily tvoria ďalšie cytokíny, napr. interleukíny a TNF- $\alpha$ , ktoré podporujú zápalovú odpoveď. To, či je úloha neutrofilov pri vzniku zápalu naozaj taká principiálna, ako sa už niekoľko rokov prezentuje, nie je jasné. Proti tejto teórii svedčí napríklad skutočnosť, že ARDS vzniká aj u pacientov s neutropéniou (Ware a Matthay 2000, Matthay et al. 2004). Množstvo rôznych prozápalových mediátorov sa okrem neutrofilov tvorí aj v alveolárnych makrofágoch a fixných bunkách pľúc (endotelových a epitelových bunkách a tiež fibroblastoch).

Zápalová kaskáda zahŕňa **aktiváciu prozápalových buniek a uvoľňovanie rôznych mediátorov** (Cross a Matthay 2011). Zistilo sa, že väčšina zápalových mediátorov zvýšených pri ALI/ARDS je pľúcneho pôvodu, t.j. tvoria sa v zápalových bunkách, pľúcnych epitelových bunkách a fibroblastoch. Pritom ale nie je možné vylúčiť ani mimopľúcnu reguláciu ich tvorby, napr. prostredníctvom inhibičného faktora makrofágov (macrophage inhibitory factor, MIF), ktorý je pri ARDS vo zvýšenej miere tvorený hypofýzou. MIF okrem iného zvyšuje tvorbu IL-8 a TNF- $\alpha$  a jeho účinok môže prekonať prirodzený inhibičný účinok glukokortikoidov na tvorbu cytokínov (Ware a Matthay 2000).

Pri ALI/ARDS nachádzame vyššie koncentrácie viacerých prozápalových (napr. IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8), ale aj niektorých protizápalových (napr. IL-1ra, IL-10, IL-13) mediátorov, ktorých dynamická rovnováha určuje priebeh a rozvoj poškodenia pľúc a nástup opravných procesov (Donnelly et al. 1996, Martin 1997). Hladiny týchto markerov zápalu je možné detekovať v krvnej plazme alebo sére, prípadne lokálne v BAL tekutine alebo pľúcnej edémovú tekutinu. Zdrojom zápalových cytokínov sú bunky, ktoré aktívne prenikli do alveol a produkujú tieto látky alebo sa cytokíny vyplavia z buniek po ich smrti (Frank et al. 2006).

## Markery zápalu

Najdležitejmi markermi zápalu vo včasnej fáze ARDS je **faktor nekrotizujúci tumor (TNF- $\alpha$ )** a **interleukín (IL)-1 $\beta$** . **IL-1 $\beta$**  je tvoren aktivovanými makrofágmi a účinkuje vo viacerých dejoch vrátane proliferácie buniek, diferenciácie a programovanej smrti buniek (apoptózy) (Pugin et al. 1996, Park et al. 2001). IL-1 $\beta$  indukuje pľúcnu fibrózu a zvyšuje vyplavovanie prozápalových chemokínov, ako sú napr. chemotaktick proteín monocytov (monocyte chemotactic protein, MCP)-1, zpalov proteín makrofágov (macrophage inflammatory protein, MIP)-1, IL-8 a IL-6, ktor podporujú migráciu zápalových buniek do alveolárnych priestorov. Okrem toho IL-1 $\beta$  priamo prispieva k poškodeniu endotelovo-epitelovej bariéry, čím zvyšuje tvorbu pľúcneho edému (Cross a Matthay 2011). Podobn účinky ako IL-1 $\beta$  má aj **TNF- $\alpha$** . Oba tieto cytokíny sa nachádzajú vo zvyšench koncentraciách v BAL tekutine pacientov s ARDS (Park et al. 2001).

Pri ARDS sa menia aj koncentracie ich nespecifickch antagonistov, ako sú napr.  $\alpha$ 2-makroglobulín a IL-10, ale aj špecifických antagonistov, ako sú rozpustn antagonist IL-1 (IL-1ra), rozpustn IL-1 receptor II (sIL-1RII), rozpustn TNF receptor I (sTNF-RI) a rozpustn TNF receptor II (sTNF-RII) (Park et al. 2001). Stav pacientov a ich prezvanie je pritom v úzkom vzťahu s rovnováhou resp. nerovnováhou medzi prozpalovou a protizápalovou odpoveďou. U pacientov s ARDS bolo znizenie koncentracií protizápalových IL-10 and IL-1ra spojen so zvyšenou mortalitou (Donnelly et al. 1996). V inejtdii sa zistilo zvysenie TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  a IL-6, čo bolo počas prvých 3 dní od začiatku ARDS sprevdzan aj zvysenm protizápalovej odpovede (IL-1ra, IL-1RII, sTNF-RI, sTNF-RII, sIL-6R a IL-10), ktorej markery sa vrtali na pvodn koncentracie približne 14 dní od nástupu príznakov ARDS. Zvysenie protizápalovej odpovede počas prvých dní od nástupu ARDS m pravdepodobne za úlohu tmi zpalov odpoveď a zabrániť nadmernému poškodeniu pľúc (Park et al. 2001).

alm významným prozápalovým cytokínom vo včasnej fáze ARDS je **IL-8**. IL-8 funguje ako siln chemoatraktant pre neutrofilý a monocyt, ktor zároveň inhibuje apoptózu neutrofilov, vaka čomu neutrofilý dlie pretrvávajú v mieste zápalu (Cross a Matthay 2011, Wacharasint et al. 2012). Pri ARDS sa hladiny IL-8 v plazme a BAL tekutine zvyšujú a dokonca môžu byť jedným z prediktorov prognózy pacientov (Wiedermann et al. 2004).

**IL-6** je tvoren lymfocytmi a makrofágmi. Je dležit pre diferenciáciu B-lymfocytov a ich dozrievanie a tvorbu imunoglobulínov, pre diferenciáciu cytotoxických T-lymfocytov, pre funkciu monocytov a makrofágov a tvorbu proteínov akútnej fázy. Považuje sa za jeden z najdležitejch mediátorov pri horúčke a jeho zvyšen hladiny pri ARDS sú zvyčajne spojen so zlou prognózou pacientov. Úloha IL-6 pri ARDS ale nie je úplne objasnen, keďže IL-6 má okrem prozápalových účinkov aj viaceré protizpalov účinky, ako napr. cytoprotektvn efekt pri hyperoxii a pod. (Cross a Matthay 2011).

Okrem cytokínov a chemokínov zohrávajú vznamn úlohu pri ARDS aj in mediátory zápalu, ako napr. molekula **HMGB** (z anglického high mobility group box nuclear protein)-1. Tento jadrov proteín viažuci DNA sa zvyšuje už počas 30 minút po traume a jeho hladina dobre koreluje so zvanosou poškodenia organizmu. V akútnej fáze ARDS sa zvyšujú aj **proteín viažuci lipopolysacharidy** (lipopolysaccharide binding protein, **LBP**) a **C-reaktvn proteín** (Bhargava a Wendt 2012).

Pri zápale a poškodení pľúcneho tkaniva dochádza aj ku zvýšenej tvorbe **reaktívnych foriem kyslíka a dusíka** (reactive oxygen and nitrogen species, RONS), matrix metaloproteináz a proteáz, ktoré môžu ďalej zhoršiť poškodenie endotelu a epitelu (Ware a Matthay 2000, Zemans et al. 2009). Autoreguláciu pľúcnych ciev a permeabilitu kapilár môžu ovplyvňovať aj vyplavené **metabolity kyseliny arachidónovej** (Fulkerson et al. 1996). Prehľad najdôležitejších mediátorov zápalu je uvedený v **Tab. č. 2**.

### *Aktivácia koagulácie a inhibícia fibrinolýzy*

Exsudačná fáza ARDS je charakterizovaná aj zvýšením koagulácie a zhoršením fibrinolýzy na systémovej a aj alveolárnej úrovni, ktoré sú spôsobené prebiehajúcim zápalom (Ware et al. 2005). Nerovnováha medzi koagulačnými a fibrinolytickými procesmi spôsobuje, že dochádza k nadmernému ukladaniu depozitov fibrínu v alveolárnych priestoroch a pľúcnych kapilárach. Pri procese hojenia poškodených alveol fibrín slúži ako dočasná matrix pre epitelové bunky počas reepitelizačných dejov. Jeho nadmerné množstvo v alveolách má však nepriaznivé účinky – tvorí hyalínne membrány, ktoré zhoršujú výmenu dýchacích plynov, poškodzuje niektoré látky s protizápalovým účinkom vrátane zložiek surfaktantu, zvyšuje cievnu permeabilitu a ovplyvňuje expresiu zápalových mediátorov a migráciu a proliferáciu rôznych buniek (Wygrecka et al. 2008). Adekvátny proces hojenia poškodených alveol teda vyžaduje rovnováhu medzi prokoagulačnými a fibrinolytickými procesmi, čím sa zabezpečí efektívna repopulácia epitelu bez nadmernej zápalovej reakcie alebo uzatvorenia alveolárneho priestoru fibrinovými depozitmi (Bhargava a Wendt 2012).

K akumulácii fibrínu v alveolárnych priestoroch dochádza po prieniku plazmatických proteínov vrátane fibrinogénu cez poškodenú alveolo-kapilárnu membránu v kombinácii s nerovnováhou procesov alveolárnej hemostázy. Za prokoagulačný a antifibrinolytický stav je zodpovedný tkanivový faktor spolu s faktorom VIIa a tiež inhibícia urokinázy inhibítorom aktivátora plazminogénu (plasminogen activator inhibitor, PAI-1). Pri ARDS sa na tvorbe fibrínu podieľajú aj látky, ktoré sa uvoľňujú z poškodených buniek do extracelulárneho priestoru (napr. proteáza aktivujúca faktor VII) (Wygrecka et al. 2008).

### *Markery aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolýzy*

Pri ARDS sa zistili nižšie hladiny **proteínu C** a vyššie hladiny **PAI-1** v krvnej plazme v porovnaní so zdravými kontrolami a tiež s pacientami s kardiogénnym pľúcnym edémom, pričom tieto hladiny korelovali so závažnosťou stavu pacientov a ich mortalitou (Ware et al. 2007). Podobne aj v štúdií iných autorov bolo zvýšenie hladiny PAI-1 spojené so zhoršenou oxygenáciou (Agrawal et al. 2013).

### *Zvýšenie cievnej permeability a tvorba pľúcneho edému*

Zvýšenie cievnej permeability v dôsledku poškodenia alveolo-kapilárnej membrány vedie pri ARDS ku prieniku tekutiny bohatej na bielkoviny do alveolárnych priestorov (Ware a Matthay 2000). Ku zvýšenému prestupu tekutiny prispieva aj zhoršenie funkcie pľúcneho surfaktantu, ktorý podporuje nasávanie tekutiny smerom von z alveolárnych priestorov a v prípade jeho poškodenia sa tekutina hromadí v alveolách.

### Markery zvysenia cievnej permability

V modeloch ARDS je mon detekovať stupeň pľúcneho edému priamo na základe **pomeru medzi vlhkou a suchou hmotnosťou pľúcneho tkaniva** (tzv. wet/dry lung weight ratio) alebo na základe množstva **albumínu** prenikajúceho do alveolárneho kompartmentu. U pacientov s ARDS sa dá stanoviť **obsah bielkovín v tzv. mini-BAL tekutine**. Zvysenie koncentracie proteínov v mini-BAL tekutine pritom koreluje so zhorenm oxygenácie u pacientov s ARDS (Agrawal et al. 2013). Zvysenie cievnej permability ank proteínov do poskodench pľúc nepriamo potvrdzuje aj znizenie **hladín proteínov (albumínu a transferínu) v krvnej plazme**. U pacientov s ARDS sa hladiny albumínu a transferínu v plazme znižujú až o približne 30% v porovnaní s pacientami bez poskodenia pľúc, pričom toto znizenie koreluje s dalmi markermi poskodenia pľúc (Aman et al. 2011).

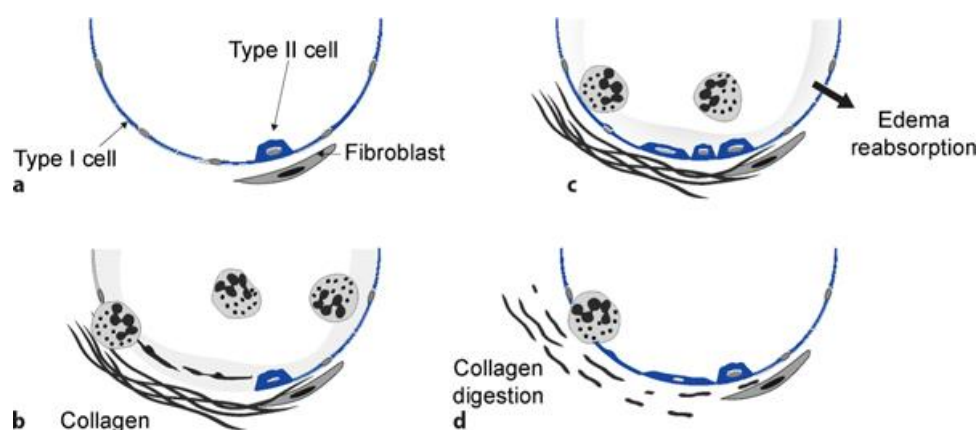
### Kontroln otázky až ulohy

- Charakterizujte, k akým patofyziologickým zmenám dochádza na epitelových bunkách pľúc počas akútnej fázy ARDS a ktore mediátory môžu slúžiť ako markery tohto poskodenia.
- Charakterizujte, k akým patofyziologickým zmenám dochádza na endotelových bunkách pľúc počas akútnej fázy ARDS a ktore mediátory môžu slúžiť ako markery tohto poskodenia.
- Zmeny koncentracií ktorých biologických látok sa najčastejšie vyvj ako markery prebiehajúceho zápalu počas exsudačnej fázy ARDS?
- Uvedte, ktore markery aktivácie koagulácie a inhibície fibrinolýzy sa najčastejšie pouvj na hodnotenie závažnosti prebiehajúceho ARDS?
- Spolon pôsobenie ktorých faktorov vedie ku zvyseniu permeability alveolokapilrnej membrány pri ARDS?

### 3.4.2 Fibroprolifern fáza ARDS

Počas fibroprolifernej fázy ARDS dochádza ku proliferácii epitelových a endotelových buniek a k reparanm procesom. Už počas včasnej (exsudačnej) fázy ARDS sa prostredie bohat na proteíny stáva vhodným médiom a dočasnou matrix pre nsledn repopulciu buniek. V priebehu niekoľkých dní od inzultu sa edmov tekutina z alveol postupne odstraňuje vďaka aktivnmu transportu sodíka a chlóru a pasvnmu transportu vody cez akvaporny na bunkách I. typu. Rozpusn proteíny sa odstraňujú najmä difúziou cez epitel. Nerozpustn proteíny môžu byť transportovan endocytózou a transcytzou alveolrnymi epitelovými bunkami a fagocytózou makrofgm.ďalej dochádza ktlmu zápalovej reakcie a k odstraňovaniu neutrofilov z miesta zápalu apoptózou,im sa zabrni ich pretrvvajcemuinku v mieste poskodenia a uľahčí sa nástup reparačných procesov. Pneumocyty II. typu zinj proliferova a diferencovať sa na bunky I. typu,im sa obnov normlnatruktra alveol. Proliferácia je precízne kontrolovan epitelovými rastovými faktorm (Ware a Matthay 2000). V tejto fáze zohrvj vznamn ulohu kolagnov vlákna, ktore urchlj migráciu buniek. Po následnom natrven kolagénovej jazvy sa pľúcne funkcie normalizujú (González-López a Albaiceta 2012) (**Obr. . 9**).



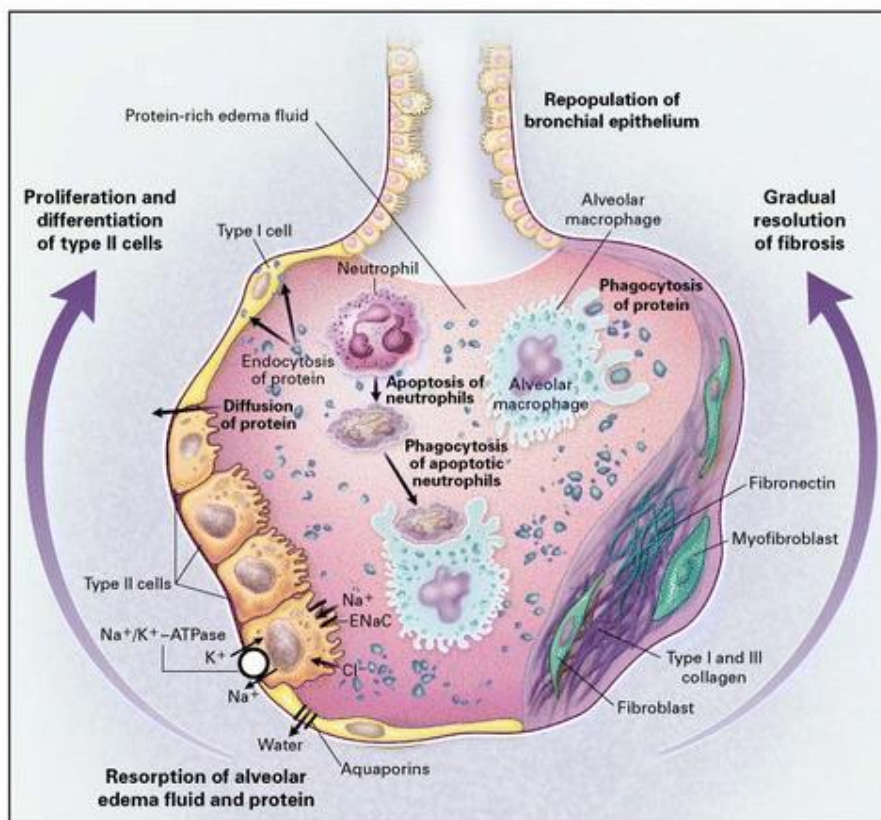


**Obr. č. 9.** Schéma poškodenia a reparačných mechanizmov v alveole. (a) Stena zdravej alveoly je tvorená alveolárnymi bunkami I. a II. typu. Bunky I. typu tvoria väčšinu plochy povrchu alveol, kým buniek II. typu je menej. (b) Pri akútnom poškodení pľúc dochádza k zápalovej odpovedi so zvýšeným prenikaním neutrofilov z cirkulácie do alveol, k rozvoju pľúcneho edému a k ukladaniu kolagénových vlákien. Nekrotické alveolárne bunky sa odlučujú od bazálnej membrány. (c) Počas reparačnej fázy sa reabsorbuje tekutina v alveol, dochádza k útlmu zápalovej odpovede a bunky II. typu (spolu s inými bunkami) proliferujú a diferencujú sa na bunky I. typu. V tejto fáze migrácii buniek napomáha prítomnosť kolagénových vlákien. (d) Pre normalizáciu pľúcnych funkcií je nutné finálne natrávenie kolagénových vlákien (González-López a Albaiceta 2012).

U časti pacientov však nedochádza ku kompletnej rezolúcii poškodenia pľúc a proces progreduje do fibrózy. Predpokladá sa, že za tento stav neúplného vyhojenia môžu byť zodpovedné viaceré faktory, najmä závažnosť iniciálneho poškodenia, stupeň jeho progresie alebo prípadné opakovanie škodlivého inzultu, a tiež poškodenie pľúc spôsobené toxickými účinkami kyslíka a umelej pľúcnej ventilácie, ktoré boli použité v rámci liečby (Mortelliti and Manning 2002). Proces fibrotizácie v alveolách pritom pravdepodobne začína už vo včasnej fáze ARDS a je podporovaný niektorými prozápalovými mediátormi (najmä IL-1). Dochádza pri ňom k vyplneniu alveol mezenchýmovými bunkami a veľkým množstvom kolagénu a fibronektínu (Ware a Matthay 2000) (**Obr. č. 10**).

### Markery proliferácie epitelových buniek

Proliferácia epitelových buniek je regulovaná viacerými rastovými faktormi vrátane **rastového faktora keratinocytov** (keratinocyte growth factor, **KGF**), **rastového faktora hepatocytov** (hepatocyte growth factor, **HGF**), epidermového rastového faktora (epidermal growth factor, **EGF**), transformujúceho rastového faktora (transforming growth factor, **TGF**)- $\alpha$ , kyslého rastového faktora fibroblastov (acidic fibroblast growth factor, **FGF**) a rastového faktora podobného inzulínu (**IGF**)-1 (Cross a Matthay 2011). KGF a HGF fungujú ako silné mitogény pre pneumocyty II. typu. Ich zvýšené hladiny sú pri ARDS prediktorom horšej prognózy pacientov (Vergese et al., 1999, Stern et al. 2000) (**Tab. č. 3**).



**Obr. . 10.** Mechanizmy dleit pre vyhojenie ARDS. Na ľavej strane alveoly vidno repopulciu alveolárneho epitelu v dôsledku proliferácie a diferenciácie alveolrnch buniek II. typu. Na báze alveoly je zobrazen rezorbcia edémovej tekutiny. Sodík a chlór sú transportované cez apikálnu membránu buniek II. typu. Sodík prechádza cez epitelov sodkov kanál (ENaC) a cez bazolaterlnu membránu buniek II. typu prostredníctvom sodíkovej pumpy ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPáza). Relevantne cesty transportu chlóru nie sú známe. Voda prechádza vodnymi kanálmi, tzv. akvapornmi, ktore sa primárne nachádzajú na bunkách I. typu. asť vody prechádza aj paracelulrne. Rozpustne proteíny sa pravdepodobne odstraňujú paracelulrnou difúziou a tiež endocytózou alveolrnmi epitelovými bunkami. Makrofágy sú zodpovedne za odstraňovanie nerozpustných proteínov a apoptotických neutrofilov fagocytózou. Na pravej strane alveoly je zobrazen proces postupného remodelingu a rezolúcie intraalveolrneho a intersticilného granulovaného tkaniva a fibrózy (Ware a Matthay 2000).

**Tab. . 3.** Niektor biomarkery špecifick pre fibroproliferchn fázu ARDS (upravene podľ Bhargava a Wendt 2012).

Typ proliferácie	Marker	Biologick zdroj markera	Zmena pri ARDS	Predikcia prognózy	Validácia
<b>Epitelov</b>	KGF	BAL		+	-
	HGF	BAL		-	-
<b>Endotelov</b>	VEGF	plazma		-	-
	Ang-2	plazma		+	+

Skratky pouit v tabuľke: KGF: rastov faktor keratinocytov; HGF: rastov faktor hepatocytov; VEGF: vaskulárny endotelov rastov faktor ; Ang-2: angiotensin 2; BAL: bronchoalveolárna lavážna tekutina.

### Markery proliferácie endotelových buniek

Opravu pľúcneho endotelu podporuje **cievny endotelový rastový faktor** (vascular endothelial growth factor, **VEGF**). VEGF je tvorený aj bunkami pľúcneho epitelu, kde zvyšuje mikrovaskulárnu permeabilitu. Hladiny VEGF v plazme sa u pacientov s ARDS zvyšujú, ale koncentrácie v BAL tekutine môžu byť znížené v porovnaní so zdravými kontrolami (Thickett et al. 2002) (**Tab. č. 3**).

### Markery fibrózy a proliferácie fibroblastov

Fibrózu podporujú faktory ako TGF- $\alpha$ , aktivín A, doštičkový rastový faktor (platelet-derived growth factor, PDGF), bázický FGF (basic fibroblast growth factor, FGF) a IGF-1. Nástup fibrózy inhibujú faktory HGF a interferón (IFN)- $\gamma$  (Cross a Matthay 2011). Za najvýznamnejší marker fibrózy sa však považuje hladina **N-terminálneho peptidu prokolagénu III** (N-terminal procollagen peptide III, N-PCP-III), ktorý je prekurzorom pre syntézu kolagénu. Zvýšené hladiny N-PCP-III sú spojené so zvýšenou mortalitou pacientov s ARDS (Clark et al. 1995).

#### *Kontrolné otázky:*

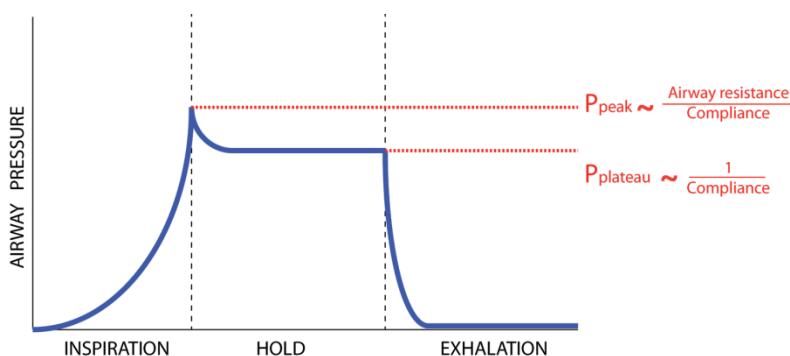
- K akým patofyziologickým procesom dochádza počas fibroproliferácie fázy ARDS?
- Zmeny ktorých látok sa používajú ako markery prebiehajúcich proliferatívnych zmien v pľúcach?

## 4. Liečba ARDS

### 4.1 Ventilan liečba ARDS

Cieľom modernch ventilačných stratégií pri ARDS je udržať adekvátnu výmenu dýchacích plynov a zároveň minimalizovať mon poskodenie pľúc. Za týmto uelom sa odsúhlasilo niekoľko základných odporcan pre sprvn ventiláciu pacientov s ARDS (upravene podľa: Hickling et al. 1994, Mortelliti a Manning 2002, Saharan et al. 2010 a Prabhakaran et al. 2010):

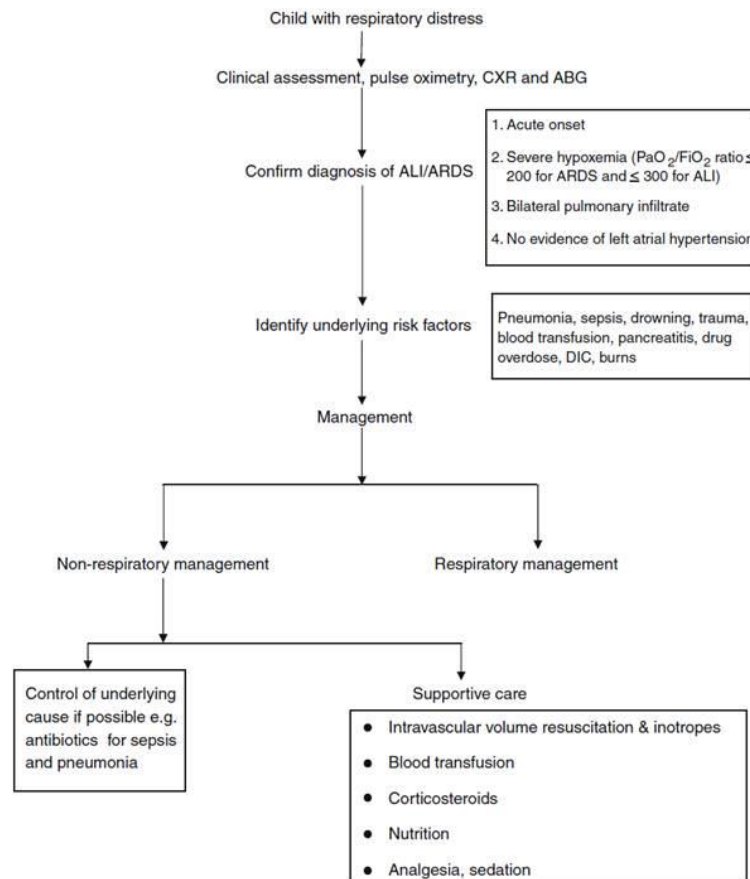
- pouit iniciálnu hodnotu dychového objemu (tidal volume,  $V_T$ ) < 6 ml/kg telesnej hmotnosti, čím sa zníži mon poskodenie alveol z ich nadmernej inflácie
- udržiavať plateau tlak ( $P_{plat}$ )<sup>1</sup> pri tlakovo kontrolovanej ventilácii resp. vrcholov inspiran tlak (PIP) pri objemovo kontrolovanej ventilácii < 30 cm H<sub>2</sub>O (< 3 kPa) (**Obr. . 11**)
- zabezpeit adekvátnu oxygenáciu: parciálny tlak kyslka v arteriálnej krvi ( $PaO_2$ ) 55 - 80 mm Hg (7,3 - 10,7 kPa) resp. saturáciu hemoglobínu kyslkom ( $SpO_2$ ) 88 - 95%
- zabezpeit primeran elimináciu oxidu uhličitého: toleruje sa tzv. permissvna hyperkapnia, s hodnotami  $PaCO_2$  do 67 mm Hg (do 8,9 kPa)
- udržiavať hodnoty pH arteriálnej krvi medzi 7,3 a 7,45 (v kritických situáciách nad 7,2)
- minimalizovať toxicitu kyslka použitím zmesi plynov obsahujúcej maximálne 60 % kyslka (t.j. frakcia inspirovanho kyslka  $FiO_2$  < 60% resp. 0,6)
- zabezpeit maximálne otvorenie alveol použitím primeraných hodnôt tlaku na konci výdychu (positive end-expiratory pressure, PEEP).



**Obr. . 11.** Vrcholov (peak) inspiran tlak a plateau tlak pri mechanickej ventilácii. Upravene podľa: [http://3.bp.blogspot.com/iXU\\_55ZGF18/VGeofthnk1I/AAAAAAAAALM/YD9vrX8CXNY/s1600/airway\\_compliance.png](http://3.bp.blogspot.com/iXU_55ZGF18/VGeofthnk1I/AAAAAAAAALM/YD9vrX8CXNY/s1600/airway_compliance.png) [8.6.2015]

Skrten protokol manažmentu ALI/ARDS u detí je zobrazen na **Obr. . 12** (Saharan et al. 2010).

<sup>1</sup> \* $P_{plat}$  je tlak, ktor pôsobí na mal dýchacie cesty a alveoly počas IPPV ventilácie a ktor je meran počas inspiračnej pauzy mechanicho ventilátora, používa sa na výpočet statickej poddajnosti pľúc; PIP je tlak meran ventilátorom vo veľkých dýchacích cestách, používa sa na výpočet dynamickej poddajnosti a odráža odpor dýchacích ciest (**Obr. . 11**)



**Obr. č. 12.** Protokol manažmentu u detí s ALI/ARDS. Vysvetlivky skratiek použitých v obrázku: DIC: diseminovaná intravaskulárna koagulácia;  $\text{PaO}_2$ : parciálny tlak kyslíka v arteriálnej krvi;  $\text{FiO}_2$ : frakcia inšpirovaného kyslíka; CXR: RTG snímka hrudníka; ABG: krvné plyny v arteriálnej krvi (Saharan et al. 2010).

### Dychový objem a plateau tlak

Ventilácia neprimerane veľkými dychovými objemami a inspiračnými tlakmi spôsobuje nadmernú distenziu alveol a vedie k poškodeniu alveolárneho epitelu i endotelu, ku zvýšenej indukcií zápalu a tvorbe pľúcneho edému. Tento stav sa nazýva aj **ventilátorom vyvolané poškodenie pľúc** (ventilator induced lung injury, VILI). V priebehu uplynulých dvoch desaťročí sa realizovali viaceré štúdie, ktoré ukázali, že použitie  $V_T$  do 6 ml/kg telesnej hmotnosti a plateau tlaku do 3 kPa môže znížiť poškodenie pľúc a zároveň zlepšiť prežívanie pacientov s ARDS (Saharan et al. 2010, Donahoe 2011).

### Pozitívny tlak na konci výdychu (PEEP)

PEEP pomáha otvoriť alveolárne jednotky a zabraňovať ich kolapsu, čím zlepšuje ventilačno-perfúzne vzťahy. O optimálnej hodnote PEEP pri ARDS sa stále diskutuje (Santa Cruz et al. 2013). Porovnávali sa rôzne hodnoty PEEP (napr. nízka hodnota PEEP 0,8 kPa a vysoká hodnota PEEP 1,4 kPa) a zistilo sa, že v prípade, že pacient toleruje vyššie hodnoty PEEP, môže to zlepšiť oxygenáciu a zmenšiť poškodenie pľúc (Brower et al. 2004, Meade et al. 2008, Mercat et al. 2008). Na druhej strane príliš vysoký PEEP môže spôsobiť nadmernú distenziu a poškodenie steny alveol a môže mať aj nežiaduci efekt na systémovú



hemodynamiku (pokles tlaku krvi zo zníženého venózneho návratu pri nadmernej distenzii pľúc). Hodnoty PEEP je teda nutné prispôbiť stavu pľúc pacienta s ohľadom na percento alveol, ktoré sa potenciálne dajú otvoriť, čo je možné overiť napr. pomocou CT vyšetrenia hrudníka alebo meraním hodnoty ezofageálneho tlaku (Dushianthan et al. 2011, Koh 2014).

### *Ventilačné režimy a otváracie manévry*

Primeranú výmenu dýchacích plynov je možné zabezpečiť prostredníctvom rôznych ventilačných režimov príp. s použitím podporných manévrov slúžiacich na mobilizáciu kolabovaných alveol.

Základným typom umelej pľúcnej ventilácie je tzv. **konvenčná ventilácia**, ktorá funguje na princípe prerušovanej pretlakovej ventilácie (intermittent positive pressure ventilation, IPPV). Pri tomto type ventilácie sa počas inšpiria do pľúc pacienta aktívne (pozitívnym tlakom) podáva plyn (zmes kyslíka a vzduchu), pričom expírium je pasívne. Konvenčná ventilácia môže byť tlakovo alebo objemovo kontrolovaná, pričom o tom, ktorý z týchto režimov je vhodnejší pri ARDS, sa v súčasnosti intenzívne diskutuje (Chacko et al. 2015).

V prípade nedostatočnej účinnosti konvenčnej ventilácie je možné použiť **vysokofrekvenčné ventilačné režimy** (Sud et al. 2013) – vysokofrekvenčnú oscilačnú (high-frequency oscillatory ventilation, HFOV) a vysokofrekvenčnú tryskovú ventiláciu (high-frequency jet ventilation, HFJV). Pri týchto typoch ventilácie sa podávajú malé objemy (menšie ako mŕtvy priestor) vysokou frekvenciou (120-3000 dychov/min), čím sa pri vyššej hodnote stredného tlaku v dýchacích cestách (mean airway pressure, MAP) a nižšom vrcholovom inšpiračnom tlaku (PIP) vďaka vyššej minútovej ventilácii umožní adekvátna výmena dýchacích plynov. Vysoká frekvencia ventilácie zároveň umožňuje generovanie tzv. auto-PEEPu, vďaka ktorému sú alveoly počas celého dychového cyklu otvorené, čím sa minimalizuje ich poškodenie z opakovaného otvárania a zatvárania (Prabhakaran 2010). Na druhej strane v súčasnosti pribúdajú dôkazy o tom, že HFOV môže vo zvýšenej miere spôsobovať nežiaduce účinky v zmysle barotraumy a ovplyvnenia hemodynamiky (Huang et al. 2014, Gu et al. 2014), a teda by sa mala používať predovšetkým pri respiračnom zlyhávaní s výraznou hyperkapniou (Friessecke et al. 2015).

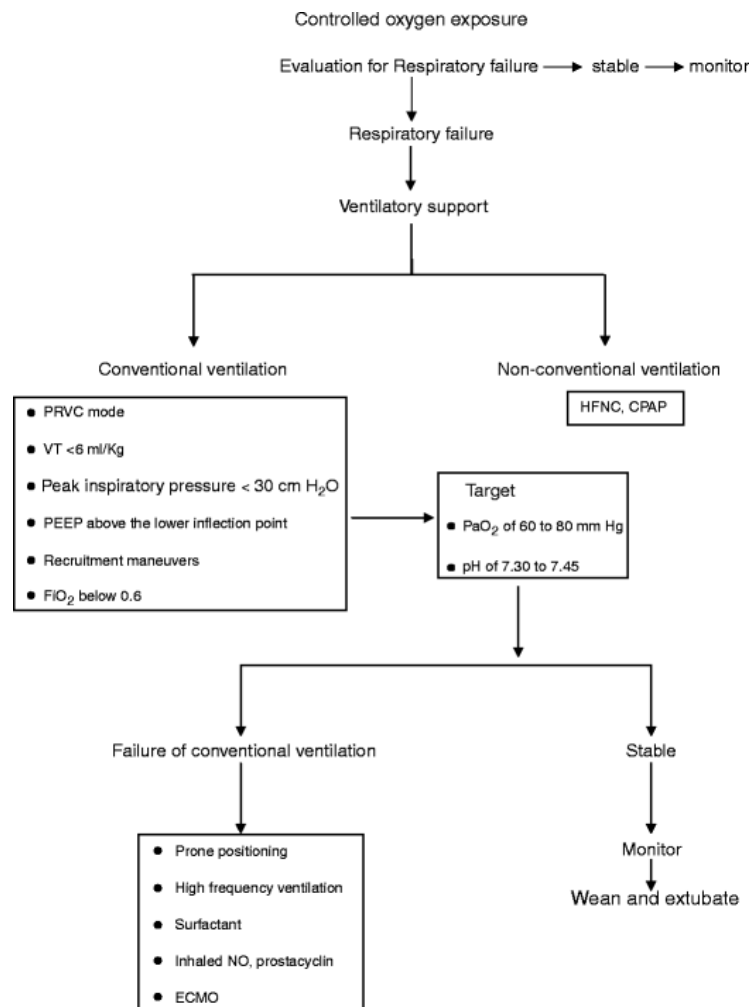
Ventilácia malými objemami na jednej strane chráni alveoly pred nadmerným otváraním, na druhej strane môže zhoršiť atelektázu alveol a následne aj oxygenáciu. Na znovuo tvorenie kolabovaných alveol počas ventilácie sa používajú aj tzv. **otváracie manévry** (recruitment maneuvers), ktoré využívajú krátkodobé zvýšenie PEEP alebo inšpiračnej pauzy na zvýšenie transpulmonálneho tlaku (Valente Barbas 2003, Fan et al. 2008).

Vďaka zavedeniu šetriacich ventilačných režimov sa podarilo znížiť mortalitu ARDS zo 40% v roku 2000 na 25% v roku 2006 (Matthay a Zemans 2011), čím sa použitie šetrnej ventilácie stalo doteraz jediným univerzálne použiteľným a dokázateľne prospešným spôsobom liečby ARDS.

Okrem konvenčných a vysokofrekvenčných ventilačných režimov je možné použiť aj tzv. **ventiláciou tekutinou** (partial liquid ventilation, PLV), kedy sú pľúca čiastočne vyplnené inertnou tekutinou (perfluórokarbónom) a pacient je ventilovaný pomocou mechanickej ventilácie. Výhodou perfluórokarbónov je ich niekoľkonásobne vyššia kapacita rozpustnosti pre O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub>, čím sa uľahčí výmena plynov. V klinických štúdiách (Kacmarek et al. 2006,

Galvin et al. 2013) sa však výhody tejto metódy pri ARDS nepotvrdili a momentálne sa v tejto indikácii nedoporučuje.

V prípade zlyhania štandardne dostupných ventilačných možností je v prípade refraktérnej hypoxémie možné použiť aj tzv. **mimotelovú membránovú oxygenáciu** (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO), jej použitie je však obmedzené len pre špecializované centrá. Princípom ECMO je zabezpečenie oxygenácie krvi pacienta mimo jeho tela prostredníctvom membránového oxygenátora, ktorý funguje ako umelé pľúca a zabezpečí výmenu plynov bez použitia mechanickej ventilácie (Dushianthan et al. 2011, Montisci et al. 2015). Skrátený protokol respiračného manažmentu ALI/ARDS u detí prezentuje **Obr. č. 13**.



**Obr. č. 13.** Respiračný manažment u detí s ALI/ARDS. Vysvetlivky skratiek použitých v obrázku:  $PaO_2$ : parciálny tlak kyslíka v arteriálnej krvi;  $FiO_2$ : frakcia inšpirovaného kyslíka; PEEP: pozitívny tlak na konci výdychu; VT: dychový objem; PRVC: „pressure-regulated volume control“ spôsob ventilácie; CPAP: kontinuálny pozitívny tlak v dýchacích cestách; HFNC: vysokoprietoková nosová kanyla; ECMO: mimotelová membránová oxygenácia; NO: oxid dusnatý (Saharan et al. 2010).

#### Kontrolné otázky:

- Uveďte základné odporúčania pre správnu ventiláciu pacientov s ARDS.
- Akými spôsobmi je možné minimalizovať poškodenie pľúcneho tkaniva u ventilovaných pacientov?

## 4.2 Farmakologická liečba ARDS

V uplynulych desaťročiach boli v ramci liečby ARDS pouite aj mnohe lieiva z roznych farmakologickych skupin vratane exogenneho surfaktantu, kortikosteroidov, pucnych vazodilatanciá, antioxidantov, inhibítorov proteaz a pod.

Napriek oakavaniu vsak podanie uvedenych lieiv nevedlo ku jednoznačne pozitivnemu efektu u vetkych pacientov s ARDS, pripadne niektore z nich boliinne len u urcitych skupin pacientov so špecifickym poskodenm puc, ale pri inej forme poskodenia pucinne neboli (Matthay a Zemans 2011). Rozporupne vysledky klinickych študi, najma u dospelych pacientov, pravdepodobne vyplyvaj zo znacnej variability patologickeho obrazu pri roznych druhoch poskodenia a tiez z individualnej variability pacientov (Dushianthan et al. 2012).

**Tab. . 4.** *Prehľad roznych druhov farmakologickej liečby, ktore boli doteraz pouite v klinickych študiach alebo v laboratornom testovani na experimentalnych modeloch ARDS (upravene podla: Donahoe 2011, Boyle et al. 2013, Saharan et al. 2010).*

Prehľad farmakologickej liečby pri ARDS	
<b>Exogenny surfaktant</b>	prirodzene modifikovane surfaktanty: <ul style="list-style-type: none"> <li>• prasci (poractant alfa, Curosurf)</li> <li>• teaci (calfactant, Infasurf)</li> <li>• hovadzi (beractant, Survanta)</li> </ul> rekombinantny surfaktant (rSP-C surfaktant, Venticute) synteticky surfaktant (kolfosceril palmitat, Exosurf)
<b>Pucne vazodilatátory</b>	inhalacny NO prostacyklin, epoprostenol
<b>Pucne vazokonstriktory</b>	fenylefrin, propranolol, almitrin
<b>B<sub>2</sub> - agonisty</b>	salbutamol
<b>Neuromuskularne blokátory</b>	cisatrakurium besylat
<b>Antioxidanty</b>	N-acetylcystein
<b>Kortikosteroidy</b>	metylprednizolon, dexametazon, hydrokortizon
<b>Antikoagulancia a fibrinolytika</b>	heparin antitrombin rekombinantny aktivovany protein C rekombinantny tPA (rtPA) monoklonalne protilatky proti PAI-1 (anti-PAI-1) rekombinantny inhibtor vonkajšej cesty aktivacie (rTFPI)
<b>Inhibtory elastazy neutrofilov</b>	sivelestat
<b>Ketokonazol</b>	
<b>Statiny</b>	simvastatin, rosuvastatin
<b>Inhibtory fosfodiesteraz</b>	neselektivne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• lizofylin, pentoxifylin, dipyridamol</li> </ul> selektivne: <ul style="list-style-type: none"> <li>• cilomilast</li> </ul>
<b>Inhibítory konvertujceho enzymu angiotenzin-</b>	captopril
<b>Blokátory angiotenzinovych receptorov</b>	losartan
<b>Rastovy faktor keratinocytov</b>	palifermin
<b>Ine latky</b>	kyselina acetylosalicylova (aspirin), interferon , vitamin D

Skratky: NO: oxid dusnaty; rtPA: rekombinantny aktivator tkanivoveho plazminogenu; anti-PAI-1: monoklonalne protilatky proti inhibítoru aktivatora plazminogenu; rTFPI: rekombinantny inhibítor vonkajšej cesty aktivacie.



**Tab. č. 5.** Prehľad najvýznamnejších randomizovaných kontrolovaných klinických štúdií (RCT), v ktorých sa pri ARDS testovali niektoré spôsoby farmakologickej liečby (upravené podľa Boyle et al. 2013 a aktualizované).

Oficiálny názov štúdie a skratka	Dizajn štúdie	A) Timing od začiatku ALI B) P/F ratio	Počet pacientov v štúdií	Terapeutická intervencia	Primárne hodnotený výsledok	Výsledky (liečba vs. kontrola)	Mortalita (liečba vs. kontrola)
<b>Neuromuscular Blockade in Early ARDS</b> (Papazian et al. 2010)	Fáza 2 RCT	A) 48 h B) < 150	340	Cisatrakurium besylát: iniciálne 15 mg, potom 37,5 mg/h počas 48 h	90-dňové prežívanie	31,6% vs. 40,7% (P=0,08)	28-dňová: 23,7% vs. 33,3% (P=0,05)
<b>The <math>\beta</math>-Agonist Lung Injury Trial (BALTI)</b> (Perkins et al. 2006)	Fáza 1 RCT	A) 48 h B) < 300	40	Salbutamol (15 $\mu$ g/kg/h) i.v. počas 7 dní	Extravaskulárna tekutina v pľúcach (EVLW) na 7. deň	9,2 $\pm$ 6 vs. 13,2 $\pm$ 3 ml/kg (P=0,04)	28-dňová: 58% vs. 66% (P=0,4)
<b>Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial of an Aerosolized <math>\beta</math>2-Agonist for Treatment of Acute Lung Injury (ALTA)</b> (ARDS Network 2011)	Fáza 2 RCT	A) 48 h B) < 300	282	Salbutamol inh. (5 mg/4 h počas 10 dní/24 h po extubácii)	Počet dní bez potreby ventilácie (VFD)	<b>Ukončená predčasne</b> 14,4 $\pm$ 0,9 vs. 16,6 $\pm$ 0,9 (P=0,087)	Úmrtia pred prepustením: 24,3 $\pm$ 3,5 vs. 18,5 $\pm$ 3,4 (P=0,261)
<b>Effect of Intravenous <math>\beta</math>-2 Agonist Treatment on Clinical Outcomes in ARDS (BALTI-2)</b> (Gao Smith et al. 2012)	Fáza 2 RCT	A) 72 h B) < 200	326	Salbutamol (15 $\mu$ g/kg/h) i.v. počas 7 dní	28-dňová mortalita	<b>Ukončená predčasne</b> 34% vs. 23% (P=0,03)	
<b>Neutrophil Elastase Inhibition in Acute Lung Injury (STRIVE)</b> (Zeiber et al. 2004)	Fáza 3 RCT	A) 48 h B) < 300	492	Sivelestat inf.	1. 28-dňová mortalita 2. VFD	<b>Ukončená predčasne</b> 1. 26,6% vs. 26% (P=0,85) 2. 11,4 $\pm$ 10,3 vs. 11,9 $\pm$ 10,1 (P=0,54)	
<b>Efficacy and Safety of Corticosteroids for Persistent ARDS (LaSRS)</b> (Steinberg et al. 2006)	Fáza 2 RCT	A) 7 až 28 dní B) < 200	180	Metyprednizolón i.v. (stredná dávka), max. 25 dní	60-dňová mortalita	29,2% vs. 28,6% (P=1,0)	
<b>Methylprednisolone Infusion in Early Severe ARDS</b> (Meduri et al. 2007)	Fáza 1 RCT	A) 72 h B) < 300	91	Metyprednizolón i.v. (nízka dávka) max. 28 dní	Zlepšenie s kóre poškodenia pľúc (LIS)	69,8% vs. 35,7% (P=0,002)	Prežívanie v nemocnici: 76,2% vs. 57,1% (P=0,07)
<b>A Randomized Clinical Trial of Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A Reductase Inhibition for Acute Lung Injury (HARP)</b> (Craig et al. 2011)	Fáza 2 RCT	A) 48 h B) < 300	60	Simvastatín 80 mg/deň, max. 14 dní	Redukcia EVLW indexovanej na aktuálnu telesnú hmotnosť	13,7 vs. 13,4 (P=0,090) Zlepšenie v sekundárnych parametroch	Prežívanie v nemocnici: 19 vs. 19 (P=1,0)
<b>Nebulized Heparin is Associated with Fewer Days of Mechanical</b>	Fáza 2 RCT	Pacienti, u ktorých sa predpokladala nutnosť	50	Heparín (25 000 jedn.) každých 4-6 h, max. 14 dní	Priemerná denná hodnota P/F ratio	194,2 $\pm$ 62,8 vs. 187 $\pm$ 38,6 mmHg	28-dňová: 20% vs. 16% (P=0,7)

<b>Ventilation in Critically Ill Patients: a Randomized Controlled Trial (Dixon et al. 2010)</b>		ventilácie >48 h, poas 24 h ventilácie				(P=0,7)	Zlepenie v sekundrnych parametroch
<b>Simvastatin in acute lung injury (HARP-2) (McAuley et al. 2014)</b>	Fza 2/3 RCT	A) 48 h od vypuknutia ALI B) < 300	540	Simvastatn (80 mg/den)	Poet dn bez potreby ventilácie (VFD)	12,69,9 vs. 11,510,4 (P=0,21)	28-dnov: 22,0% vs. 26,8% (P=0,23)
<b>Statins for Acutely injured Lungs from Sepsis (SAILS) (ARDS Network 2014)</b>	Fza 3 RCT	A) 48 h od vypuknutia ALI B) < 300	745	Rosuvastatn (20 mg/den)	Nemocnin mortalita (60. den) VFD	VFD: 15,110,8 vs. 15,111,0 (P=0,96)	60-dnov: 28,5% vs. 24,9% (P=0,21)
<b>Safety, tolerability and preliminary efficacy of FP-1201 in ALI and ARDS (Bellingan et al. 2014)</b>	Fza 1/2, nerandomizovan	A) 48 h od vypuknutia ALI B) < 300	37 lieenych pacientov, 59 kontrol	Interfern- (10 g poas 6 dn)	Celkov mortalita		28-dnov: 8% vs. 32% (P=0,01)

Skratky pouit v tabuke: P/F ratio: PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>; VFD: poet dn bez nutnej podpory ventilátorom (ventilator-free days); EVLW: mimocievna tekutina v punom tkanive (extravascular lung water); LIS: skore pneho poškodenia (lung injury score), RCT: randomizovan kontrolovantdia.

**Tab. . 6. Prehľad niektorých randomizovaných kontrolovaných klinickchtdi (RCT) různých druhov farmakologickej liečby, ktor sa v súčasnosti realizujú alebo plánujú pri ARDS (upravene podla Boyle et al. 2013 a aktualizovane).**

Oficiálny nzovtdie, skratka a slo	Dizajntdie	A) Timing od začiatku ALI B) P/F ratio	Predpokladan počet pacientov	Terapeutick intervencia	Primárne hodnoten výsledok	Stavtdie
<b>Efficacy Study of Dexamethasone to Treat the ARDS (DEXA-ARDS), NCT01731795</b>	Fáza 2/3 RCT	A) 24 h od vypuknutia ARDS B) < 200	314	Dexametazón (20 mg/den počas 5 dn, potom 10 mg/den počas 5 dn)	Počet dn bez potreby ventilácie (VFD)	T.. prebieha
<b>Efficacy of hydrocortisone in treatment of severe sepsis/septic shock patients with ALI/ARDS (NCT01284452)</b>	Fáza 2/3 RCT	A) 12 h od orgánovej dysfunkcie B) < 300	194	Hydrokortizn (50 mg/6 h počas 7 dn)	28-dnov celkov mortalita	T.. sa vyhodnocuje
<b>Nebulized heparin for lung injury (ACTRN12612000418875)</b>	Fáza 2 RCT	A) počas 24 h mechanicej ventilácie u rizikovch pacientov ARDS B) < 300	256	Nebulizovan heparn (25 000 IU/6 h poas max. 10 dn)	Fyziklne parametre	Vtdiu prpravy resp. realizcie
<b>The effect of Aspirin on REDucing iNflammation in human in vivo model of Acute lung injury (ARENA), (NCT01659307)</b>	Fza 2 RCT	Zdrav dospel nefjari, LPS model ARDS	33	Aspirn 75 mg alebo 1200 mg	Koncentrcia IL-8 v BAL tekutine	Vtdiu prpravy resp. realizcie
<b>LIPS-A: Lung Injury Prevention Study with Aspirin (NCT01504867)</b>	Fza 2 RCT	Dospel pacienti prijat na JIS s vysokm rizikom rozvoja ALI	400	Aspirn 325 mg (1. den), potom 81 mg/den poas 2-7 da	Rozvoj ARDS	Vtdiu prpravy resp. realizcie

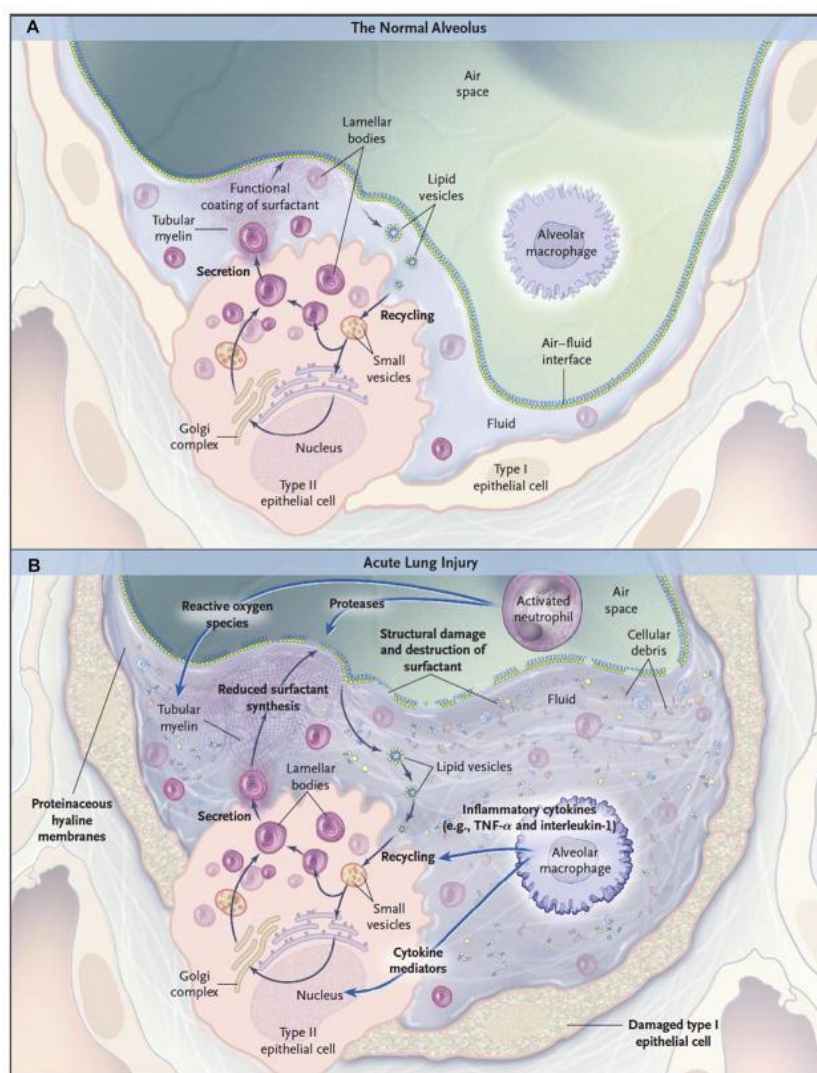
<b>Keratinocyte growth factor in ALI to reduce pulmonary dysfunction (KARE), (ISRCTN95690673), (Cross et al. 2013)</b>	Fáza 2 RCT	A) 48 h od vypuknutia ALI B) < 300	60	Palifermín (60 µg/kg i.v./deň počas max. 6 dní)	Oxygenačný index na 7. deň	T.č. sa vyhodnocuje
<b>VitamiN D Replacement to Prevent Acute Lung Injury following Oesophagectomy (VINDALOO), (ISRCTN27673620) (Parekh et al. 2013)</b>	Fáza 1/2 RCT	Dospelí pacienti podstupujúci plánovanú transtorakálnu ezofagektómiu	80	Vitamín D (100 000 IU p.o.)	EVLW na konci procedúry	T.č. sa vyhodnocuje

Skratky použité v tabuľke: P/F ratio: PaO<sub>2</sub>:FiO<sub>2</sub>; VFD: počet dní bez nutnej podpory ventilátorom (ventilator-free days); EVLW: mimocievna tekutina v pľúcnom tkanive (extravascular lung water).

#### 4.2.1 Exogénny surfaktant

Dysfunkcia surfaktantu pri ARDS vyplýva z kvantitatívnych i kvalitatívnych zmien fosfolipidov a špecifických proteínov v dôsledku pôsobenia viacerých faktorov (Dushianthan et al. 2012):

- zníženie tvorby surfaktantu z dôvodu priameho alebo nepriameho poškodenia buniek II. typu;
- funkčná inhibícia surfaktantu zložkami krvnej plazmy, t.j. inhibícia kompetitívnou adsorpciou plazmatických proteínov a/alebo narušenou tvorbou surfaktantového filmu z dôvodu nahromadenia plazmatických proteínov;
- urýchlenie degradácie zložiek surfaktantu v dôsledku aktivácie oxidačných, hydrolytických či proteolytických mechanizmov;
- poškodenie štruktúry alebo funkcie zložiek surfaktantu zápalovými mediátormi;
- zriedenie surfaktantu pľúcnou edémovou tekutinou (**Obr. č. 14**).



**Obr. č. 14.** Tvorba a recyklácia surfaktantu v zdravej alveole (Panel A) a zmeny metabolizmu surfaktantu pri akútnom poškodení pľúc (Panel B). V zdravej alveole (Panel A) sa surfaktant syntetizuje a ukladá do lamelárnych teliesok v cytoplazme pneumocytov II. typu. Exocytózou sa vytvorený surfaktant vylučuje do alveolárnej hypofázy, kde tvorí tubulárny myelín a ďalšie povrchovo aktívne veľké lipidovo-proteínové agregáty. Surfaktantové lipidy a proteíny adsorbujú na alveolárnom rozhraní medzi vzduchom a tekutinou a tvoria vysoko povrchovo aktívny monomolekulárny film, ktorý znižuje povrchové napätie v alveolách počas dýchania. Povrchová aktivita surfaktantu znižuje prácu dýchania, stabilizuje alveoly počas výdychu a pri nadmernej distenzii a zabraňuje tvorbe pľúcneho edému znížením hydrostatického hnacieho tlaku. V poškodených pľúcach (Panel B) rôzne prozápalové cytokíny a chemokíny ovplyvňujú metabolizmus surfaktantu narušením funkcie a odpovede pneumocytov II. typu. K poruche metabolizmu buniek II. typu môže dôjsť aj v dôsledku poškodenia pneumocytov I. typu. Zápal a zvýšená permeabilita alveolo-kapilárnej membrány spôsobuje zvýšený prienik RONS a iných látok do interstícia a do alveol, kde chemicky alebo fyzikálne reagujú so surfaktantovými lipidmi a proteínmi (Baudouin 2004).

Dysfunkciu pľúcneho surfaktantu je možné zmierniť zvýšením koncentrácie zásobných zložiek surfaktantu v alveolách alebo znížením inaktívácie surfaktantu vyššie uvedenými inhibítormi. Poškodené alebo chýbajúce zložky surfaktantu v alveolách je možné nahradiť podaním exogénneho surfaktantu, čím sa zvýši koncentrácia zásobných foriem surfaktantu v hypofáze alveol, pomer surfaktant/inhibítory sa posunie v prospech účinku surfaktantu a zároveň sa stimuluje tvorba endogénneho surfaktantu (Sun et al., 1993).

Intratracheálne podanie exogénneho surfaktantu zvýši funkčnú reziduálnu kapacitu, zmiernením atelektázy alveol zväčší difúznú plochu pre výmenu plynov a prispeje k homogénnejšej distribúcii ventilácie. Lokálne zmeny v pľúcnej poddajnosti a následná redistribúcia krvi zlepši oxygenáciu a zmenší odpor pľúcnych ciev (Hentschel a Jorch 2002). Exogénny surfaktant zároveň zníži tvorbu pľúcneho edému a zmierni zápal a poškodenie pľúc (Hilgendorff et al. 2003, Bersani et al. 2013).

Účinnosť liečby exogénnym surfaktantom závisí od typu surfaktového preparátu, dávky, času a spôsobu podania (Speer et al. 2013). Exogénne surfaktanty môžu byť extrahované z prirodzených zdrojov (pľúcneho tkaniva, lavážnej tekutiny alebo amniónovej tekutiny hovädzieho dobytku alebo prasiat). Tieto tzv. prirodzené alebo prirodzené modifikované surfaktanty (beractant, calfactant a poractant alfa) sa celosvetovo používajú najmä v liečbe RDS nedonosených novorodencov. V porovnaní so syntetickými surfaktantami majú vo všeobecnosti výraznejší terapeutický efekt, sú ale drahšie (Ramanathan 2009, Ramanathan et al. 2013). Syntetické surfaktanty môžu byť obohatené inými látkami, ktoré zlepšujú distribúciu surfaktantu v alveolách a zvyšujú jeho rezistenciu voči inaktivácii, čím sa v niektorých parametroch stávajú porovnateľnými s prirodzenými surfaktantami (Hilgendorff et al., 2003; Dargaville a Mills, 2005; Moya a Maturana 2007; Ramanathan 2009).

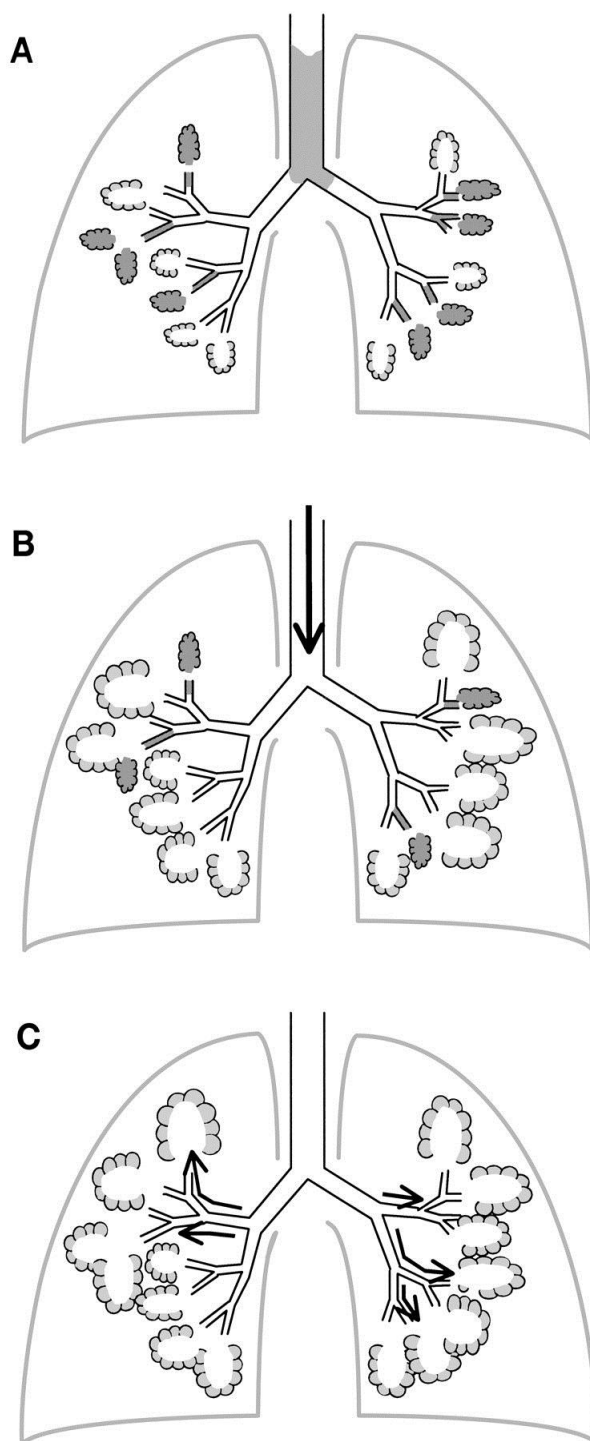
Pre optimálny účinok musí byť surfaktant podaný v dostatočnej dávke resp. koncentrácii, v prípade jeho nedostatočného účinku je možné podanie opakovať. U nedonosených novorodencov s RDS sa podáva dávka 100 mg/kg telesnej hmotnosti, ktorá je dostatočná na pokrytie vnútorného povrchu alveol monovrstvou surfaktantu a zároveň časť surfaktantu prejde aj do zásobných foriem v hypofáze alveol (Raghavendran et al., 2011). Na dosiahnutie dávky 100 mg/kg by po prepočítaní na telesnú hmotnosť alebo povrch tela bolo potrebné dospelému pacientovi s hmotnosťou 70 kg podať až 7 g surfaktantu (Raghavendran et al., 2011). V klinických štúdiách bol pacientom s ARDS v minulosti podaný exogénny surfaktant v dávke od 25 mg/kg (Spragg et al. 2003) až po 300 mg/kg (Walmrath et al. 2002). Na druhej strane však celkový objem surfaktantu (pri štandardne dodávanej koncentrácii surfaktantových preparátov 25-80 mg/ml) môže predstavovať až 90-280 ml intratracheálne podanej tekutiny, čo je nutné starostlivo zvážiť u pacientov s pľúcnym edémom (Raghavendran et al., 2011).

Exogénny surfaktant je pri ARDS možné podať priamo do endotracheálnej kanyly podobne ako u novorodencov s RDS (Duffett et al. 2007). U dospelých pacientov je možné na podanie surfaktantu použiť aj bronchoskop (Walmrath et al. 2002). Transport podaného materiálu na perifériu pritom trvá 4-170 s (Espinosa et al. 1999) (**Obr. č. 15**).

Distribúciu podaného surfaktantu je možné zlepšiť niektorými ventilačnými stratégiami, napr. použitím impulzného efektu vysokofrekvenčnej tryskovej ventilácie (HFJV) (Čalkovská et al. 2005) alebo parciálnej ventilácie tekutinou (Leach et al. 1996), pridaním látok znižujúcich jeho viskozitu, napr. polymérov (Čalkovská et al. 2008), modifikáciou jeho fyzikálnych vlastností alebo zmenou teploty resp. iónov v prostredí (King et al. 2002).

Na druhej strane intratracheálne podanie surfaktantu vyžaduje intubáciu pacienta a môže byť spojené s komplikáciami, ako je bradykardia, hypoxia, či hypotenzia (Gupta a Donn 2012). Alternatívou menej zaťažujúcou pacienta je podanie surfaktantu pomocou nebulizátora, ktoré nevyžaduje intubáciu a môže redukovať účinky na tlak krvi a prietok krvi mozgom (Mazela et al. 2007). Napriek pomerne priaznivým výsledkom pilotných štúdií sa však tento spôsob podania zatiaľ štandardne nepoužíva (Pillow a Minocchieri 2012).





**Obr. č. 15.** Predpokladaný model disperzie surfaktantu v poškodených pľúcach. A: surfaktant bol podaný do trachey. B: bolus surfaktantu sa posúva smerom na perifériu. C: distribúcia surfaktantu pokračuje až do alveolárneho kompartmentu a dochádza k otváraní kolabovaných alveol (Espinosa a Kamm 1999).

Klinický efekt podania exogénneho surfaktantu sa značne líši v závislosti od veku pacienta a typu akútneho poškodenia pľúc. Kým pri RDS sa liečba exogénnym surfaktantom stala rutinnou intervenciou (Speer et al. 2013), pri ARDS sú výsledky podania surfaktantu často rozporuplné (Raghavendran et al. 2011). U donosených novorodencov s pneumóniou (Herting et al. 2002) alebo syndrómom aspirácie mekónia (Dargaville et al. 2005) podanie surfaktantu zlepšuje pľúcne funkcie. Podobne priaznivé boli aj výsledky podania exogénneho surfaktantu donoseným novorodencom s novorodeneckou sepsou či respiračným zlyhávaním (Beken et al. 2013). Pozitívny efekt surfaktantovej liečby bol zaznamenaný aj u detí a adolescentov s akútnym hypoxemickým respiračným zlyhávaním, kde surfaktant zlepšil oxygenáciu a znížil mortalitu (Willson et al. 2005, Duffett et al. 2007). U dospelých pacientov s ARDS však podanie exogénneho surfaktantu vo viacerých štúdiách nevedlo k očakávanému zlepšeniu pľúcnych funkcií a prežívania pacientov (Kesecioglu et al. 2009, Meng et al. 2012, Zhang et al. 2013). Z tohto dôvodu sa podanie exogénneho surfaktantu u dospelých pacientov s ARDS v súčasnosti nedoporučuje (Raghavendran et al., 2011). Predpokladá sa, že za problematickú účinnosť surfaktantu pri ARDS môžu byť zodpovedné viaceré faktory vrátane variability individuálnej schopnosti pacientov syntetizovať a metabolizovať zložky surfaktantu, čo do značnej miery môže ovplyvniť efekt podanej liečby. Fenotypová charakteristika skupín pacientov s určitou surfaktantovou dysfunkciou, určenie stupňa funkčnej inhibície napr. plazmatickými proteínmi či stupňa hydrolýzy a oxidácie by tak mohli poskytnúť dôležité informácie pre prípadnú individualizáciu a personalizáciu surfaktantovej liečby pri ARDS (Dushianthan et al. 2012).

#### 4.2.2 Pľúcne vazodilatátory

Predpokladá sa, že u pacientov s ARDS by liečba inhalačnými vazodilatátormi mohla viesť ku zlepšeniu oxygenácie, zníženiu tlaku v a. pulmonalis a zlepšeniu funkcie pravej komory a srdcového výdaja bez systémových hemodynamických účinkov. Najpoužívanejšími pľúcnymi inhalačnými vazodilatátormi sú oxid dusnatý (NO) a prostacyklíny. Inhalačný NO spôsobuje selektívnu pľúcnu vazodilatáciu, ale je pomerne drahý, potenciálne toxický a vyžaduje komplexný systém podávania a monitoringu. Alternatívou NO je inhalačný prostacyklín, ktorý má porovnateľné účinky s NO, jeho cena je však nižšia (Buckley a Feldman 2010, Siobal a Hess 2010).

#### *Inhalačný NO (iNO)*

Na základe zlepšenia ventilačno-perfúzných vzťahov v pľúcach iNO zlepšil oxygenáciu u detí s hypoxemickým respiračným zlyhávaním (Dobyns et al. 1999), pričom k ďalšiemu zlepšeniu došlo pri kombinovanom použití iNO a HFOV (Dobyns et al. 2002). V novších klinických štúdiách však účinky iNO neboli len jednoznačne pozitívne. Okrem akútneho zlepšenia oxygenácie nebolo zistené zníženie mortality alebo skrátenie doby ventilácie alebo hospitalizácie. Dokonca boli zaznamenané aj komplikácie v zmysle zvýšeného rizika renálnej dysfunkcie (Adhikari et al. 2007, Afshari et al. 2010a)

### *Inhalačný prostacyklín*

Prostacyklín (alebo tiež prostaglandín PGI<sub>2</sub> alebo epoprostenol) je členom skupiny lipidov, tzv. eikosanoidov. Okrem vazodilatačných účinkov prostacyklín inhibuje aktiváciu trombocytov a má aj imunomodulačné účinky – znižuje adhéziu neutrofilov a inhibuje aktiváciu neutrofilov a makrofágov (Siobal 2004). Podobne ako v prípade iNO, aj inhalácia prostacyklínu v niektorých klinických štúdiách zlepšila oxygenáciu, z dlhodobejšieho hľadiska ale nevedla k výraznejšiemu zlepšeniu stavu pacientov s ARDS (van Heerden et al. 2000, Camamo et al. 2005, Buckley a Feldman 2010, Afshari et al. 2010b, Torbic et al. 2013, Dunkley et al. 2013).

#### **4.2.3 Pľúcne vazokonstriktory**

V liečbe pacientov s ARDS boli použité aj pľúcne vazokonstriktory, po podaní ktorých došlo v dôsledku zníženia pľúcnych skratov ku zlepšeniu oxygenácie (Pierrakos et al. 2011). Priaznivý efekt bol zaznamenaný po podaní fenylefrínu (Doering et al. 1997), almitrínu (Roch et al. 2001) a aj propranololu (Vincent et al. 1985). Predtým však, ako táto liečba môže byť doporučená pacientom s ARDS, bude nutné starostlivo zvážiť jej možné nežiaduce účinky.

#### **4.2.4 $\beta_2$ agonisty**

Okrem iných účinkov majú  $\beta_2$  agonisty aj protizápalový efekt, ktorý vyplýva z ich schopnosti priamo ovplyvňovať funkcie neutrofilov a tlmiť sekréciu prozápalových látok (Hanania a Moore 2004, Theron et al. 2013). U pacientov s ARDS intravenózne podanie salbutamolu zvýšilo počet cirkulujúcich neutrofilov, nemalo však vplyv na neutrofilov v alveolách – neovplyvnilo chemotaxiu ani viabilitu resp. apoptózu neutrofilov (Perkins et al. 2007).  $\beta_2$  agonisty znižujú endotelovú permabilitu a uľahčujú klírens tekutiny z pľúc (McAuley et al. 2004). Stimulujú tiež hojenie rán a podporujú reepitelizáciu poškodeného tkaniva (Perkins et al. 2008), majú cytoprotektívny účinok a zvyšujú tvorbu surfaktantu (Boyle a McAuley 2013). Vzhľadom na uvedené vlastnosti sa predpokladalo, že použitie  $\beta_2$  agonistov môže byť potencionálne propešné aj v liečbe ARDS. Klinické štúdie však ukázali, že podanie  $\beta_2$  agonistov nevedie k očakávanému zlepšeniu stavu pacientov s ARDS (Perkins et al. 2006, ARDS Network 2011, Gao Smith et al. 2012), dokonca môže mať závažné nežiaduce účinky na kardiovaskulárny systém v zmysle tachyarytmií a srdcovej ischémie (Boyle a McAuley 2013).

#### **4.2.5 Neuromuskulárne blokátory**

Eliminácia svalovej práce pacienta po podaní neuromuskulárnych blokátorov zlepšuje synchronizáciu pacienta s ventilátorom, čo sa prejaví na znížení tlaku v dýchacích cestách a zlepšení poddajnosti hrudnej steny (Boyle et al. 2013). To znižuje metabolické a ventilačné nároky pacienta (Donahoe et al. 2011). Výsledkom môže byť zvýšenie oxygenácie a zníženie

rizika poškodenia pľúc (Papazian et al. 2010), zároveň však môže spôsobiť svalovú ochabnosť či predĺžiť dobu hospitalizácie (Dushianthan et al. 2011).

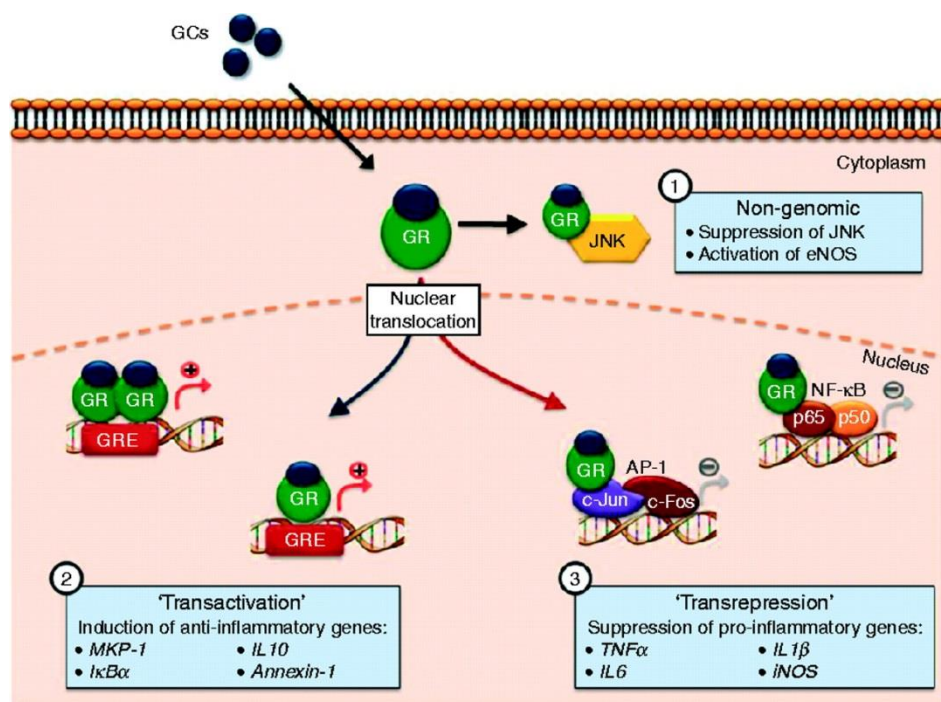
#### 4.2.6 Antioxidanty

Z dôvodu nadmernej tvorby reaktívnych foriem kyslíka a dusíka sa pri ARDS v uplynulých rokoch použili aj antioxidanty, najmä N-acetylcysteín (NAC). Vzhľadom na obsah -SH skupiny NAC účinkuje ako priamy vychytávač peroxidových a hydroxylových radikálov. Okrem toho sa NAC rýchlo premieňa na cysteín, ktorý slúži ako prekursor syntézy glutatiónu, čo je jeden z najdôležitejších antioxidačných faktorov regulujúcich oxidačno-redoxnú rovnováhu v bunkách (Aruoma et al. 1989). Prostredníctvom týchto účinkov NAC ovplyvňuje apoptózu, angiogézu, rast buniek, či transkripciu v jadre (Gillissen 2011) a znižuje tiež tvorbu prozápalových mediátorov (napr. TNF- $\alpha$  a IL-1) v bunkách (Haddad 2011). NAC ďalej inhibuje proces pľúcnej fibrózy pri ARDS (Li et al. 2011). Štiepením disulfidových väzieb NAC znižuje viskozitu a elasticitu hlienu (Sadowska et al. 2006), čím zlepšuje očisťovanie dýchacích ciest. NAC čiastočne zabraňuje dysfunkcii surfaktantu tým, že stimuluje expresiu surfaktantového proteínu (SP)-A (Fu et al. 2000). Na rozdiel od iných liečiv má NAC málo nežiaducich účinkov. Len veľmi zriedkavo sa pri vysokých dávkach pozorovali nežiaduce účinky v zmysle anafylaxie, tachykardie, hypotenzie či zníženej chemotaxie neutrofilov (Gillissen a Nowak 1998).

Zatiaľ čo podanie NAC v experimentálnych modeloch ARDS viedlo ku zníženiu tvorby pľúcneho edému, zmierneniu zápalu a oxidačného poškodenia pľúc (Davreux et al. 1997, Kao et al. 2006, Choi et al. 2012), výsledky klinických štúdií sú kontroverzné. V niektorých štúdiách NAC zmiernil oxidačné poškodenie (Soltan-Sharifi et al. 2007) a zlepšil oxygenáciu a znížil nároky na ventilačnú podporu (Suter et al. 1994). V iných štúdiách však NAC nemal pozitívny efekt ani na oxygenáciu, ani na dobu ventilácie či prežívanie pacientov s ARDS (Domenighetti et al. 1997, Konrad et al. 1995, Szakmany et al. 2012, Ohnishi et al. 2014).

#### 4.2.7 Kortikosteroidy

Protizápalová aktivita kortikosteroidov vyplýva z ich schopnosti potlačiť tvorbu prozápalových mediátorov (TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-8 apod.), prozápalových enzýmov (PLA<sub>2</sub>, COX<sub>2</sub>, iNOS) a iných biologicky aktívnych látok (PAF, ET-1, ICAM-1 a pod.) cez supresiu transkripčných faktorov NF- $\kappa$ B a AP-1 (proces tzv. transrepresie), a zároveň zvyšuje tvorbu protizápalových látok, napr. lipokortínov (proces tzv. transaktivácie) (Newton 2000, Fernandes et al. 2005). Časť rýchlych protizápalových účinkov kortikosteroidov je pritom zrejme sprostredkovaná aj cez tzv. nengenómové mechanizmy (Ayroldi et al. 2012) (**Obr. č. 16**).



**Obr. . 16.** Schéma niektorých uinkov kortikosteroidov na zpalov signalizáciu. Kortikosteroidy (GCs) uinkuj prostredníctvom viacerých mechanizmov, čím vyvolávajú protizpalov efekt: 1) negenmov cesty uinku, ktor sú zaloen na priamej interakcii GC receptora (GR) s proteínmi fungujúcimi ako druh posly. 2) GR-sprostredkovan transaktivcia kľúčových protizápalových génov, ktor zahŕňa priame naviazanie DNA na GR diméry a monoméry/multiméry na GC-responzívny element (GRE) promtorickej oblasti príslušného génu. 3) Transrepresia prozápalových génov nevyahuje priame naviazanie DNA na GR, ale skôr dočasne pripojenie (tethering) GR monomérov k prozápalovým transkripnm faktorom, ktor sú naviazan na DNA (Nixon et al. 2012).

Kortikosteroidy znižujú prienik leukocytov z cirkulácie do pec a inhibujú ich aktiváciu. Stabilizciou bunkových membrán znižujú mikrovaskulrnu permeabilitu a inhibujú tvorbu pecneho edému. Okrem toho kortikosteroidy ovplyvňujú pecny vazomotorick tnus, a tm zmenšujú pecnu vazokonstrikciu a znižujú fibrogenzu (Jantz a Sahn 1999, Fernandes et al. 2005). Z uvedeného vyplýva, že komplexne protizpalove a antiedematzne uinky kortikosteroidov by mohli byť prospen nielen v exsudačnej fáze ARDS na potlačenie zápalu a s nm súvisiacich zmien, ale aj počas fibroprolifernej fázy, kde by mohli zmierniť tvorbu fibrózy (Dushianthan et al. 2011).

Napriek očakávaniu, že podanie kortikosteroidov zlepi stav a preivanie pacientov s ARDS, sú výsledky klinickchtdi značne kontroverzne. Terapeutick efekt kortikosteroidov pri ARDS výrazne závisí od času podania a doby podávania liečby. V prípade, že sú kortikosteroidy podan dostatočne včas (v exsudačnej fáze), majú potenciál zmierniť prebiehajúci zápal, čo sa môže prejaviť aj na zlepen pecnch funkcií a skrten doby ventilácie a hospitalizácie pacientov (Meduri et al. 2007, Tang et al. 2009). Ak sa kortikosteroidy zchn podávať až po 2 tdnch od inicilnho inzultu, ich terapeutick efekt môže byť značne obmedzen (Steinberg et al. 2006). Pri prípadnom podan kortikosteroidov pri ARDS sa odporúča prevencia infekcií a obmedzenie pouivania neuromuskulárnych blokátorov, keďže bolo zaznamenan väčšie riziko infeknch komplikácií a neuromuskulárnej slabosti (Steinberg et al. 2006, Sessler a Gay 2010).



#### 4.2.8 Antikoagulanciá a fibrinolytiká

Podanie antikoagulancií a fibrinolytík pri ARDS má za úlohu znížiť depozíciu fibrínu v alveolách (Ware et al. 2005). Na tento účel boli použité viaceré antikoagulanciá (vrátane aktivovaného proteínu C, antitrombínu, inhibítorov vonkajšej cesty aktivácie hemokoagulácie a heparínu) a fibrinolytiká (vrátane aktivátorov plazminogénu) (Hofstra et al. 2008, Sebag et al. 2011, Glas et al. 2013).

V experimentálnych modeloch ARDS rekombinantný aktivovaný proteín C, antitrombín a heparín zmiernili pľúcnu koagulopatiu, ale neovplyvnili pľúcny zápal alebo histopatologický nález (Hofstra et al. 2010). Podobne aj nebulizácia rekombinantného aktivátora tkanivového plazminogénu (rtPA) alebo monoklonálnych protilátok proti inhibítoru aktivátora plazminogénu (anti-PAI-1) pozitívne ovplyvnili fibrinolýzu v pľúcach bez ovplyvnenia zápalu (Hofstra et al. 2013).

U pacientov s ARDS ale použitie uvedených liečiv viedlo ku nejednoznačným výsledkom, ktoré do značnej miery záviseli od cesty podania a tiež od závažnosti ARDS (Sebag et al. 2011). Napríklad podanie nebulizovaného heparínu nevedlo ku zlepšeniu oxygenácie, ale skrátilo dobu ventilácie u pacientov (Dixon et al. 2010a), kým v inej štúdii nevedlo ku zníženiu mortality (Hofstra et al. 2012). Intravenózne podanie rekombinantného inhibítora vonkajšej cesty aktivácie (tissue factor pathway inhibitor, rTFPI) znížilo mortalitu a zlepšilo respiračné, kardiovaskulárne a koagulačné parametre u pacientov so závažnou sepsou (Abraham et al. 2001), zatiaľ čo v neskoršej štúdii sa tento pozitívny efekt nepotvrdil (Abraham et al. 2003). Podobne sa v jednej klinickej štúdii neosvedčilo podanie aktivovaného proteínu C (Liu et al. 2008), kým v inej štúdii zmiernilo pľúcnu koagulopatiu a poškodenie pľúc (Cornet et al. 2013).

#### 4.2.9 Inhibítory elastázy neutrofilov

Elastáza je serínová proteáza, ktorá sa nachádza v granulách neutrofilov a má množstvo rôznych účinkov vrátane antimikrobiálneho efektu a modifikácie procesov zápalu a opravy tkanív. Nadmerné koncentrácie neutrofilovej elastázy narúšajú endotelovú bazálnu membránu a predpokladá sa, že zohrávajú úlohu aj pri poškodení pľúc pri ARDS (Korkmaz et al. 2010, Boyle et al. 2013).

Podanie sivelestatu, selektívneho inhibítora neutrofilovej elastázy, experimentálnym zvieratám s ARDS viedlo ku zlepšeniu histopatologického obrazu pľúc, zníženiu hladín HMGB1 a k inhibícii aktivity NF- $\kappa$ B (Hagiwara et al. 2008). Podobne aj u pacientov s ARDS liečba sivelestatom zmiernila poškodenie pľúc a zlepšila respiračné parametre, prípadne skrátila dobu ventilácie a hospitalizácie (Inoue et al. 2006, Okayama et al. 2006, Miyoshi et al. 2013). Tieto pozitívne výsledky však neboli potvrdené veľkou multicentrickou štúdiou z roku 2004 (Zeiher et al. 2004). Rozporuplné boli aj výsledky metaanalýzy 8 randomizovaných štúdií, ktorá nezistila rozdiely v mortalite, či počte dní mechanickej ventilácie medzi pacientami liečenými sivelestatom a kontrolami, zaznamenala však krátkodobé zlepšenie oxygenácie (Iwata et al. 2010).

#### 4.2.10 Ketokonazol

Ketokonazol je syntetický imidazol, ktorý má okrem fungicídnych účinkov aj protizápalové a antiagregačné účinky, keďže tlmí prokoagulačnú aktivitu a produkciu LT-B<sub>4</sub> a TXA<sub>2</sub> makrofágmi v *in vitro* podmienkach (Williams a Maier 1992). V malých klinických štúdiách podanie ketokonazolu kriticky chorým pacientom redukovalo progresiu do ARDS a skrátilo dobu pobytu na jednotke intenzívnej starostlivosti (DeVries et al. 1998), ale vo veľkej randomizovanej štúdii liečba ketokonazolom nezlepšila pľúcne funkcie a neznížila mortalitu ani dobu mechanickej ventilácie pacientov s ARDS (The ARDS Network 2000).

#### 4.2.11 Statíny

Statíny alebo inhibítory 3-hydroxy-3-metylglutaryl koenzým A (HMG CoA)-reduktázy majú okrem ich schopnosti znižovať cholesterol aj iné protizápalové, antioxidačné a antitrombotické vlastnosti (De Loecker a Preiser 2012). Presný mechanizmus protizápalového účinku statínov nie je úplne známy. Statíny inhibujú Toll-like receptory 4 a 2 a odpoveď cez CD14+ monocytov (Methe et al. 2005, Niessner et al. 2006). Predliečba pravastatínom resp. simvastatínom pri LPS-indukovanom modeli ARDS znížila transkripciu NF- $\kappa$ B a expresiu IL-6 a TNF- $\alpha$  (Hodgkinson a Ye 2008).

Statíny majú tiež antioxidačný efekt, keďže stimulujú tvorbu antioxidačného proteínu hémoxigenázy 1 (Grosser et al. 2004) a zvyšujú tvorbu 15-epi-lipoxínu A<sub>4</sub> (Planagumà et al. 2010), ktorý inhibuje myeloperoxidázovú aktivitu. Vďaka tomu sa zníži tvorba oxidantov, zabráni sa oneskoreniu v indukcii apoptózy neutrofilov a podporia sa procesy vyhojenia (El Kebir et al. 2009). Okrem toho simvastatín podporuje funkciu endotelových progenitorových buniek, ktoré sú zapojené do opravy poškodeného endotelu pri ARDS (Li et al. 2013).

U zvierat s akútnym poškodením pľúc liečba simvastatínom zmiernila pľúcny edém a zápal (Jacobson et al. 2004) a zlepšila prežívanie myší so sepsou (Merx et al. 2005). U pacientov s ARDS simvastatín znížil koncentráciu IL-8 v BAL tekutine a mierne zlepšil oxygenáciu a mechaniku dýchania, pričom neboli pozorované žiadne výraznejšie nežiaduce účinky (Craig et al. 2011). Nedávne výsledky prospektívnej štúdie ukázali pozitívny vplyv liečby statínmi na mortalitu pacientov a ARDS (Mansur et al. 2015). V iných, nedávno vyhodnotených štúdiách naopak nedošlo ku výraznejšiemu zlepšeniu stavu alebo prežívania pacientov s ARDS po simvastatíne (McAuley et al. 2014) alebo rosuvastatíne (ARDS Network 2014), pričom po rosuvastatíne boli dokonca zaznamenané závažné nežiaduce účinky v zmysle hepatálnej a renálnej dysfunkcie (ARDS Network 2014).

#### 4.2.12 Inhibítory fosfodiesteráz

V klinickej praxi sa najčastejšie využíva bronchodilatačný a vazodilatačný účinok PDE inhibitorov. Okrem toho majú aj protizápalový účinok, zvyšujú vychytávanie RONS, stimulujú tvorbu surfaktantu a zlepšujú mukociliárny transport (Bender a Beavo 2006).

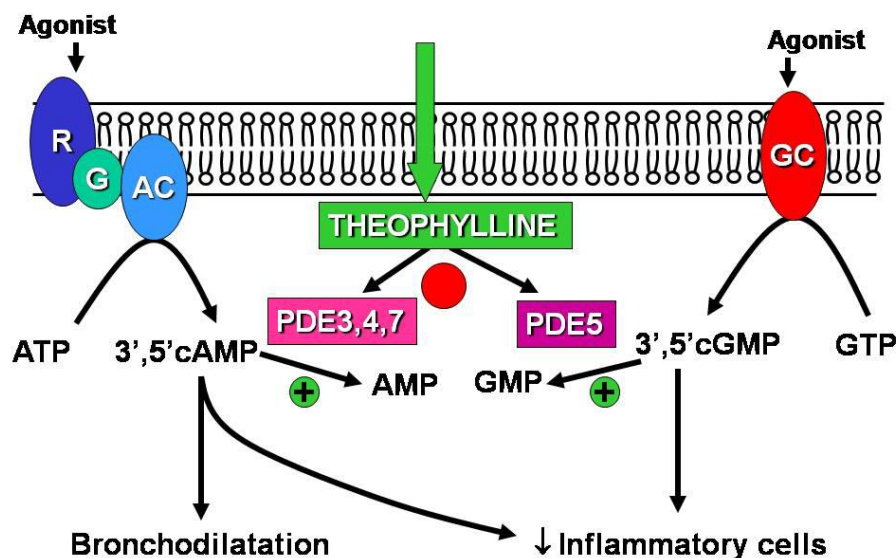
Poznáme 11 rodín fosfodiesteráz (PDE), ktoré znižujú hladiny cAMP a cGMP (Bender a Beavo 2006). Nachádzajú sa prakticky vo všetkých bunkách v tele, pričom lokalizácia jednotlivých PDE izoforiem je viazaná na určité typy buniek (**Tab. č. 7**).

**Tab. č. 7.** Tkanivová distribúcia, funkcie izoforiem PDEs a ich zapojenie v ochoreniach dýchacích ciest a imunitného systému (upravené podľa: Mokrá a Mokrá, 2013)

PDE rodina	Funkcia
<b>PDE1</b>	PDE1A: regulácia hladkej svaloviny ciev, funkcie spermií PDE1B: úloha v dopamínergickej transmisii, vplyv na prežívanie a aktivácii imunitných buniek PDE1C: nevyhnutný pre proliferáciu hladkej svaloviny ciev, reguluje funkciu spermií a neurónov
<b>PDE2</b>	PDE2: sprostredkúva spojenie metabolizmov cGMP a cAMP, reguluje sekréciu aldosterónu z kôry nadobličiek, fosforyláciu vápnikových kanálov v srdci prostredníctvom cAMP a proteínkinázy A (PKA), reguluje tiež dlhodobú pamäť v neurónoch pomocou cGMP a bariérovú funkciu endotelových buniek v procese zápalu
<b>PDE3</b>	PDE3A: reguluje kontraktilitu myokardu, agregáciu trombocytov, kontrakciu hladkých svalov ciev a dýchacích ciest, uvoľňovanie renínu a dozrievanie oocyty PDE3B: zabezpečuje odpoveď na inzulín (hlavne na jeho lipolytický účinok), reguluje bunkový cyklus/proliferáciu a sprostredkúva inhibičné účinky leptínu a iných vplyvov na inzulín a renínovú sekréciu
<b>PDE4</b>	PDE4: takmer vo všetkých tkanivách, má dôležitú úlohu v širokom spektre procesov vrátane neuronálnych funkcií, aktivácie monocytov a makrofágov, infiltrácie neutrofilov, proliferácie buniek hladkých svalov ciev, fertility, vazodilatácie a kontraktility myokardu
<b>PDE5</b>	PDE5: reguluje cievnu hladkú svalovinu v pľúcach a v penise, zúčastňuje sa v sprostredkovaní účinku NO-cGMP v trombocytoch (kontrola zrážania), hrá tiež úlohu v regulácii pôsobenia cGMP v mozgu
<b>PDE6</b>	PDE6: účasť na signálnej transmisii a fotoreakcii v oku, regulácia uvoľňovania melatonínu z epifýzy
<b>PDE7</b>	PDE7: pravdepodobne účasť v aktivácii T buniek ako aj v ostatných zápalových bunkách
<b>PDE8</b>	PDE8: úloha v aktivácii T buniek, regulácia funkcie spermií a Leydigových buniek
<b>PDE9</b>	PDE9: funkcia nie je ešte úplne objasnená, vplyv na signálnu dráhu NO-cGMP v mozgu
<b>PDE10</b>	PDE10A: regulácia cGMP v mozgu a snáď aj úloha v procesoch učenia a pamäte
<b>PDE11</b>	PDE11: potenciálna úloha vo vývoji spermatických funkcií

Skratky: cAMP: cyklický adenosín monofosfát; cGMP: cyklický guanosín monofosfát; PDE: fosfodiesteráza.

Z hľadiska možného terapeutického ovplyvnenia sú pri ARDS najdôležitejšie PDE 3, 4 a 5. V rámci liečby je teda možné použiť neselektívny PDE inhibitor, ktorý bude inhibovať aktivitu všetkých PDE izoforiem (napr. teofylín alebo pentoxifylín) alebo je možné použiť niektorý zo selektívnych PDE inhibítorov (**Obr. č. 17**).



**Obr. č. 17.** Mechanizmus pôsobenia teofylínu na rôzne izoenzýmy PDE. Skratky: R: receptor, Gs: stimulačný G-proteín, AC: adenylátcykláza, GC: guanylátcykláza, PDE: fosfodiesteráza, cAMP: cyklický adenosín monofosfát, cGMP: cyklický guanosín monofosfát, ATP: adenosín trifosfát, GTP: guanosín trifosfát (Barnes 2010).

V liečbe akútneho poškodenia pľúc boli použité 3 neselektívne PDE inhibítory – lizofylín, pentoxifylín a dipyridamol. Pentoxifylín a aj lizofylín, derivát pentoxifylínu, sú známe svojimi protizápalovými vlastnosťami – inhibujú akumuláciu neutrofilov, znižujú množstvo oxidovaných voľných mastných kyselín a znižujú tiež koncentrácie prozápalových cytokínov (TNF- $\alpha$ , IL-1 a IL-6) (Zhang et al. 2010, Dushianthan et al. 2011). Podanie lizofylínu u pacientov s ARDS však nevedlo k očakávanému zlepšeniu stavu (Anon 2002). V experimentálnych modeloch ARDS podanie pentoxifylínu výrazným spôsobom zmiernilo zápal a poškodenie pľúc (Ji et al. 2004, Coimba et al. 2006, Sunil et al. 2014), zatiaľ ale chýbajú informácie o efektoch jeho použitia v klinických štúdiách. Priaznivé výsledky boli publikované aj po podaní lipozomálnej formy dipyridamolu (Ji et al. 2006).

Prác, v ktorých by boli prezentované výsledky podania selektívnych PDE inhibítorov pri ARDS, je zatiaľ málo. Nedávno však inhibítor PDE4B izoformy cilomilast redukoval tvorbu pľúcneho edému a zlepšil niektoré pľúcne funkcie (Ma et al. 2014).

#### 4.2.13 Inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu (ACE) a blokátory angiotenzínových receptorov

Renín-angiotenzínový systém zohráva významnú úlohu v patogenéze ARDS. Angiotenzín konvertujúci enzým (ACE)1 premieňa angiotenzín 1 na angiotenzín 2 a cez angiotenzín 1 receptor (AT1R) sprostredkuje vazokonstrikciu, zvyšuje permeabilitu a indukuje fibrózu v alveolách (Boyle et al. 2013). ACE2 inaktivuje angiotenzín 2 a cez





Potenciálne prospešné by mohlo byť aj použitie blokátorov receptora pre angiotenzín II (AT2R). Losartan, selektívny inhibítor podtypu AT(1) receptorov pre angiotenzín II, výrazne zmiernil poškodenie pľúc spôsobené ventilátorom, znížil tvorbu pľúcneho edému, zápal a oxidačné poškodenie tkaniva pľúc u experimentálnych zvierat s ARDS (Yao et al. 2008). Podanie ACE-inhibítora alebo blokátora angiotenzínového receptora bolo spojené so zmiernením zápalu a poškodenia pľúc (Wösten-van Asperen et al. 2011, Li et al. 2015).

#### 4.2.14 Kyselina acetylosalicylová

Kyselina acetylosalicylová (alebo tiež acylpyrín, aspirín) je liečivom so širokým uplatnením v praxi. Podobne ako iní predstavitelia nesteroidných antiflogistík (NSAIDs) sa využíva pri liečbe bolesti, zápalu a horúčky. Tieto účinky vyplývajú z ireverzibilnej inhibície cyklooxygenázy, pričom kyselina acetylosalicylová ovplyvňuje viac COX-1 variant ako COX-2 variant cyklooxygenázy. Okrem toho výrazne znižuje agregáciu trombocytov a tiež riziko vzniku nádorov. Nedávno sa objavili výsledky štúdie Boyla et al. (2015), ktorí vo veľkej multicentrickej štúdii (celkovo 202 pacientov s ARDS) podávali acylpyrín pred resp. počas hospitalizácie na jednotke intenzívnej starostlivosti. U 56 pacientov liečených acylpyrínom došlo k redukcii mortality na ICU, nedošlo ale ku skráteniu hospitalizácie na ICU alebo zníženiu celkovej mortality v nemocnici. Na hodnotenie účinkov aspirínu sú zamerané aj dve z aktuálne prebiehajúcich RCT štúdií, ich výsledky však zatiaľ nie sú dostupné.

#### 4.2.15 Rastový faktor keratinocytov (KGF)

KGF má potenciál stimulovať opravu epitelu a jeho regeneráciu. V nedávno realizovanej štúdii podanie KGF (60 µg/kg počas 3 dní) pred inhaláciou 50 µg LPS u zdravých dobrovoľníkov, ktorí slúžili ako model ARDS, neovplyvnilo infiltráciu leukocytov alebo markery permeability, ale zvýšilo koncentrácie SP-D, MMP-9, IL-1Ra, GM-CSF a C-reaktívneho proteínu. V *in vitro* analýzach, BAL tekutina od jedincov liečených KGF inhibovala proliferáciu pľúcnych fibroblastov a zvyšovala proliferáciu alveolárnych epitelových buniek. O aktívnej MMP-9 sa vie, že stimuluje obnovu poškodenia alveolárneho epitelu. Okrem toho BAL od jedincov predliečených KGF zlepšila fagocytárnu schopnosť makrofágov pri odstraňovaní apoptotických epitelových buniek a baktérií v porovnaní s kontrolnou skupinou (Shyamsundar et al. 2014). Výsledky RCT z podávania KGF pacientom s ARDS zatiaľ nie sú dostupné.

#### Kontrolné otázky:

- Aký benefit sa očakával od podania exogénneho surfaktantu a aký bol reálny výsledok?
- Vymenujte aspoň 5 potenciálne prospešných spôsobov farmakologickej liečby ARDS.

### 4.3 Iná neventilačná a nefarmakologická liečba ARDS

#### 4.3.1 Pronačná poloha

Umiestnenie pacienta do pronačnej polohy (prone positioning) zlepšuje oxygenáciu pravdepodobne z dôvodu lepšieho otvorenia alveolárnych jednotiek, redistribúcie krvi do menej postihnutých oblastí pľúc, zlepšenia ventilačno-perfúzných vzťahov, zníženia kompresie pľúc štruktúrami predného mediastína a zlepšenia odstraňovania sekkrétov z dýchacích ciest (Dickinson et al. 2011, Henderson et al. 2014). Napriek tomu, že väčšina pacientov s ARDS túto polohu dobre toleruje, existuje niekoľko možných komplikácií. Pronačná poloha môže zhoršiť efektívnu poddajnosť hrudnej steny a tým zvýšiť nároky na ventiláciu (Gattinoni a Caironi 2010). Zriedkavo sa vyskytujú aj komplikácie v zmysle obštrukcie dýchacích ciest, vypadnutia endotracheálnej kanyly, hypotenzie či arytmie (Henderson et al. 2014).

#### 4.3.2 Manažment príjmu tekutín a podpora odstraňovania tekutiny z alveol

Optimálny manažment príjmu tekutín je jednou zo základných podmienok úspešnej liečby kriticky chorých pacientov. Na jednej strane je potrebné zabezpečiť dostatočný objem cirkulujúcich tekutín na udržanie intravaskulárneho tlaku pre perfúziu orgánov, na druhej strane však zvýšenie kapilárneho hydrostatického tlaku môže zhoršiť pľúcny edém. Z tohto dôvodu sa odporúča tzv. **konzervatívny prístup**, vďaka ktorému sa zníži množstvo tekutiny prenikajúce do poškodených pľúc (Dushianthan et al. 2011).

Proces reparácie poškodených pľúc závisí aj od dynamiky odstraňovania edémovej tekutiny z alveol. Zistilo sa, že spomalené odstraňovanie edémovej tekutiny je spojené so zhoršeným prežívaním pacientov s ARDS (Ware a Matthay 2001). Urýchlenie vstrebávania tekutiny z alveol môžu stimulovať napr. aj  **$\beta_2$  agonisty**. Napriek povzbudivým výsledkom prvých klinických štúdií však ku zlepšeniu prežívania pacientov po podaní  $\beta_2$  agonistov nedošlo (Perkins et al. 2006, ARDS Network 2011).

#### 4.3.3 Bunková a génová terapia

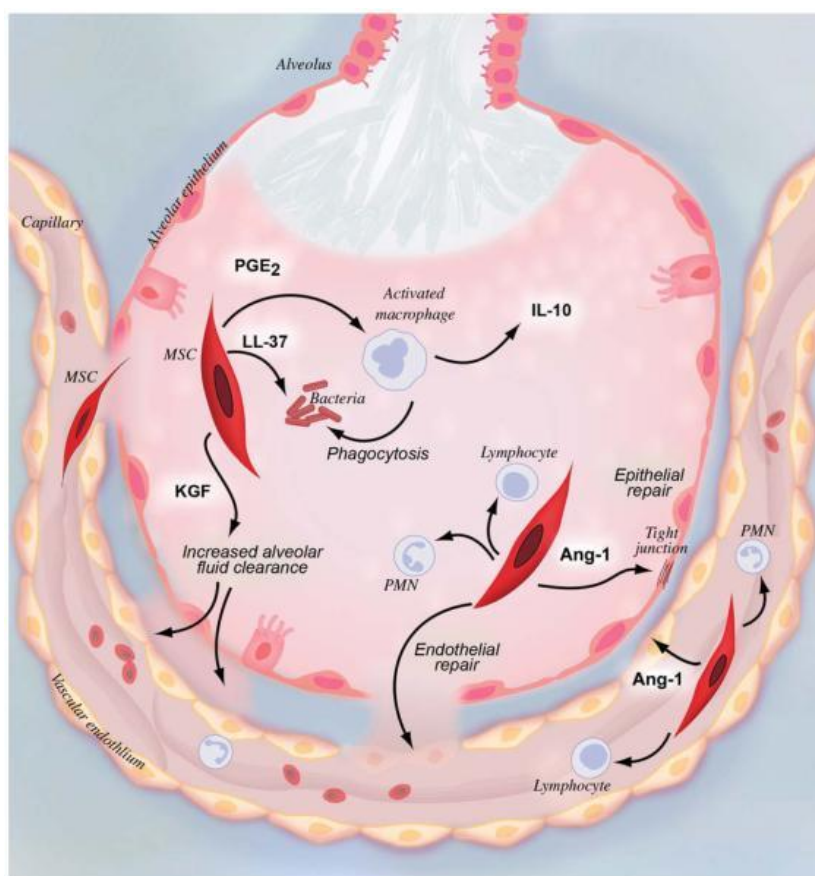
Napriek množstvu rôznych druhov farmakologickej liečby, ktoré sa doteraz podávali pri ARDS, nedošlo po podaní žiadnej z nich ku presvedčivému zlepšeniu stavu pacientov, ktoré by potvrdili aj viaceré veľké randomizované štúdie (Lin a Dean 2011). V poslednej dobe sa však začali v experimentálnych modeloch testovať iné, neštandardné postupy, ktoré v laboratórnych podmienkach vykazujú vysokú účinnosť, a to sú bunková a génová terapia (Devaney et al. 2011, Zhu et al. 2011).

##### *Bunková liečba*

Kmeňové bunky, najmä mezenchýmové kmeňové bunky a stromálne bunky (mesenchymal stem/stromal cells, MSCs) ako aj embryonálne kmeňové bunky (embryonic stem cells, ES) majú vysoký potenciál sebaobnovy a schopnosť diferenciacie na viaceré bunkové línie (Weissman 2000, Zhu et al. 2011). MSCs je možné nájsť prakticky vo všetkých orgánoch tela vrátane kostnej drene (marrow-derived MSCs, BM-MSCs) alebo tukového tkaniva. Kmeňové bunky tukového tkaniva (adipose tissue-derived MSCs, ASCs) sa ľahko izolujú, tento postup je bezpečný a je možné pri ňom získať viac buniek. ASCs a BM-MSCs majú viacero spoločných charakteristík, ale existujú aj rozdiely v imunofenotype,

diferenciačnom potenciále, imunomodulačnej aktivite a pod., ktoré podmieňujú ich klinické použitie (Strioga et al. 2012).

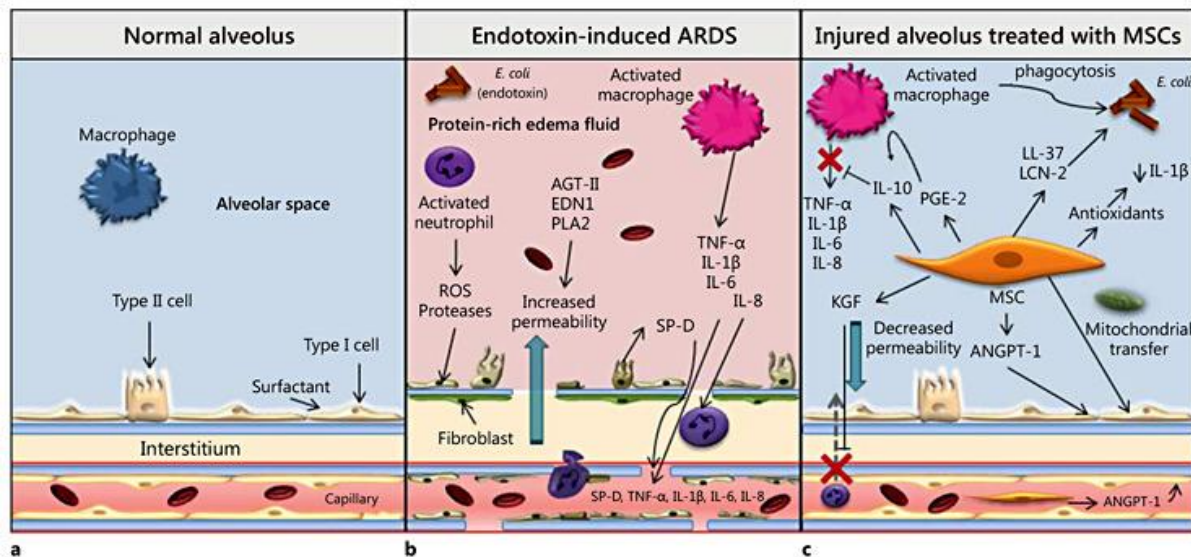
MSCs modulujú imunitnú odpoveď, čím znižujú poškodenie epitelu a endotelu pľúc a zároveň podporujú regeneráciu a opravu poškodeného tkaniva (Hayes et al. 2012). MSCs migrujú do miesta akútneho zápalu a tam sa diferencujú na orgánovo špecifické bunky (Abkowitz et al. 2003). Okrem toho zvyšujú tvorbu rastových faktorov, ktoré mobilizujú endogénne kmeňové bunky (Zhu et al. 2011). Spoločným pôsobením zvýšenej mobilizácie endogénnych progenitorových buniek a lokálneho potlačenia zápalu je zmiernenie poškodenia pľúcneho tkaniva (Gupta et al. 2007, Ortiz et al. 2007). Účinky liečby pomocou MSCs sú schematicky znázornené na **Obr. č. 20** a **Obr. č. 21**.



**Obr. č. 20.** Pri akútnom poškodení pľúc (ALI) terapeutické vlastnosti mezenchýmových kmeňových buniek (MSCs) vyplývajú z parakrinných mechanizmov ako aj z interakcie s inými bunkami. V súvislosti s MSCs terapiou pri ALI sa popisujú rôzne účinky v súvislosti s reparáciou alveolárneho epitelu a endotelu, ako napr. (a) sekrécia parakrinného rozpustného faktora, ktorý upravuje klírens alveolárnej tekutiny a pľúcnu permeabilitu a inhibuje tiež rast baktérií alebo (b) imunomodulácia buniek vrodenej a získanej imunity, čím sa zmierňuje zápal. Ang-1: angiopoetín-1; IL-10: interleukín-10; KGF: rastový faktor keratinocytov; MSC: mezenchýmová kmeňová bunka; PGE<sub>2</sub>: prostaglandín E<sub>2</sub>; PMN: polymorfonukleárne neutrofily (Lee et al. 2011).

V predklinických štúdiách (Maron-Gutierrez et al. 2014) podanie MSCs zlepšilo prežívanie zvierat s modelom ARDS aj po ich systémovom (Ortiz et al. 2003, Rojas et al. 2005) aj intrapulmonálnom podaní (Gupta et al. 2007, Xu et al. 2007). Znížila sa tvorba pľúcneho edému, znížili sa koncentrácie prozápalových cytokínov a zvýšili sa koncentrácie protizápalových látok, zlepšili sa histologické parametre poškodenia pľúcneho tkaniva (Gupta

et al. 2007, Németh et al. 2009, Aslam et al. 2009, Danchuk et al. 2011, Martínez-González et al. 2013). K podobným výsledkom viedlo aj podanie ASCs (Zhang et al. 2013). V súčasnosti sa čaká na výsledky testovania podávania kmeňových buniek v klinických štúdiách (Maron-Gutierrez et al. 2014, Lee et al. 2015).



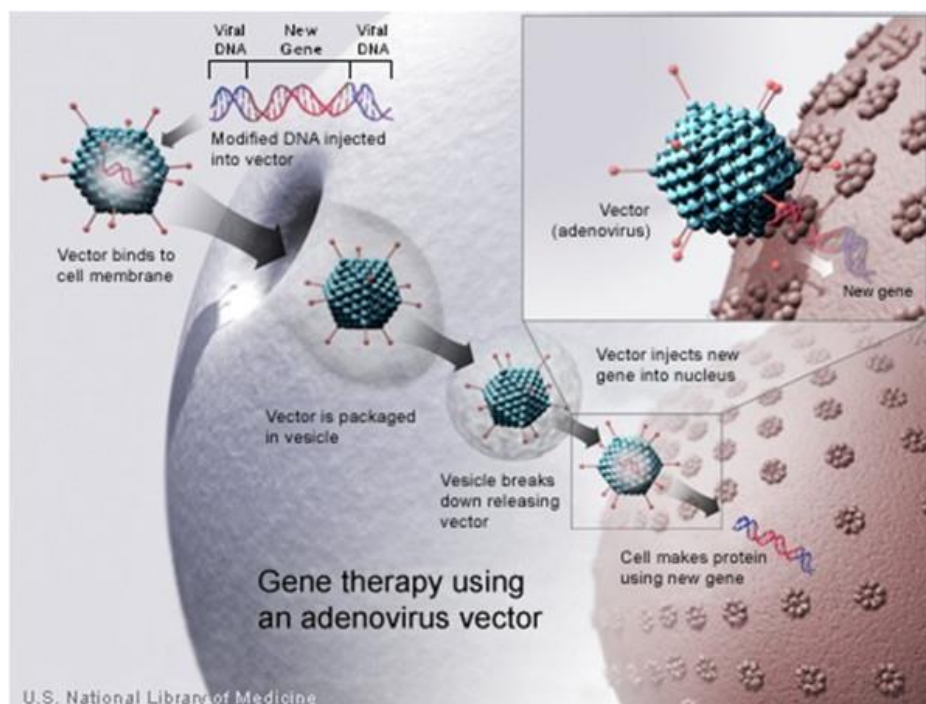
**Obr. č. 21.** Schéma zmien v zdravej alveole, poškodenej alveole a alveole po podaní mezenchýmových kmeňových buniek (MSCs). V zdravej alveole (a) prebieha fyziologický transport tekutiny z ciev do interstícia. Epitel a endotel má normálnu štruktúru a v primeranom množstve sa tvorí surfaktant. V poškodenej alveole (b) bakteriálne toxíny aktivujú makrofágy, ktoré tvoria množstvo prozápalových látok a ktoré prenikajú do systémovej cirkulácie. Spomedzi cytokínov je významný najmä IL-8, ktorý podporuje migráciu neutrofilov do poškodených alveol. ROS a proteázy, ktoré sa uvoľňujú z aktivovaných neutrofilov, poškodzujú alveolárny epitel a endotel a zvyšujú permeabilitu a tvorbu edému. Ďalšou charakteristikou ARDS je zvýšenie tvorby špecifického surfaktantového proteínu SP-D bunkami II. typu. Po liečbe mezenchýmovými kmeňovými bunkami (c) dochádza k vyhojeniu alveoly poškodenej baktériami. MSCs samotné tvoria a stimulujú tvorbu IL-10 makrofágmi, čím sa zmiernuje zápalová kaskáda. Sekrécia ANGPT-1 a transfer mitochondrií do epitelových buniek prostredníctvom MSCs sa spolu s produkciou TGF podieľajú na vyhojení poškodeného epitelu a endotelu. Následne sa zlepšuje klírens alveolárnej tekutiny a znižuje sa permeabilita. MSCs tiež tvoria antibakteriálne peptidy, ktoré prispievajú k likvidácii baktérií (Cárdenes et al. 2013).

## Génová liečba

Génová liečba je založená na vložení génov alebo malých sekvencií nukleových kyselín do buniek pomocou vírusových alebo nevírusových vektorov, čím sa nahradí funkcia defektného génu alebo sa ovplyvní tvorba špecifického produktu tohto génu (**Obr. č. 22**).

Pri ARDS by tento postup mohol byť vhodný aj z toho dôvodu, že ARDS je akútne, pomerne krátko trvajúce ochorenie, pri ktorom je možné použiť gény s krátkodobou expresiou, čím sa zníži možný negatívny imunologický efekt. Ak je cieľovým tkanivom epitel distálnych dýchacích ciest, je možné využiť intratracheálne podanie, kým pre ovplyvnenie pľúcnej cirkulácie a endotelu pľúcnych ciev je vhodnejšie intravenózne podanie. Okrem toho je možné ovplyvniť aj iné bunky zapojené do patogenézy ARDS, ako sú leukocyty a fibroblasty, a to selektívne v rôznych fázach ARDS (Devaney et al. 2011). Génový transfer do pľúcneho parenchýmu je ale limitovaný prítomnosťou viacerých prirodzených bariér: štruktúrou pľúcneho tkaniva, vrodenným imunitným systémom a jeho aktiváciou (Kolb et al. 2006, Geiger et al. 2010).





**Obr. . 22.** Schematicke zobrazenie mechanizmov genovej terapie sprostredkovanej virusovym vektorom. Adenovirusovy vektor kodujuci novy gen „zaujmu“ sa viaze na bunkovu membranu, internalizuje sa do vezikuly a nasledne je z nej vylueny a transportovany smerom do jadra, kde uvoluje geneticky material, ktory nasledne podstupuje transkripciu a translaciu s naslednou tvorbou terapeutickeho proteinu (Devaney et al. 2011).

V predklinickych študiach genova liečba urychlila opravu poskodeneho endotelu, a tym zniila tvorbu pucneho edemu (Machado-Aranda et al. 2005), zminila zapal a zlepšila prezivanie zvierat s modelom ARDS (Mora et al. 2000, Hashiba et al. 2001, Inoue et al. 2001, Tsuburai et al. 2004, McAllister et al. 2006, Fredenburgh et al. 2007, Ruan et al. 2008, Buff et al. 2010). V sucasnosti sa vyskum v tejto oblasti zameriava na vytvorenie novych virusovych a nevirusovych vektorov, ktore by mali mensie neziadne uinky a tiez na zlepšenie strategii genovej expresie (Lin and Dean 2011, Devaney et al. 2011).

### **Bunkovo-genova liečba**

Bunkovo-genova liečba je kombinaciou oboch postupov. Pri tomto type liečby vektorove bunky (MSCs, fibroblasty alebo endotelove progenitorove bunky) dopravia geny do puc, čím sa zlepi lokalny terapeuticky potencial tychto buniek alebo sa zvri expresia protizapalovych mediatorov, ako je endotelova NO syntaza (Yamashita et al. 2000, Takenaka et al. 2006), inhibitory  $\kappa B$  (Wrighton et al. 1996, Makarov et al. 1997), KGF (Chen et al. 2013) alebo angiopoetin-1 (Mei et al. 2007, McCarter et al. 2007). Vysledkom je zmiernenie zapalu a poskodenia tkaniva.

### **Kontrolne otazky:**

- Ake postupy sa v sucasnosti pouzivaju v ramci liečby inej ako ventilačnej a farmakologickej?
- Ake su perspektivy použitia bunkovej a genovej liečby ARDS?



## 5. Zhrnutie

### Definícia ARDS

#### *Definícia podľa AECC, 1994:*

- akútny začiatok
- akútna hypoxémia rezistentná na oxygenoterapiu:
  - ARDS:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$  (26,7 kPa)
  - ALI:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mm Hg}$  (40 kPa)
- difúzne bilaterálne infiltráty na RTG snímke hrudníka
- zaklinený tlak v a. pulmonalis  $\leq 18 \text{ mm Hg}$  alebo bez príznakov hypertenzie ľavej predsene

#### *Berlínska definícia, 2012:*

3 kategórie ARDS na základe stupňa hypoxémie:

- mierny stupeň ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200-300 mm Hg)
- stredný stupeň ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  100-200 mm Hg)
- ťažký stupeň ARDS ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100 \text{ mm Hg}$ )

### Príčiny ARDS

#### *Priame poškodenie pľúc:*

- pneumónia
- aspirácia žalúdočného obsahu
- kontúzia pľúc
- tuková embólia
- topenie sa
- inhalačné poškodenie pľúc
- reperfúzny edém

#### *Nepriame poškodenie pľúc:*

- sepsa
- závažná trauma so šokom
- opakované transfúzie krvných produktov
- akútna pankreatitída
- predávkovanie liekmi
- popáleniny
- kardiopulmonálny by-pass
- DIC
- poranenie hlavy

### Patofyziológia ARDS

#### *Exsudačná fáza (0.-7. deň od inzultu):*

- poškodenie pľúc:
  - poškodenie alveolárnych buniek II. typu (SP-A, B, C, D; KL-6)
  - poškodenie alveolárnych buniek I. typu (RAGE)
  - poškodenie matrix pľúc (laminín, dezmozín)
  - poškodenie endotelových buniek (vWf, sICAM, Ang-1 a -2, E-selektín)
  - poškodenie neciliárnych epitelových buniek bronchov (CCSP)
- aktivácia koagulácie: PAI-1, proteín C
- zápal: IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , CRP, HMGB, LBP, RONS
- pľúcny edém: proteíny v mini-BAL

#### *Fibroproliferčná fáza ARDS (od 7. dňa od inzultu):*

- proliferácia epitelových buniek: KGF, HGF, EGF, TGF, FGF, IGF
- proliferácia endotelových buniek: VEGF, Ang-2
- proliferácia fibroblastov: N-PCP-III

**Liečba ARDS*****Ventilačná liečba:***

- $V_T < 6$  ml/kg telesnej hmotnosti
- plateau tlak (Pplat) pri tlakovo kontrolovanej ventilácii resp. PIP pri objemovo kontrolovanej ventilácii  $< 30$  cm H<sub>2</sub>O ( $< 3$  kPa)
- zabezpečiť adekvátnu oxygenáciu: PaO<sub>2</sub> 55 - 80 mm Hg (7,3 - 10,7 kPa) resp. saturáciu hemoglobínu kyslíkom (SpO<sub>2</sub>) 88 - 95%
- zabezpečiť primeranú elimináciu CO<sub>2</sub>: toleruje sa tzv. permissívna hyperkapnia, s hodnotami PaCO<sub>2</sub> do 67 mm Hg (do 8,9 kPa)
- udržiavať pH arteriálnej krvi medzi 7,3 a 7,45 (min. nad 7,2)
- minimalizovať toxicitu kyslíka (FiO<sub>2</sub>  $< 60\%$  resp. 0,6)
- zabezpečiť otvorenie alveol použitím primeraného PEEP (0,4-0,7 kPa)

***Farmakologická liečba – otázna, rozporuplné výsledky:***

Exogénny surfaktant

Pľúcne vazodilatanciá

Pľúcne vazokonstriktory

 $\beta_2$  agonisty

Neuromuskulárne blokátory

Antioxidanty

Kortikosteroidy

Antikoagulanciá a fibrinolytiká

Inhibítory elastázy neutrofilov

Ketokonazol

Statíny

Inhibítory fosfodiesteráz

Inhibítory ACE

Blokátory AT receptorov

Rastový faktor keratinocytov

Kyselina acetylosalicylová

Vitamín D

Interferón  $\beta$  ...***Iné postupy:***

- pronačná poloha
- manažment príjmu tekutín a podpora odstraňovania tekutiny z alveol
- bunková liečba
- génová liečba

## 6. Kľúčové literárne zdroje pre podrobnejšie štúdium

- Fioretto JR, Carvalho WB. [Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions](#). J Pediatr (Rio J). 2013 Nov-Dec;89(6):523-30.
- ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. [Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition](#). JAMA. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
- Matthay MA, Zemans RL. [The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment](#). Annu Rev Pathol. 2011;6:147-63.
- Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. [Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury](#). Postgrad Med J. 2011 Sep;87(1031):612-22.
- Donahoe M. [Acute respiratory distress syndrome: A clinical review](#). Pulm Circ. 2011 Apr-Jun;1(2):192-211.
- Cross LJ, Matthay MA. [Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury](#). Crit Care Clin. 2011 Apr;27(2):355-77.
- Bhargava M, Wendt CH. [Biomarkers in acute lung injury](#). Transl Res. 2012 Apr;159(4):205-17.
- Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. [Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update](#). BMC Med. 2013 Aug 20;11:166.
- Raghavendran K, Willson D, Notter RH. [Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome](#). Crit Care Clin. 2011 Jul;27(3):525-59.
- Lin X, Dean DA. [Gene therapy for ALI/ARDS](#). Crit Care Clin. 2011 Jul;27(3):705-18.

## 7. Zoznam použitej literatúry

Abkowitz JL, Robinson AE, Kale S, Long MW, Chen J. Mobilization of hematopoietic stem cells during homeostasis and after cytokine exposure. *Blood*. 2003 Aug 15;102(4):1249-53.

Abraham E, Reinhart K, Opal S, Demeyer I, Doig C, Rodriguez AL, Beale R, Svoboda P, Laterre PF, Simon S, Light B, Spapen H, Stone J, Seibert A, Peckelsen C, De Deyne C, Postier R, Pettilä V, Artigas A, Percell SR, Shu V, Zwingelstein C, Tobias J, Poole L, Stolzenbach JC, Creasey AA; OPTIMIST Trial Study Group. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):238-47.

Abraham E, Reinhart K, Svoboda P, Seibert A, Olthoff D, Dal Nogare A, Postier R, Hempelmann G, Butler T, Martin E, Zwingelstein C, Percell S, Shu V, Leighton A, Creasey AA. Assessment of the safety of recombinant tissue factor pathway inhibitor in patients with severe sepsis: a multicenter, randomized, placebo-controlled, single-blind, dose escalation study. *Crit Care Med*. 2001 Nov;29(11):2081-9.

Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, Granton JT, Cook DJ, Meade MO. Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2007 Apr 14;334(7597):779.

Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010a Jul 7;(7):CD002787.

Afshari A, Brok J, Møller AM, Wetterslev J. Aerosolized prostacyclin for acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2010b Aug 4;(8):CD007733.

Agrawal A, Zhuo H, Brady S, Levitt J, Steingrub J, Siegel MD, Soto G, Peterson MW, Chesnutt MS, Matthay MA, Liu KD. Pathogenetic and predictive value of biomarkers in patients with ALI and lower severity of illness: results from two clinical trials. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2012 Oct 15;303(8):L634-9.

Aman J, van der Heijden M, van Lingen A, Girbes AR, van Nieuw Amerongen GP, van Hinsbergh VW, Groeneveld AB. Plasma protein levels are markers of pulmonary vascular permeability and degree of lung injury in critically ill patients with or at risk for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2011 Jan;39(1):89-97.

ARDS Network [No authors listed]. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002 Jan;30(1):1-6.

ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.

ARDS Network: National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Matthay MA, Brower RG, Carson S, Douglas IS, Eisner M, Hite D, Holets S, Kallet RH, Liu KD, MacIntyre N, Moss M, Schoenfeld D, Steingrub J, Thompson BT. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized  $\beta_2$ -agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Sep 1;184(5):561-8.

ARDS Network: National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, Truitt JD, Bernard GR, Steingrub J, Matthay MA, Liu KD, Albertson TE, Brower RG, Shanholtz C, Rock P, Douglas IS, deBoisblanc BP, Hough CL, Hite RD, Thompson BT. Rosuvastatin for sepsis-associated acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Jun 5;370(23):2191-200.

ARDS Network. [No authors listed] Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000 Apr 19;283(15):1995-2002.

Aruoma OI, Halliwell B, Hoey BM, Butler J. The antioxidant action of N-acetylcysteine: its reaction with hydrogen peroxide, hydroxyl radical, superoxide, and hypochlorous acid. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 593-597.

Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319-23.

Aslam M, Baveja R, Liang OD, Fernandez-Gonzalez A, Lee C, Mitsialis SA, Kourembanas S. Bone marrow stromal cells attenuate lung injury in a murine model of neonatal chronic lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Dec 1;180(11):1122-30.

Ayrolidi E, Cannarile L, Migliorati G, Nocentini G, Delfino DV, Riccardi C. Mechanisms of the anti-inflammatory effects of glucocorticoids: genomic and nongenomic interference with MAPK signaling pathways. *FASEB J*. 2012 Dec;26(12):4805-20.

Barnes PJ. Theophylline. *Pharmaceuticals* 2010; 3(3):725-747.

Baudouin SV. Exogenous surfactant replacement in ARDS--one day, someday, or never? *N Engl J Med*. 2004 Aug 26;351(9):853-855.

Beken S, Turkyilmaz C, Koc E, Hirfanoglu IM, Altuntas N. The effects of surfactant on oxygenation in term infants with respiratory failure. *Iran J Pediatr*. 2013 Aug;23(4):477-80.

Bellingan G, Maksimow M, Howell DC, Stotz M, Beale R, Beatty M, Walsh T, Binning A, Davidson A, Kuper M, Shah S, Cooper J, Waris M, Yegutkin GG, Jalkanen J, Salmi M, Piippo I, Jalkanen M, Montgomery H, Jalkanen S. The effect of intravenous interferon-beta-1a (FP-1201) on lung CD73 expression and on acute respiratory distress syndrome mortality: an open-label study. *Lancet Respir Med*. 2014 Feb;2(2):98-107.

Bender AT, Beavo JA. Cyclic nucleotide phosphodiesterases: molecular regulation to clinical use. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):488-520.

Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.

Bersani I, Kunzmann S, Speer CP. Immunomodulatory properties of surfactant preparations.

Bersten AD, Edibam C, Hunt T, Moran J. Incidence and mortality of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome in three Australian States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(4):443-448

Bersten AD, Hunt T, Nicholas TE, Doyle IR. Elevated plasma surfactant protein-B predicts development of acute respiratory distress syndrome in patients with acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):648-52.

Bhargava M, Wendt CH. Biomarkers in acute lung injury. *Transl Res*. 2012 Apr;159(4):205-17.

Bhatia M, Moolchala S. Role of inflammatory mediators in the pathophysiology of acute respiratory distress syndrome. *J Pathol*. 2004 Feb;202(2):145-56.

Boyle AJ, Mac Sweeney R, McAuley DF. Pharmacological treatments in ARDS; a state-of-the-art update. *BMC Med*. 2013 Aug 20;11:166.

Boyle AJ, Di Gangi S, Hamid UI, Mottram LJ, McNamee L, White G, Cross LJ, McNamee JJ, O'Kane CM, McAuley DF. Aspirin therapy in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) is associated with reduced intensive care unit mortality: a prospective analysis. *Crit Care*. 2015 Mar 23;19:109.

Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, Schoenfeld D, Thompson BT; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327-36.



Buckley MS, Feldman JP. Inhaled epoprostenol for the treatment of pulmonary arterial hypertension in critically ill adults. *Pharmacotherapy*. 2010 Jul;30(7):728-40.

Buff SM, Yu H, McCall JN, Caldwell SM, Ferkol TW, Flotte TR, Virella-Lowell IL. IL-10 delivery by AAV5 vector attenuates inflammation in mice with *Pseudomonas pneumonia*. *Gene Ther*. 2010 May;17(5):567-76.

Calfee CS, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Conner ER Jr, Matthay MA, Ware LB; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Soluble intercellular adhesion molecule-1 and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2009 Feb;35(2):248-57.

Calfee CS, Ware LB, Eisner MD, Parsons PE, Thompson BT, Wickersham N, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Plasma receptor for advanced glycation end products and clinical outcomes in acute lung injury. *Thorax*. 2008 Dec;63(12):1083-9.

Calkovska A, Uhliarova B, Joskova M, Franova S, Kolomaznik M, Calkovsky V, Smolarova S. Pulmonary surfactant in the airway physiology: a direct relaxing effect on the smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2015 Apr;209:95-105.

Calkovska A, Mokra D, Drgova A, Zila I, Javorka K. Bronchoalveolar lavage with pulmonary surfactant/dextran mixture improves meconium clearance and lung functions in experimental meconium aspiration syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008a Aug;167(8):851-7.

Calkovska A, Sevecova-Mokra D, Javorka K, Petraskova M, Adamicova K. Exogenous surfactant administration by asymmetric high-frequency jet ventilation in experimental respiratory distress syndrome. *Croat Med J*. 2005 Apr;46(2):209-17.

Calkovska A, Some M, Linderholm B, Curstedt T, Robertson B. Therapeutic effects of exogenous surfactant enriched with dextran in newborn rabbits with respiratory failure induced by airway instillation of albumin. *Pulm Pharmacol Ther*. 2008b;21(2):393-400.

Camamo JM, McCoy RH, Erstad BL. Retrospective evaluation of inhaled prostaglandins in patients with acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 2005 Feb;25(2):184-90.

Cárdenes N, Cáceres E, Romagnoli M, Rojas M. Mesenchymal stem cells: a promising therapy for the acute respiratory distress syndrome. *Respiration*. 2013;85(4):267-78. doi: 10.1159/000347072.

Carvalho AC, Bellman SM, Saullo VJ, Quinn D, Zapol WM. Altered factor VIII in acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 1982 Oct 28;307(18):1113-9.

Clark JG, Milberg JA, Steinberg KP, Hudson LD. Type III procollagen peptide in the adult respiratory distress syndrome. Association of increased peptide levels in bronchoalveolar lavage fluid with increased risk for death. *Ann Intern Med*. 1995 Jan 1;122(1):17-23.

Coimbra R, Melbostad H, Loomis W, Porcides RD, Wolf P, Tobar M, Hoyt DB. LPS-induced acute lung injury is attenuated by phosphodiesterase inhibition: effects on proinflammatory mediators, metalloproteinases, NF-kappaB, and ICAM-1 expression. *J Trauma*. 2006 Jan;60(1):115-25.

Cornet AD, Hofstra JJ, Vlaar AP, Tuinman PR, Levi M, Girbes AR, Schultz MJ, Groeneveld AB, Beishuizen A. Activated protein C attenuates pulmonary coagulopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013 May;11(5):894-901.

Craig TR, Duffy MJ, Shyamsundar M, McDowell C, O'Kane CM, Elborn JS, McAuley DF. A randomized clinical trial of hydroxymethylglutaryl- coenzyme a reductase inhibition for acute lung injury (The HARP Study). *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Mar 1;183(5):620-6.

Cross LJ, Matthay MA. Biomarkers in acute lung injury: insights into the pathogenesis of acute lung injury. *Crit Care Clin*. 2011 Apr;27(2):355-77.

Cross LJ, O'Kane CM, McDowell C, Elborn JJ, Matthay MA, McAuley DF. Keratinocyte growth factor in acute lung injury to reduce pulmonary dysfunction--a randomised placebo-controlled trial (KARE): study protocol. *Trials*. 2013 Feb 18;14:51.

Curstedt T, Calkovska A, Johansson J. New generation synthetic surfactants. *Neonatology*. 2013;103(4):327-30.

Čalkovská A, Danko J, Javorka K, Lasabová Z, Maťašová K, Mokrá D, Siváková J, Švecová I, Zibolen M. Pľúcny surfaktant z laboratória ku pacientovi. Martin: Osveta, 2013, 1. vyd., 222 s.

Danchuk S, Ylostalo JH, Hossain F, Sorge R, Ramsey A, Bonvillain RW, Lasky JA, Bunnell BA, Welsh DA, Prockop DJ, Sullivan DE. Human multipotent stromal cells attenuate lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice via secretion of tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced protein 6. *Stem Cell Res Ther*. 2011 May 13;2(3):27.

Dargaville PA, Mills JF. Surfactant therapy for meconium aspiration syndrome: current status. *Drugs*. 2005;65(18):2569-91.

Davreux CJ, Soric I, Nathens AB, Watson RW, McGilvray ID, Suntres ZE, Shek PN, Rotstein OD. N-acetyl cysteine attenuates acute lung injury in the rat. *Shock*. 1997 Dec;8(6):432-8.

Davydow DS. The burden of adverse mental health outcomes in critical illness survivors. *Crit Care*. 2010;14(1):125

De Loecker I, Preiser JC. Statins in the critically ill. *Ann Intensive Care*. 2012 Jun 18;2(1):19.

Determann RM, Millo JL, Waddy S, Lutter R, Garrard CS, Schultz MJ. Plasma CC16 levels are associated with development of ALI/ARDS in patients with ventilator-associated pneumonia: a retrospective observational study. *BMC Pulm Med*. 2009 Dec 3;9:49.

Devaney J, Contreras M, Laffey JG. Clinical review: gene-based therapies for ALI/ARDS: where are we now? *Crit Care*. 2011;15(3):224.

DeVries A, Semchuk WM, Betcher JG. Ketoconazole in the prevention of acute respiratory distress syndrome. *Pharmacotherapy*. 1998 May-Jun;18(3):581-7.

Dickinson S, Park PK, Napolitano LM. Prone-positioning therapy in ARDS. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):511-23.

Dixon B, Schultz MJ, Smith R, Fink JB, Santamaria JD, Campbell DJ. Nebulized heparin is associated with fewer days of mechanical ventilation in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Crit Care*. 2010;14(5):R180.

Dobyns EL, Cornfield DN, Anas NG, Fortenberry JD, Tasker RC, Lynch A, Liu P, Eells PL, Griebel J, Baier M, Kinsella JP, Abman SH. Multicenter randomized controlled trial of the effects of inhaled nitric oxide therapy on gas exchange in children with acute hypoxemic respiratory failure. *J Pediatr*. 1999 Apr;134(4):406-12.

Dobyns EL, Anas NG, Fortenberry JD, Deshpande J, Cornfield DN, Tasker RC, Liu P, Eells PL, Griebel J, Kinsella JP, Abman SH. Interactive effects of high-frequency oscillatory ventilation and inhaled nitric oxide in acute hypoxemic respiratory failure in pediatrics. *Crit Care Med*. 2002 Nov;30(11):2425-9.

Doering EB, Hanson CW 3rd, Reily DJ, Marshall C, Marshall BE. Improvement in oxygenation by phenylephrine and nitric oxide in patients with adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 1997 Jul;87(1):18-25.

Domenighetti G, Suter PM, Schaller MD, Ritz R, Perret C. Treatment with N-acetylcysteine during acute respiratory distress syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *J Crit Care*. 1997 Dec;12(4):177-82.

Donahoe M. Acute respiratory distress syndrome: A clinical review. *Pulm Circ.* 2011 Apr-Jun;1(2):192-211.

Donnelly SC, Strieter RM, Reid PT, Kunkel SL, Burdick MD, Armstrong I, Mackenzie A, Haslett C. The association between mortality rates and decreased concentrations of interleukin-10 and interleukin-1 receptor antagonist in the lung fluids of patients with the adult respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 1996 Aug 1;125(3):191-6.

Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis.* 1993 Nov;148(5):1194-203.

Duffett M, Choong K, Ng V, Randolph A, Cook DJ. Surfactant therapy for acute respiratory failure in children: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2007;11(3):R66.

Dunkley KA, Louzon PR, Lee J, Vu S. Efficacy, safety, and medication errors associated with the use of inhaled epoprostenol for adults with acute respiratory distress syndrome: a pilot study. *Ann Pharmacother.* 2013 Jun;47(6):790-6.

Dushianthan A, Cusack R, Goss V, Postle AD, Grocott MP. Clinical review: Exogenous surfactant therapy for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome - where do we go from here? *Crit Care.* 2012 Nov 22;16(6):238.

Dushianthan A, Grocott MP, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J.* 2011 Sep;87(1031):612-22.

Eisner MD, Parsons P, Matthay MA, Ware L, Greene K; Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Plasma surfactant protein levels and clinical outcomes in patients with acute lung injury. *Thorax.* 2003 Nov;58(11):983-8.

El Kebir D, József L, Pan W, Wang L, Petasis NA, Serhan CN, Filep JG. 15-epi-lipoxin A4 inhibits myeloperoxidase signaling and enhances resolution of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Aug 15;180(4):311-9.

Espinosa FF, Kamm RD. Bolus dispersal through the lungs in surfactant replacement therapy. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Jan;86(1):391-410.

Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, Meade MO, Ferguson ND. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1156-63.

Fernandes AB, Zin WA, Rocco PR. Corticosteroids in acute respiratory distress syndrome. *Braz J Med Biol Res.* 2005 Feb;38(2):147-59.

Fioretto JR, de Carvalho WB. Temporal evolution of acute respiratory distress syndrome definitions. *J Pediatr* (Rio J). 2013 Nov-Dec;89(6):523-30.

Frank JA, Parsons PE, Matthay MA. Pathogenetic significance of biological markers of ventilator-associated lung injury in experimental and clinical studies. *Chest.* 2006 Dec;130(6):1906-14.

Fredenburgh LE, Perrella MA, Mitsialis SA. The role of heme oxygenase-1 in pulmonary disease. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007 Feb;36(2):158-65.

Friesecke S, Stecher SS, Abel P. High-frequency oscillation ventilation for hypercapnic failure of conventional ventilation in pulmonary acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2015 May 1;19(1):201.

Fu Z, Yang Z, Li A. The effects of NAC on the expression and activity of SPA in rats inflicted by smoke inhalation injury. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2000; 16: 173-176. (Abstract).

Fujishima S. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2014 May 7;2(1):32.

Fulkerson WJ, MacIntyre N, Stamler J, Crapo JD. Pathogenesis and treatment of the adult respiratory distress syndrome. *Arch Intern Med*. 1996 Jan 8;156(1):29-38.

Galvin IM, Steel A, Pinto R, Ferguson ND, Davies MW. Partial liquid ventilation for preventing death and morbidity in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23;7:CD003707.

Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009 May;296(5):L713-25.

Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, Young D, McAuley DF, Tunnicliffe W, Khan Z, Lamb SE; BALTI-2 study investigators. Effect of intravenous  $\beta$ -2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 Jan 21;379(9812):229-35.

Gattinoni L, Bombino M, Pelosi P, Lissoni A, Pesenti A, Fumagalli R, Tagliabue M. Lung structure and function in different stages of severe adult respiratory distress syndrome. *JAMA*. 1994 Jun 8;271(22):1772-9.

Gattinoni L, Caironi P. Prone positioning: beyond physiology. *Anesthesiology*. 2010 Dec; 113(6):1262-4.

Geiger J, Aneja MK, Rudolph C. Vectors for pulmonary gene therapy. *Int J Pharm*. 2010 May 5;390(1):84-8.

Gillissen A, Nowak. Characterization of N-acetylcysteine and ambroxol in anti-oxidant therapy. *Respir Med* 1998; 92: 609-623.

Gillissen A. [Anti-inflammatory efficacy of N-acetylcysteine and therapeutic usefulness]. [Article in German] *Pneumologie*. 2011 Sep;65(9):549-57.

Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):17-25.

González-López A, Albaiceta GM. Repair after acute lung injury: molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):209.

Greene KE, Ye S, Mason RJ, Parsons PE. Serum surfactant protein-A levels predict development of ARDS in at-risk patients. *Chest*. 1999 Jul;116(1 Suppl):90S-91S.

Grosser N, Erdmann K, Hemmerle A, Berndt G, Hinkelmann U, Smith G, Schröder H. Rosuvastatin upregulates the antioxidant defense protein heme oxygenase-1. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Dec 17;325(3):871-6.

Gu XL, Wu GN, Yao YW, Shi DH, Song Y. Is high-frequency oscillatory ventilation more effective and safer than conventional protective ventilation in adult acute respiratory distress syndrome patients? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. 2014 May 30;18(3):R111.

Gupta N, Su X, Popov B, Lee JW, Serikov V, Matthay MA. Intrapulmonary delivery of bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves survival and attenuates endotoxin-induced acute lung injury in mice. *J Immunol*. 2007 Aug 1;179(3):1855-63.

Gupta S, Donn SM. Novel approaches to surfactant administration. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:278483.

Haddad JJ. A redox microenvironment is essential for MAPK-dependent secretion of pro-inflammatory cytokines: modulation by glutathione (GSH/GSSG) biosynthesis and equilibrium in the alveolar epithelium. *Cell Immunol* 2011; 270: 53-61.

Hagiwara S, Iwasaka H, Togo K, Noguchi T. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, reduces lung injury following endotoxin-induced shock in rats by inhibiting HMGB1. *Inflammation*. 2008 Aug;31(4):227-34.

Hanania NA, Moore RH. Anti-inflammatory activities of beta2-agonists. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2004 Sep;3(3):271-7.

Hashiba T, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Inoue S, Tsuburai T, Matsuse T, Ishigatubo Y. Adenovirus-mediated transfer of heme oxygenase-1 cDNA attenuates severe lung injury induced by the influenza virus in mice. *Gene Ther*. 2001 Oct;8(19):1499-507.

Hayes M, Curley G, Ansari B, Laffey JG. Clinical review: Stem cell therapies for acute lung injury/acute respiratory distress syndrome - hope or hype? *Crit Care*. 2012 Dec 12;16(2):205.

Henderson WR, Griesdale DE, Dominelli P, Ronco JJ. Does prone positioning improve oxygenation and reduce mortality in patients with acute respiratory distress syndrome? *Can Respir J*. 2014 Jul-Aug;21(4):213-5.

Hentschel R, Jorch G. Acute side effects of surfactant treatment. *J Perinat Med*. 2002;30(2):143-8.

Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293-1304.

Herting E, Möller O, Schiffmann JH, Robertson B. Surfactant improves oxygenation in infants and children with pneumonia and acute respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr*. 2002;91(11):1174-8.

Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure-limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med*. 1994 Oct;22(10):1568-78.

Hilgendorff A, Rawer D, Doerner M, Tutdibi E, Ebsen M, Schmidt R, Guenther A, Gortner L, Reiss I. Synthetic and natural surfactant differentially modulate inflammation after meconium aspiration. *Intensive Care Med*. 2003; 29: 2247-2254.

Hodgkinson CP, Ye S. Statins inhibit Toll-like receptor 4-mediated lipopolysaccharide signalling and cytokine expression. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:803-813.

Hofstra JJ, Cornet AD, Declerck PJ, Dixon B, Aslami H, Vlaar AP, Roelofs JJ, van der Poll T, Levi M, Schultz MJ. Nebulized fibrinolytic agents improve pulmonary fibrinolysis but not inflammation in rat models of direct and indirect acute lung injury. *PLoS One*. 2013;8(2):e55262.

Hofstra JJ, Haitsma JJ, Juffermans NP, Levi M, Schultz MJ. The role of bronchoalveolar hemostasis in the pathogenesis of acute lung injury. *Semin Thromb Hemost*. 2008 Jul;34(5):475-84.

Hofstra JJ, Vlaar AP, Cornet AD, Dixon B, Roelofs JJ, Choi G, van der Poll T, Levi M, Schultz MJ. Nebulized anticoagulants limit pulmonary coagulopathy, but not inflammation, in a model of experimental lung injury. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010 Apr;23(2):105-11.

Hofstra JJ, Vlaar AP, Prins DJ, Koh G, Levi M, Schultz MJ, Binnekade JM, Juffermans NP. Early intravenous unfractionated heparin and outcome in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a retrospective propensity matched cohort study. *BMC Pulm Med*. 2012 Aug 15;12:43.

Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(4):340-347.

Huang CT, Lin HH, Ruan SY, Lee MS, Tsai YJ, Yu CJ. Efficacy and adverse events of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Crit Care*. 2014 May 20;18(3):R102.



- 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 Feb;151(2 Pt 1):293-301.
- Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 14;1:CD008807.
- Chen J, Li C, Gao X, Li C, Liang Z, Yu L, Li Y, Xiao X, Chen L. Keratinocyte Growth Factor Gene Delivery via Mesenchymal Stem Cells Protects against Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury in Mice. *PLoS One*. 2013 Dec 18;8(12):e83303.
- Chiang KH, Huang PH, Huang SS, Wu TC, Chen JW, Lin SJ. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products are associated with endothelial function and predict cardiovascular events in nondiabetic patients. *Coron Artery Dis*. 2009 Jun;20(4):267-73.
- Choi JS, Lee HS, Seo KH, Na JO, Kim YH, Uh ST, Park CS, Oh MH, Lee SH, Kim YT. The effect of post-treatment N-acetylcysteine in LPS-induced acute lung injury of rats. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2012 Jul;73(1):22-31.
- Imai Y, Kuba K, Ohto-Nakanishi T, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in disease pathogenesis. *Circ J*. 2010 Mar;74(3):405-10.
- Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Yang P, Sarao R, Wada T, Leong-Poi H, Crackower MA, Fukamizu A, Hui CC, Hein L, Uhlig S, Slutsky AS, Jiang C, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005 Jul 7;436(7047):112-6.
- Inoue S, Suzuki M, Nagashima Y, Suzuki S, Hashiba T, Tsuburai T, Ikehara K, Matsuse T, Ishigatsubo Y. Transfer of heme oxygenase 1 cDNA by a replication-deficient adenovirus enhances interleukin 10 production from alveolar macrophages that attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice. *Hum Gene Ther*. 2001 May 20;12(8):967-79.
- Inoue Y, Tanaka H, Ogura H, Ukai I, Fujita K, Hosotsubo H, Shimazu T, Sugimoto H. A neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, improves leukocyte deformability in patients with acute lung injury. *J Trauma*. 2006 May;60(5):936-43; discussion 943.
- Ishizaka A, Matsuda T, Albertine KH, Koh H, Tasaka S, Hasegawa N, Kohno N, Kotani T, Morisaki H, Takeda J, Nakamura M, Fang X, Martin TR, Matthay MA, Hashimoto S. Elevation of KL-6, a lung epithelial cell marker, in plasma and epithelial lining fluid in acute respiratory distress syndrome. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2004 Jun;286(6):L1088-94.
- Iwata K, Doi A, Ohji G, Oka H, Oba Y, Takimoto K, Igarashi W, Gremillion DH, Shimada T. Effect of neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) in the treatment of acute lung injury (ALI) and acute respiratory distress syndrome (ARDS): a systematic review and meta-analysis. *Intern Med*. 2010;49(22):2423-32.
- Jabaudon M, Futier E, Roszyk L, Chalus E, Guerin R, Petit A, Mrozek S, Perbet S, Cayot-Constantin S, Chartier C, Sapin V, Bazin JE, Constantin JM. Soluble form of the receptor for advanced glycation end products is a marker of acute lung injury but not of severe sepsis in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2011 Mar;39(3):480-8.
- Jacobson JR, Barnard JW, Grigoryev DN, Ma SF, Tudor RM, Garcia JG. Simvastatin attenuates vascular leak and inflammation in murine inflammatory lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2005 Jun;288(6):L1026-32.
- Jantz MA, Sahn SA. Corticosteroids in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Oct;160(4):1079-100.

Ji C, Na W, Fei X, Sheng-Jun C, Jia-Bi Z. Characterization, lung targeting profile and therapeutic efficiency of dipyridamole liposomes. *J Drug Target*. 2006 Dec;14(10):717-24.

Ji Q, Zhang L, Jia H, Xu J. Pentoxifylline inhibits endotoxin-induced NF-kappa B activation and associated production of proinflammatory cytokines. *Ann Clin Lab Sci*. 2004 Autumn;34(4):427-36.

Kacmarek RM, Wiedemann HP, Lavin PT, Wedel MK, Tütüncü AS, Slutsky AS. Partial liquid ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):882-9.

Kao SJ, Wang D, Lin HI, Chen HI. N-acetylcysteine abrogates acute lung injury induced by endotoxin. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006 Jan-Feb;33(1-2):33-40.

Katayama M, Ishizaka A, Sakamoto M, Fujishima S, Sekiguchi K, Asano K, Betsuyaku T, Kotani T, Ware LB, Matthay MA, Hashimoto S. Laminin gamma2 fragments are increased in the circulation of patients with early phase acute lung injury. *Intensive Care Med*. 2010 Mar;36(3):479-86.

Katzenstein A-LA. Katzenstein and Askin's surgical pathology of non-neoplastic lung disease. 4th ed. Philadelphia: Saunders, Chapter 2, Figure 2.1, 2006, 18.

Kesecioglu J, Beale R, Stewart TE, Findlay GP, Rouby JJ, Holzapfel L, Bruins P, Steenken EJ, Jeppesen OK, Lachmann B. Exogenous natural surfactant for treatment of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 15;180(10):989-94.

King DM, Wang Z, Palmer HJ, Holm BA, Notter RH. Bulk shear viscosities of endogenous and exogenous lung surfactants. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2002 Feb;282(2):L277-84.

Koh Y. Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care*. 2014 Jan 3;2(1):2.

Kolb M, Martin G, Medina M, Ask K, Gauldie J. Gene therapy for pulmonary diseases. *Chest*. 2006 Sep;130(3):879-84.

Konrad F, Schoenberg MH, Wiedmann H, Kilian J, Georgieff M. [The application of n-acetylcysteine as an antioxidant and mucolytic in mechanical ventilation in intensive care patients. A prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind study]. [Article in German] *Anaesthesist*. 1995 Sep;44(9):651-8.

Korkmaz B, Horwitz MS, Jenne DE, Gauthier F. Neutrophil elastase, proteinase 3, and cathepsin G as therapeutic targets in human diseases. *Pharmacol Rev*. 2010 Dec;62(4):726-59.

Leach CL, Holm B, Morin FC 3rd, Fuhrman BP, Papo MC, Steinhorn D, Hernan LJ. Partial liquid ventilation in premature lambs with respiratory distress syndrome: efficacy and compatibility with exogenous surfactant. *J Pediatr*. 1995 Mar;126(3):412-20.

Lee JW, Rocco PR, Pelosi P. Mesenchymal stem cell therapy for acute respiratory distress syndrome: a light at the end of the tunnel? *Anesthesiology*. 2015 Feb;122(2):238-40.

Lee JW, Fang X, Krasnodembskaya A, Howard JP, Matthay MA. Concise review: Mesenchymal stem cells for acute lung injury: role of paracrine soluble factors. *Stem Cells*. 2011 Jun;29(6):913-9.

Lesur O, Langevin S, Berthiaume Y, Légaré M, Skrobik Y, Bellemare JF, Lévy B, Fortier Y, Lauzier F, Bravo G, Nickmilder M, Rousseau E, Bernard A; Critical Care Research Group of the Québec Respiratory Health Network. Outcome value of Clara cell protein in serum of patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2006 Aug;32(8):1167-74.

Li G, Malinchoc M, Cartin-Ceba R, et al. Eight-year trend of acute respiratory distress syndrome: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;183(1):59–66

- Li H, Qiang Y, Wang L, Wang G, Yi J, Jing H, Wu H. Repair of lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice by endothelial progenitor cells, alone and in combination with simvastatin. *Chest*. 2013 Sep;144(3):876-86.
- Li XF, Ouyang B, Wu JF, Chen J, Guan XD. [N-acetylcysteine (NAC) inhibited pulmonary fibrosis in acute respiratory distress syndrome (ARDS)]. [Article in Chinese] *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2011 Oct;23(10):599-601.
- Li Y, Cao Y, Zeng Z, Liang M, Xue Y, Xi C, Zhou M, Jiang W. Angiotensin-converting enzyme 2/angiotensin-(1-7)/Mas axis prevents lipopolysaccharide-induced apoptosis of pulmonary microvascular endothelial cells by inhibiting JNK/NF- $\kappa$ B pathways. *Sci Rep*. 2015 Feb 3;5:8209.
- Lin X, Dean DA. Gene therapy for ALI/ARDS. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):705-18.
- Liu KD, Levitt J, Zhuo H, Kallet RH, Brady S, Steingrub J, Tidswell M, Siegel MD, Soto G, Peterson MW, Chesnutt MS, Phillips C, Weinacker A, Thompson BT, Eisner MD, Matthay MA. Randomized clinical trial of activated protein C for the treatment of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Sep 15;178(6):618-23.
- Ma H, Shi J, Wang C, Guo L, Gong Y, Li J, Gong Y, Yun F, Zhao H, Li E. Blockade of PDE4B limits lung vascular permeability and lung inflammation in LPS-induced acute lung injury. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014 Aug 8;450(4):1560-7.
- Machado-Aranda D, Adir Y, Young JL, Briva A, Budinger GR, Yeldandi AV, Sznajder JJ, Dean DA. Gene transfer of the Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase beta1 subunit using electroporation increases lung liquid clearance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Feb 1;171(3):204-11.
- Makarov SS, Johnston WN, Olsen JC, Watson JM, Mondal K, Rinehart C, Haskill JS. NF-kappa B as a target for anti-inflammatory gene therapy: suppression of inflammatory responses in monocytic and stromal cells by stable gene transfer of I kappa B alpha cDNA. *Gene Ther*. 1997 Aug;4(8):846-52.
- Mansur A, Steinau M, Popov AF, Ghadimi M, Beissbarth T, Bauer M, Hinz J. Impact of statin therapy on mortality in patients with sepsis-associated acute respiratory distress syndrome (ARDS) depends on ARDS severity: a prospective observational cohort study. *BMC Med*. 2015 Jun 1;13(1):128.
- Maron-Gutierrez T, Laffey JG, Pelosi P, Rocco PR. Cell-based therapies for the acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2014 Feb;20(1):122-31.
- Martin TR. Cytokines and the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a question of balance. *Nat Med*. 1997 Mar;3(3):272-3.
- Martínez-González I, Roca O, Masclans JR, Moreno R, Salcedo MT, Baekelandt V, Cruz MJ, Rello J, Aran JM. Human mesenchymal stem cells overexpressing the IL-33 antagonist soluble IL-1 receptor-like-1 attenuate endotoxin-induced acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2013 Oct;49(4):552-62.
- Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol*. 2011;6:147-63.
- Mauri T, Masson S, Pradella A, Bellani G, Coppadoro A, Bombino M, Valentino S, Patroniti N, Mantovani A, Pesenti A, Latini R. Elevated plasma and alveolar levels of soluble receptor for advanced glycation endproducts are associated with severity of lung dysfunction in ARDS patients. *Tohoku J Exp Med*. 2010 Oct;222(2):105-12.
- Mazela J, Merritt TA, Finer NN. Aerosolized surfactants. *Curr Opin Pediatr*. 2007 Apr;19(2):155-62.
- McAllister F, Ruan S, Steele C, Zheng M, McKinley L, Ulrich L, Marrero L, Shellito JE, Kolls JK. CXCR3 and IFN protein-10 in *Pneumocystis pneumonia*. *J Immunol*. 2006 Aug 1;177(3):1846-54.

McAuley DF, Frank JA, Fang X, Matthay MA. Clinically relevant concentrations of beta2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Jul;32(7):1470-6.

McAuley DF, Laffey JG, O'Kane CM, Perkins GD, Mullan B, Trinder TJ, Johnston P, Hopkins PA, Johnston AJ, McDowell C, McNally C; HARP-2 Investigators; Irish Critical Care Trials Group. Simvastatin in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Oct 30;371(18):1695-703.

McCarter SD, Mei SH, Lai PF, Zhang QW, Parker CH, Suen RS, Hood RD, Zhao YD, Deng Y, Han RN, Dumont DJ, Stewart DJ. Cell-based angiopoietin-1 gene therapy for acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 15;175(10):1014-26.

Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, Davies AR, Hand LE, Zhou Q, Thabane L, Austin P, Lapinsky S, Baxter A, Russell J, Skrobik Y, Ronco JJ, Stewart TE; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):637-45.

Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M, Umberger R. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial. *Chest*. 2007 Apr;131(4):954-63.

Mei SH, McCarter SD, Deng Y, Parker CH, Liles WC, Stewart DJ. Prevention of LPS-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. *PLoS Med*. 2007 Sep;4(9):e269.

Meng H, Sun Y, Lu J, Fu S, Meng Z, Scott M, Li Q. Exogenous surfactant may improve oxygenation but not mortality in adult patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of 9 clinical trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2012 Oct;26(5):849-56.

Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646-55.

Merx MW, Liehn EA, Graf J, van de Sandt A, Schaltenbrand M, Schrader J, Hanrath P, Weber C. Statin treatment after onset of sepsis in a murine model improves survival. *Circulation*. 2005 Jul 5;112(1):117-24.

Methe H, Kim JO, Kofler S, Nabauer M, Weis M. Statins decrease Toll-like receptor 4 expression and downstream signaling in human CD14<sup>+</sup> monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jul;25(7):1439-45.

Miyoshi S, Hamada H, Ito R, Katayama H, Irifune K, Suwaki T, Nakanishi N, Kanematsu T, Dote K, Aibiki M, Okura T, Higaki J. Usefulness of a selective neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in acute lung injury patients with sepsis. *Drug Des Devel Ther*. 2013 Apr 10;7:305-16.

Mokry J, Mokra D. Immunological aspects of phosphodiesterase inhibition in the respiratory system. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013 Jun 1;187(1):11-7.

Montisci A, Maj G, Zangrillo A, Winterton D, Pappalardo F. Management of Refractory Hypoxemia During Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for ARDS. *ASAIO J*. 2015 May-Jun;61(3):227-36.

Mora BN, Boasquevisque CH, Boglione M, Ritter JM, Scheule RK, Yew NS, Debruyne L, Qin L, Bromberg JS, Patterson GA. Transforming growth factor-beta1 gene transfer ameliorates acute lung allograft rejection. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000 May;119(5):913-20.

Mortelliti MP, Manning HL. Acute respiratory distress syndrome. *Am Fam Physician*. 2002 May 1;65(9):1823-30.

Moya F, Maturana A. Animal-derived surfactants versus past and current synthetic surfactants: current status. *Clin Perinatol*. 2007 Mar;34(1):145-77, viii.

Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720-3.

Németh K, Leelahavanichkul A, Yuen PS, Mayer B, Parmelee A, Doi K, Robey PG, Leelahavanichkul K, Koller BH, Brown JM, Hu X, Jelinek I, Star RA, Mezey E. Bone marrow stromal cells attenuate sepsis via prostaglandin E(2)-dependent reprogramming of host macrophages to increase their interleukin-10 production. *Nat Med*. 2009 Jan;15(1):42-9.

Newton R. Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important? *Thorax*. 2000 Jul;55(7):603-13.

Niessner A, Steiner S, Speidl WS, Pleiner J, Seidinger D, Maurer G, Goronzy JJ, Weyand CM, Kopp CW, Huber K, Wolzt M, Wojta J. Simvastatin suppresses endotoxin-induced upregulation of toll-like receptors 4 and 2 in vivo. *Atherosclerosis*. 2006 Dec;189(2):408-13.

Nixon M, Upreti R, Andrew R. 5 $\alpha$ -Reduced glucocorticoids: a story of natural selection. *J Endocrinol* 2012, 212, 111-127.

Ohnishi T, Bandow K, Kakimoto K, Kusuyama J, Matsuguchi T. Long-time treatment by low-dose N-acetyl-L-cysteine enhances proinflammatory cytokine expressions in LPS-stimulated macrophages. *PLoS One*. 2014 Feb 4;9(2):e87229.

Okajima K, Harada N, Sakurai G, Soga Y, Suga H, Terada T, Nakagawa T. Rapid assay for plasma soluble E-selectin predicts the development of acute respiratory distress syndrome in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Transl Res*. 2006 Dec;148(6):295-300.

Okayama N, Kakihana Y, Setoguchi D, Imabayashi T, Omae T, Matsunaga A, Kanmura Y. Clinical effects of a neutrophil elastase inhibitor, sivelestat, in patients with acute respiratory distress syndrome. *J Anesth*. 2006;20(1):6-10.

Ong T, McClintock DE, Kallet RH, Ware LB, Matthay MA, Liu KD. Ratio of angiopoietin-2 to angiopoietin-1 as a predictor of mortality in acute lung injury patients. *Crit Care Med*. 2010 Sep;38(9):1845-51.

Ortiz LA, Dutreil M, Fattman C, Pandey AC, Torres G, Go K, Phinney DG. Interleukin 1 receptor antagonist mediates the antiinflammatory and antifibrotic effect of mesenchymal stem cells during lung injury. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jun 26;104(26):11002-7.

Ortiz LA, Gambelli F, McBride C, Gaupp D, Baddoo M, Kaminski N, Phinney DG. Mesenchymal stem cell engraftment in lung is enhanced in response to bleomycin exposure and ameliorates its fibrotic effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jul 8;100(14):8407-11.

Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S, Arnal JM, Perez D, Seghboyan JM, Constantin JM, Courant P, Lefrant JY, Guérin C, Prat G, Morange S, Roch A; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16.

Parekh D, Dancer RC, Lax S, Cooper MS, Martineau AR, Fraser WD, Tucker O, Alderson D, Perkins GD, Gao-Smith F, Thickett DR. Vitamin D to prevent acute lung injury following oesophagectomy (VINDALOO): study protocol for a randomised placebo controlled trial. *Trials*. 2013 Apr 17;14:100.

Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, Ruzinski JT, Radella F 2nd, Park DR, Pugin J, Skerrett SJ, Hudson LD, Martin TR. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15;164(10 Pt 1):1896-903.



Parsons PE, Eisner MD, Thompson BT, Matthay MA, Ancukiewicz M, Bernard GR, Wheeler AP; NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Lower tidal volume ventilation and plasma cytokine markers of inflammation in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2005 Jan;33(1):1-6; discussion 230-2.

Perkins GD, Gao F, Thickett DR. In vivo and in vitro effects of salbutamol on alveolar epithelial repair in acute lung injury. *Thorax*. 2008 Mar;63(3):215-20.

Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, Gao F. The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Feb 1;173(3):281-7.

Perkins GD, Nathani N, McAuley DF, Gao F, Thickett DR. In vitro and in vivo effects of salbutamol on neutrophil function in acute lung injury. *Thorax*. 2007 Jan;62(1):36-42.

Pierrakos C, Karanikolas M, Scolletta S, Karamouzou V, Velissaris D. Acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and therapeutic options. *J Clin Med Res*. 2012 Feb;4(1):7-16.

Pillow JJ, Minocchieri S. Innovation in surfactant therapy II: surfactant administration by aerosolization. *Neonatology*. 2012;101(4):337-44.

Planagumà A, Pfeffer MA, Rubin G, Croze R, Uddin M, Serhan CN, Levy BD. Lovastatin decreases acute mucosal inflammation via 15-epi-lipoxin A4. *Mucosal Immunol*. 2010 May;3(3):270-9.

Prabhakaran P. Acute respiratory distress syndrome. *Indian Pediatr*. 2010 Oct;47(10):861-8.

Pugin J, Ricou B, Steinberg KP, Suter PM, Martin TR. Proinflammatory activity in bronchoalveolar lavage fluids from patients with ARDS, a prominent role for interleukin-1. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jun;153(6 Pt 1):1850-6.

Raghavendran K, Willson D, Notter RH. Surfactant therapy for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin*. 2011 Jul;27(3):525-59.

Ramanathan R. Choosing a right surfactant for respiratory distress syndrome treatment. *Neonatology*. 2009;95(1):1-5.

Ramanathan R. Surfactant therapy in preterm infants with respiratory distress syndrome and in near-term or term newborns with acute RDS. *J Perinatol*. 2006 May;26 Suppl 1:S51-6.

Ramanathan R, Bhatia JJ, Sekar K, Ernst FR. Mortality in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with poractant alfa, calfactant or beractant: a retrospective study. *J Perinatol*. 2013 Feb;33(2):119-25.

Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Paradelo-Dobarro B, Grigorian-Shamagian L, García-Acuña JM, Aguiar-Souto P, Jacquet-Hervet M, Reino-Maceiras MV, González-Juanatey JR, Álvarez E. Fluorescent advanced glycation end products and their soluble receptor: the birth of new plasmatic biomarkers for risk stratification of acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2013 Sep 13;8(9):e74302.

Rey-Parra GJ, Vadivel A, Coltan L, Hall A, Eaton F, Schuster M, Loibner H, Penninger JM, Kassiri Z, Oudit GY, Thébaud B. Angiotensin converting enzyme 2 abrogates bleomycin-induced lung injury. *Mol Med (Berl)*. 2012 Jun;90(6):637-47.

Roch A, Papazian L, Bregeon F, Gainnier M, Michelet P, Thirion X, Saux P, Thomas P, Jammes Y, Auffray JP. High or low doses of almitrine bismesylate in ARDS patients responding to inhaled NO and receiving norepinephrine? *Intensive Care Med*. 2001 Nov;27(11):1737-43.

Rojas M, Xu J, Woods CR, Mora AL, Spears W, Roman J, Brigham KL. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells in repair of the injured lung. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2005 Aug;33(2):145-52.

- Ruan S, McKinley L, Zheng M, Rudner X, D'Souza A, Kolls JK, Shellito JE. Interleukin-12 and host defense against murine *Pneumocystis pneumonia*. *Infect Immun*. 2008 May;76(5):2130-7.
- Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ, Hudson LD. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med*. 2005 Oct 20;353(16):1685-93.
- Sadowska AM, Verbraecken J, Darquennes K, De Backer WA. Role of N-acetylcysteine in the management of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2006;1(4):425-34.
- Saharan S, Lodha R, Kabra SK. Management of acute lung injury/ARDS. *Indian J Pediatr*. 2010 Nov;77(11):1296-302.
- Santa Cruz R, Rojas JJ, Nervi R, Heredia R, Ciapponi A. High versus low positive end-expiratory pressure (PEEP) levels for mechanically ventilated adult patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jun 6;6:CD009098.
- Santos RA, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1-7) and Mas: new players of the renin-angiotensin system. *J Endocrinol*. 2013 Jan 18;216(2):R1-R17.
- Sebag SC, Bastarache JA, Ware LB. Therapeutic modulation of coagulation and fibrinolysis in acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011 Sep;12(9):1481-96.
- Seeley EJ. Updates in the management of acute lung injury: a focus on the overlap between AKI and ARDS. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2013 Jan;20(1):14-20.
- Sessler CN, Gay PC. Are corticosteroids useful in late-stage acute respiratory distress syndrome? *Respir Care*. 2010 Jan;55(1):43-55.
- Shyamsundar M, McAuley DF, Ingram RJ, Gibson DS, O'Kane D, McKeown ST, Edwards A, Taggart C, Elborn JS, Calfee CS, Matthay MA, O'Kane CM. Keratinocyte growth factor promotes epithelial survival and resolution in a human model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Jun 15;189(12):1520-9.
- Siobal M. Aerosolized prostacyclins. *Respir Care*. 2004 Jun;49(6):640-52.
- Siobal MS, Hess DR. Are inhaled vasodilators useful in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome? *Respir Care*. 2010 Feb;55(2):144-57; discussion 157-61.
- Soltan-Sharifi MS, Mojtahedzadeh M, Najafi A, Reza Khajavi M, Reza Rouini M, Moradi M, Mohammadirad A, Abdollahi M. Improvement by N-acetylcysteine of acute respiratory distress syndrome through increasing intracellular glutathione, and extracellular thiol molecules and anti-oxidant power: evidence for underlying toxicological mechanisms. *Hum Exp Toxicol*. 2007 Sep;26(9):697-703.
- Speer CP, Sweet DG, Halliday HL. Surfactant therapy: past, present and future. *Early Hum Dev*. 2013 Jun;89 Suppl 1:S22-4.
- Spragg RG, Lewis JF, Wurst W, Häfner D, Baughman RP, Wewers MD, Marsh JJ. Treatment of acute respiratory distress syndrome with recombinant surfactant protein C surfactant. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003 Jun 1;167(11):1562-6.
- Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, Hough CL, Lanken PN, Hyzy R, Thompson BT, Ancukiewicz M; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 20;354(16):1671-84.
- Stern JB, Fierobe L, Paugam C, Rolland C, Dehoux M, Petiet A, Dombret MC, Mantz J, Aubier M, Crestani B. Keratinocyte growth factor and hepatocyte growth factor in bronchoalveolar lavage fluid in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 2000 Jul;28(7):2326-33.

Strioga M, Viswanathan S, Darinskas A, Slaby O, Michalek J. Same or not the same? Comparison of adipose tissue-derived versus bone marrow-derived mesenchymal stem and stromal cells. *Stem Cells Dev.* 2012 Sep 20;21(14):2724-52.

Sud S, Sud M, Friedrich JO, Wunsch H, Meade MO, Ferguson ND, Adhikari NK. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;2:CD004085.

Sun B, Curstedt T, Robertson B. Surfactant inhibition in experimental meconium aspiration. *Acta Paediatr* 1993; 82: 182-189.

Sunil VR, Vayas KN, Cervelli JA, Malaviya R, Hall L, Massa CB, Gow AJ, Laskin JD, Laskin DL. Pentoxifylline attenuates nitrogen mustard-induced acute lung injury, oxidative stress and inflammation. *Exp Mol Pathol.* 2014 Aug;97(1):89-98.

Suter PM, Domenighetti G, Schaller MD, Laverrière MC, Ritz R, Perret C. N-acetylcysteine enhances recovery from acute lung injury in man. A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical study. *Chest.* 1994 Jan;105(1):190-4.

Szakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD006616.

Štvrtinová V, Ferenčík M, Hulín I, Jahnová E. Cievy endotel ako operátor prenosu informácií medzi kardiovaskulárnym systémom a imunitným systémom. *Bratisl lek Listy.* 1998; 99(1):5-19.

Takenaka K, Nishimura Y, Nishiuma T, Sakashita A, Yamashita T, Kobayashi K, Satouchi M, Ishida T, Kawashima S, Yokoyama M. Ventilator-induced lung injury is reduced in transgenic mice that overexpress endothelial nitric oxide synthase. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2006 Jun;290(6):L1078-86.

Tang BM, Craig JC, Eslick GD, Seppelt I, McLean AS. Use of corticosteroids in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2009 May;37(5):1594-603.

Theron AJ, Steel HC, Tintinger GR, Feldman C, Anderson R. Can the anti-inflammatory activities of  $\beta_2$ -agonists be harnessed in the clinical setting? *Drug Des Devel Ther.* 2013 Nov 22;7:1387-98.

Thickett DR, Armstrong L, Millar AB. A role for vascular endothelial growth factor in acute and resolving lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Nov 15;166(10):1332-7.

Torbic H, Szumita PM, Anger KE, Nuccio P, LaGambina S, Weinhouse G. Inhaled epoprostenol vs inhaled nitric oxide for refractory hypoxemia in critically ill patients. *J Crit Care.* 2013 Oct;28(5):844-8.

Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997 Mar 1;99(5):944-52.

Triggle CR, Samuel SM, Ravishankar S, Marei I, Arunachalam G, Ding H. The endothelium: influencing vascular smooth muscle in many ways. *Can J Physiol Pharmacol.* 2012 Jun;90(6):713-38.

Tsuburai T, Kaneko T, Nagashima Y, Ueda A, Tagawa A, Shinohara T, Ishigatsubo Y. *Pseudomonas aeruginosa*-induced neutrophilic lung inflammation is attenuated by adenovirus-mediated transfer of the heme oxygenase 1 cDNA in mice. *Hum Gene Ther.* 2004 Mar;15(3):273-85.

Uchida T, Shirasawa M, Ware LB, Kojima K, Hata Y, Makita K, Mednick G, Matthay ZA, Matthay MA. Receptor for advanced glycation end-products is a marker of type I cell injury in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 May 1;173(9):1008-15.

van Heerden PV, Barden A, Michalopoulos N, Bulsara MK, Roberts BL. Dose-response to inhaled aerosolized prostacyclin for hypoxemia due to ARDS. *Chest.* 2000 Mar;117(3):819-27.

Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, Gandía F, Carriedo D, Mosteiro F, Basaldúa S, Fernández RL, Kacmarek RM; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. *Intensive Care Med.* 2011 Dec;37(12):1932-41.

Vincent JL, Lignian H, Gillet JB, Berre J, Contu E. Increase in PaO<sub>2</sub> following intravenous administration of propranolol in acutely hypoxemic patients. *Chest.* 1985 Oct;88(4):558-62.

Wada T, Jesmin S, Gando S, Yanagida Y, Mizugaki A, Sultana SN, Zaedi S, Yokota H. The role of angiogenic factors and their soluble receptors in acute lung injury (ALI)/ acute respiratory distress syndrome (ARDS) associated with critical illness. *J Inflamm (Lond).* 2013 Feb 11;10(1):6.

Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, Russell JA, Walley KR. AA genotype of IL-8 -251A/T is associated with low PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> in critically ill patients and with increased IL-8 expression. *Respirology.* 2012 Nov;17(8):1253-60.

Walmrath D, Grimminger F, Pappert D, Knothe C, Obertacke U, Benzing A, Günther A, Schmehl T, Leuchte H, Seeger W. Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur Respir J.* 2002 May;19(5):805-10.

Ware LB, Bastarache JA, Wang L. Coagulation and fibrinolysis in human acute lung injury--new therapeutic targets? *Keio J Med.* 2005 Sep;54(3):142-9.

Ware LB, Eisner MD, Thompson BT, Parsons PE, Matthay MA. Significance of von Willebrand factor in septic and nonseptic patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004 Oct 1;170(7):766-72.

Ware LB, Matthay MA, Parsons PE, Thompson BT, Januzzi JL, Eisner MD; National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Pathogenetic and prognostic significance of altered coagulation and fibrinolysis in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2007 Aug;35(8):1821-8.

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 May;163(6):1376-83.

Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1334-49.

Weissman IL. Stem cells: units of development, units of regeneration, and units in evolution. *Cell.* 2000 Jan 7;100(1):157-68.

Wiedermann FJ, Mayr AJ, Kaneider NC, Fuchs D, Mutz NJ, Schobersberger W. Alveolar granulocyte colony-stimulating factor and alpha-chemokines in relation to serum levels, pulmonary neutrophilia, and severity of lung injury in ARDS. *Chest.* 2004 Jan;125(1):212-9.

Williams JG, Maier RV. Ketoconazole inhibits alveolar macrophage production of inflammatory mediators involved in acute lung injury (adult respiratory distress syndrome). *Surgery.* 1992 Aug;112(2):270-7.

Willson DF, Thomas NJ, Markovitz BP, Bauman LA, DiCarlo JV, Pon S, Jacobs BR, Jefferson LS, Conaway MR, Egan EA; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators. Effect of exogenous surfactant (calfactant) in pediatric acute lung injury: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005 Jan 26;293(4):470-6.

Wösten-van Asperen RM, Lutter R, Specht PA, Moll GN, van Woensel JB, van der Loos CM, van Goor H, Kamilic J, Florquin S, Bos AP. Acute respiratory distress syndrome leads to reduced ratio of ACE/ACE2 activities and is prevented by angiotensin-(1-7) or an angiotensin II receptor antagonist. *J Pathol.* 2011 Dec;225(4):618-27.

Wrighton CJ, Hofer-Warbinek R, Moll T, Eytner R, Bach FH, de Martin R. Inhibition of endothelial cell activation by adenovirus-mediated expression of I kappa B alpha, an inhibitor of the transcription factor NF-kappa B. *J Exp Med.* 1996 Mar 1;183(3):1013-22.

Wygrecka M, Jablonska E, Guenther A, Preissner KT, Markart P. Current view on alveolar coagulation and fibrinolysis in acute inflammatory and chronic interstitial lung diseases. *Thromb Haemost.* 2008 Mar;99(3):494-501.

Xing K, Murthy S, Liles WC, Singh JM. Clinical utility of biomarkers of endothelial activation in sepsis--a systematic review. *Crit Care.* 2012 Jan 16;16(1):R7.

Xu J, Woods CR, Mora AL, Joodi R, Brigham KL, Iyer S, Rojas M. Prevention of endotoxin-induced systemic response by bone marrow-derived mesenchymal stem cells in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007 Jul;293(1):L131-41.

Yamashita T, Kawashima S, Ohashi Y, Ozaki M, Ueyama T, Ishida T, Inoue N, Hirata K, Akita H, Yokoyama M. Resistance to endotoxin shock in transgenic mice overexpressing endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2000 Feb 29;101(8):931-7.

Yao S, Feng D, Wu Q, Li K, Wang L. Losartan attenuates ventilator-induced lung injury. *J Surg Res.* 2008 Mar;145(1):25-32.

Zeihner BG, Artigas A, Vincent JL, Dmitrienko A, Jackson K, Thompson BT, Bernard G; STRIVE Study Group. Neutrophil elastase inhibition in acute lung injury: results of the STRIVE study. *Crit Care Med.* 2004 Aug;32(8):1695-702.

Zemans RL, Colgan SP, Downey GP. Transepithelial migration of neutrophils: mechanisms and implications for acute lung injury. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2009 May;40(5):519-35.

Zhang LN, Sun JP, Xue XY, Wang JX. Exogenous pulmonary surfactant for acute respiratory distress syndrome in adults: A systematic review and meta-analysis. *Exp Ther Med.* 2013a Jan;5(1):237-242.

Zhang S, Danchuk SD, Imhof KM, Semon JA, Scruggs BA, Bonvillain RW, Strong AL, Gimble JM, Betancourt AM, Sullivan DE, Bunnell BA. Comparison of the therapeutic effects of human and mouse adipose-derived stem cells in a murine model of lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Stem Cell Res Ther.* 2013 Jan 29;4(1):13.

Zhang XD, Hou JF, Qin XJ, Li WL, Chen HL, Liu R, Liang X, Hai CX. Pentoxifylline inhibits intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) and lung injury in experimental phosgene-exposure rats. *Inhal Toxicol.* 2010 Sep;22(11):889-95.

Zhu YG, Qu JM, Zhang J, Jiang HN, Xu JF. Novel interventional approaches for ALI/ARDS: cell-based gene therapy. *Mediators Inflamm.* 2011;2011:560194.

### **Internetové zdroje:**

[http://3.bp.blogspot.com/iXU\\_55ZGF18/VGeofthnk1I/AAAAAAAAALM/YD9vrX8CXNY/s1600/airway\\_compliance.png](http://3.bp.blogspot.com/iXU_55ZGF18/VGeofthnk1I/AAAAAAAAALM/YD9vrX8CXNY/s1600/airway_compliance.png) [cit. 8.6.2015]