

Rok 2022 v přehledu – Respirační selhání a náhrada plicních funkcí

Máca J.¹⁻³, Sklienka P.¹⁻³

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava

²Katedra intenzivní medicíny, urgentní medicíny a forenzních oborů, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

³Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita

Použití ECMO metod v posledních letech zaznamenalo významný rozmach především kvůli pandemii SARS-CoV-2. Mnoho pracovišť, která měla s ECMO jen malé, nebo žádné zkušenosti, aktuálně vlastní příslušnou přístrojovou techniku a jsou schopna tuto metodu použít v reálné klinické praxi. Pronační poloha (PP) se z původní pozice záchranné intervence dostala na přední místo mezi metodami, které by měly být již standardně použity u pacientů s těžkou formou akutního respiračního selhání. Kombinace pronace a ECMO podpory měli v posledních letech značnou pozornost. Z tohoto důvodu se tento text, ač rokem v přehledu 2022, stručně ve své první části zabývá shrnutím medicíny založené na důkazech publikací za posledních několik let věnujících se tomuto tématu. Použití PP i v jiných klinických stavech než v rámci umělé plicní ventilace (UPV), např. u pacientů při vědomí na neinvazivní ventilační podpoře, je popsáno v další části tohoto textu. Dalším tématem je práce týkající se správného nastavení UPV v při použití PP a vliv PP u těhotných pacientek s covidem-19. Inhalanční preparáty a jejich užití k sedaci pacientů na UPV aktuálně patří k často diskutovaným tématům v rámci optimalizace intenzivní péče. Naopak ventilátorem indukovaná dysfunkce hlavních dýchacích svalů, především bránice, je v rámci kritické péče závažným tématem již delší dobu. V rámci UPV, ale i při použití extrakorporální membránové oxygenace (ECMO) je pacient vystaven riziku hyperoxemie. Negativní vliv tohoto stavu v rámci UPV, ale i během ECMO podpory, je závěrečným tématem tohoto článku.

Klíčová slova: extrakorporální membránová oxygenace, pronační poloha, analgosedace, inhalační anestetika, ventilátorem indukovaná dysfunkce bránice, hyperoxemie.

Year 2022 in review – Respiratory failure and lung support therapy

The use of ECMO methods has experienced a significant boom in recent years, mainly due to the SARS-CoV-2 pandemic. Many workplaces that had little or no experience with ECMO currently possess the relevant technology and can use this method in real clinical practice. The prone position (PP) has changed from the original position of rescue intervention to the leading position among the methods that should be considered standard in patients with a severe form of acute respiratory failure. Thus, the combination of pronation and ECMO support has received considerable attention in recent years. This text, although a year in the 2022 review, briefly discusses available evidence-based medicine publications over the past few years devoted to this topic. The use of PP in clinical conditions other than mechanical ventilation (MV), e.g. in conscious patients on non-invasive ventilatory support, is described in the next section of this text. Another topic is the correct setting of MV while using PP and the effect of PP in pregnant patients with COVID-19. Inhalational anesthetics and their use for sedation of patients on UPV are currently among the frequently discussed topics within the optimization of intensive care. Conversely, ventilator-induced dysfunction of the main respiratory muscles, especially the diaphragm, has been a serious topic in critical care for a long time. Next, critically ill patients are at risk of hyperoxemia both as part of MV and ECMO support. The negative impact of this condition is the final topic of the article.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation, prone position, analgosedation, inhalational anesthetics, ventilator-induced diaphragm dysfunction, hyperoxemia.

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Jan Máca, Ph.D., jan.maca@fno.cz

Článek přijat k tisku: 7. 11. 2022

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(6):290-295

Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) a pronační poloha (PP)

Přestože je použití ECMO metod široce rozšířeno, nemají zatím pevnou oporu v medicíně založenou na důkazech. Jednou z prvních byla metodologicky a interpretačně napadnutelná studie CESAR trial z roku 2009, která, spíše než pozitivní efekt ECMO, potvrdila benefit transportu pacientů s potenciálně reverzibilním těžkým respiračním selháním do zkušeného centrálního pracoviště [1]. V dlouho očekávané randomizované studii EOLIA pak Combes et al. v roce 2018 naznačili statisticky nevýznamnou redukci mortality v intervenční (ECMO) skupině ve srovnání s použitím konvekční umělé plicní ventilace (35 % vs. 45 %, $p = 0,09$) [2]. Obecné zklamání z tohoto výsledku se snažil tým kolem Alaina Combese poté aktivně zmírnit dalšími statistickými analýzami dat na podporu ECMO metod [3, 4] s víceméně pozitivními výsledky. Obecně trávající optimismus stran pozitivního efektu ECMO metod a pandemie SARS-CoV-2 pak, i přes zmíněný trávající nedostatek přesvědčivých důkazů, vedly k tomu, že je ECMO podpora aktuálně v klinické praxi všeobecně akceptována jako nejvyšší forma orgánové podpory (náhrady). Naopak pozitivní efekt pronační polohy (PP) na sěžejní (mortalitní) parametry klinického výsledku mechanicky ventilovaných kriticky nemocných pacientů byl od roku 2013 již opakovaně prokázán. Kombinace ECMO a PP se tedy nabízí jako další krok ve snaze o optimalizaci péče o pacienty v kritické péči, a v literatuře bylo v posledních dvou letech publikováno několik zajímavých prací [5–9].

Guervilly et al., ve snaze nalézt příčiny neúspěchu EOLIA trial (frekvence použití PP v kontrolní skupině byla 90 % vs. intervenční skupina, kde byla v 66 %), zařadili 168 pacientů s těžkým ARDS do retrospektivní observační studie (PP, $n = 91$; supinace, $n = 77$) [5]. Podmínkou pro zařazení do intervenční skupiny bylo absolvování alespoň jedné pronační intervence (medián celkem 3 ± 3). Pacienti v pronační skupině měli lepší šanci na odpojení z ECMO podpory, a dále lepší 30denní (43 % vs. 71 %, $p < 0,001$), 60denní (40 % vs. 62 %, $p = 0,004$) i 90denní (38 % vs. 58 %, $p = 0,008$) přežití. K prevenci bias autoři poté provedli alespoň částečné párování podle věku, pohlaví, SOFA, délky UPV a doby aplikace PP před zahájením ECMO ($n = 50$). Autoři opět našli vyšší frekvenci odpojení od ECMO a lepší přežití u pacientů, u kterých byla v rámci ECMO podpory aplikována i PP. Zajímavé je, že skupina s pronací strávila déle na ECMO podpoře (o 11 dní; 20 ± 14 vs. 9 ± 8) a délku pobytu na jednotce intenzivní péče (o 16 dní; 36 ± 28 vs. 20 ± 18), k této skutečnosti se autoři nevyjadřují. Důvodem ovšem může být právě výraznější počet úmrtí v kontrolní skupině. Schmidt et al. ve své práci v *Lancet Respiratory Medicine* z roku 2020 popisuje klinické charakteristiky a výsledky pacientů s těžkou formou covidu-19, u kterých bylo použito ECMO [6]. U zařazených pacientů patřilo časné použití PP po napojení ECMO podpory mezi silně doporučené, a nakonec i použité u 81 % pacientů. Autoři konstatují, že vysoká frekvence použití PP (například ve srovnání s jen u 10 % ECMO pacientů v EOLIA trial) u covid-19 pacientů může přispět ke zlepšení jejich klinického výsledku. Italský tým kolem Giacomma Grasseliho v roce 2021 také publikoval multicentrickou retrospektivní observační studii týkající se použití PP v rámci ECMO podpory pro ARDS jakékoliv etiologie [7]. Studie zahrnuje 240 pacientů (PP, $n = 107$; supinace, $n = 133$). Hospitalizační mortalita byla signifikantně nižší

v intervenční skupině (34 % vs. 50 %; $p = 0,017$). Délka ECMO podpory (o 6 dní; 16 (IQR 11–30) vs. 10 (6–18), $p < 0,0001$) a délka pobytu na JIP (o 9 dní; 35 (21–50) vs. 26 (15–51); $p = 0,0102$) byly, podobně jako v práci od Guervilly et al., delší v pronační skupině. K redukci selekčního bias autoři použili metodu Propensity Score-Matching (PSM) a identifikovali 66 párů z obou skupin, kdy pacienti z intervenční skupiny měli nadále nižší hospitalizační mortalitu (30 % vs. 53 %; $p = 0,0241$) a delší ECMO podporu (16 vs. 10 d; $p = 0,0344$). Mírně konfliktní data přináší Rillinger et al., kteří také ve své retrospektivní studii srovnávali efekt kombinace PP a ECMO podpory u ARDS pacientů [8]. Primárním cílem byly úspěch ECMO weaningu a hospitalizační přežití před a po PSM. Z celkově zařazených 158 pacientů byla pronace aplikována u 38 (24,1 %). Autoři nezjistili signifikantní rozdíl v úspěšnosti odpojení z ECMO podpory (47,4 % vs. 46,7 %, $p = 0,94$) ani přežití za hospitalizace (36,8 % vs. 36,7 %, $p = 0,98$) mezi intervenční a kontrolní skupinou. PSM párování také nevedlo k rozdílu ve sledovaných parametrech (ECMO weaning $p = 0,82$; přežití za hospitalizace, $p = 1,0$). Autoři nižší efekt vysvětlují sníženou frekvencí spontánní ventilace i přesto, že v intervenční skupině nebylo používáno více neuromuskulární blokády. Roli by pravděpodobně také mohla hrát doba od napojení ECMO do prvního použití PP. Statistickým výpočtem pomocí ROC analýzy (AUC = 0,789) and Youdenova Indexu stanovili „cut-off“ hranici, do které by PP měla být aplikována na 17 hodin, zároveň ale z praktického hlediska udávají, že hranice 24 hodin („klinický cut-off“) byla také asociovaná s lepším přežitím ($p = 0,005$). Například kumulativní incidence výskytu úmrtí za hospitalizace byla 18 % v časné pronační skupině, zatímco 65 % v pozdní pronační skupině ($p = 0,027$). V únoru tohoto roku pak byla publikována další práce ze skupiny kolem Matthieu Schmidta. Petit et al. zde v retrospektivní práci opět srovnávali skupinu intervenční (ECMO + PP) a kontrolní (ECMO) na svém souboru pacientů s diagnózou těžkého ARDS [9]. Studie byla monocentrická a zařazování byli pacienti v intervalu od ledna 2012 do 2020. Intervence musela trvat alespoň 16 hodin, a odpověď na PP byla definována jako zlepšení statické poddajnosti respiračního systému ($\text{Cr}_s \geq 3 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$). Primárním sledovaným parametrem byl čas do úspěšného odpojení ECMO, sekundárním pak byly 90denní přežití, komplikace ECMO a PP a další. Celkem bylo zařazeno 298 pacientů (ECMO a PP, $n = 64$; ECMO, $n = 234$). Statistická metoda párování pomocí PSM přinesla v obou skupinách 59 dvojic podobných charakteristik. Při analýze těchto párů byla šance na úspěšné odpojení od ECMO podpory signifikantně vyšší (0,75 vs. 0,54; SHR [95% CI], 1,54 [1,05–2,58], $p = 0,03$) a 90denní mortalita nižší (20 % vs. 42 %; $p < 0,01$) v intervenční skupině. Vliv intervalu od ECMO napojení do první PP sledován nebyl. Zajímavé je, že délka UPV byla opět delší u skupiny kombinující ECMO a pronaci (o 5 dní; 16 (IQR 9–29) vs. 11 (4–30); $p = 0,01$). Použitím PP nedošlo k významnému nárůstu komplikací v souvislosti s ECMO podporou, ani PP. Autoři dále sdělují, že analýza nálezů při kvantitativním CT plic před použitím pronace prokazuje lepší odpověď na PP (zlepšení Cr_s) u skupiny pacientů, kteří měli lepší vzdušnost středních a ventrálních oblastí plic, navzdory podobně snížené vzdušnosti dorzálních oblastí.

Výše popsané práce byly zahrnuty na závěr do zatím největšího systematického review a metaanalýzy, která byla provedena týmem zahrnujícím většinu vědeckých kapacit na daném poli (Schmidt, Combes,

Papazian a další [10]. Do analýzy bylo zařazeno 13 studií ($n = 1836$), mimo jiné všechny výše uvedené práce. Bylo srovnáváno použití PP v rámci ECMO podpory s aplikací jen ECMO podpory. Použití PP bylo spojeno se signifikantním zlepšením 28denního přežití (74 % vs. 58 %; $p < 0,0001$). Zlepšení přežití bylo pozorováno i v jiných klinických parametrech (60denní přežití, 90denní přežití, přežití na JIP a za hospitalizace). V intervenční skupině byla zjištěna významně delší doba UPV (o 11,4 dní; $p < 0,0001$). Autoři konstatují, že přestože se PP v rámci ECMO jeví jako slibná intervence, tak je nutné brát do úvahy riziko komplikací, především v méně zkušených centrech. Vyzdvihují pak iniciativu pobíhajících randomizovaných studií (ClinicalTrials.gov, reference CT04139733, NCT04607551), které, doufejme, přinesou definitivní doporučení v této oblasti.

Použití PP a neinvazivních metod ventilační podpory

Význam časné a prodloužené PP (zahájení do 24 hodin od příjmu na lůžko intenzivní péče a trvající déle než 8 hodin) v léčbě pacientů s pneumonií vyvolanou infekcí covidem-19 se středně těžkým a těžkým respiračním selháním ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) vyžadujícím použití neinvazivní ventilace (NIV) byl předmětem kontrolované prospektivní studie, do které bylo zařazeno 81 pacientů [11], jejichž data byly následně párovány s údaji 162 pacientů (vybraných tak, aby byly obě skupiny porovnatelné ve všech parametrech) léčených pomocí NIV bez aplikace PP. U pacientů léčených pomocí PP byl zjištěn statisticky významně nižší výskyt selhání NIV (definován jako potřeba intubace a napojení na umělou plicní ventilaci) i nižší 28denní mortalita. Studie zároveň identifikovala několik zásadních fyziologických efektů časné prodloužené PP: pronace byla spojena s úpravou vzdušnosti plicní tkáně (verifikováno ultrazvukem a kvantifikováno pomocí Lung Ultrasound Score, LUS) především v dorsolaterálních segmentech, a taktéž se zlepšením $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, poklesem dechové frekvence, a také s redukcí mrtvého prostoru. Efekt na sledované parametry byl patrný již při prvním použití PP. U non-responderů (tj. nedostatečná odpověď ve smyslu poklesu dechové frekvence, úpravy $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a eliminace CO_2 po cca 6–10 hodinách PP) byla významně vyšší pravděpodobnost nepříznivého vývoje (nutnost intubace, úmrtí). U pacientů ve skupině PP byla v porovnání s kontrolní skupinou zaznamenána i významná úprava hodnot biomarkerů závažnosti onemocnění – již po první periodě PP byly signifikantně nižší hodnoty C-reaktivního proteinu (CRP), po 4 dnech dosáhly významného rozdílu i hodnoty D-dimerů, laktát dehydrogenázy (LDH), poměru neutrofilních granulocytů k lymfocytům (NLR) i absolutní počet lymfocytů. U 70 % pacientů s aplikovanou PP došlo k poklesu LUS skóre ≥ 8 , co dle výsledků předchozích studií koreluje s opětovným provzdušněním plicní tkáně o více než 600 ml (v kontrolní skupině tato hodnota dosažena pouze u 3 % pacientů, $p < 0,0001$). Efekt pronační polohy na ventilační parametry (rozdíl ve výměně plynů a dechové frekvenci mezi pronační a supinační polohou) přetrvával po dobu 5 dnů, což dle autorů představuje signál, kdy již další pokračování PP postrádá fyziologický efekt. Výskyt komplikací byl ve skupině PP nízký a nebyly pozorovány specifické komplikace vyplývající z aplikace PP u pacientů na NIV, u žádného pacienta nebyla nutná

urgentní intubace (vedení do PP probíhalo striktně podle protokolů dbajícího na bezpečnost pacienta). Časnou prodlouženou PP u pacientů s respiračním selháním způsobeným pneumonií SARS-CoV-2 infekcí se středně těžkým a těžkým respiračním selháním ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) vyžadujícím neinvazivní ventilaci lze považovat za bezpečnou, dobře tolerovanou metodu vedoucí k úpravě vzdušnosti plicní tkáně i ke zlepšení parametrů ventilační mechaniky a výměny plynů, a konečně spojenou s nižším výskytem selhání NIV i s významně nižší mortalitou. Robustnější data o významu PP tentokrát specifičtěji u covidu-19 pacientů při vědomí a bez zajištěných dýchacích cest („awake prone positioning“) přinesla metaanalýza 29 klinických studií, z nichž 19 bylo observačních a 10 RCTs s celkovým počtem 2 669 pacientů [12]. Autoři konstatují značnou heterogenitu v zařazovacích kritériích, v metodice jednotlivých studií i v aplikaci pronační polohy (1–16 hodin anebo až po maximální dobu, po kterou pacient pronaci toleroval). Z výsledků je zajímavý fakt, že v observačních i randomizovaných studiích byla PP spojena s významně nižším rizikem potřeby intubace a zahájení UPV, především ve studiích zařazujících pacienty s vyšším stupněm respirační podpory, např. kyslíkovou léčbou vysokým průtokem (HFO) a NIV, a pacienty, kteří byli hospitalizováni na JIP. Naopak u studií sledujících efekt pronační polohy u pacientů hospitalizovaných na standardních odděleních anebo s aplikovanou pouze konvenční kyslíkovou terapií nebyl pozitivní efekt na snížení počtu nutných intubací pozorován. Efekt PP v RCTs na mortalitu nedosáhl statistické významnosti, co autoři zdůvodňují nedostatečným počtem RCTs a pacientů do nich zařazených pro zhodnocení efektu PP na smrtelnost. Naopak v observačních studiích byl prokázán pozitivní vliv PP na snížení rizika úmrtí. Další data do mozaiky efektu pronační polohy u pacientů při vědomí přinesla i metaanalýza která hodnotila výsledky 25 observačních studií s celkovým počtem 758 hypoxemických pacientů (13). Po dobu PP byla u 58 % pacientů aplikována NIV a u 16,7 % HFO. I přes heterogenitu v aplikaci PP (doba, počet celkových epizod PP a typ oxygenoterapie po dobu PP) bylo ve sledované populaci po aplikaci PP zjištěno významné zlepšení $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, SpO_2 i pokles dechové frekvence. Ve studiích, které popisovaly nežádoucí účinky nebyla popsána žádná závažná nebo život ohrožující komplikace; celkový počet komplikací byl velice nízký a zahrnoval bolesti zad, sterna, skrota, celkový dyskomfort, kašel, dyspnoe a zmatenost.

PP a mechanické vlastnosti respiračního systému

Uvedení pacienta do pronační polohy vede k zásadním změnám v mechanických vlastnostech plicní tkáně i hrudní stěny. Efekt jednotlivých metod nastavení pozitivního tlaku na konci výdechu (PEEP) na mechanické vlastnosti respiračního systému i na výměnu plynů byl sledován v prospektivní intervenční studii u 40 pacientů se středně těžkým a těžkým ARDS, u kterých byl monitorován jícnový tlak k aproximaci hodnot transpulmonálního tlaku [14]. Podle protokolu studie bylo u všech pacientů dodrženo protektivní nastavení parametrů UPV, následně byl v supinační poloze nastaven PEEP podle doporučení ARDS Network (PEEPARDSNetwork), po 30 minutách přenastaven podle mechanických parametrů respiračního systému s cílem dosažení minimální statické elasticity (maximální statické poddajnosti) (PEEP_{stat},

RS), a konečně po dalších 30 minutách podle hodnoty endexpiračního transpulmonálního tlaku (PEEP_{tpexp}). Poté byl pacient převeden do pronační polohy a následovalo identické nastavení PEEP podle uvedených metod. Studie definovala zásadní efekt PP a metod nastavení PEEP na mechanické vlastnosti respiračního systému i na výměnu plynů a hemodynamické parametry. Po uvedení do PP došlo u všech metod nastavení PEEP k významnému vzestupu PaO₂/FiO₂ i krevního arteriálního tlaku, u PEEPEstat, RS a PEEP_{tpexp} došlo také k vzestupu srdečního výdeje. Z nejdůležitějších dopadů PP na mechanické vlastnosti respiračního systému je na prvním místě nezbytné zmínit, že hodnota optimálního PEEP byla u metod PEEPEstat, RS a PEEP_{tpexp} nižší v porovnání s optimální hodnotou PEEP nastavenou identickou metodou v supinaci. Dále je nutné zmínit, že u všech sledovaných parametrů byl pozorován signifikantní efekt polohy a metody nastavení PEEP. Zatímco v PP došlo k poklesu transpulmonálního driving pressure při použití PEEPARDSNetwork, u metod PEEPEstat, RS a PEEP_{tpexp} byl pozorován pokles mechanické energie aplikované na respirační systém. Uvedení pacienta do pronační polohy je tedy metoda přinášející pozitivní změny mechaniky respiračního systému, které umožňují úpravu parametrů umělé plicní ventilace vedoucí ke snížení aplikované mechanické energie anebo transpulmonálního řídicího tlaku (driving pressure, DP), tedy faktorů, které jsou determinující pro rozvoj ventilátorem indukovaného plicního postižení (VILI). Bezpečná aplikace PP byla popsána i na souboru těhotných pacientek s respiračním selháním na podkladě pneumonie při covidu-19 [15]. Z celkového souboru 187 pacientek bylo do PP (včetně PP při vědomí s aplikací HFO anebo NIV) uvedeno celkem 49 pacientek, z toho u 37 % byla pronace použita před vybavením plodu. Nejčastější příčinou nezahájení PP byly dle autorů obavy z nemožnosti monitorování činnosti plodu. Celkem u 37 % pacientek bylo z důvodu zhoršování respiračních funkcí nutné vybavení plodu v době pobytu na lůžku intenzivní péče, u 90 % byl proveden porod císařským řezem. Varujícím signálem studie je, že proti covidu-19 nebylo očkováno 95 % z pacientek, které splňovaly národní doporučení (Belgie, Francie, Švýcarsko) pro podání vakcíny.

Inhalační sedace v rámci UPV

Efekt inhalační sedace u ventilovaných pacientů s covidem-19 byl předmětem systematického review [16]. Počet publikovaných prací i v nich zahrnutých pacientů je v současné chvíli nízký, autoři nicméně konstatují, že hlavním důvodem pro aplikaci inhalační sedace u pacientů s covidem-19 ARDS byly nezvykle vysoké dávky intravenózních farmak nutných k dosažení požadované úrovně sedace, potlačení pacient-ventilátorové dyssynchronie, a k navození tolerance PP. Z publikovaných výsledků vyplývá, že nejčastěji používaným volatilním anestetikem je isofluran, který vykazuje pozitivní účinky ve smyslu umožnění redukce dávky opioidů i farmak používaných k sedaci (propofol) a neuromuskulární blokádě, a to i u pacientů na ECMO podpoře; ve dvou případech byl popsán pozitivní efekt isofluranu při zvládnutí závažné bronchokonstrikce. Z nežádoucích účinků je nezbytné zmínit potřebu navýšení aplikace noradrenalinu při podávání isofluranu, a ve dvou případech zaznamenanou nefrotoxicitu sevofluranu při prolongované kontinuální aplikaci (šestý, respektive osmý den podávání); naopak nebyly

zaznamenány maligní hypertermie nebo hepatotoxicita. Autoři taktéž zdůrazňují výhody inhalační sedace – rychlý nástup i odeznění účinku, minimální organotoxicita, bronchodilatační a antiinflatorní efekt. Vliv inhalační sedace na možnost zahájení spontánní ventilace byl hodnocen v retrospektivní analýze 66 ventilovaných chirurgických pacientů (přibližně polovina pacientů v každém ramenu byla ventilována z plicních příčin) randomizovaných do skupin s protokolizovanou sedací intravenózní (propofol + sufentanil) respektive inhalační (isofluran + sufentanil) s cílem dosažení hodnoty Richmond Agitation Sedation Scale -4 až -1 [17]. Primárním sledovaným cílem byla doba, po kterou pacient ventiloval spontánně (test spontánní ventilace byl prováděn v intervalech à 4–6 hodin). U pacientů s aplikovanou inhalační sedací byla významně vyšší doba, po kterou byla ventilace prováděna v režimu tlakově podporované ventilace oproti tlakově kontrolované ventilaci. Po zohlednění všech faktorů (včetně dávky sufentanilu a PaCO₂) měli pacienti sedovaní inhalačně více než dvounásobnou pravděpodobnost, že budou ventilovali spontánně než pacienti v rameni intravenózní sedace. Studie taktéž identifikovala snížení pravděpodobnosti spontánní ventilace o 13 % při vzestupu dávky sufentanilu o každých 0,1 µg/kg/h.

Ventilátorem indukovaná dysfunkce bránice (VIDD)

V souvislosti s UPV se v současnosti klade důraz nejen na ventilaci protektivní vůči plicní tkáni, ale i na postupy minimalizující poškození bránice vyplývající z umělé plicní ventilace (ventilator-induced diaphragmatic dysfunction, VIDD), což je atrofie svalové hmoty bránice při nečinnosti nebo naopak postižení svaloviny bránice (myotrauma) při excesivním respiračním úsilí při spontánní ventilaci. Na možnosti současné prevence ventilací indukovaného plicního i bráničního postižení byla zaměřena studie sledující 30 pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním, ze kterých 16 bylo kromě umělé plicní ventilace napojeno i na ECMO [18]. U všech pacientů byl kromě standardně monitorovaných parametrů zaveden i katetr k monitorování jícnového tlaku a z něj derivovány hodnoty dynamického transpulmonálního řídicího tlaku (rozdíl mezi špičkovým a endexpiračním transpulmonálním tlakem; dPL_{dyn}) a respirační úsilí (rozdíl maximální a minimální hodnoty ezofageálního tlaku v průběhu dechového cyklu; dPes). Při zařazení do studie nebyla u žádného pacienta přítomná spontánní dechová aktivita. Pokud bylo u pacienta dosaženo ventilačních parametrů, které byly předpokladem k ukončení řízené ventilace, byla podle protokolu redukována sedace. Po obnovení spontánní dechové aktivity (medián 24 hodin od zahájení redukce sedace) byly známky neprotektivní ventilace (excesivní hodnoty dPL_{dyn} a/nebo dPes) zjištěny u 80 % (24/30) pacientů. V dalším kroku studie byla sedace titrována a ventilační parametry upravovány s cílem dosažení dechové frekvence pod 35 dechů/minutu, V_t < 8 ml/kg predikované váhy (PBW), dPes -3 až -8 cm H₂O a dPL_{dyn} ≤ 15 cm H₂O, které byly považovány za korelát ventilace protektivní k plicní tkáni i k bránici. Když nebylo možné dosáhnout uvedených parametrů, byla následně aplikována parciální neuromuskulární blokáda formou bolusů 0,5–1 mg cis-atracuria (6 pacientů). U pacientů na ECMO podpoře bylo upravováno nastavení parametrů ovlivňujících oxygenaci a eliminaci CO₂. Po provedení uvedených kroků byly stanovené cíle protektivní ventilace dosaženy u všech pacientů, aniž by byly pozorovány respirační acidóza, oběhová

nestabilita (včetně tachykardie nebo hypertenze) nebo známky distresu. Zajímavé výsledky přinesla korelace nastavení PEEP a sledovaných parametrů, kdy nastavení PEEP na hodnotu maximální dynamické poddajnosti bylo asociováno s úpravou dPLdyn i dPes. Postup založený na postupných krocích titrace sedace, úpravě ventilačních parametrů (včetně titrace hodnoty PEEP na maximální dynamickou poddajnost) a aplikaci parciální neuromuskulární blokády byl tedy spojen s dosažením parametrů spontánní ventilace protektivní nejen k plicní tkáni, ale i k bránici.

Hyperoxemie a umělá plicní ventilace (UPV)

Korelace mezi hyperoxemií a nepříznivým neurologickým outcome u pacientů po zástavě oběhu s úspěšnou resuscitací byla v minulých letech prokázána v několika klinických studiích. Současná intenzivní medicína považuje podávání kyslíku (oxygenoterapie) za farmakologický postup, kde má být jasně stanovena dávka i cílová hodnota kyslíku v arteriální krvi a/nebo periferní saturace kyslíkem (SpO_2). Na rozdíl od let minulých jsou akcentovány nejen rizika hypoxemie, ale i rizika hyperoxemie (hodnota $PaO_2 > 16$ kPa). Negativní efekt hyperoxemie a hyperoxie (definované jako použití $FiO_2 > 0,6$) byl popsán i v retrospektivní analýze dat 134 pacientů s covid-19 pneumonií vyžadující umělou plicní ventilaci, s celkem 9 583 vyšetřeními krevních plynů [19]. Hyperoxemie se vyskytovala v 38 % vyšetřeních arteriálních plynů, hyperoxemie spolu s hyperoxií pak v 11 % odběrů. Pouze ve 31 % nálezů hyperoxemie bylo na stav reagováno snížením vdechované frakce kyslíku. Po zohlednění všech faktorů byla přitom hyperoxemie jednoznačně spojena s vyšší mortalitou i s vyšším výskytem ventilátorové pneumonie. Vztah mezi časnou hyperoxemií (v prvních 24 hodinách po napojení na ECMO) a neurologickým výsledkem léčby byl hodnocen u 132 pacientů napojených na veno-arteriální ECMO, což je metoda, u které vzhledem k aplikaci okysličené krve do arteriálního řečiště existuje vysoké riziko vzniku hyperoxemie [20]. V uvedené studii byla lehká hyperoxemie definována hodnotou arteriálního parciálního tlaku kyslíku PaO_2 nad

16,0 kPa, střední $PaO_2 > 26,7$ kPa, a těžká $PaO_2 > 40,0$ kPa. Dle výsledků práce bylo časné hyperoxemii vystaveno celkem 127 pacientů (96,5 %), nepříznivý neurologický výsledek léčby (definovaný hodnotou modifikovaného Rankinova skóre 4–6) byl pak identifikován u 105 pacientů (79,6 %). Studie prokázala významnou korelaci mezi délkou trvání časné hyperoxemie (ve všech stupních závažnosti) a nepříznivým neurologickým výsledkem léčby i s mortalitou. Hyperoxemie byla častěji pozorována u pacientů vyššího věku a s vyšším SOFA skóre, nicméně korelace mezi hyperoxemií a nepříznivým neurologickým výsledkem, respektive mortalitou přetrvávala i po zohlednění všech relevantních faktorů v multivariantské analýze.

Závěr

Pronační poloha patří již mezi standardní součásti péče o kriticky nemocné pacienty. Recentní retrospektivní studie, včetně jejich systematického review a metaanalýzy, naznačují mortalitní benefit použití pronační polohy u pacientů podstupujících ECMO podporu. Aktuálně se očekávají výsledky aktuálně probíhajících randomizovaných studií. Pozitivní efekt pronace na důležité klinické výsledky naznačují i práce u pacientů při vědomí na neinvazivní ventilační podpoře (HFO, NIV). Tento efekt pronace byl potvrzen příznivým ovlivněním mechanických vlastností plic a nezvýšenou frekvencí nežádoucích komplikací plynoucích z aplikace pronace. Pronace byla dobře tolerována i těhotnými pacientkami. Dobrá tolerance inhalačních anestetik a zvýšení šance na navození spontánní ventilace byla popsána u pacientů na UPV při těžké formě covidu-19, a také po rozsáhlých chirurgických výkonech. Titrace sedace a úprava ventilačních parametrů (např. nastavení PEEP na maximální dynamickou poddajnost), společně s použitím parciální neuromuskulární blokády, bylo spojeno s dosažením spontánní ventilace, šetrné nejen k plicnímu parenchymu, ale také k bránici (redukce rizika VIDD). Výskyt hyperoxemie u pacientů na UPV a ECMO podpoře je relativně častý, je spojen s vyšší mortalitou, vyšší frekvencí ventilátorové pneumonie, a nepříznivým neurologickým výsledkem.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína, JM: abstrakt, část o ECMO a pronační poloze a závěr, revize textu; PS: zbylá témata, revize textu. **Financování:** Žádné. **Poděkování:** Poděkování prof. MUDr. Janu Benešovi, Ph.D., za podnětné a konstruktivní připomínky.

LITERATURA

1. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial collaboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374(9698):1351-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2. Epub 2009 Sep 15. Erratum in: *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1330. PMID: 19762075.
2. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoué A, Lavoué S, Guervilly C, et al; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385. PMID: 29791822.
3. Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, Wijesundera DN, Fan E, Jüni P, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and Posterior Probability of Mortality Benefit in a Post Hoc Bayesian Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018;320(21):2251-2259. doi: 10.1001/jama.2018.14276. Erratum in: *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2245. PMID: 30347031.
4. Combes A, Peek GJ, Hajage D, Hardy P, Abrams D, Schmidt M, et al. ECMO for severe

- ARDS: systematic review and individual patient data meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2020;46(11):2048-2057. doi: 10.1007/s00134-020-06248-3. Epub 2020 Oct 6. PMID: 33021684; PMCID: PMC7537368.
5. Guervilly C, Prud'homme E, Pauly V, Bourenne J, Hraiech S, Daviet F, et al. Prone positioning and extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome: time for a randomized trial? *Intensive Care Med*. 2019;45(7):1040-1042. doi: 10.1007/s00134-019-05570-9. Epub 2019 Mar 5. PMID: 30834946.
 6. Schmidt M, Hajage D, Lebreton G, Monsel A, Voiriot G, Levy D, et al; Groupe de Recherche Clinique en Réanimation et Soins intensifs du Patient en Insuffisance Respiratoire aiguë (GRC-RESPIRE) Sorbonne Université; Paris-Sorbonne ECMO-COVID investigators. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1121-1131. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30328-3. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32798468; PMCID: PMC7426089.
 7. Giani M, Martucci G, Madotto F, Belliato M, Fanelli V, Garofalo E, et al. Prone Positioning during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Acute Respiratory Distress Syndrome. A Multicenter Cohort Study and Propensity-matched Analysis. *Ann Am*

Thorac Soc. 2021;18(3):495-501. doi: 10.1513/AnnalsATS.202006-625OC. PMID: 32941739.

8. Rilinger J, Zotzmann V, Bemtgen X, Schumacher C, Biever PM, Duerschmied D, et al. Prone positioning in severe ARDS requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care*. 2020;24(1):397. doi: 10.1186/s13054-020-03110-2. PMID: 32641155; PMCID: PMC7341706.

9. Petit M, Fetita C, Gaudemer A, Treluyer L, Lebreton G, Franchineau G, et al. Prone-Positioning for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2022;50(2):264-274. doi: 10.1097/CCM.0000000000005145. PMID: 34259655.

10. Papazian L, Schmidt M, Hajage D, Combes A, Petit M, Lebreton G, et al. Effect of prone positioning on survival in adult patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2022;48(3):270-280. doi: 10.1007/s00134-021-06604-x. Epub 2022 Jan 17. PMID: 35037993; PMCID: PMC8762989.

11. Musso G, Taliano C, Molinaro F, Fonti C, Veliaj D, Torti D, et al. Early prolonged prone position in noninvasively ventilated patients with SARS-CoV-2-related moderate-to-severe hypoxemic respiratory failure: clinical outcomes and mechanisms for treatment response in the PRO-NIV study. *Crit Care*. 2022;26(1):118. doi: 10.1186/s13054-022-03937-x. PMID: 35488356; PMCID: PMC9052189.

12. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al; Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2022;10(6):573-583. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00043-1. Epub 2022 Mar 16. PMID: 35305308; PMCID: PMC8926412.

13. Ponnappa Reddy M, Subramaniam A, Afroz A, Billah B, Lim ZJ, Zubarev A, et al. Prone Positioning of Nonintubated Patients With Coronavirus Disease 2019-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2021;49(10):e1001-e1014. doi: 10.1097/CCM.0000000000005086. PMID: 33927120; PMCID: PMC8439644.

14. Boesing C, Graf PT, Schmitt F, Thiel M, Pelosi P, Rocco PRM, et al. Effects of different positive end-expiratory pressure titration strategies during prone positioning in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective interventional study. *Crit Care*. 2022;26(1):82. doi: 10.1186/s13054-022-03956-8. PMID: 35346325; PMCID: PMC8962042.

15. Péju E, Belicard F, Silva S, Hraiech S, Painvin B, Kamel T, et al; COVIDPREG Study Group. Management and outcomes of pregnant women admitted to intensive care unit for severe pneumonia related to SARS-CoV-2 infection: the multicenter and international COVIDPREG study. *Intensive Care Med*. 2022;48(9):1185-1196. doi: 10.1007/s00134-022-06833-8. Epub 2022 Aug 17. PMID: 35978137; PMCID: PMC9383668.

16. Landoni G, Belloni O, Russo G, Bonaccorso A, Carà G, Jabaudon M. Inhaled Sedation for Invasively Ventilated COVID-19 Patients: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(9):2500. doi: 10.3390/jcm11092500. PMID: 35566625; PMCID: PMC9105857.

17. Müller-Wirtz LM, Behne F, Kermad A, Wagenpfeil G, Schroeder M, Sessler DI, et al. Isoflurane promotes early spontaneous breathing in ventilated intensive care patients: A post hoc subgroup analysis of a randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(3):354-364. doi: 10.1111/aas.14010. Epub 2021 Dec 14. PMID: 34870852.

18. Dianti J, Fard S, Wong J, Chan TCY, Del Sorbo L, Fan E, et al. Strategies for lung- and diaphragm-protective ventilation in acute hypoxemic respiratory failure: a physiological trial. *Crit Care*. 2022;26(1):259. doi: 10.1186/s13054-022-04123-9. PMID: 36038890; PMCID: PMC9422941.

19. Damiani E, Casarotta E, Carsetti A, Mariotti G, Vannicola S, Giorgetti R, et al. Too much tolerance for hyperoxemia in mechanically ventilated patients with SARS-CoV-2 pneumonia? Report from an Italian intensive care unit. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Jul 28;9:957773. doi: 10.3389/fmed.2022.957773. PMID: 35966865; PMCID: PMC9365979.

20. Al-Kawaz MN, Canner J, Caturegli G, Kannapadi N, Balucani C, Shelley L, et al. Duration of Hyperoxia and Neurologic Outcomes in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2021;49(10):e968-e977. doi: 10.1097/CCM.0000000000005069. PMID: 33935164.