

Rok 2023 v přehledu – Respirační selhání a náhrada plicních funkcí

Máca J., Sklienka P.

Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Ostrava a Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

Ústav fyziologie a patofyziologie, Lékařská fakulta, Ostravská univerzita, Ostrava

V dosavadním průběhu roku 2023 bylo publikováno jen málo originálních prací s respirační tematikou. Převážná většina je charakteru systematických review a metaanalýz již publikovaných studií. V březnu 2023 vydala Evropská společnost pro Intenzivní medicínu (ESICM) doporučení pro management syndromu akutní dechové tísně (acute respiratory distress syndrome, ARDS). V první části tohoto textu je základní shrnutí základních doporučení podle jednotlivých domén. Extrakorporální membránová oxygenace (ECMO) je intervence, která má v posledních letech, především díky pandemii covid-19, velkou pozornost. Poslední randomizovaná studie (EOLIA trial) sice nepotvrdila mortalitní benefit [1], nicméně následná Bayesiánská analýza dat této práce přinesla posteriorní pravděpodobnost mortalitního benefitu ECMO podpory oproti konvenční terapii u vybrané podskupiny pacientů s časným použitím ECMO u pacientů s těžkou formou ARDS [2]. Ve druhé části článku shrnujeme publikace týkající se vlivu ECMO podpory na několik konkrétních skupin onemocnění. Jde o pacienty s polytraumatem, život ohrožujícím astma bronchiale, popáleninovým traumatem a pacienty po transplantaci ledvin. Třetí část článku se zabývá různými aspekty antikoagulační terapie používané u ECMO podpory, včetně její monitorace a srovnání efektu heparinu a bivalirudinu. Ve čtvrté části je popsána publikace hodnotící efektivitu extrakorporální eliminace CO₂ (extracorporeal CO₂ removal, ECCO2R) z pohledu umožnění ultra-protektivity umělé plicní ventilace u pacientů se středně závažnou až závažnou formou ARDS. V páté část se věnujeme vztahu vybraných patofyziologických aspektů ke klinické praxi a výsledkům. Jedná se o zjišťování významu analýzy vydechovaného vzduchu pro stanovení klinického výsledku pacientů s ventilátorovou pneumonií (VAP). Dále pak o popis vztahu míry ventilace mrtvého prostoru a prognózy pacientů s ARDS. Šestá část se týká optimalizace nastavení umělé plicní ventilace na podkladě použití měření transpulmonálního tlaku. Další, sedmá část článku se zabývá metaanalýzou srovnání efektivity neinvazivní formy mechanické ventilace a dalších metod, jako jsou vysokoprůtoková oxygenoterapie a konvenční kyslíková léčba. Předposlední sekce se zabývá efektem různých forem nebulizační terapie, jako například použití heparinu u pacientů s covid-19 pneumonií, a u obecné populace pacientů na umělé plicní ventilaci, a dále použití volatilních anestetik u pacientů s refrakterním bronchospasmem. V závěru se text věnuje různým aspektům intervencí u pacientů s těžkou formou respiračního selhání ponechaných při vědomí. Jedná se o efekt tzv. awake pronační polohy a awake extrakorporální oxygenační podpory.

Klíčová slova: respirační medicína, intenzivní medicína, doporučení, umělá plicní ventilace, extrakorporální membránová oxygenace, vysokoprůtoková oxygenoterapie, pronační poloha.

Year 2023 in review – Respiratory failure and lung function replacement

Only a few original papers on respiratory issues have been published so far in 2023. The vast majority are systematic reviews and meta-analyses of already published studies. In March 2023, the European Society for Intensive Care Medicine (ESICM) issued recommendations for the management of acute respiratory distress syndrome (ARDS). In the first part of this text, a very basic summary of recommendations according to individual domains is described. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an intervention that has received much attention in recent years, mainly due to the COVID-19 pandemic. The last randomized trial (EOLIA trial) did not confirm a mortality benefit [1]. However, the subsequent Bayesian analysis of the data of this study brought a posterior probability of a mortality benefit of ECMO support compared to conventional therapy in a selected subgroup of patients with early use of ECMO in patients with severe ARDS [2]. In the second part of the article, we summarize publications related to the effect of ECMO

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Článek přijat redakcí: 18. 11. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(5):253-259

support on several specific groups of diseases. These are patients with polytrauma, life-threatening bronchial asthma, burn trauma, and kidney transplant patients. The third part of the article deals with various aspects of anticoagulant therapy used in ECMO support, including its monitoring and comparison of the effect of heparin and bivalirudin. The fourth part describes a publication evaluating the effectiveness of extracorporeal CO₂ removal (ECCO₂R) from the point of view of enabling ultraprotective mechanical ventilation in patients with moderate to severe ARDS. The fifth part deals with the relationship of selected pathophysiological aspects to clinical practice and results. It is an investigation of exhaled air analysis for determining the clinical outcome of patients with ventilator-associated pneumonia (VAP). Furthermore, there is also a description of the relationship between dead space ventilation and the prognosis of patients with ARDS. The sixth part deals with the optimization of artificial lung ventilation settings based on the use of transpulmonary pressure measurement. The next part of the article, the seventh, deals with a meta-analysis of the comparison of the effectiveness of non-invasive forms of mechanical ventilation and other methods, such as high-flow oxygen therapy and conventional oxygen therapy. The penultimate section relates to the effect of various forms of nebulization therapy, such as the use of heparin in patients with COVID-19 pneumonia, and in the general population of patients on mechanical ventilation, and the use of volatile anesthetics in patients with refractory bronchospasm. In the last section, the text deals with various aspects of interventions in patients with severe respiratory failure who remain conscious. This involves the effect of the so-called awake prone position and awake extracorporeal oxygenation support.

Key words: respiratory medicine, intensive care medicine, guidelines, mechanical ventilation, extracorporeal membrane oxygenation, high-flow oxygen therapy, prone position.

Souhrn doporučení European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) pro management ARDS

Syndrom akutní dechové tísně je nejtěžší formou respiračního selhání s mortalitou dosahující až 45 % [3]. V červnu 2023 publikovala ESICM nová doporučení pro péči o pacienty ARDS. Jejich cílem je shrnutí nových poznatků o ARDS za posledních 10 let v souvislosti s doporučeními American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ATS/ESICM/SCCM) z roku 2017.

Metodologicky jde o soubor doporučení stanovených panelem expertů při ESICM, kteří se zabývali devíti doménami: 1) definice, 2) fenotypizace, 3) high-flow nasal oxygenoterapie (HFNO), 4) neinvazivní ventilace (NIV), 5) nastavení dechového objemu, 6) pozitivní end-expirační tlak (PEEP) a recruitment manévr (RM), 7) pronační poloha, 8) neuromuskulární blokáda, a 9) extrakorporální podpora života (ECLS). V následném textu je souhrn jednotlivých doporučení strukturovaný podle domén.

Doména 1 a 2: Jednoznačné praktické změny týkající se stávající Berlínské definice a fenotypizace ARDS nebyly stanoveny.

Doména 3: U pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním (AHRF) je doporučeno použití HFNO oproti COT k redukci rizika reintubace. Není možno stanovit pozitivní nebo negativní doporučení pro HFNO oproti COT z pohledu redukce mortality. Tato doporučení se vztahují i na pacienty s covid-19 pneumonií. U pacientů s AHRF jiné etiologie, než jsou akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) a kardiogenním plicním edémem nelze dát jednoznačné doporučení pro ani proti preferenci použití HFNO oproti NIV ve smyslu redukce mortality a frekvence intubace. K redukci rizika intubace u pacientů s AHRF při covidu-19 je navrženo preferovat použití NIV oproti HFNO, nicméně doporučení nelze stanovit z pohledu snížení mortality.

Doména 4: Není možno doporučit nebo nedoporučit použití metody tzv. continual positive airway pressure (CPAP)/non-invasive

ventilation (NIV) ve srovnání s konvenční oxygenoterapií při léčbě pacientů s AHRF (které nemá charakter akutní exacerbace CHOPN nebo kardiogenního plicního edému), je-li cílem snížení mortality nebo prevence tracheální intubace. Doporučuje se použití CPAP proti konvenční oxygenoterapii ke snížení rizika tracheální intubace u pacientů s AHRF při covidu-19. Nelze stanovit doporučení pro nebo proti použití CPAP ve srovnání s konvenční oxygenoterapií s cílem snížit mortalitu. Nelze stanovit doporučení pro nebo proti použití helmy jako interface při CPAP/NIV s cílem ovlivnit frekvenci tracheální intubace nebo snížit mortalitu u pacientů s AHRF. Nelze doporučit či nedoporučit použití NIV ve srovnání s CPAP u pacientů s AHRF.

Doména 5: Je doporučeno použití ventilačních strategií s nízkými dechovými objemy, tj. 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti, oproti použití velkých dechových objemů ke snížení mortality u pacientů s ARDS bez covidu-19. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.

Doména 6: Není možno doporučit nebo nedoporučit rutinní titraci PEEP s vyššími hodnotami PEEP/FiO₂ ve srovnání s nižšími hodnotami PEEP/FiO₂ s cílem ovlivnit mortalitu. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. Nelze stanovit doporučení pro nebo proti titraci PEEP principiálně vedené mechanickými vlastnostmi respiračního systému ve srovnání s použitím tabulek kombinací PEEP/FiO₂ s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. Doporučuje se nepoužívat prolongované rekrutment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H₂O déle než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. Doporučuje se nepoužívat rutinně krátkodobé rekrutment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H₂O méně než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.

Doména 7: Je doporučeno užití pronační polohy u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ARDS (definováno jako $P/F < 150$ mmHg a $PEEP \geq 5$ cmH₂O). Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19. Je doporučeno použít pronační polohu u pacientů s ARDS na UPV časně po intubaci, po stabilizaci stavu, za podmínky nastavení nízkých dechových objemů a optimalizovaném PEEP, pokud zůstává $P/F < 150$ mmHg. Délka pronace by měla být alespoň 16 hodin. Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19. Je navrženo použití awake PP (APP) ve srovnání se supinací u pacientů s AHRF na podkladě covidu-19 k redukci frekvence intubace. Nelze stanovit doporučení pro APP v souvislosti s redukcí mortality. Není možné stanovit doporučení pro non-covid-19 pacienty s AHRF.

Doména 8: Není doporučeno rutinně používat kontinuální infuzi NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy non-covid-19 ARDS. Není možné stanovit doporučení pro použití NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy covid-19 ARDS.

Doména 9: Je doporučeno použít VV-ECMO u těžké formy non-covid-19 ARDS, pokud splňují kritéria EOLIA trial ($P/F < 50$ mmHg po dobu 3 hodin, nebo $P/F < 80$ mmHg po dobu 6 hodin, nebo $pH < 7,25$ s $PaCO_2 \geq 60$ mmHg po dobu 6 hodin, při dechové frekvenci > 35 /min a nastavením plateau tlaku ≤ 32 cmH₂O) v ECMO centrech splňující organizační standardy, a adherující k managementu ARDS podle EOLIA trial. Tato doporučení platí i pro pacienty s těžkým ARDS na podkladě covidu-19. Není doporučeno použít ECCO₂R k redukci mortality pacientů s ARDS mimo randomizované klinické studie. Toto doporučení platí i pro pacienty s ARDS na podkladě covidu-19.

ECMO podpora v různých klinických situacích

Zhang et al. ve svém systematickém review a metaanalýze sledovali efektivitu ECMO jako adjunktní intervence u pacientů s kardiorepiračním selháním u pacientů s těžkými traumaty [4]. Do úvahy autoři vzali jak veno-venózní (VV) tak i veno-arteriální (VA) formu ECMO podpory. Primárním cílem bylo sledování přežití hospitalizace a sekundárními cíli byla délka hospitalizace na JIP a v nemocnici, délka ECMO podpory a její komplikace. Do analýzy bylo finálně zařazeno 36 retrospektivních a observačních studií, s celkovým počtem 1822 traumatologických pacientů. Souhrnné přežití před propuštěním bylo 65,9 % (95% CI; 61,3–70,5 %). Místo traumatu podle světadílů nemělo signifikantní vliv na přežití (Severní Amerika, Evropa a Asie, 65,7 % (95% CI; 59,5–71,9 %), 65,1 % (95% CI; 52,6–77,5 %), a 66,1 % (95% CI; 58,0–74,2 %, respektive). Nebyl nalezen významný rozdíl v přežití mezi pacienty s dominujícím traumatickým poškozením mozku (TBI) 66,1 % (95% CI; 55,4–76,2 %) a pacienty bez kraniotraumatu 68,1 % (95% CI; 56,9–78,5 %, $P = 0,623$). Použití VA ECMO oproti VV ECMO podpoře bylo spojeno s významně nižším přežitím (39,0 %, 95% CI; 23,3–55,6 % vs. 72,3 %, 95% CI; 63,2–80,7 %, $P < 0,001$). Souhrnná doba hospitalizace na JIP byla 23,49 dní (95% CI; 19,90–27,08) a v nemocnici 33,68 dní (95% CI; 29,90–37,46). Souhrnná délka ECMO podpory byla 8,17 dní (95% CI; 7,15–9,18). Bylo popsáno celkem 615 komplikací u 806 pacientů (renální selhání 26,7 %, infekce 21,3 %, trombotické 16,8 % a krvácivé komplikace 9,6 %). Autoři uzavírají, že ECMO podporu lze považovat za použitelnou intervenci u pacientů s těžkou formou traumatu. Autoři dále navrhuji přehodnocení aktuálních kontraindikací ECMO podpory u těžkého traumatického kardiorepiračního

selhání, hemoragického šoku, traumatické srdeční zástavy, vzhledem k prokázané možnosti zlepšení přežití a celkové prognózy pacientů se závažnými traumaty, bez signifikantního zvýšení komplikací, a to včetně u skupiny pacientů s TBI.

Další publikace, od španělských autorů, se zabývala použitím extrakorporální podpory výměny krevních plynů (ECMO a extracorporeal CO₂ removal, ECCO₂R) u pacientů s akutním respiračním selháním na podkladě těžké (near-fatal) exacerbace astma bronchiale [5], kteří mají riziko úmrtí 6,6–10,3 % [6]. Jde o review článků, který čerpal informace z výsledného počtu 73 publikací. Autoři definují dva fenotypy život ohrožujícího astmatu (near fatal asthma, NFA), a to 1) subakutní exacerbace a 2) hyperakutní exacerbace. Nejvhodnější doba k zahájení terapie se jeví 3–7 dní od počátku symptomatologie nebo při změně respiračních parametrů cestou použití záchranné (rescue) terapie. Bylo prokázáno, že na exacerbaci NFA se podílí do značné míry i infekční agens (vírové, v menší míře bakteriální a mykotické) a defektní antiinfekční imunoreakce pacienta. Přežití pacientů s NFA, kteří měli ECMO podporu se pohybovalo od 83,5–95,0 %. Průměrný čas strávený na ECMO byl 176,4 hodin. Odpojení od ECMO podpory bylo úspěšné v 86,7 %, a přežití do propuštění z hospitalizace bylo 83,5 %. Komplikace byly popsány v až 65,1 % případů; hemoragické komplikace (28,3 %), renální (26,8 %), kardiovaskulární (26,1 %), mechanické (24,6 %), metabolické (22,4 %), infekční (16,5 %), neurologické (4,8 %), a končetinová ischemie (2,6 %). Nejčastější příčina smrti bylo orgánové selhání (37,8 %). Jako základní mechanismus hypoxemie u NFA byly identifikovány ventilačně/perfuzní (V/Q) nepochybně, především pravolevý zkrat, a hypoventilace. Autoři uzavírají, že přežití pacientů s NFA s ECMO podporou je signifikantně vyšší ve srovnání s ostatními typy akutního respiračního selhání. A dále, že kromě šetrné manipulace s nastavením umělé plicní ventilace (UPV), také ECMO může být považováno za život zachraňující modalitu u pacientů s NFA přijatých na jednotku intenzivní péče (JIP).

Další práce se zabývala užitím ECMO podpory u pacientů s popáleninovým traumatem, včetně inhalačního poškození kouřem [7]. Autoři poukazují na fakt, že inhalační trauma samo o sobě zvyšuje mortalitu o 20 %, pneumonie o 40 % a jejich kombinace až o 60 % [8]. Inhalační trauma, starší věk a větší plocha popálenin (total body surface area, TBSA) jsou hlavní příčinami smrti v prvních 48 hodinách [9]. Systémová inflamatorní reakce (SIRS) vztahující se k míře TBSA popálenin, přítomnost cirkulačního šoku a následná respirační infekce jsou považovány za faktory přispívající ke vzniku ARDS obvykle v průběhu 48–72 h. Poškození dýchacích cest se vyznačuje bronchiální obstrukcí na podkladě destrukce ciliárního epitelu tracheobronchiálního stromu v kombinaci s lokální produkcí fibrinu, infiltrací imunocyty a zvýšenou tvorbou hlenu. Tento stav pak přispívá k respiračnímu selhání provázenému závažnou hypoxemií z důvodu V/Q nepochybně [10]. Systematickým vyhledáváním v literatuře autoři identifikovali 26 publikací týkajících se daného tématu od prvního popsaného použití ECMO podpory u popáleninového traumatu v roce 1998. Celkový počet pacientů byl 146. VV ECMO byla použita u většiny pacientů, zatímco 16 z nich vyžadovalo napojení VA ECMO pro současnou přítomnost srdečního selhání. Přežití se pohybovalo v širokém rozmezí mezi 16,7 % a 80,0 %, a bylo pravděpodobnější, pokud byla ECMO podpora kratší než 240 h a TBSA popálenin bylo menší nebo rovno 50 %. Autoři v závěru poukazují na významnou heterogenitu souboru pacientů, a uzavírají, že je dostatek

důkazů o použitelnosti ECMO podpory u pacientů s popáleninovým traumatem v závislosti na míře TBSA popálenin.

K dalším systematickým review lze doplnit publikaci zabývající se použitím ECMO podpory u pacientů po transplantaci ledvin [11]. Práce se zabývá dlouhým časovým obdobím za posledních 20 let a zahrnuje příjemce i dárce, kteří podstoupili VV nebo VA ECMO podporu. Vyhledáváním bylo nalezeno 23 studií s touto problematikou, které zařadili celkem 475 pacientů (461 donorů a 14 recipientů). Převaha dárců byla napojena na VA ECMO ($n = 442$, 97,1 %), a medián délky intervence byl 8 hodin (131). Důvodem napojení byla obvykle kardiální patologie ($n = 310$, 75,1 %). Celkem bylo 574 recipientů, kterým byla implantována ledvina dárců na ECMO podpoře. U nich byly zaznamenány komplikace až v 67,1 %, z nich nejčastější byla opožděná funkce graftu ($n = 247,43$ %), striktura cévní anastomózy/trombóza ($n = 36$, 6,3 %), primární afunkce graftu ($n = 26$, 4,5 %) a akutní rejekce ($n = 54$, 9,4 %). Mortalita příjemců po 12 měsících byla ($n = 4$, 1,3 %). Příčiny smrti byly septický šok, diseminovaná intravaskulární koagulopatie a multiorgánové selhání. Orgány donorů na ECMO podpoře byly s větší pravděpodobností odmítnuty k transplantaci, a to z důvodů pobíhajících multiorgánového selhávání (MODS), srdeční zástavy, a závažné hemodynamické nestability ve srovnání s dárce bez ECMO podpory [12]. Celkově ale srovnání mezi příjemci od ECMO dárců a dárců bez ECMO podpory neodhalilo signifikantní rozdíly v mortalitě nebo počtu komplikací (opožděná funkce graftu, primární afunkce graftu, snížená glomerulární filtrace, počet rejekcí, délka přežití graftu). Důvodem pro ECMO podporu po transplantaci byly infekční komplikace ($n = 13$, 92,9 %) a ARDS/hypoxemické respirační selhání ($n = 2$, 14,3 %). Autoři uzavírají, že ECMO cennou doplňkovou modalitou pro rozšíření skupiny dárců, a může sloužit i jako potenciálně prospěšná intervence pro pooperačně vzniklé kritické stavy.

ECMO a antikoagulace

Systémová antikoagulace je obvykle nedílnou součástí ECMO podpory. Adekvátní monitorace a volba preparátu antikoagulační terapie pak je základem pro bezproblémový průběh této intervence. Čínští autoři Sun J et al. ve svém systematickém review srovnávali přesnost a bezpečnost různých metod monitorace antikoagulační terapie; activated partial thromboplastin time (aPTT), activated clotting time (ACT), anti-factor X activity (anti-Xa), tromboelastografie (TEG) a rotační tromboelastometrie (ROTEM) [13]. Vyhledáváním bylo identifikováno 26 studií, které zařadily celkem 1 684 dospělých pacientů. Srovnáním ACT vs. aPTT bylo zjištěno, že monitorace aPTT vede k redukcí počtu podávaných trombonáplavů a erytrocytárních transfúzních přípravků. Dále monitorace aPTT vedla k významně nižší frekvenci nutnosti úpravy dávkování heparinu. Srovnání ACT vs. anti-Xa neprokázalo zásadní rozdíly a anti-Xa vs. aPTT ukázalo, že hodnota aPTT nad požadovaným rozmezím byla častější než u anti-Xa. Polovina hemoragických komplikací byla přítomna u vysokého aPTT a ne anti-Xa. Pokud se porovnála metoda TEG vs. aPTT bylo zjištěno, že frekvence krvácivých komplikací byla nižší při monitoraci TEG. Žádná z metod významně nekorelovala s dávkou heparinu. Autoři uzavírají, že anti-Xa a aPTT jsou výhodnější metody monitorace antikoagulace než ACT u pacientů na ECMO podpoře. Dále, že k posouzení efektu TEG/ROTEM je třeba další výzkum, a že ke snížení komplikací bude třeba zpřesnit antikoagulační monitoraci a stanovit adekvátní indikace pro podávání antitrombinu.

Jiní autoři se zabývali srovnáním heparinu a bivalirudinu v rámci antikoagulační terapie u ECMO podpory [14]. Jednalo se o systematické review a metaanalýzu, která identifikovala šest retrospektivních prací publikací s danou tematikou, z nichž pět bylo výsledně analyzováno. Ti pacienti, kteří dostávali heparin měli větší riziko trombózy ECMO okruhu (OR 2,05, 95% CI; 1,25–3,37, $P = 0,005$) a vyšší riziko smrti (OR 1,62, 95% CI; 1,19–2,21, $P = 0,002$) v srovnání se skupinou s bivalirudinem. Nebyly pozorovány rozdíly v závažných krvácivých komplikacích v obou skupinách (OR 1,83, 95% CI; 0,55–6,09, $P = 0,33$). Závěrem práce je, že podávání bivalirudinu ve srovnání s heparinem je spojeno s menším množstvím trombóz ECMO okruhu a větším přežitím u dospělých pacientů na ECMO podpoře, bez rizika zvýšení frekvence krvácivých komplikací.

ECCO₂R

Systematické review a metaanalýza kolektivu autorů kolem E. Worku se zabývala hodnocením efektivity a bezpečnosti použití metody VV ECCO₂R v rámci snahy o zajištění ultraprotektivní ventilace u pacientů se středě závažnou až závažnou formou ARDS [15]. Vyhledáváním bylo pro finální hodnocení identifikováno deset studií, které zařadily celkem 421 pacientů. Použitý extrakorporální krevní průtok se pohyboval mezi 0,35–1,5 l/min. Byla popsána (pomocí tzv. random effects modelling) významná redukce řídícího tlaku (driving pressure, ΔP) o 3,56 cmH₂O (95% CI; 3,22–3,91, $P < 0,001$) oproti k výchozí hodnotě a snížení dechového objemu o 1,89 ml/kg (95% CI; 1,75–2,02, $P < 0,001$). Oxygenace a PEEP zůstaly beze změny. Nejčastější komplikací metody bylo krvácení (5 z 10 studií, 10–50 %, z toho intrakraniální krvácení bylo popsáno v 1–5 % případů), mechanické komplikace metody (dislokace kanyly, kinking, trombóza vyžadující výměny okruhu) byla popsána ve 4–40 % (6 z 10 studií) a infekční komplikace v souvislosti s katétretem byly zaznamenány u dvou studií. Autoři uzavírají, že VV ECCO₂R je schopno zajistit signifikantní snížení ΔP u pacientů se středě závažnou až závažnou formou ARDS. Nicméně dodávají, že praxe použití metody ECCO₂R je u studií zkoumajících její efektivitu obvykle silně heterogenní a je jí tedy nutno standardizovat. A dále, že je nutné prospektivní sledování v tzv. „high-quality“ studiích, aby bylo možno vytvořit relevantní praktická doporučení.

Vztah vybraných patofyziologických aspektů ke klinické praxi a výsledkům

Ventilátorová pneumonie (ventilator-associated pneumonia, VAP) je nejzávažnější infekční komplikací v intenzivní péči. Zajímavá práce se zabývala diagnostikou VAP na podkladě analýzy detekce volatilních organických látek vydechované směsi plynů [16]. Základní myšlenkou práce bylo, zdali organické látky mohou vést k časně identifikaci či vyloučení VAP, a tím k vyvarování se nežádoucího podávání ATB v neindikovaných případech. Zařazení byli kriticky nemocní pacienti na invazivní UPV alespoň 48 hodin, u kterých bylo vysloveno podezření na rozvoj VAP. U nich pak bylo provedeno opakované vyšetření vydechované směsi plynů a zároveň odběr materiálu z dýchacího traktu (bronchoalveolární laváž, nepřímá laváž nebo tracheální aspirát). Na podkladě literatury autoři vybrali několik volatilních organických sloučenin ve vztahem k VAP (např. benzen, cyklohexanon, pentanol a undecyl aldehyd). Do studie bylo zařazeno 96 pacientů (finálně bylo

provedeno kompletní vyšetření u 92 z nich). VAP byla diagnostikována u 40 pacientů s detekcí 50 kauzativních patogenů. Výsledná analýza přinesla zjištění, že predikce pomocí tzv. area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) se pohybovala mezi 0,67 do 0,77 a negativní prediktivní hodnota byla mezi 85–88 %. Mezi jinými látkami měli benzen, cyclohexanon, pentanol a undecyl aldehyd nejvyšší negativně prediktivní hodnotu (0,88) s 95% senzitivitou. Závěrem práce je, že identifikace vybraných volatilních organických sloučenin ve vydechované směsi plynů u kriticky nemocných pacientů na UPV vykazuje slibnou roli především v minimálně invazivním vyloučení přítomnosti VAP.

Porucha výměny plynů u ARDS se patogeneticky vyznačuje kombinací základních mechanismů jako je porucha alveolo-kapilární membrány, významná celková nebo lokální alveolární hypoventilace a poruchy ventilačně perfúzního poměru (pravo-levý zkrat a ventilace mrtvého prostoru). Jayasimhan et al. se zabývali prognostickým významem míry ventilace mrtvého prostoru u pacientů s ARDS ve vztahu k mortalitě. Práce byla opět systematickým review a metaanalýzou a zahrnula 28 publikací, z nichž 21 (pacienti, $n = 9850$) bylo následně statisticky analyzováno [17]. Nejčastějším užívaným parametrem k posouzení ventilace mrtvého prostoru je poměr mezi objemem mrtvého prostoru a dechovým objemem (V_d/V_t). Normální poměr je do 0,3, hodnota nad 0,55 je pak již spojena s vyšší mortalitou [18]. Starší, relativně složitá metoda měření V_d/V_t vyžadovala volumetrickou kapnografii a monitoraci metabolismu nebo použití tzv. Douglasova vaku. Novější metoda k odhadu V_d/V_t používá Harris-Benediktovu metodu ke stanovení produkce CO_2 . Pro odhad ventilace mrtvého prostoru lze použít i tzv. ventilační poměr (ventilatory ratio, VR), který udává poměr mezi změnou minutovou ventilací a PaCO_2 a očekávanou minutovou ventilací ve vztahu k ideální hmotnosti pacienta (100 ml/kg IBW) a PaCO_2 ($37,5 \text{ mmHg}$) ve vztahu k ideální váze pacienta. Za fyziologických podmínek je hodnota VR 1. Hodnota větší než 2 je spojena s vyšším rizikem mortality [19]. Bylo zjištěno, že vysoká hodnota V_d/V_t frakce (s cut-off hodnotou 0,57–0,61) byla spojena s vyšší mortalitou (OR, 3,52; 95% CI; 2,22–5,58; $P < 0,001$). Po zohlednění případných ovlivňujících faktorů (oxygenace, poddajnost, pozitivní end-expirační tlak a míra úvodní tíže onemocnění) bylo konstatováno, že navýšení frakce mrtvého prostoru o 0,05 je spojeno s navýšením rizika smrti (OR, 1,23; 95% CI; 1,13–1,34; $P < 0,001$). Zároveň vysoké VR (cut-off hodnota 1,7–2,0) bylo také spojeno se zvýšenou mortalitou (OR, 1,55; 95% CI; 1,33–1,80; $P < 0,001$). Autoři uzavírají, že indikátory velikosti ventilovaného mrtvého prostoru jsou nezávisle asociovány s mortalitou dospělých pacientů s ARDS. Dále doporučují, že výše uvedené cut-off hodnoty by mohly být použity k identifikaci pacientů vhodných pro eskalaci terapie nebo pro zařazení do budoucích klinických studií.

Mechanická ventilace – optimalizace

Další systematické review a metaanalýza skupiny kolem Zhanga zkoumala efekt nastavení parametrů mechanické ventilace na podkladě měření transpulmonálního tlaku (Ptp) [20]. Práce zařadila randomizované klinické studie u dospělých pacientů s ARDS na UPV. U studijní skupiny bylo nastavení UPV na podkladě Ptp a kontrolní skupina měla tradiční protektivní nastavení. K finální analýze bylo použito celkem 13 studií, které zařadily celkem 819 pacientů. Celková mortalita (RR, 0,68; 95% CI; 0,54–0,85; $P < 0,001$) a délka na UPV (MD, -2,77; 95% CI; -4,60 – -0,94; $P = 0,003$) byla signifikantně

snížena ve studijní skupině. Pacienti v Ptp skupině měli vyšší oxygenační index (MD, 40,74; 95% CI; 9,81–71,68, $P = 0,010$) a plicní poddajnost (MD, 7,98; 95% CI; 4,55–11,41; $P < 0,001$). Také hladina PEEP byla konzistentně vyšší v Ptp skupině (MD, 5,47; 95% CI; 3,59–7,35; $P < 0,001$). Autoři uzavírají, že nastavení mechanické ventilace na podkladě měření Ptp má tendenci ke zlepšení prognózy pacientů s ARDS. Na podkladě toho zjištění publikace tvrdí, že u ARDS pacientů je použití Ptp superiorní tradičnímu nastavení protektivních parametrů UPV.

Neinvazivní ventilační podpora

Neinvazivní umělá plicní ventilace (NIV) je doporučenou iniciační metodou ventilační podpory u pacientů s akutním hyperkapnickým respiračním selháním vzniklým na podkladě chronické obstrukční bronchopulmonální nemoci (CHOPN). NIV bývá často spojena s technickými komplikacemi (netěsnost masky) i významným subjektivním diskomfortem pacienta. Vysokoprůtoková kyslíková léčba (high-flow oxygenoterapie, HFNO) je méně invazivní alternativou ventilační podpory, kdy v závislosti na zvoleném průtoku plynů dochází ke generaci kontinuálního pozitivního tlaku v oblasti vstupu do dolních dýchacích cest, snížení dechové práce, i vyplavování oxidu uhličitýho z anatomického mrtvého prostoru. Srovnání účinnosti HFNO oproti NIV a kyslíkové léčbě s konvenčním průtokem (conventional oxygen treatment, COT) u pacientů s akutním hyperkapnickým respiračním selháním (definováno hodnotou $\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$) bylo předmětem metaanalýzy výsledků randomizovaných klinických studií [21]. Kritéria pro zařazení do metaanalýzy naplňovalo 10 studií s celkovým počtem 1 265 pacientů; 8 studií porovnávalo účinnost HFNO s NIV, další dvě studie účinnost HFNO vůči COT; 8 studií zařazovalo výlučně pacienty s akutní CHOPN. Dle výsledků metaanalýzy nebyl prokázán rozdíl v počtu intubací a výsledné mortalitě mezi NIV a HFNO, ani v dopadu na hodnoty pH, PaCO_2 , PaO_2 anebo $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$; uvedené výsledky byly zachovány i v podskupině pacientů, kde byly uvedené intervence zahájeny až v období po extubaci. Ve studiích, které sledovaly vliv ventilační podpory na srdeční frekvenci (heart rate, HR) a dechovou frekvenci (respiratory rate, RR) byl zjištěn rozdíl mezi HFNO a NIV, kdy léčba HFNO byla spojena s významnějším poklesem HR i RR; naopak nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinami HFNO a COT. Rozdíl byl pozorován i ve výskytu nežádoucích účinků, který byl významně nižší u HFNO v porovnání s NIV; mezi skupinami HFNO a COT opět nebyl pozorován rozdíl. HFNO byla pacienty subjektivně tolerovaná lépe než NIV. U pacientů, kteří měli iniciační hodnotu $\text{pH} < 7,30$, byl zjištěn významný crossover, tedy přechod z HFNO při její neefektivitě na NIV. Význam této metaanalýzy spočívá v zjištění, že u pacientů s hyperkapnickým akutním respiračním selháním je iniciační použití HFNO efektivní, bezpečnou a dobře tolerovanou alternativou iniciační neinvazivní ventilační podpory, nicméně u pacientů s již přítomnou acidemií s $\text{pH} < 7,30$ je vyšší pravděpodobnost nutnosti eskalace ventilační podpory na NIV.

Dvě randomizované klinické studie se zabývaly porovnáním účinnosti NIV oproti HFNO při prevenci reintubace u pacientů po extubaci – první studie ($n = 182$) definovala rizikové pacienty na základě věku, komorbidit a aktuálních fyziologických parametrů; druhá studie ($n = 40$) na základě doby UPV (ventilace více než 6 hodin denně v průběhu posledních 14 dnů) [22, 23]. V obou studiích byli pacienti extubováni po naplnění definovaných kritérií v průběhu testu spontánní ventilace (spontaneous

breathing trial, SBT). Po extubaci byli pacienti vyžadující ventilační podporu randomizováni do skupin s aplikací NIV anebo HFNO. Obě studie přinesly shodné výsledky – počet reintubací byl nižší ve skupinách s aplikovanou NIV, nicméně nebyly zjištěny statisticky významné rozdíly v smrtelnosti mezi jednotlivými skupinami.

Nebulizační terapie

Účinek nebulizace nefrakcionovaným heparinem (unfractionated heparin, UFH) (dávka 25 000 IU podávaného ve směsi 1,25 ml heparinu (5000 IU/0,25 ml) v roztoku s 4 ml 0,9% NaCl) v 6hodinových intervalech vibračním mikronebulizátorem) byl sledován v randomizované klinické studii zahrnující 75 pacientů s indikačním kritériem prokázané infekce covid-19 vyžadujících hospitalizaci [24]. Teoretickým předpokladem pro efektivitu UFH v terapii plicní patologie při covidu-19 je antiinflatorní, antikoagulační a antivirový účinek heparinu s předpokládaným benefitem lokální aplikace na úrovni postižené plicní tkáně. V celém souboru nebyl pozorován rozdíl mezi intervenční skupinou (standardní péče + UFH) a kontrolní skupinou (standardní péče) v incidenci intubací a v mortalitě, nicméně po selekci pacientů, kteří přežili 24 hodin po randomizaci a byli jim podány minimálně 4 dávky UFH bylo zjištěno nižší riziko nutnosti intubace i mortality. Aplikace UFH nebulizační formou nebyla spojena se změnami systémové koagulace, nebyly zaznamenány krvácivé komplikace z dýchacích cest, heparinem indukovaná trombocytopenie, anafylaktická reakce, ani jiné nežádoucí účinky potenciálně vyplývající z nebulizace UFH. Významným limitem studie je kromě nízkého počtu pacientů i fakt, že aplikace UFH byla ukončena při překladi pacienta na lůžko intenzivní péče.

Efektivita nebulizovaného UFH u pacientů na umělé plicní ventilaci byla i předmětem metaanalýzy, do které bylo zařazeno 8 studií s celkovým počtem 651 pacientů [25]. Pacienti, kterým byly aplikovány nebulizace s heparinem, měli v porovnání s kontrolní skupinou kratší dobu hospitalizace v intenzivní péči a kratší dobu UPV, nicméně efekt na mortalitu nebyl prokázán. Nežádoucí účinky byly sledovány pouze v jedné ze studií a komplikace vzniklé v časové souvislosti s nebulizací UFH neměly dle autorů kauzální souvislost s podáváním heparinu.

Výsledky obou citovaných prací je vzhledem k jejich limitacím nutné brát spíše jako zajímavý podnět pro další sledování této problematiky než jako důvod pro zařazení postupu do rutinní praxe v intenzivní péči.

Farmakorezistentní bronchospasmy vznikající nejčastěji na podkladě akutního astmatického záchvatu anebo akutní exacerbace CHOPN, jsou charakterizovány kritickým zvýšením průtokového odporu dýchacích cest, následným zvyšováním vnitřního PEEP (iPEEP) i end-expiračního objemu plynů v plicích (end-expiratory lung volume, EELV), které kromě zhoršování výměny plynů mohou vést i k zásadním hemodynamickým komplikacím až do obrazu obstrukčního šoku. Volatilní anestetika mají bronchodilatační účinek a již v minulosti bývaly využívány při léčbě farmakorezistentních stavů bronchospasmu za použití anesteziologických přístrojů. V současné době jsou běžně dostupné jednoduché přenosné zařízení pro podávání volatilních anestetik (anesthetic conserving device, ACD), které lze zapojit do okruhu ventilátoru v prostředí intenzivní péče anebo urgentního příjmu. Těžký bronchospasmus (definovaný vysokými hodnotami iPEEP, vysokými špičkovými tlaky, hyperkapnií a acidemií), přetrvávající u pacientů i po vyčerpání standardní bronchodilatační medikace, byl indikací k zahájení

aplikace inhalační anestezie podávané prostřednictvím ACD na urgentním příjmu [26]. Po zahájení aplikace sevofluranu v dávce 0,5 MAC došlo u všech pacientů k úpravě mechanických vlastností respiračního systému, i k úpravě parametrů výměny plynů. Jakkoliv se z hlediska medicíny založené na důkazech jedná o práci se silně limitovanou výpovědní hodnotou, lze tyto údaje brát jako užitečné „tips and tricks“ při řešení farmakorezistentních bronchospastických stavů.

Awake metody

Účinek pronační polohy na fyziologické funkce byl sledován v klinické studii se zařazením 15 pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním a při plném vědomí (awake prone position, APP) [27]. U všech pacientů byla zavedena multifunkční nazogastriční sonda s ezofageálním balonkem k monitorování ezofageálního tlaku (a následné kalkulaci transpulmonálního tlaku a dalších hodnot), a simultánně byli napojeni na monitorování ventilace elektrickou impedanční tomografií (EIT). Podle protokolu studie byli pacienti jednu hodinu v supinační poloze s podporou HFNO 60 l/min, poté převedeni na dvě hodiny do pronační polohy a následně opět uvedeni do polohy supinační. Uvedení do pronační polohy bylo spojeno s významným zlepšením oxygenace u 13/15 (86,7 %) pacientů nicméně po uvedení do opětovné supinace došlo k poklesu PaO_2 pod hodnoty naměřené v úvodní supinaci. Žádná ze změn polohy neměla vliv na eliminaci CO_2 . Komplexní změny byly pozorovány v mechanice respiračního systému, kdy nejdůležitější účinky pronační polohy jsou 1) vzestup end-expirační impedance (např. rekrutmentem dependentních regionů a zvýšením jejich vzdušnosti), homogenizace ventilace a následný pokles dynamického strain v průběhu dechového cyklu; 2) pokles dechové frekvence se současným nárůstem ΔP_{ES} , v průběhu jednotlivého dechového cyklu bylo tedy respirační úsilí zvýšeno, ale díky poklesu dechové frekvence zůstala celková dechová práce za jednotku času nezměněna; 3) žádné změny nebyly pozorovány v hodnotách dechového objemu, plicní poddajnosti a velikosti tzv. pendelluftu. Autoři konstatují, že všechny změny spojené s APP byly přechodného charakteru a efekt APP tedy vymizel po opětovném uvedení do supinace. Dále uvádějí, že nebyly zaznamenány žádné komplikace a nežádoucí účinky vyplývající z APP. Uvedená studie poskytuje užitečné informace o časném efektu krátkodobé (< 2 hodiny) APP na výměnu plynů a mechaniku respiračního systému, nicméně pravděpodobně má jen limitovanou výpovědní hodnotu ve vztahu k účinnosti prolongované pronační polohy (> 6–8 hodin), která je v současné době preferovaným způsobem léčby.

V souvislosti s rozvojem technik mimotělní podpory oběhu a plic (extracorporeal life support, ECLS) a rozšiřujícím se spektrem indikací se do popředí dostávají postupy prováděné u pacientů při plném vědomí a mnohdy bez intubace, respektive po extubaci v průběhu ECLS – awake ECLS (alter. awake extracorporeal membrane oxygenation, ECMO). Tyto postupy jsou spojeny s významnými benefity pro pacienta – je zachována činnost bránice a spontánní ventilace s distribucí plynů především do dependentních plicních zón, čímž je zachován příznivý poměr ventilace/perfúze; v průběhu inspiria je zvýšený žilní návrat s možným pozitivním ovlivněním hemodynamických parametrů; je vyloučeno riziko VAP a ventilací indukovaného plicního poškození (ventilator-induced lung injury, VILI); redukuje se aplikace

sedativ, pacient je schopen komunikace s personálem i svými příbuznými; a pacient může taktéž aktivně rehabilitovat. Awake ECMO však přináší kromě rizik vyplývajících z metody samotné i významná rizika život ohrožujících komplikací – malpozice až úplná dislokace kanyl s masivním krvácením a zástavou průtoku okruhem, riziko plicního poškození způsobeného pacientovou nadměrnou spontánní ventilační aktivitou (patient self-inflicted lung injury, P-SILI) u pacientů s ARDS, riziko kardiální dekompenzace při zvýšené zátěži apod. Aktivní rehabilitace je významným rizikovým faktorem uvedených komplikací, proto byla analyzována data 1 157 awake ECLS pacientů z celkem 30

studií o bezpečnosti fyzioterapie v této skupině [28]. Fyzioterapie byla prováděna u všech typů mimotělní podpory i všech typů kanylací, údaje o způsobu fyzioterapie byly dostupné u 676 pacientů, ze kterých 47,9 % (n = 324) podstupovalo pouze rehabilitaci v lůžku, stoje u lůžka bylo schopno 9,3 % (n = 63) pacientů, a 42,7 % (n = 289) pacientů bylo schopno chůze v průběhu mimotělní podpory. Komplikace spojeny s malfunkcí okruhu byly nejčastěji u pacientů na VV ECMO, kanylací femorálního vstupu a v době chůze. Krvácivé komplikace byly spojeny taktéž s VV ECMO, kanylací v horní části těla, v průběhu chůze a u extubovaných pacientů.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zasílána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Autoři prohlašují, že nemají střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** 1 : 1. **Financování:** žádné. **Poděkování:** N/A. **Registrace:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule 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 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385. PMID: 29791822.
- 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 Dec 4;320(21):2251-2259. doi: 10.1001/jama.2018.14276. Erratum in: *JAMA*. 2019 Jun 11;321(22):2245. PMID: 30347031.
- Bellani G, Pham T, Laffey J; LUNG-SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome – Reply. *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):347. doi: 10.1001/jama.2016.6471. PMID: 27434453.
- Zhang Y, Zhang L, Huang X, Ma N, Wang P, Li L, et al. ECMO in adult patients with severe trauma: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023 Oct 10;28(1):412. doi: 10.1186/s40001-023-01390-2. PMID: 37814326; PMCID: PMC10563315.
- Lozano-Espinosa M, Antolin-Américo D, Riera J, Gordo Vidal F, Quirce S, Álvarez Rodríguez J. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and beyond in near fatal asthma: A comprehensive review. *Respir Med*. 2023 Aug-Sep;215:107246. doi: 10.1016/j.rmed.2023.107246. Epub 2023 May 26. PMID: 37245648.
- Serrano-Pariente J, Plaza V. Near-fatal asthma: a heterogeneous clinical entity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;17(1):28-35. doi: 10.1097/ACI.0000000000000333. PMID: 27870665.
- Capoccia M, Maybauer DM, Brewer JM, Maybauer MO. Extracorporeal Life Support in Adult Burn Care: A Systematic Review. *Int J Artif Organs*. 2023 Jun;46(6):321-328. doi: 10.1177/03913988231177088. Epub 2023 May 22. PMID: 37212142.
- Shirani KZ, Pruitt BA Jr, Mason AD Jr. The influence of inhalation injury and pneumonia on burn mortality. *Ann Surg*. 1987 Jan;205(1):82-7. doi: 10.1097/00000658-198701000-00015. PMID: 3800465; PMCID: PMC1492872.
- Brusselsaers N, Monstrey S, Vogelaers D, Hoste E, Blot S. Severe burn injury in Europe: a systematic review of the incidence, etiology, morbidity, and mortality. *Crit Care*. 2010;14(5):R188. doi: 10.1186/cc9300. Epub 2010 Oct 19. PMID: 20958968; PMCID: PMC3219295
- Maybauer DM, Trauber DL, Radermacher P, Herndon DN, Maybauer MO. Behandlungsstrategien des akuten Rauchgasinhalationstraumas [Treatment strategies for acute smoke inhalation injury]. *Anaesthesist*. 2006 Sep;55(9):980-2, 984-8. German. doi: 10.1007/s00101-006-1050-3. PMID: 16826418.
- Reid TD, Kratzke J, Dayal D, Raff L, Serrano P, Kumar A, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in adult kidney transplant patients: A qualitative systematic review of literature. *Artif Organs*. 2023 Jan;47(1):24-37. doi: 10.1111/aor.14376. Epub 2022 Aug 20. PMID: 35986612.
- Bronchard R, Durand L, Legeai C, Cohen J, Guerrini P, Bastien O. Brain-Dead Donors on Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2017 Oct;45(10):1734-1741. doi: 10.1097/CCM.0000000000002564. PMID: 28640022.
- Sun J, Ma Y, Su W, Miao H, Guo Z, Chen Q, et al. Comparison of anticoagulation monitoring strategies for adults supported on extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review. *Heart Lung*. 2023 Sep-Oct;61:72-83. doi: 10.1016/j.hrtlng.2023. 05. 003. Epub 2023 May 9. PMID: 37167901.
- Wieruszewski PM, Macielak SA, Nei SD, Moman RN, Seelhammer TG, Nabzdyk CGS, et al. Heparin Versus Bivalirudin for Anticoagulation in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *ASAIO J*. 2023 Feb 1;69(2):137-144. doi: 10.1097/MAT.0000000000001808. Epub 2022 Nov 9. PMID: 36355803.
- Worku E, Brodie D, Ling RR, Ramanathan K, Combes A, Shekar K. Venovenous extracorporeal CO₂ removal to support ultraprotective ventilation in moderate-severe acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of the literature. *Perfusion*. 2023 Jul;38(5):939-958. doi: 10.1177/02676591221096078. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35760523; PMCID: PMC10265312.
- Jayasimhan D, Chieng J, Kolbe J, Sidebotham DA. Dead-Space Ventilation Indices and Mortality in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2023 Oct 1;51(10):1363-1372. doi: 10.1097/CCM.0000000000005921. Epub 2023 May 19. PMID: 37204257.
- Nuckton TJ, Alonso JA, Kallet RH, Daniel BM, Pittet JF, Eisner MD, et al. Pulmonary dead-space fraction as a risk factor for death in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2002 Apr 25;346(17):1281-6. doi: 10.1056/NEJMoa012835. PMID: 11973365.
- Felton TW, Ahmed W, White IR, van Oort P, Rattray NJW, Docherty C, et al. Analysis of exhaled breath to identify critically ill patients with ventilator-associated pneumonia. *Anaesthesia*. 2023 Jun;78(6):712-721. doi: 10.1111/anae.15999. Epub 2023 Apr 3. PMID: 37010959.
- Sinha P, Sanders RD, Soni N, Vukoja MK, Gajic O. Acute respiratory distress syndrome: the prognostic value of ventilatory ratio—a simple bedside tool to monitor ventilatory efficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 May 15;187(10):1150-3. doi: 10.1164/rccm.201211-2037LE. PMID: 23675728.
- Zhang Q, Liu N, Li Y, Guo JY, Huang QS, Cao H, et al. Effect of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis of randomized control trials. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2023 Aug;27(15):7020-7030. doi: 10.26355/eurev_202308_33274. PMID: 37606111.
- Xu C, Yang F, Wang Q, Gao W. Comparison of High Flow Nasal Therapy with Non-Invasive Ventilation and Conventional Oxygen Therapy for Acute Hypercapnic Respiratory Failure: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2023 May 22;18:955-973. doi: 10.2147/COPD.S410958. PMID: 37251703; PMCID: PMC10215944.
- Hernández G, Paredes I, Moran F, Buj M, Colinas L, Rodríguez ML, et al. Effect of postextubation noninvasive ventilation with active humidification vs high-flow nasal cannula on reintubation in patients at very high risk for extubation failure: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2022 Dec;48(12):1751-1759. doi: 10.1007/s00134-022-06919-3. Epub 2022 Nov 18.
- Tseng CW, Chao KY, Wu HL, Lin CC, Hsu HS. Effectiveness of high-flow nasal cannulae compared with noninvasive positive-pressure ventilation in preventing reintubation in patients receiving prolonged mechanical ventilation. *Crit Care*. 2023 Mar 22;27(3):e689. doi: 10.1038/s41598-023-31444-8. PMID: 36949116; PMCID: PMC10033681.
- DeNucci G, Wilkinson T, Sverdlöf C, Babadopoulos T, Woodcock A, Shute J, et al. Inhaled nebulised unfractionated heparin (UFH) for the treatment of hospitalised patients with COVID-19: A randomised controlled pilot study. *Pulm Pharmacol Ther*. 2023 Jun;80:102212. doi: 10.1016/j.pupt.2023.102212. Epub 2023 Mar 27. PMID: 36990381; PMCID: PMC10064078.
- Zhang Y, Li Q, Sun C, Gu Y, Qi Z, Li J. The effect of nebulized heparin on clinical outcomes in mechanically ventilated patients: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Med Res*. 2023 Oct;51(10):3000605231201340. doi: 10.1177/03000605231201340. PMID: 37815327; PMCID: PMC10566280.
- Adi O, Apoo FN, Fong CP, Ahmad AH, Roslan NL, Khan FA, et al. Inhaled volatile anesthetic gas for severe bronchospasm in the emergency department. *Am J Emerg Med*. 2023 Jun;68:213.e5-213.e9. doi: 10.1016/j.ajem.2023. 04. 032. Epub 2023 Apr 22. PMID: 37120400.
- Grieco DL, Delle Cese L, Menga LS, Rosà T, Michi T, Lombardi G, et al. Physiological effects of awake prone position in acute hypoxemic respiratory failure. *Crit Care*. 2023 Aug 17;27(1):315. doi: 10.1186/s13054-023-04600-9. PMID: 37592288; PMCID: PMC10433569.
- Cucchi M, Mariani S, De Piero ME, Ravoux JM, Kawczynski MJ, Di Mauro M, et al. Awake extracorporeal life support and physiotherapy in adult patients: A systematic review of the literature. *Perfusion*. 2023 Jul;38(5):939-958. doi: 10.1177/02676591221096078. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35760523; PMCID: PMC10265312.