

Tartışmalar: ARDS için Kortikosteroidler: Dost veya Düşman?

B Ö L Ü M

68

Paul E. Marik, MD, FCCM, FCCP

Çeviri: Uz. Dr. Cihan Döğer, Doç. Dr. Kadriye Kahveci

GİRİŞ

Akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), dünya çapında yoğun bakım uzmanlarının karşılaştığı yaygın ve can sıkıcı bir sorundur. Son otuz yıldaki kapsamlı araştırmalara rağmen, ARDS'nin morbidite, mortalite ve sağlık bakım maliyetleri üzerindeki etkisi çok yüksek kalmaktadır. Yalnızca Birleşik Devletlerde ARDS % 30 ila % 50 arasında mortalite ve hastaneye yatış başına 60.000 doları aşan maliyet ile yılda 200.000 kişiyi etkilemektedir.^{1,2} ARDS'de hasta yönetimi esas itibarıyla akciğer koruyucu ventilasyon stratejisi ve ARDS tablosuna neden olan etkenlerin tedavisidir.³ ARDS hastalarında kortikosteroid kullanımı tartışmalıdır ve bu konuda çelişkili pekçok görüş vardır.⁴ Çelişkili sonuçlar ile en az 6 meta-analiz gerçekleştirilmiştir.⁵⁻¹⁰ Bununla birlikte, bu veriler özet olarak, glukokortikoidlerin (GC) oksijenasyonu düzelttiğini, ventilatörsüz gün sayısını arttırdığını ve komplikasyonların arttığına dair açık bir kanıt olmaksızın muhtemel mortalitede bir azalma ile birlikte hastanede ve yoğun bakım ünitesinde (ICU) kalış süresini azalttığını bildirmiştir. ARDS hastalarında GC'lerin potansiyel faydasına rağmen, anket verileri, çoğu klinisyenin bu ajanları ARDS hastalarına reçete etmediğini göstermektedir.¹¹ Bu derlemenin amacı, ARDS'de GC tedavisi mantığının ana hatlarını çizmek, tedaviye etki eden faktörleri tartışmak, klinik araştırmaların sonuçlarını ve GC ile ilişkili yan etkilerle ilgili efsaneleri gözden geçirmek ve mevcut en iyi verilere dayanarak GC tedavisi için bir protokolün ana hatlarını çizmektir.

PATOGENEZİN KISA GÖZDEN GEÇİRİLMESİ

ARDS, çoğu hastada şiddetli sistemik inflamasyon ile ilişkili bir hastalığın gelişmesinden sonra 12 ila 48 saat içinde hızla gelişir. Alveoler kapiller membranın

(ACM) hasarlanması eksüdatif nötrofilik inflamatuvar ödeme neden olur takiben ciddi gaz değişim bozukluğu ve akciğer kompliyansında bozulma ile sonuçlanır. Akciğer hasarı skoru (LIS), pozitif ekspirasyon sonu basıncının (PEEP) seviyesi, parsiyel arteriyel oksijen basıncının (PaO_2) inspirasyon oksijen fraksiyonuna (FiO_2) oranı ($\text{PaO}_2 : \text{FiO}_2$), akciğer kompliyansında bozulma ve akciğer grafisinde görülen infiltrasyon derecesine dayalı 4 puanlı bir skor kullanarak ARDS'deki bozulmuş solunum fizyolojisinin seviyesini ölçer.¹² Bu kriterleri kullanarak, ARDS nin 7. gününde LIS de 1 puanlık gerilemenin başarılmasına bakılarak ARDS'nin süreci çözülme ve çözülmeyen ARDS olarak 2 ye ayrılabilir.¹³

DeneySEL ve klinik bulgular, sistemik inflamasyonun sürekliliği ile ARDS'nin progresyonu (çözülmeyen) arasında kuvvetli bir neden ve etki ilişkisi olduğunu göstermiştir. HücreSEL seviyede, çözülmeyen ARDS hastalarında, yakın zamanda *Kritik-Hastalık-İlişkili kortikosteroid yetersizliği* (CIRCI) olarak tanımlanan, dolaşımdaki kortizol düzeylerinin yükselmesine rağmen, yetersiz GC-GC reseptörü (GR) aracılı inflamatuvar transkripsiyon faktörü nükleer faktör-KB'nin (NF-kB) downregülasyonu vardır.^{14,15} Çözülmeyen ARDS'li hastaların sistemik ve bronkoalveolar lavaj (BAL) inflamatuvar mediatör seviyelerinde, fibrogenezin belirteçlerinde ve ACM geçirgenliğinde sürekli yükseklik vardır. Doku seviyesinde, inhibe olmamış artmış NF-kB aktivasyonu; devam eden doku hasarı, intravasküler ve ekstrasvasküler pıhtılaşma, ve mezenşimal hücrelerin proliferasyonuna yol açarak, maladaptif akciğer tamiri ve nihayetinde uç organ işlev bozukluğu ve başarısızlığa neden olur.¹⁴ Aktive edilmiş GC-GR'nin sistemik inflamasyonun downregülasyonu ve doku homeostazını düzeltme yeteneği, eksojen GC tedavisi ile önemli derecede artırılabilir.¹⁶ Randomize bir çalışmada¹⁷, biyolojik belirteçlerin longitudinal ölçümleri, uzun süreli metilprednizolon tedavisinin CIR-

ARDS²⁴ tedavisinde düşük doz metilprednizolon (1mg/kg/gün) kullanılan güncel bir çalışmanın ALI/ARDS li daha fazla sayıda hastaların dahil edilerek tekrarlanması gerekir.

REFERANSLAR

1. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, Stern EJ. Incidence and outcomes of acute lung injury. *N Engl J Med.* 2005;353:1685-1693.
2. Angus DC, Clermont G, Linde-Zwirble WT, Musthafa AA, Dremsizov TT, Lidicker J, Lave JR. Healthcare costs and long-term outcomes after acute respiratory distress syndrome: a phase III trial of inhaled nitric oxide. *Crit Care Med.* 2006;34:2883-2890.
3. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2000;342:1301-1308.
4. Lamontagne F, Brower R, Meade M. Corticosteroid therapy in acute respiratory distress syndrome. *CMAJ.* 2013;185:216-221.
5. Peter JV, John P, Graham PL, Moran JL, George IA, Bersten A. Corticosteroids in the prevention and treatment of acute respiratory distress syndrome (ARDS) in adults: meta-analysis. *BMJ.* 2008;336:1006-1009.
6. Lamontagne F, Briel M, Guyatt GH, Cook DJ, Bhatnagar N, Meade M. Corticosteroid therapy for acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, and severe pneumonia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care.* 2010;25:420-435.
7. 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;37:1595-1603.
8. Agarwal R, Nath A, Aggarwal AN, Gupta D. Do glucocorticoids decrease mortality in acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis. *Respirology.* 2007;12:585-590.
9. Meduri GU, Marik PE, Chrousos GP, Pastores SM, Arlt W, Beishuizen A, Bokhari F. Steroid treatment in ARDS: a critical appraisal of the ARDS network trial and the recent literature. *Intensive Care Med.* 2008;34:61-69.
10. Marik PE, Meduri GU, Rocco PR, Annane D. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute-respiratory distress syndrome. *Crit Care Clin.* 2011;27:589-607.
11. Lamontagne F, Quiroz MH, Adhikari NK, Cook DJ, Koo KK, Lauzier F, Turgeon AF. Corticosteroid use in the intensive care unit: a survey of intensivists. *Can J Anaesth.* 2013;60:652-659.
12. Murray JF, Mattay MA, Luce J, Flick M. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:720-723.
13. Meduri GU, Annane D, Chrousos G, Marik PE, Sinclair SE. Activation and regulation of systemic inflammation in ARDS. Rationale for prolonged glucocorticoid therapy. *Chest.* 2009;136:1631-1644.
14. Meduri GU, Muthiah MP, Carratu P, Eltorkey M, Chrousos GP. Nuclear factor-kappaB- and glucocorticoid receptor alpha-mediated mechanisms in the regulation of systemic and pulmonary inflammation during sepsis and acute respiratory distress syndrome. Evidence for inflammation-induced target tissue resistance to glucocorticoids. *Neuroimmunomodulation.* 2005;12:321-338.
15. Marik PE, Pastores SM, Annane D, Meduri GU, Arlt W, Sprung CL, Keh D. Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med.* 2008;36:1937-1949.
16. Meduri GU, Tolley EA, Chrousos GP, Stentz F. Prolonged methylprednisolone treatment suppresses systemic inflammation in patients with unresolving acute respiratory distress syndrome: evidence for inadequate endogenous glucocorticoid secretion and inflammation-induced immune cell resistance to glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:983-991.
17. Meduri GU, Headley S, Golden E, Carson SJ, Umberger RA, Kelso T, Tolley EA. Effect of prolonged methylprednisolone therapy in unresolving acute respiratory distress syndrome. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:159-165.
18. Meduri GU, Yates CR. Systemic inflammation-associated glucocorticoid resistance and outcome of ARDS. *Ann NY Acad Sci.* 2004;1024:24-53.
19. Meduri GU, Headley S, Tolley E, Shelby M, Stentz F, Postlethwaite A. Plasma and BAL cytokine response to corticosteroid rescue treatment in late ARDS. *Chest.* 1995;108:1315-1325.
20. Meduri GU, Tolley EA, Chinn A, Stentz F, Postlethwaite A. Procollagen types I and III

- aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158:1432-1441.
21. Meduri GU, Headley S, Kohler G, Stentz F, Tolley E, Umberger R, Leeper K. Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time. *Chest*. 1995;107:1062-1073.
 22. Meduri GU, Kohler G, Headley S, Tolley E, Stentz F, Postlethwaite A. Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome. *Chest*. 1995;108:1303-1314.
 23. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354:1671-1684.
 24. Meduri GU, Golden E, Freire AX, Taylor E, Zaman M, Carson SJ, Gibson M. Methylprednisolone infusion in patients with early severe ARDS: results of a randomized trial. *Chest*. 2007;131:954-963.
 25. Meduri GU, Mauldin GL, Wunderink RG, Leeper KV, Jones CB, Tolley E, Mayhall G. Causes of fever and pulmonary densities in patients with clinical manifestations of ventilator-associated pneumonia. *Chest*. 1994;106:221-235.
 26. Leatherman JW, Fluegle WL, David WS, Davies SF, Iber C. Muscle weakness in mechanically ventilated patients with severe asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1686-1690.
 27. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, Jaber S. Neuromuscular blockers in early respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363:1107-1116.
 28. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiol*. 2006;105:244-252.
 29. Weber-Carstens S, Keh D. Bolus or continuous hydrocortisone—that is the question. *Crit Care*. 2007;11:113.
 30. Loisa P, Parviainen I, Tenhunen J, Hovilehto S, Ruokonen E. Effect of mode of hydrocortisone administration on glycemic control in patients with septic shock: a prospective randomized trial. *Crit Care*. 2007;11:R21.
 31. Hesterberg TW, Last JA. Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats. Prevention of increased rates of collagen synthesis by methylprednisolone. *Am Rev Respir Dis*. 1981;123:47-52.
 32. Hakkinen PJ, Schmoyer RL, Witschi HP. Potentiation of butylated-hydroxytoluene-induced acute lung damage by oxygen. Effects of prednisolone and indomethacin. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128:648-651.
 33. Kehrer JP, Klein-Szanto AJ, Sorensen EM, Pearlman R, Rosner MH. Enhanced acute lung damage following corticosteroid treatment. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130:256-261.
 34. Ashbaugh DG, Maier RV. Idiopathic pulmonary fibrosis in adult respiratory distress syndrome. Diagnosis and treatment. *Arch Surg*. 1985;120:530-535.
 35. Hooper RG, Kearn RA. Established ARDS treated with a sustained course of adrenocortical steroids. *Chest*. 1990;97:138-143.
 36. Briegel J, Jochum M, Gippner-Steppert C, Thiel M. Immunomodulation in septic shock: hydrocortisone differentially regulates cytokine responses. *J Am Soc Nephrol*. 2001;12(17 suppl):S70-S74.
 37. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, Volk HD. Immunologic and hemodynamic effects of “low-dose” hydrocortisone in septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:512-520.
 38. Barber AE, Coyle SM, Fischer E, Smith C, van der Poll T, Shires GT, Lowry SF. Influence of hypercortisolemia on soluble tumor necrosis factor receptor II and interleukin-1 receptor antagonist responses to endotoxin in human beings. *Surgery*. 1995;118:406-410.
 39. Broug-Holub E, Kraal G. Dose- and time-dependent activation of rat alveolar macrophages by glucocorticoids. *Clin Exp Immunol*. 1996;104:332-336.
 40. Fantuzzi G, Demitri MT, Ghezzi P. Differential effect of glucocorticoids on tumour necrosis factor production in mice: up-regulation by early pretreatment with dexamethasone. *Clin Exp Immunol*. 1994;96:166-169.
 41. Barber AE, Coyle SM, Marano MA, Fischer E, Calvano SE, Fong Y, Moldawer LL. Glucocorticoid therapy alters hormonal and cytokine responses to endotoxin in man. *J Immunol*. 1993;150:1999-2006.
 42. Schaaf MJ, Cidlowski JA. Molecular mechanisms of glucocorticoid action and resistance. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002;83:37-48.
 43. Cooper MS, Stewart PM. Adrenal insufficiency in critical illness. *J Intensive Care Med*. 2007;22:348-362.
 44. Lee HS, Lee JM, Kim MS, Kim HY, Hwangbo B, Zo JI. Low-dose steroid therapy at an early phase of

- postoperative acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2005;79:405-410.
45. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, Piattella M, Parigi P, Puccio G, Della PR. Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: a preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:242-248.
46. Annane D, Sebille V, Bellissant E. Effect of low doses of corticosteroids in septic shock patients with or without early acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:22-30.
47. Huh J, Lim C, Jegal Y. The effect of steroid therapy in patients with late ARDS. *Tuberculosis Respir Dis.* 2002;52:376-384.
48. Keel JB, Hauser M, Stocker R, Baumann PC, Speich R. Established acute respiratory distress syndrome: benefit of corticosteroid rescue therapy. *Respiration.* 1998;65:258-264.
49. Varpula T, Pettila V, Rintala E, Takkunen O, Valtonen V. Late steroid therapy in primary acute lung injury. *Intensive Care Med.* 2000;26:526-531.
50. Thompson BT, Ancukiewics M, Hudson LD, Steinberg KP. Steroid treatment for persistent ARDS: a word of caution [Letter]. *Crit Care.* 2007;11:425.
51. Pustavoitau A, Stevens RD. Mechanisms of neurologic failure in critical illness. *Crit Care Clin.* 2008;24:1-24.
52. Headley AS, Tolley E, Meduri GU. Infections and the inflammatory response in acute respiratory distress syndrome. *Chest.* 1997;111:1306-1321.
53. Meduri GU. Clinical review: a paradigm shift: the bidirectional effect of inflammation on bacterial growth. Clinical implications for patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care.* 2002;6:24-29.
54. Weigelt JA, Norcross JE, Borman KR, Snyder WH, III. Early steroid therapy for respiratory failure. *Arch Surg.* 1985;120:536-540.
55. Bernard GR, Luce JM, Rinaldo JE, Tate RM, Sibbald WJ, Kariman K, Higgins S. High-dose corticosteroids in patients with the adult respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 1987;317:1565-1570.
56. Kaufmann I, Briegel J, Schliephake F, Hoelzl A, Chouker A, Hummel T, Schelling G. Stress doses of hydrocortisone in septic shock: beneficial effects on opsonization-dependent neutrophil functions. *Intensive Care Med.* 2008;34:344-349.
57. Meduri GU, Kanangat S, Bronze M, Patterson DR, Meduri CU, Pak C, Tolley EA. Effects of methylprednisolone on intracellular bacterial growth. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8: 1156-1163.
58. Stevens RD, Dowdy DW, Michaels RK, Mendez-Tellez PA, Pronovost PJ, Needham DM. Neuromuscular dysfunction acquired in critical illness: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2007;33:1876-1891.
59. Hough CL, Steinberg KP, Taylor Thompson B, Rubenfeld GD, Hudson LD. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors of persistent ARDS. *Intensive Care Med.* 2009;35:63-68.
60. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Sharshar T, Outin H, Brochard L. Does ICU-acquired paresis lengthen weaning from mechanical ventilation? *Intensive Care Med.* 2004;30:1117-1121.
61. Karnatovskaia LV, Lee AS, Gajic O, Festic E. The influence of prehospital systemic corticosteroids use on development of acute respiratory distress syndrome and hospital outcomes. *Crit Care Med.* 2013;41:1679-1685.