Univerzita Karlova

3. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce

Vliv včasné intenzifikované rehabilitace na klinický výsledek kriticky nemocných

The influence of early intensified rehabilitation on the clinical outcome of critically ill patients

MUDr. Petr Waldauf

Školitel: doc. MUDr. František Duška, Ph.D.

Konzultant: doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D.

V Praze 2021

Doktorské studijní programy v biomedicíně
Univerzita Karlova a Akademie věd České republiky

Obor, předseda oborové rady: Fyziologie a patofyziologie člověka, prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc

Školicí pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Autor: MUDr. Petr Waldauf

Školitel: doc. MUDr. František Duška, Ph.D., Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Školitel konzultant: doc. PhDr. Kamila Řasová, Ph.D., Klinika rehabilitačního lékařství 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady v Praze

Oponenti:

Autoreferát byl rozeslán dne.....

Obhajoba se koná dne.....v……..hod. kde.....

S disertací je možno se seznámit na děkanátě 3. Lékařské fakulty Univerzity Karlovy

Práce vznikla za finanční podpory čerpané z grantu Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky: AZV 16-28663A

Obsah

1. Souhrn 1

1.1 Exekutivní souhrn 1

1.2 Projekt A 2

1.3 Projekt B 3

1.4 Projekt C 4

2. Summary 5

2.1 Executive Summary 5

2.2 Project A 6

2.3 Project B 7

2.4 Project C 8

3. Seznam zkratek 9

4. Úvod 11

5. Hypotézy a cíle práce 13

5.1 Projekt A 13

5.2 Projekt B 14

5.3 Projekt C 14

6. Materiál a metodika 16

6.1 Projekt A 16

6.2 Projekt B 18

6.3 Projekt C 20

7. Výsledky 22

7.1 Projekt A 22

7.1.1 Charakteristika souboru, tolerance FES-CE a známky svalového poškození 22

7.1.2 Metabolická účinnost volního cvičení vs. FES-CE 23

7.1.3 Index krevního průtoku dolní končetinou 23

7.1.4 Analýza svalového metabolismu během FES-CE 23

7.1.5 Analýza produkce laktátu 26

7.1.6 Analýza metabolismu aminokyselin ... 26
8.2 Projekt B ... 27
8.2.1 Základní charakteristika studovaného souboru ... 27
8.2.2 Léčebný efekt na klinický výstup během hospitalizace ... 28
8.2.3 Léčebný efekt na dlouhodobý klinický výstup ... 28
8.2.4 Faktory pacientů ovlivňující léčebný efekt (meta-regrese) ... 29
6.2.5 Vliv charakteru intervence na léčebný efekt ... 29
8.2.6 Riziko zkreslení (bias) ... 30
6.3 Projekt C ... 32
6.3.1 Výběr pacientů zařazených do studie ... 32
6.3.2 Implementace protokolu ... 33
6.3.3 Klinické výsledky ... 35
6.3.4 Další analýzy ... 38
9. Závěry ... 40
9.1 Projekt A ... 40
9.2 Projekt B ... 40
9.2 Projekt C ... 40
10. Použitá literatura ... 42
11. Seznam publikací doktoranda ... 49
11.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace ... 49
11.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace ... 49
11.2.1 S IF ... 49
11.2.2 Bez IF ... 55

1. Souhrn

1.1 Exekutivní souhrn

Hlavním cílem této práce bylo posoudit účinnost a bezpečnost inovativní fyzioterapeutické metody využívající moderních technologií – funkční elektrickou stimulací asistovanou bicyklovou ergometrii – u kriticky nemocných.

Nejprve jsme (projekt A) zkoumali fyziologické změny vyvolané touto technikou u skupiny 14 zdravých dobrovolníků a porovnávali jsme ji ve zkříženém uspořádání s běžným volním cvičením na ergometru s nízkou intenzitou. Prokázali jsme zvýšení celotělového energetického výdeje podobné cvičení o výkonu 25 W.

Dále (projekt B) jsme provedli metaanalýzu dosud dostupných randomizovaných kontrolovaných studií, abychom v populaci kriticky nemocných porovnali účinek neuromuskulární elektrické stimulace, pasivního cvičení na bicyklovém ergometru a časné protokolizované fyzioterapie. Zjistili jsme, že pozitivní vliv na výsledky zaměřené na pacienta má pouze časná protokolizovaná fyzioterapie. Nebyly publikovány žádné studie využívající funkční elektrickou stimulací asistovanou bicyklovou ergometrii.

Nakonec (projekt C) jsme ve velké jednocentrové randomizované kontrolované studii testovali inovativní protokol časné fyzioterapie založený na využití funkční elektrickou stimulací asistované bicyklové ergometrie ve srovnání se standardní péčí u kriticky nemocných. Nezjistili jsme žádné významné rozdíly mezi skupinami ve fyzických funkcích po šesti měsících u lidí, kteří kritický stav přežili.

1.2 Projekt A

Aerobní produkce laktátu ve svalech dolních končetin při funkční elektrickou stimulací asistované bicyklové ergometrii: crossover studie femorálních veno-arteriálních diferencí u zdravých dobrovolníků

Cíl studie: Cílem projektu bylo porovnat metabolickou odpověď svalů dolních končetin při FES-CE a aktivním pohybu na bicyklovém ergometru u zdravých dobrovolníků.

Metody: 14 zdravých dobrovolníků bylo exponováno v náhodném pořadí buď cvičení na bicyklovém ergometru vleže bez elektrické stimulace (10-25-50 W, 10 min), nebo se stimulací (FES-CE, bez zátěže, 10 min) v crossover designu. Celotělový i lokální svalový metabolismus dolní končetiny byl analyzován nepřímou kalorimetrií a opakovaným měřením femorálních veno-arteriálních diferencí krevních plynů, glukózy, laktátu a aminokyselin.

Výsledky: FES-CE bez zátěže, nikoliv však cvičení bez elektrické stimulace, vedlo k signifikantnímu zvýšení produkce laktátu v dolních končetině (z -1.1±2.1 na 5.5±7.4 mmol/min, $p < 0.001$), která vedla i k lehkému zvýšení systémového arteriálního laktátu (z 1.8±0.7 na 2.5±0.8 mmol/l). Toto se odehrávalo bez rozšíření femorální veno-arteriální diference obsahu O_2 a CO_2. Femorální SvO_2 diference byly přímo proporcionální veno-arteriální diferenci laktátu ($R^2 = 0.60$, $p = 0.002$). Spotřeba glukózy svalem dolní končetiny se nezměnila při obou typech cvičení. Systémová spotřeba O_2 při FES-CE vzrostla přibližně stejně jako při 25 W cvičení bez elektrické stimulace (o 138±29 % resp. 124±23 % oproti baseline). U obou typů cvičení sval spotřebovával rozvětvené aminokyseliny a produkoval alanin.

Závěr: FES-CE bez zátěže oproti cvičení na bicyklovém ergometru vleže bez elektrické stimulace vede k signifikantní produkci laktátu bez známek hypoxie ve svalech dolní končetiny. Tento fenomén může být signifikantní u vulnerabilní podskupiny pacientů.

1.3 Projekt B

Vliv fyzioterapie na klinický výstup kriticky nemocných: systematický přehled a meta-analýza randomizovaných kontrolovaných studií

Cíl studie: Cílem práce je vyhodnotit vliv fyzioterapie na jednotce intenzivní péče na klinický stav pacientů

Zdroje dat: Sekundární analýza dat randomizovaných kontrolovaných studií publikovaných mezi rokem 1998 a říjnem 2019 byla provedena na základě „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines".

Výběr studií: Hledali jsme práce zaměřující se na studium fyzioterapie s využitím neuromuskulární elektrické stimulace, cvičení na bicyklovém ergometru vleže nebo založené na protokolizované fyzioterapii oproti standardní péči kriticky nemocných.

Extrakce dat: Mortalita, doba pobytu na jednotce intenzivní péče, doba umělé plicní ventilace, nežádoucí účinky.

Syntéza dat: Nalezli jsme 43 randomizovaných kontrolovaných studií (9 na cvičení na bicyklu, 14 na samostatnou neuromuskulární elektrickou stimulaci a 20 na protokolizovanou fyzioterapii), ve kterých bylo celkem randomizováno 3548 pacientů. V žádné studii nebyla reportována vážná nežádoucí událost související s intervencí. Fyzioterapeutická intervence neměla vliv na mortalitu (odds ratio 0.94 [95 % CI 0.79–1.12], n = 38 studií), ale zkracovala dobu umělé plicní ventilace (UPV) (v průměru o –1.7 dnů [95 % CI –2.5 až –0.8 dnů], n =32 studií, dobu pobytu na jednotce intenzivní péče (ICU-LOS) (v průměru o –1.2 d [95 % CI –2.5 až 0.0 dnů], n = 32 studií), nikoliv však v nemocnici (–1.6 [95 % CI –4.3 až 1.2 d], n = 23). Vliv na zkrácení UPV a ICU-LOS ale byla signifikantní jen v podskupině s protokolizovanou fyzioterapií a obecně u pacientů s delší ICU-LOS a lehčím příjmovým stavem (nižším Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores). Nenalezli jsme benefit velmi časného zahájení intervence. Je pravděpodobné, že ve většině studií byla dodaná dávka fyzioterapie mnohem nižší, než byla plánována dle protokolu, a negativní výsledek tak může odrážet selhání implementace protokolu.

Závěry: Fyzioterapeutická intervence u kriticky nemocných je bezpečná, ale neovlivňuje mortalitu. Protokolizovaná fyzioterapie signifikantně zkracuje dobu na umělé plicní ventilaci. Toto se však konzistentně nepřenáší do dlouhodobého funkčního stavu. Stabilní pacienti s delším pobytem na ICU a lehčím stavem při přijetí (APACHE II skóre < 20) mohou z fyzioterapie profitovat nejvíce.

1.4 Projekt C

Vliv progresivního mobilizačního programu založeného na funkční elektrickou stimulací asistované bicyklové ergometrii: randomizovaná kontrolovaná studie se šestiměsíční kontrolou

Cíl studie: Funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie (FES-CE) umožňuje cvičení dolních končetin v lůžku, nezávisle na stavu vědomí pacienta. Naší hypotézou je, že využití časného progresivního mobilizačního programu s využitím FES-CE zlepší funkční stav pacientů, kteří přežijí pobyt na jednotce intenzivní péče (ICU) 6 měsíců po propuštění z ICU.
Metody: Do monocentrické randomizované kontrolované studie se zaslepeným hodnotitelem výsledku jsme zařadili pacienty na umělé plicní ventilaci s předpokládanou dobou pobytu na ICU více než 7 dnů. Pacienti byli randomizováni do intervenční skupiny s protokolizovanou fyzioterapií s využitím FES-CE nebo do kontrolní skupiny se standardní fyzioterapií. Intervence trvala do propuštění z ICU, maximálně však 28 dnů.
Výsledky: Celkem jsme zrandomizovali v poměru 1:1 150 pacientů (věkem 61±15, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score 21±7) s mediánem zařazení 21 (interquartile range (IQR) 19–43) hodin po přijetí na ICU. Ve dnech, kdy se cvičilo, byl medián doby rehabilitace 82 (IQR 66–97) minut v intervenční skupině vs 53 (IQR 50–57) min v kontrolní skupině ($p < 0.001$). V 6 měsících přežilo a bylo dostupných pro vyšetření 42 (56 %) pacientů v intervenční a 46 (61 %) v kontrolní skupině (81.5 % předspecifikované velikosti vzorku). Jejich sumární fyzická komponenta SF-26 skóre (PCS, primární cíl studie) nebyla v šesti měsících odlišná (50 (IQR 21–69) vs 49 (IQR 26–77); $p = 0.26$). Při propuštění z ICU jsme nezaznamenali rozdíl v době pobytu na ICU, funkčnímu stavu, šířce musculus rectus femoris na sonografii a svalové síle. Pouze dusíková bilance byla lehce méně negativní v intervenční skupině o 0.6 gN/m^2 (95 % CI 0.2 to 1.0; $p = 0.004$).
Závěr: Časná protokolizovaná fyzioterapie s využitím FES-CE u pacientů na umělé plicní ventilaci nezlepšuje funkční stav v šesti měsících po propuštění z ICU.
Registrační číslo studie: NCT02864745 (www.clinicaltrials.gov)

2. Summary

2.1 Executive Summary

The overarching goal of this thesis was to assess the efficacy and safety of an innovative rehabilitation technique – functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry – in critically ill patients.

We firstly (Project A) investigated physiological changes induced by this technique in a group of 14 healthy volunteers and compared it, in a cross-over design, to normal volitional low intensity exercise. We have shown an increase in whole-body energy expenditure similar to 25 W exercise.

Then (Project B) we have performed a meta-analysis of randomised-controlled studies available to date to compare in the population of critically ill patients the effect of neuromuscular electrical stimulation, passive cycling, and early goal-directed rehabilitation. We found that only goal directed rehabilitation has positive effects on patient-centred outcomes. There were no published studies using functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry.

Lastly (Project C) in a large, single centre randomised controlled trial we have tested an innovative functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry-based early rehabilitation protocol compared to standard of care in critically ill patient. We have not found any significant differences in the physical function after six months of surviving critical illness.

2.2 Project A

Lactate production without hypoxia in skeletal muscle during electrical cycling: Crossover study of femoral venous-arterial differences in healthy volunteers

Background: Aim of the study was to compare metabolic response of leg skeletal muscle during functional electrical stimulation-driven unloaded cycling (FES) to that seen during volitional supine cycling.

Methods: Fourteen healthy volunteers were exposed in random order to supine cycling, either volitional (10-25-50 W, 10 min) or FES assisted (unloaded, 10 min) in a crossover design. Whole body and leg muscle metabolism were assessed by indirect calorimetry with concomitant repeated measurements of femoral venous-arterial differences of blood gases, glucose, lactate, and amino acids.

Results: Unloaded FES cycling, but not volitional exercise, led to a significant increase in across-leg lactate production (from -1.1±2.1 to 5.5±7.4 mmol/min, $p < 0.001$) and mild elevation of arterial lactate (from 1.8±0.7 to 2.5±0.8 mM). This occurred without widening of across-leg veno-arterial (VA) O2 and CO2 gaps. Femoral SvO_2 difference was directly proportional to VA difference of lactate ($R^2 = 0.60$, $p = 0.002$). Across-leg glucose uptake did not change with either type of exercise. Systemic oxygen consumption increased with FES cycling similarly to 25 W volitional exercise (138±29 % resp. 124±23 % of baseline). There was a net uptake of branched-chain amino acids and net release of Alanine from skeletal muscle, which were unaltered by either type of exercise.

Conclusions: Unloaded FES cycling, but not volitional exercise causes significant lactate production without

hypoxia in skeletal muscle. This phenomenon can be significant in vulnerable patients' groups.

2.3 Project B

Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials

Objectives: To assess the impact of rehabilitation in ICU on clinical outcomes.

Data Sources: Secondary data analysis of randomized controlled trials published between 1998 and October 2019 was performed in accordance with Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines.

Study Selection: We have selected trials investigating neuromuscular electrical stimulation or cycling exercises or protocolized physical rehabilitation as compared to standard of care in critically ill adults.

Data Extraction: Mortality, length of stay in ICU and at hospital, days on mechanical ventilator, and adverse events.

Data Synthesis: We found 43 randomized controlled trials (nine on cycling, 14 on neuromuscular electrical stimulation alone and 20 on protocolized physical rehabilitation) into which 3,548 patients were randomized and none of whom experienced an intervention-related serious adverse event. The exercise interventions had no influence on mortality (odds ratio 0.94 [0.79–1.12], n = 38 randomized controlled trials) but reduced duration of mechanical ventilation (mean difference, –1.7 d [–2.5 to –0.8 d], n =32, length of stay in ICU (–1.2 d [–2.5 to 0.0 d], n = 32) but not at hospital (–1.6 [–4.3 to 1.2 d], n = 23). The effects on the length of mechanical ventilation and ICU stay were only significant for the protocolized physical rehabilitation subgroup and enhanced in patients with longer ICU stay and lower Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II scores. There was no benefit of early start of the intervention. It is likely that the dose of rehabilitation delivered was much lower than dictated by the protocol in many randomized controlled trials and negative results may reflect the failure to implement the intervention.

Conclusions: Rehabilitation interventions in critically ill patients do not influence mortality and are safe. Protocolized physical rehabilitation significantly shortens time spent on mechanical ventilation and in ICU, but this does not consistently translate into long-term functional benefit. Stable patients with lower Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II at admission (<20) and prone to protracted ICU stay may benefit most from rehabilitation interventions.

2.4 Project C

Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry-based progressive mobility programme for mechanically ventilated patients: randomised controlled trial with 6 months follow-up

Purpose: Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry (FESCE) enables in-bed leg exercise independently of patients' volition. We hypothesised that early use of FESCE-based progressive mobility programme improves physical function in survivors of critical care after 6 months.

Methods: We enrolled mechanically ventilated adults estimated to need >7 days of intensive care unit (ICU) stay into an assessor-blinded single centre randomised controlled trial to receive either FESCE-based protocolised or standard rehabilitation that continued up to day 28 or ICU discharge.

Results: We randomised in 1:1 ratio 150 patients (age 61±15 years, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II 21±7) at a median of 21 (IQR 19–43) hours after admission to ICU. Mean rehabilitation duration of rehabilitation delivered to intervention versus control group was 82 (IQR 66–97) versus 53 (IQR 50–57) min per treatment day, $p < 0.001$. At 6 months 42 (56 %) and 46 (61 %) patients in interventional and control groups, respectively, were alive and available to follow-up (81.5 % of prespecified sample size). Their Physical Component Summary of SF-36 (primary outcome) was not different at 6 months (50 (IQR 21–69) vs 49 (IQR 26–77); $p = 0.26$). At ICU discharge, there were no differences in the ICU length of stay, functional performance, rectus femoris cross-sectional diameter or muscle power despite the daily nitrogen balance was being 0.6 (95 % CI 0.2 to 1.0; $p = 0.004$) gN/m^2 less negative in the intervention group.

Conclusion: Early delivery of FESCE-based protocolised rehabilitation to ICU patients does not improve physical functioning at 6 months in survivors.

3. Seznam zkratek

2-OG = 2-oxoglutarát/α-ketoglutarát

6-MWD = 6-min walk distance, vzdálenost, kterou pacient ujde během 6 minut

95CI = 95% confidence interval, 95% interval spolehlivosti

APACHE II = Acute Physiology And Chronic Health Evaluation score II

BCAAs = Branched-Chain Amino Acids, větvené aminokyseliny (valin, leucin a izoleucin)

BSA = Body Surface Area, povrch těla

BMI = Body Mass Index

CCS = Charlson Comorbidity Score

CIP = Critical Illness Polyneuropathy, polyneuropatie kriticky nemocných

CIM = Critical Illness Myopathy, myopatie kriticky nemocných

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease, chronická obstrukční plicní nemoc (CHOPN)

CRRT = Continuous Renal Replacement Therapy, kontinuální náhrada funkce ledvin

ctO_2 = total content of oxygen in blood, celkový obsah O_2 v krvi

$ctCO_2$ = total content of carbon dioxide in blood, celkový obsah CO_2 v krvi

$ctCO_2$ gap = Veno-arterial gap in the total content of carbon dioxide, veno-arteriální (VA) rozdíl v koncentraci CO_2

eCRF = electronic Case Report Form, elektronická studijní dokumentace pacienta

FES-CE = Functional Electrical Stimulation-assisted Cycle Ergometry, funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie

FiO2 = inspiratory fraction of oxygen, inspirační frakce kyslíku

IAPA = Instrumental Activities of Daily Living Scale

ICP = intracranial pressure, nitrolební tlak

ICU = Intensive Care Unit, jednotka intenzivní péče

ICU-AW = ICU Acquired Weakness, svalová slabost kriticky nemocných

ICU-LOS = ICU Length Of Stay, doba pobytu na jednotce intenzivní péče

IQR = Interquartile Range, rozdíl mezi třetím a prvním kvartilem

KAR FNKV = Klinice Anesteziologie a Resuscitace Fakultní Nemocnice Královské Vinohrady

LOS = Length Of Stay, doba pobytu

LMEM = Linear-Mixed Effect Model, lineární smíšený model

MRC = Medical Research Council scale, svalový test hodnocený pomocí MRC škály

NMES = Neuro Muscular Electrical Stimulation, neuromuskulární elektrická stimulace

N/A = not applicable, nelze aplikovat

OR = odds ratio, poměr šancí

PCS = Physical Component Summary of RAND SF-36, fyzická komponenta dotazníku SF-36

PFIT = Four-item Physical Fitness in Intensive Care Test, 4-položkový test fyzické zdatnosti v intenzivní medicíně

PICS = Post Intensive Care Syndrome,

POCT = Point Of Care Testing

PPR = protocolized physical rehabilitation, protokolizována fyzioterapie

Q0.25 = 25. percentil

Q0.75 = 75. percentil

R^2 = Spearmanův korelační koeficient

RAND SF-36 = 36 – Item Short Form Health Survey version 1.0, 36-položkový dotazník hodnotící kvalitu života, verze 1.0

RAPA = Rapid Assessment of Physical Activity

RASS = Richmond Agitation-Sedation Scale

RCT = Randomized Controlled Trial, randomizovaná kontrolovaná studie

REE = Resting Energy Expenditure, klidový energetický výdej

RQ = Respiratory Quotient, respirační kvocient

SD = Standard Deviation, směrodatná odchylka

SIM = Sepsis-Induced Myopathy, myopatie indukovaná sepsí

SOFA = Sequential Organ Failure Assessment

SpO_2 = oxygen saturation, saturace hemoglobinu kyslíkem, měřená pulzním oxymetrem

SvO_2 = saturace hemoglobinu ve venózní krvi

TBI = Traumatic Brain Injury, traumatické poranění mozku / kraniotrauma

TCA = tricarboxylic acid cycle, citrátový (Krebsův) cyklus

UPV = umělá plicní ventilace

$VA\text{-}CO_2$ gap = veno-arteriální rozdíl (gap) v obsahu oxidu uhličitého

VFDs = Ventilator-free days, doba bez UPV při pobytu na ICU (limitovaná dnem 28)

VO_{2MAX} = Maximal Oxygen Consumption, maximální spotřeba O_2 při zátěži

4. Úvod

V průběhu posledních dekád došlo k významnému pokroku v péči o kriticky nemocné, doprovázenému poklesem mortality, a tedy nárůstem počtu pacientů, kteří přežijí kritický stav. [1–3] Přestože mortalita na jednotkách intenzivní péče (dále ICU, Intensive Care Unit) klesá, ti kteří přežijí, často trpí souborem fyzických, psychických a kognitivních potíží, označovaným jako tzv. Post Intensive Care Syndrome (PICS). PICS je způsoben hlavně svalovou slabostí kriticky nemocných (dále ICU-AW, Intensive Care Unit Acquired Weakness) a kognitivní dysfunkcí kriticky nemocných.[4] To má bohužel negativní vliv na dlouhodobou prognózu pacientů po propuštění z ICU. Neuromuskulární abnormality jsou u kriticky nemocných pacientů velmi časté, s průměrnou incidencí minimálně 40 %. [5] U pacientů s chronickým onemocněním i u pacientů, kteří přežili kritické onemocnění, může být svalová slabost velmi významná a trvalá [6] a může vést k dlouhodobému snížení kvality života roky po propuštění z ICU.[1, 2]

V minulosti se běžně na ICU používal liberální přístup k sedaci a imobilizaci pacientů. Tento přístup je zvlášť komfortní pro ošetřující personál. V poslední dekádě však dochází k odklonu od této praxe k redukci sedace a k časné mobilizaci.[4, 7, 8] Toto je v souladu s pozorováním, že dlouhotrvající obtíže pacientů, kteří přežili intenzivní péči, zvlášť těch s respiračním selháním, jsou asociovány s protrahovaným pobytem na ICU a dlouhodobou imobilizací, během které je poskytována orgánová podpora nezbytná pro jejich přežití.[2, 4] Na tomto základě bylo zavedeno a široce adaptováno denní přerušování sedace (tzv. sedační prázdniny) s následným prokázáním efektu [9], a stejně tak se začala rychle šířit i časná mobilizace ICU pacientů. [10–14] Tyto intervence spolu s časnou fyzioterapií [10, 12, 15–21] se zdají být jako jediné bezpečné [13, 21–23] a účinné k prevenci svalové slabosti kriticky nemocných.

V průběhu prvního týdne kritického onemocnění je svalová masa pacientů ztrácena velmi rychle. S kritickým onemocněním a imobilitou asociovaná ztráta svalů je patrná již po 18-48 hodinách [24, 25] a dosahuje svého maxima během 2.-3. týdne pobytu na ICU. [26, 27] Až 40 % ztráty svalové síly se odehrává v průběhu prvního týdne imobilizace s průměrnou ztrátou 1-6 % denně. [28] V průběhu prvního týdne bylo pozorován 10-15 % pokles v ploše průřezu m. rectus femoris měřeném ultrazvukem. [27]

Časná rehabilitace je ve studiích nejčastěji definována jako rehabilitace zahájená mezi 2.-5. dnem pobytu na ICU [10, 12, 13, 15–20], nebo jako rehabilitace zahájená před

propuštěním z ICU.[21] Standardní „časnou“ rehabilitaci ale zpravidla není možné u kriticky nemocných zahájit dostatečně brzo, protože je limitovaná sedací a umělou plicní ventilací (dále UPV). Často je omezena na pasivní pohyb končetinami s nebo bez využití napínacího reflexu anebo reflexní léčebné metody fyzioterapie.[17, 21]

Účinnější aktivní metody fyzioterapie mohou být zařazeny až po odtlumení nemocného, kdy je schopen dostatečně spolupracovat. U pacientů v nejtěžším stavu trvá sedace a imobilizace často déle než týden, proto bývá zahájení fyzioterapie pozdrženo. Během této doby již bohužel dochází k postižení svalstva a není tak efektivně využita možnost primárně preventivního účinku fyzioterapie. Jednu z možností řešení prevence ICU-AW nabízejí metody fyzioterapie využívající moderní technologie. Ty umožňují zapojení svalů i u sedovaných a uměle ventilovaných pacientů. Jde např. o možnost pasivního cvičení v lůžku na bicyklovém ergometru. [16, 19, 29–31] Nově byla do praxe zavedena elektrická neuromuskulární stimulace (dále NMES, neuromuscular electrical stimulation), která simuluje aktivní zapojování svalů pacientem.[32–40] Při NMES jsou na specifické svalové skupiny přikládány elektrody za účelem elektrické stimulace svalových kontrakcí. Pro zvýšení efektivity je možné zkombinovat pasivní cvičení na bicyklovém ergometru a NMES tak, aby docházelo ke koordinovaným pohybům. Tato technika je označovaná jako funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie (dále FES-CE, Functional Electrical Stimulation-Assisted Cycle Ergometry) viz obrázek 1. Krátké ukázkové video FES-CE z našeho pracoviště je ke stažení zde.

Obrázek 1: Ukázka použití FES-CE v podmínkách ICU na figurantce (RES I KAR FNKV)

S touto metodou již existuje poměrně rozsáhlá zkušenost u pacientů s míšní lézí.[41] U kvadruplegických pacientů byl prokázán preventivní účinek na ztrátu svalové hmoty [42] a zlepšení anabolické a inzulinové rezistence.[43,44] Dosud nejsou dostupná data účinku FES-CE na krátkodobý i dlouhodobý funkční stav kriticky nemocných. Je známo, že u zdravých dobrovolníků [45] a pacientů s míšní lézí [46] může FES-CE zvýšit spotřebu O_2. Není však známo, zdali tyto efekty mohou mít i dlouho-trvající efekt u kriticky nemocných, například v podobě lepšího funkčního stavu, vyšší svalové síly a vytrvalosti, snížené inzulinové rezistence a zlepšení proteinového metabolismu.[47]

5. Hypotézy a cíle práce

Disertační práce shrnuje výsledky tří projektů, které se zabývaly vlivem FES-CE. Projekt A [45] porovnával fyziologickou reakci během FES-CE a aktivního cvičení na bicyklovém ergometru u zdravých dobrovolníků. Tato studie ukázala, že aplikace FES-CE je bezpečná.

V projektu B [48] byla provedena rešerše literatury a následně vypracován systematický přehled. Metaanalýza prokázala pozitivní vliv fyzioterapie na klinický výsledek kriticky nemocných.

Projekt [49, 50] v kontrolované randomizované studii porovnává vliv časné intenzifikované a protokolizované fyzioterapie s využitím FES-CE oproti standardní fyzioterapii na klinický výsledek kriticky nemocných.

5.1 Projekt A

Cílem projektu bylo porovnat metabolickou odpověď svalů dolních končetin při FES-CE a aktivním pohybu na bicyklovém ergometru u zdravých dobrovolníků.[45]

Cíl 1:

Zjistit ekvivalent práce vykonávané při aktivní bicyklové ergometrii odpovídající práci při FES-CE za použití nepřímé kalorimetrie.

Cíl 2:

Zjistit podobnosti, respektive odlišnosti v metabolické odpovědi svalu při FES-CE a aktivní bicyklové ergometrii bez FES-CE (produkce laktátu, spotřeba glukózy, spotřeba, respektive produkce aminokyselin na základě jejich veno-arteriálních (VA) diferencí).

Cíl 3:

Zjistit maximální tolerovatelný proud při FES-CE a eventuálně poškození svalu při FES-CE monitorací sérové hladiny myoglobinu.

Cíl 4:

Porovnat vliv FES-CE a aktivní bicyklové ergometrie na hemodynamiku, monitorovanou indexem průtoku krve za použití nepřímé kalorimetrie.

5.2 Projekt B

Cílem projektu bylo vytvoření systematického přehledu a metaanalýzy randomizovaných studií studujících vliv fyzioterapie na klinický výstup pacientů v intenzivní péči.[48]

Hypotéza 1:

Má fyzioterapie u kriticky nemocných vliv na dobu umělé plicní ventilace, dobu pobytu na ICU a na mortalitu?

Hypotéza 2:

Pokud platí hypotéza 1, ovlivňuje efekt rehabilitace na klinický výstup vstupní tíže kritického stavu (hodnocená prostřednictvím APCHE II skóre) a celková doba fyzioterapie?

5.3 Projekt C

Vliv FES-CE na funkční stav pacientů v intenzivní péči – randomizovaná kontrolovaná intervenční studie. [49, 50]

Byla popsána řada biologických mechanismů, kterými by mohla časná fyzioterapie za použití FES-CE u kriticky nemocných zlepšit funkční výsledky léčby. Dosud však nebyla dostupná dostatečná data z intervenčních randomizovaných studií, která by ospravedlnila použití této léčebné modality v klinické praxi. Existují otázky týkající se proveditelnosti v podmínkách ICU, bezpečnosti a efektů na mortalitu a morbiditu kriticky nemocných.

Hypotéza 1:

Většina poškození struktury a funkce svalu se u pacienta v kritickém stavu odehrává v průběhu prvního týdne onemocnění, a proto časná (do 48 hod po přijetí na ICU),

intenzifikovaná fyzioterapie s využitím FES-CE zlepšuje funkční stav pacientů, kteří přežijí kritický stav v šestém měsíci oproti standardní péči.

Hypotéza 2:

FES-CE oproti standardní fyzioterapii více zachovává svalovou hmotu a zlepšuje svalovou sílu při propuštění z ICU.

Hypotéza 3:

FES-CE oproti standardní fyzioterapii zkracuje dobu na umělé plicní ventilaci, dobu pobytu na ICU, snižuje ICU, nemocniční a šestiměsíční mortalitu.

Primární cíl:

Zjistit, zda FES-CE povede ke zlepšení kvality života (měřené fyzickou komponentou (**PCS**) **RAND SF-36 skóre**) v 6. měsíci od zařazení pacientů do studie.[1]

Sekundární cíle:

Zjistit, zda FES-CE bude mít významnější vliv než standardní fyzioterapie na:

1. **PFIT skóre** (Four-item Physical Fitness in Intensive Care Test, čtyř-položkový test fyzické zdatnosti v intenzivní medicíně) při propuštění z ICU nebo 28. den pobytu na ICU (podle toho co nastane dříve)
2. **snížení úbytku svalové hmoty** – měřené jako rozdíl šíře průřezu musculus rectus femoris (B-mode ultrazvuku) mezi propuštěním z ICU a vstupní plochou
3. **dusíkovou bilanci (průměrnou denní a kumulativní)** měřená v g/m^2 tělesné plochy při propuštění z ICU nebo 28. den pobytu na ICU (podle toho co nastane dříve)
4. **svalovou sílu dle MRC (Medical Research Council) skóre** při propuštění z ICU nebo 28.den pobytu na ICU (podle toho co nastane dříve)
5. **ventilator-free days** definované jako počet dnů bez umělé plicní ventilace k 28. dni od začátku pobytu na ICU
6. **dobu pobytu na UPV, ICU a v nemocnici**

---

[1] Pozn.: naše studie je designována tak, aby byla schopna detekovat rozdíl mezi intervenční a kontrolní skupinou o 15 a více bodů (15 %). Dotazník SF-36 byl validován v České republice a odsouhlasen Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR.

7. **mortalitu na ICU, v nemocnici a v 6 měsících**
8. **průměrný počet elevací ICP na den** u pacientů s monitorovaným ICP
9. **průměrný počet přerušení CRRT na den** u dialyzovaných pacientů

Design studie: pragmatická prospektivní monocentrická randomizovaná kontrolovaná studie (RCT), zaslepená pro vyhodnocující personál

6. Materiál a metodika

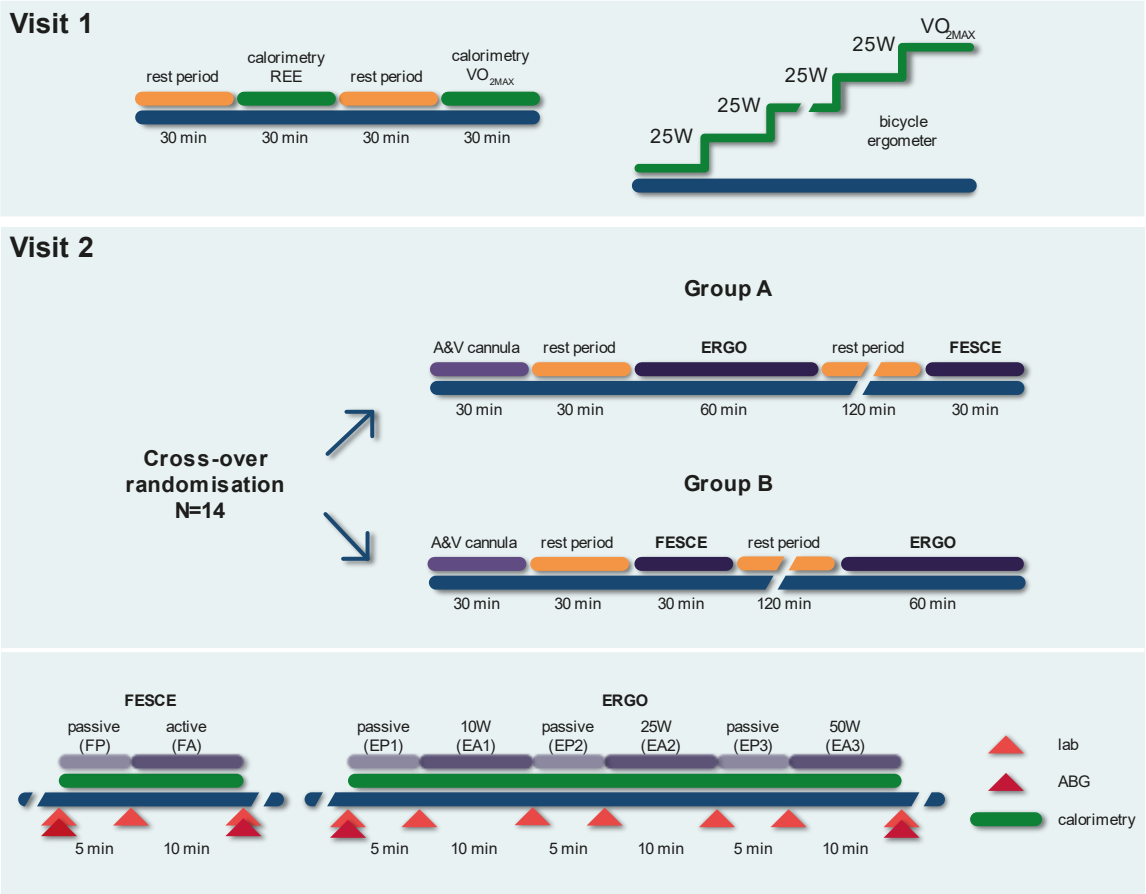
6.1 Projekt A

Do projektu bylo zařazeno 14 mladých (31±8 let), neobézních (BMI 23.7±3.7 kg/m^2) a zdravých dobrovolníků (pohlaví M/Ž = 11/3). Studie probíhala ve 2 vizitách s týdenní pauzou mezi vizitami. Při první vizitě proběhlo fyzikální vyšetření, měření klidového energetického výdeje nepřímou kalorimetrií za použití canopy (Quark RMR device, Cosmed, Italy). Zdatnost byla následně měřena exhaustivním zátěžovým testem na bicyklovém ergometru a vyjádřena jako maximální spotřeba kyslíku (VO_{2MAX}). Byl použit protokol kontinuálního navyšování zátěže o 25 W/min až do vyčerpání. Při druhé vizitě byly subjekty randomizovány do skupin A a B v cross-over designu. Design studie je znázorněn pro přehlednost na obrázku 5. Všem subjektům byla zavedena kanyla do radiální arterie a femorální žíly. Následovala intervenční procedura spočívající v 30 min. období klidu, 60 min. cvičení na bicyklovém ergometru, 120 min. období klidu a 30 min. FES-CE. Skupiny A a B se lišily v náhodném pořadí cvičení na bicyklovém ergometru a FES-CE. Bicyklová ergometrie spočívala v aktivním cvičení s postupným navyšováním zátěže (10 W = 13 otáček/min, odpor 7 N/m, 25 W = 31 otáček/min, odpor 7.6 N/m a 50 W = 35 otáček/min, odpor 13.4 N/m) vždy po dobu 10 min. Na začátku (zahřátí) a mezi navyšováním zátěže byl vždy vložen 5ti minutový interval pasivního cvičení na ergometru, tedy bez zátěže (25 otáček/min). Při FES-CE byly aplikovány 3 páry transkutánních elektrod (3 x 4", Restorative Therapies, Ltd., USA) a to na m. quadriceps, ischiokrurální svaly (hamstringy) a m. gluteus maximus. Před přiložením elektrod byla sonograficky změřena tloušťka tukové vrstvy a svalů v místech, kam se elektrody následně aplikovaly. FES-CE procedura byla opět zahájena pasivním cvičením 5 minut (25 otáček/min). Následně byla rychlost otáček navýšena na 30/min a elektrická stimulace byla postupně navyšována rychlostí 1%/s až na maximálních 25mA. FES-CE probíhala bez nastaveného odporu na bicyklovém ergometru (unloaded). Následně byl stimulační proud navyšován dále

až k dosažení subjektivně tolerovatelného maxima. Pro aktivní cvičení i FES-CE byl použit přístroj RT-300 bikes (Restorative Therapies Ltd., USA), který umožňuje vyšetření vleže.

Během obou typů cvičení byla kontinuálně měřena spotřeba O_2 metodou breath-by-breath (Quark RMR device, Cosmed, Italy). Průtokové a plynové analyzátory byly kalibrovány před každým měřením. Na začátku, respektive na konci výše popsaných intervalů byly odebrány párové vzorky arteriální a venózní krve. Krevní plyny, $ctCO_2$ gap (veno-arteriální (VA) rozdíl v koncentraci CO_2), laktát a hemoglobin byly analyzovány POCT analyzátorem Cobas b221 (Roche Diagnostics Limited, USA). Pro další analýzy byla krev centrifugována a zmražena na -80°C. Sérová hladina kreatin-kinázy a myoglobinu byla měřena v certifikované institucionální laboratoři (Cobas system, Roche Diagnostics Ltd., USA). Hladina sérových aminokyselin byla měřena kapilární elektroforézou.[51] Metabolická účinnost byla vyjádřena jako vzestup výkonu dělený zvýšením energetického výdeje.[71]

Index krevního průtoku dolními končetinami byl kalkulován pomocí Fickova principu jako poměr mezi celotělovou spotřebou O_2 a arterio-venozním rozdílem obsahu O_2.



Obrázek 2: Přehled designu studie. ERGO = cvičení na bicyklovém ergometru bez FES-CE, ABG = POCT analýza acidobazické rovnováhy a krevních plynů, lab = odběry vzorků pro analýzu v laboratoři

Ke statistickému zpracování byl použit program Stata 15 (Stata Corp., LLC, U.S.A.). Pro každý parametr byla zpracována deskriptivní statistika. Parametry v 2x2 cross-over designu byly analyzovány prostřednictvím linear-mixed effect modelu (LMEM).

6.2 Projekt B

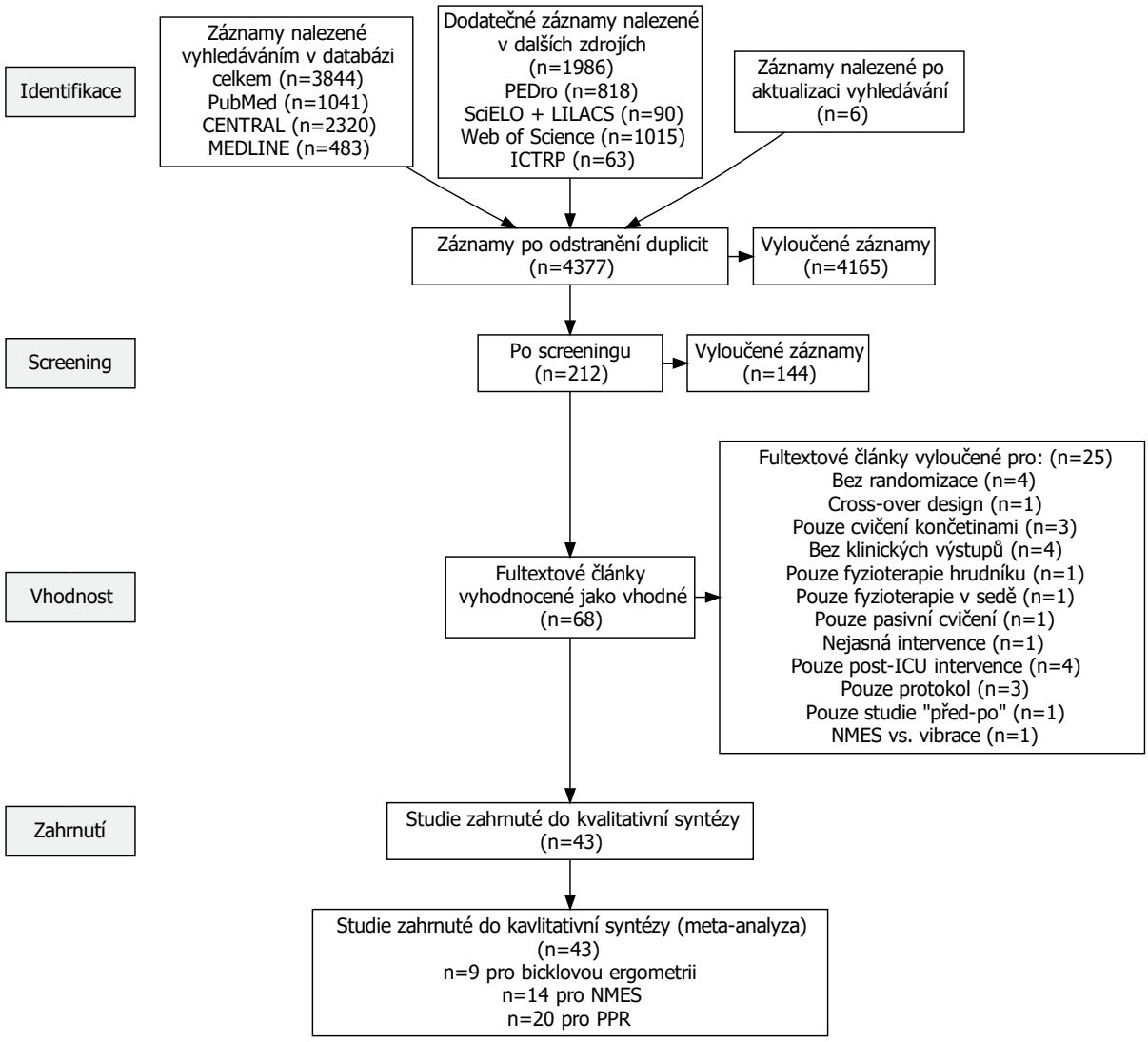
Provedená metaanalýza je plně v souladu s Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines [52] a byla prospektivně registrována v mezinárodní databázi pro systematické přehledy Prospero.

Do projektu jsme hledali randomizované kontrolované studie (RCTs) zabývající se vlivem časná mobilizace s využitím prostředků fyzioterapie na klinický výsledek pacientů v intenzivní péči. Intervenci jsme limitovali na protokolizovanou fyzioterapii (PPR), neuromuskulární elektrickou stimulaci (NMES) a cvičení na bicyklovém ergometru vleže (cycling). Použili jsme pouze ty RCTs, které reportovaly minimálně jeden klinický výstup jako je: mortalita, doba na UPV, nebo VFDs, doba pobytu na ICU, nebo dlouhodobý funkční výstup pacientů. Do práce jsme zařadili publikace, které byly publikovány nebo akceptovány k publikaci mezi roky 1998 a říjnem 2019, a to bez ohledu na jazyk textu.

Vlastní rešerši literatury provedli 2 investigátoři nezávisle na sobě, a to prostřednictvím databází: PubMed, Cochrane Central, Register of Controlled Trials, MEDLINE, Web of Science, Physiotherapy, Evidence Database, Scientific Electronic Library Online, Latin American & Caribbean Health Sciences Literature, World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform a ClinicalTrials.gov. Detailní vyhledávací řetězec pro PubMed je dostupný jako suplementární materiál publikace zde: http://links.lww.com/CCM/F484 . Vyhledávací a selekční postup je zobrazen na obrázku 6. Data z vybraných článků byly oběma investigátory nezávisle extrahovány do 2 setů excelových souborů. Finální soubory pro statistické zpracování byly vytvořeny nezávislými investigátory porovnáním a spojením 2 setů dat.

Extrahovanými parametry byly: věk, pohlaví, tíže kritického stavu (APACHE II skóre), mortalita, diagnostická skupina (interní, chirurgická, smíšená, pouze specifické onemocnění) a podíl pacientů se sepsí. Fyzioterapeutická intervence byla kategorizována na: PPR (protokolizovaná fyzioterapie), NMES (neuromuskulární elektrická stimulace) a aktivní cvičení na bicyklovém ergometru bez elektrické stimulace (cycling). Dále jsme zaznamenávali dobu zahájení intervence od přijetí na ICU, dávku, respektive dobu intervence (min/den,

dnů/pacienta), dobu UPV a VFDs ke 28. dni, dobu pobytu na ICU a v nemocnici, ICU mortalitu, mortalitu na konci studie a jakýkoliv dostupný dlouhodobý funkční výstup.



Obrázek 3: Diagram vyhledávacího a selekčního procesu.

Riziko publikačního zkreslení (bias) (pozitivní výsledky jsou zveřejňovány častěji než negativní) bylo analyzováno pomocí trychtýřových grafů (funnel plots) a Eggerova testu. Pro metaanalýzu byly použity „random effect" (nikoliv „fixed effect") modely, které předpokládají, že jsou pacienti do jednotlivých studií vzorkováni z různých, nikoliv stejných populací kriticky nemocných. Pro každý parametr byla provedena poolovaná metaanalýza dle fyzioterapeutické intervence (PPR, NMES a cycling). Binární parametry byly sumarizovány jako poměr šancí (odds ratio) s 95 % intervalem spolehlivosti (95 % CI) a kontinuální parametry jako rozdíl průměrů s 95 % CI. Heterogenita léčebného efektu mezi jednotlivými RCTs byla analyzována chi-square testem. Pro hledání zdroje heterogenity byly provedeny přespecifikované metaanalýzy podskupin (poolované) a pro kontinuální parametry metaregrese. Všechny

analýzy byly provedeny za použití statistického programovacího jazyku R [53] (verze 3.6.1) v integrovaném vývojovém prostředí (IDE) RStudio [54], balíčků kniter [55] (verze 1.26) pro tvorbu pdf reportů a meta [56] (verze 4.9-5) a metafor [57] (verze 2.1-0) pro metaanalýzy a metaregrese. Výsledky všech analýz jsou dostupné online (http://links.lww.com/CCM/F486).

6.3 Projekt C

Jedná se o pragmatickou prospektivní monocentrickou randomizovanou kontrolovanou studii (RCT), zaslepenou pro vyhodnocující personál, která byla před zařazením prvního pacienta registrována na clinicaltrials.gov (NCT02864745) a celý protokol byl publikován [49].

Studijní protokol byl odsouhlasen etickou komisí FNKV 24.01.2015 (EK-VP-27-0-2015). Všichni pacienti, nebo jejich zástupci, poskytli prospektivní písemný informovaný souhlas.

Pacienti byli rekrutováni ze dvou multidisciplinárních ICU s 10 respektive 11 ventilovanými lůžky Kliniky anesteziologie a resuscitace FNKV v Praze. Do studie byli zařazováni dospělí pacienti (≥18 let), kteří byli na umělé plicní ventilaci méně než 72 hodin s predikovanou dobou pobytu na ICU delší než 1 týden. Ze studie byli vyloučeni pacienti dlouhodobě upoutaní na lůžko (před přijetím na ICU), s poraněnou nebo chybějící dolní končetinou, trvalým neurologickým deficitem anebo implantovaným kardiostimulátorem.

Po splnění kritérií pro zařazení do studie a získání informovaného souhlasu byli pacienti randomizováni prostřednictvím eCRF (electronic Case Report Form) v poměru 1:1 do intervenční a kontrolní skupiny. Randomizace byla stratifikovaná dle přítomnosti sepse a dle souhlasu s provedením svalové biopsie (mitochondriální funkce a proteomika svalu je zpracovávána v podprojektu, který není součástí této práce). V každé strata byl použit permutační randomizační blok o velikosti 4 (tedy mezi čtyřmi následujícími zařazenými pacienty byli vždy 2 v intervenční a 2 v kontrolní větvi a jejich pořadí bylo náhodné). Randomizační algoritmus byl implementován do eCRF, který byl pro tento účel naprogramován v platformě Oracle Application Express (jazyk PL/SQL).

Oběma skupinám byla poskytována standardní lékařská, ošetřovatelská a fyzioterapeutická péče, která se nelišila od péče pacientů nezařazených do studie. Standardní fyzioterapie byla poskytována kmenovým personálem nezávislým na studii, dvakrát denně, 6 dní v týdnu (mimo neděle). Fyzioterapie v kontrolní skupině byla dokumentována, nikoli

protokolizována, a byla zahájena na základě ordinace ošetřujícím lékařem. Pro mobilizaci v lůžku/mimo lůžko byla vyžadována bezpečnostní kritéria jako: inspirační frakce kyslíku (FiO2) pod 0.6, saturace hemoglobinu kyslíkem (SpO2) nad 0.9, dechová frekvence pod 30/min a normální a stabilní intrakraniální tlak (ICP), pokud byl měřen. Fyzioterapie zahrnovala pasivní a aktivní pohyby, aplikaci napínacích reflexů, aktivaci globálních motorických vzorů dle Vojtovy metody, posazování na lůžku a mobilizaci mimo lůžko.

Intervenční skupině byla navíc poskytována progresivní protokolizovaná rehabilitace studijními fyzioterapeuty vyškolenými v používání FES-CE, dostupnými 7 dnů v týdnu, rozdělená do ranní a odpolední fáze. Terapie byla protokolizována na základě klinického stavu a schopnosti kooperace pacienta. Zároveň byla nastavena bezpečnostní kritéria v souladu se současnými doporučeními pro aktivní rehabilitaci kriticky nemocných pacientů.[14] Intervence byla zahájena co nejdříve (druhý den po randomizaci), nejdéle však do 72 hodin od přijetí na ICU, s cílem poskytnout až 90 minut aktivního cvičení denně, a to až do propuštění pacienta z ICU nebo ke dni 28, podle toho, co nastalo dříve. V případě re-admise bylo v intervenci pokračováno opět do cílového 28. dne nebo opětovného propuštění.

FES-CE probíhala na přístroji RT300 Supine pro dolní končetiny, Restorative Therapies 2005-2016. LB100108 V.37. Stimulační elektrody byly aplikovány na m. quadriceps femoris, m. biceps femoris a m. gluteus maximus (viz obrázek 1) podle protokolu Perry et al., 2014.[58] Intervence byla vždy zahájena pětiminutovou zahřívací fází („warm-up“) pasivního cvičení na FES-CE přístroji. Následovala fáze s elektrickou stimulací anebo aktivním cvičením dle stavu pacienta s dobou trvání dle protokolu eventuálně dle tolerance pacienta (zpočátku pobytu na ICU převažovala aplikace elektrické stimulace, později aktivního pohybu). Intervence byla opět zakončena pětiminutovým pasivním cvičením („cool-down“). V případě elektrické stimulace byl stah svalu načasován tak, aby koreloval s otáčením pedálů a docílilo se funkčního pohybu. Intenzita stimulace byla nastavena tak, aby způsobovala viditelné či palpovatelné kontrakce na všech stimulovaných partiích a zároveň nezpůsobovala dyskomfort nebo dokonce bolest. Elektrické impulzy trvaly 250 µs a měly frekvenci 40 Hz a minimální účinné hodnoty proudu v rozsahu 5-60 mA na kanál. V okamžiku, kdy byl pacient schopen dostatečně kooperovat, začal být povzbuzován k aktivnímu cvičení na bicyklovém ergometru. Postupně pak byla navyšována rezistence (o 3-10 Nm) a kadence ergometru. Průměrná terapie FESCE byla nastavena na 30 minut denně, rozdělených do ranní a odpolední fáze a probíhala 7 dní v týdnu.

Během studie byla intervence u 20ti náhodně zvolených cvičení skrytě monitorována tak, aby byla zajištěna spolehlivost a konzistence implementace protokolu včetně správnosti záznamu dat do eCRF studijními fyzioterapeuty. Rehabilitace po propuštění z ICU nebyla monitorována ani do ní nebylo zasahováno. Sběr dat do eCRF, včetně parametrů monitorujících bezpečnost použití FES-CE (vzestupy ICP, přerušení CRRT) byl usnadněn tím, že na našem pracovišti používáme plně elektronickou dokumentaci (klinický informační systém MetaVison, iMDsoft, Izrael).

7. Výsledky

7.1 Projekt A

7.1.1 Charakteristika souboru, tolerance FES-CE a známky svalového poškození

Všech 14 subjektů dokončilo experiment bez nežádoucích účinků. Kalorimetrická data pro vizitu 1 (baseline) jsou dostupná u 13 subjektů (u jednoho subjektu nastaly technické potíže). Baseline charakteristika subjektů je shrnuta v tabulce 1.

Parametr sekvence v LMEM nebyl signifikantní pro žádný analyzovaný parametr v cross-over designu ($p = 0.14–0.94$), tzn. nepředpokládáme carry over effect z předchozího cvičení.

Maximální tolerovatelný proud na kanál FES-CE byl 45±13 mA (rozsah 25–67 mA). Ačkoliv FES-CE cvičení způsobovalo určitou míru diskomfortu, sérová hadina myoglobinu po FES-CE zůstala v normálním referenčním rozmezí (<85 ng/mL) u všech subjektů (33±15 ng/mL, rozsah 21–74). Na druhou stranu jsme zaznamenali pozitivní korelaci mezi maximální silou stimulačního proudu a sérovou hladinou myoglobinu po cvičení ($R^2 = 0.57$, $p = 0.002$).

Tabulka 1: Baseline charakteristika subjektů (BMI = body mass index, REE = resting energy expenditure, klidový energetický výdej, RQ = respiratory quotient, respirační kvocient, VO_{2MAX} = peak oxygen consumption, maximální spotřeba O_2 při zátěži)

Parametr	Průměr ± SD	N
Věk (roky)	31±8	14
Pohlaví (M/Ž)	11/3	14
BMI (kg/m^2)	23.7±3.7	14
Tělesný tuk (%), bioimpedance	14±6	14

REE (kcal/den), kalorimetrie	1901±356	13
RQ v klidu, kalorimetrie	0.90±1.0	13
VO_{2MAX} (ml/kg/min), kalorimetrie	41±6	13

7.1.2 Metabolická účinnost volního cvičení vs. FES-CE

Metabolická účinnost volního cvičení byla 39.2±5.6 %. FES-CE bez nastaveného odporu vedlo ke zvýšení rychlosti zvýšení spotřeby O2 oproti baseline o 138±29 %, což přibližně odpovídalo zvýšení aktivního cvičení bez FES-CE o 25 W.

Energetický zisk z anaerobní glykolýzy byl zanedbatelný u aktivního cvičení bez FES-CE a 5.0±6.2 W u FES-CE.

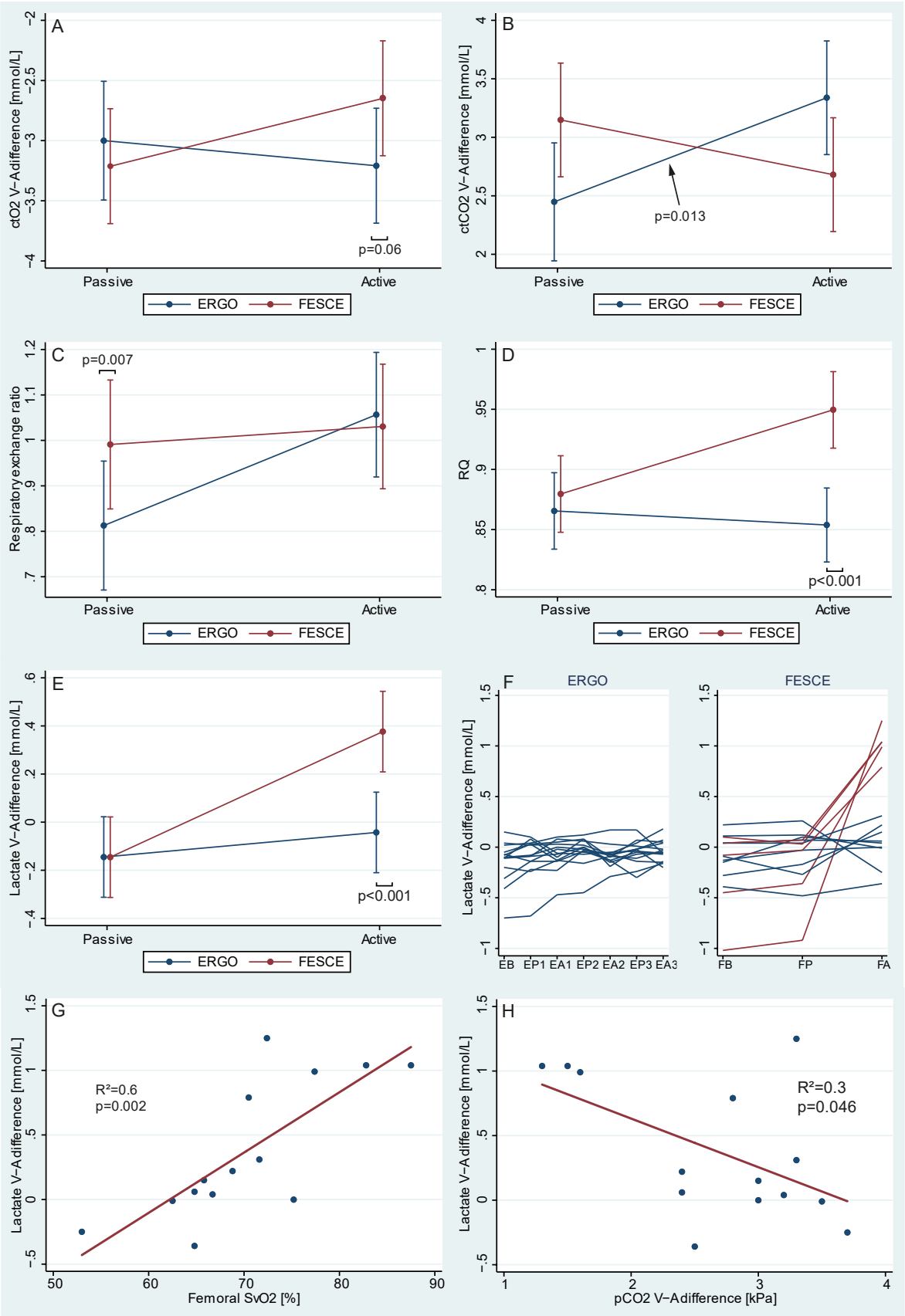
7.1.3 Index krevního průtoku dolní končetinou

V klidu před zahájením volního cvičení nebo FES-CE byl index průtoku krve dolní končetinou 6.6±2.4 vs. 6.3±3.4 ($p = 0.57$) a zvýšil se oproti baseline signifikantně ($p < 0.01$) a stejně ($p = 0.77$) u volního cvičení (160 %) a FES-CE (165 %).

7.1.4 Analýza svalového metabolismu během FES-CE

VA rozdíly ctO_2 i $ctCO_2$ se měly tendenci zvyšovat u volního cvičení bez FES-CE oproti pasivnímu cvičení (obrázek 4A a 4B). Opak byl zaznamenán u FES-CE. Saturace hemoglobinu ve femorální krvi se u aktivního oproti pasivnímu cvičení téměř nezměnila (z 63.9±12.7 % u pasivního na 64.3±8.7 % u aktivního cvičení), u FES-CE se signifikantně zvýšila (z 62.6±11.3 na 70.3±8.7 %; $p = 0.02$). Respirační výměnný poměr (respiratory exchange ratio, poměr mezi VA diferencí obsahu CO_2 a AV diferencí obsahu O_2 v krvi), ačkoliv bylo signifikantně vyšší v baseline u FES-CE (obrázek 4C), se zvýšilo, i když nesignifikantně, pouze u volního cvičení. Nezaznamenali jsme zvýšenou utilizaci glukózy (monitorovanou VA diferencí), a to ani u FES-CE (-5.5±3.9 při pasivním cvičení a -5.9±3.6 mmol/min při volním cvičení), ani u aktivního cvičení (-7.0±3.6 to -6.9±6.1mmol/min). Celotělový RQ se zvýšil u FES-CE (z 0.88±0.02 na 0.95±0.02, $p = 0.001$), ale nezměnil se u volního cvičení (z 0.87±0.02 na 0.85±0.02, $p = 0.55$; obrázek 4D). Pouze u FES-CE jsme zaznamenali zvýšenou VA diferenci a produkci laktátu (produkce vzrostla z -1.1±2.1 na 5.5±7.4 mmol/min, $p<0.001$) oproti volnímu cvičení, kde byl rozdíl nesignifikantní (z -0.9±1.1 na -0.4±1.2 mmol/min, $p = 0.70$, obrázek 4E). U FES-CE však byla velká interindividuální variabilita (obrázek 4F), kdy pouze 5 z 15 subjektů (33%) reagovalo zvýšenou produkcí laktátu (producenti laktátu, VA laktátová diference >0.5

mmol/L). Toto bylo patrné i na systémové hladině laktátu, kdy u volního cvičení zůstala beze změny (z 1.6±0.6 mmol/l na 0.9±2.1 mmol/l, $p = 0.887$) a u FES-CE vzrostla (z 1.6±0.7 mmol/l na 2.3±0.8 mmol/l, $p<0.001$).



Obrázek 4: Analýzy veno-arteriálních (VA) diferencí. Obrázky A-E jsou výstupem LMEM. V obrázku G a H byla použita lineární regrese. CtO_2 a $ctCO_2$ je celkový obsah O_2 a CO_2 v krvi,

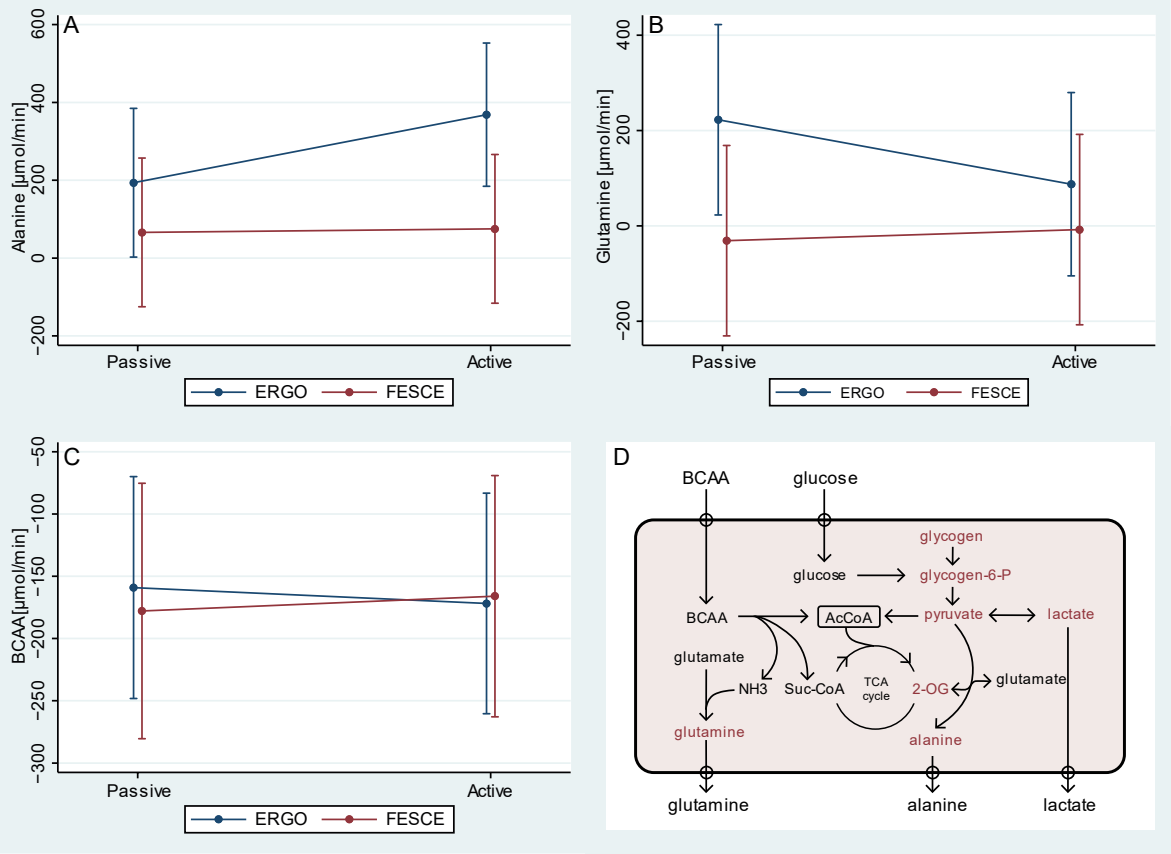
RQ je celotělový respirační kvocient, SvO_2 je saturace hemoglobinu ve femorální venózní krvi. Respiratory exchange ratio je poměr mezi VA diferencí obsahu CO_2 a O_2 v krvi. ERGO je aktivní cvičení bez FES-CE. Passive je pasivní cvičení a Active je cvičení při FES-CE resp. 50 W volním cvičení.

7.1.5 Analýza produkce laktátu

U FES-CE jsme zaznamenali signifikantní pozitivní korelaci mezi VA diferencí laktátu a femorální SvO_2 (R^2 = 0.6, p = 0.002, obrázek 4G). Dále jsme zaznamenali signifikantní negativní korelaci mezi produkcí laktátu na FES-CE a VA diferencí $ctCO_2$ (R^2 =0.3, p = 0.046, obrázek 4H). Producenti laktátu měli tedy vyšší femorální SvO_2 a nižší VA diferenci $ctCO_2$. Producenti laktátu byli dále porovnáni se subjekty bez zvýšené produkce laktátu ve vstupních charakteristikách, ale kromě zvýšeného vstupního RQ (0.94±0.06 vs. 0.86±0.07, p = 0.034) nebyl nalezen rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů včetně maximálního použitého stimulačního proudu (42±10 vs. 44±16 mA, p = 0.87).

7.1.6 Analýza metabolismu aminokyselin

Podle očekávání sval v klidové fázi u zdravých dobrovolníků postprandiálně utilizuje větvené aminokyseliny (BCAA) a uvolňuje alanin (Ala). Glutamin (Gln) byl v klidu produkován jen ve skupině volního cvičení, jinak jeho bilance nebyla signifikantně odlišná od nuly. Ani jeden typ cvičení nevedl ke změně metabolismu aminokyselin, ačkoliv je patrný trend ke zvyšování produkce Ala a snižování Gln u aktivního cvičení. U FES-CE takový trend nebyl patrný. Utilizace BCAA se nezměnila ani u jednoho typu cvičení (obrázek 5).



Obrázek 5: Metabolismus aminokyselin během aktivního cvičení a FES-CE. Hodnoty v mmol/min jsou vypočteny vynásobením femorální VA diference a průtoku krve dolní končetinou. Pozitivní hodnoty znamenají uvolňování aminokyselin ze svalu, negativní jejich utilizaci. BCAA = větvené aminokyseliny (valine, leucine a izoleucin); ERGO = aktivní cvičení bez FES-CE; 2-OG = 2-oxoglutarát, TCA = citrátový cyklus; Passive = pasivní cvičení; Active = cvičení při FES-CE, respektive 50 W volního cvičení.

8.2 Projekt B

8.2.1 Základní charakteristika studovaného souboru

Do práce jsme zařadili celkem 43 prací [15, 16, 19-20, 22, 32, 37, 38, 40, 106-138], které vyhovovaly našim kritériím. 9 z nich zkoumalo nějakou formu cvičení na bicyklovém ergometru na lůžku (cycling) [16, 19, 73, 75, 78, 79, 82, 85, 89], 14 využití neuromuskulární elektrické stimulace (NMES) [32, 38, 40, 109, 113, 114, 119, 126, 127, 133, 137] a 20 protokolizovanou fyzioterapii (PPR) [15, 20, 22, 106, 108, 110–112, 115, 116, 117, 118, 120, 122, 123, 129, 130, 134, 138]. Jedna z prací [70] se soustředila na kombinaci PPR a NMES a byla dále zařazena pouze do skupiny PPR.

RCTs byly poměrně malé (medián počtu subjektů je 55) a selektivní (medián 13% přijatých pacientů na ICU bylo zařazeno do studie), často vyřazovaly pacienty s běžnými komorbiditami jako je obezita [16, 19, 60, 67]. Randomizovaní pacienti (n = 3548) měli v mediánu 59.5 let (IQR, 56.5–62.5 let), medián příjmového APACHE II skóre bylo 19.6 (IQR, 17.9–23.7), a medián doby pobytu na ICU byl 15 dnů (IQR, 10–21 dnů) a doby UPV 10 dnů (IQR, 7–13 dnů).

8.2.2 Léčebný efekt na klinický výstup během hospitalizace

Fyzioterapie neměla žádný vliv na ICU mortalitu (OR 1.02 [95 % CI 0.84–1.24]) ani mortalitu reportovanou na konci studie (OR 0.94 [95 % CI 0.79–1.12]). Tento nález byl homogenní v podskupinách RCTs dle typu fyzioterapie (p pro heterogenitu podskupiny cycling: 0.21, NMES: 0.65, PPR: 0.43) i pro všechny RCTs (p=0.50, n = 38 RCTs). Žádná z RCT nereportovala těžkou nebo život ohrožující komplikaci v intervenční skupině. Doba pobytu na ICU (ICU LOS) byla hraničně kratší v intervenční skupině (průměrný rozdíl v ICU LOS, –1.2 [95 % CI –2.5 to 0.0] dnů, n = 31 RCTs), a to hlavně díky RCTs v podskupině PPR (n = 16 RCTs, průměrný rozdíl ICU LOS –2.0 [95 % CI –3.6 to –0.3] dnů). Kratší doba UPV v intervenční větvi reflektovala kratší ICU LOS (průměrný rozdíl v době UPV –1.7 dnů [95 % CI –2.5 to –0.8 dnů], heterogenita p < 0.01, n = 32 RCTs). Doba pobytu v nemocnici (Hospital LOS) však již nebyla mezi intervenční a kontrolní skupinou signifikantní (průměrný rozdíl v době hospitalizace –1.6 dnů [95 % CI –4.3 to 1.2 d], n = 23 RCTs). Kompletní analýza je dostupná online (http://links.lww.com/CCM/F486).

8.2.3 Léčebný efekt na dlouhodobý klinický výstup

Pouze 12 RCTs reportovalo nějakou formu dlouhodobého funkčního výstupu.[20, 22, 64, 66, 70–72, 76, 77, 83, 84, 88] Typ funkčního výstupu i doby, ve které byl analyzován, se však mezi studiemi výrazně liší. U 9 RCTs nebyl prokázán vliv intervence na dlouhodobý funkční výstup. Pouze 3 RCTs reportovaly zlepšení funkčního stavu [70, 76] nebo stupně nezávislosti.[66] Nejčastějším reportovaným parametrem byl PCS (Physical Component Summary of SF-36) v 6 měsících (u 7 RCTs [15, 19, 20, 70, 76, 82, 88] celkem 768 pacientů), který však nebyl intervencí signifikantně ovlivněn (průměrný rozdíl byl 1.5 [95 % CI -2.1; 5.1], pozn.: pozitivní hodnoty jsou ve prospěch intervence). Další parametry dlouhodobého funkčního výstupu, jako návrat do práce, úprava kognitivních funkcí atd., byly reportovány jen v několika málo RCTs. [15, 20]

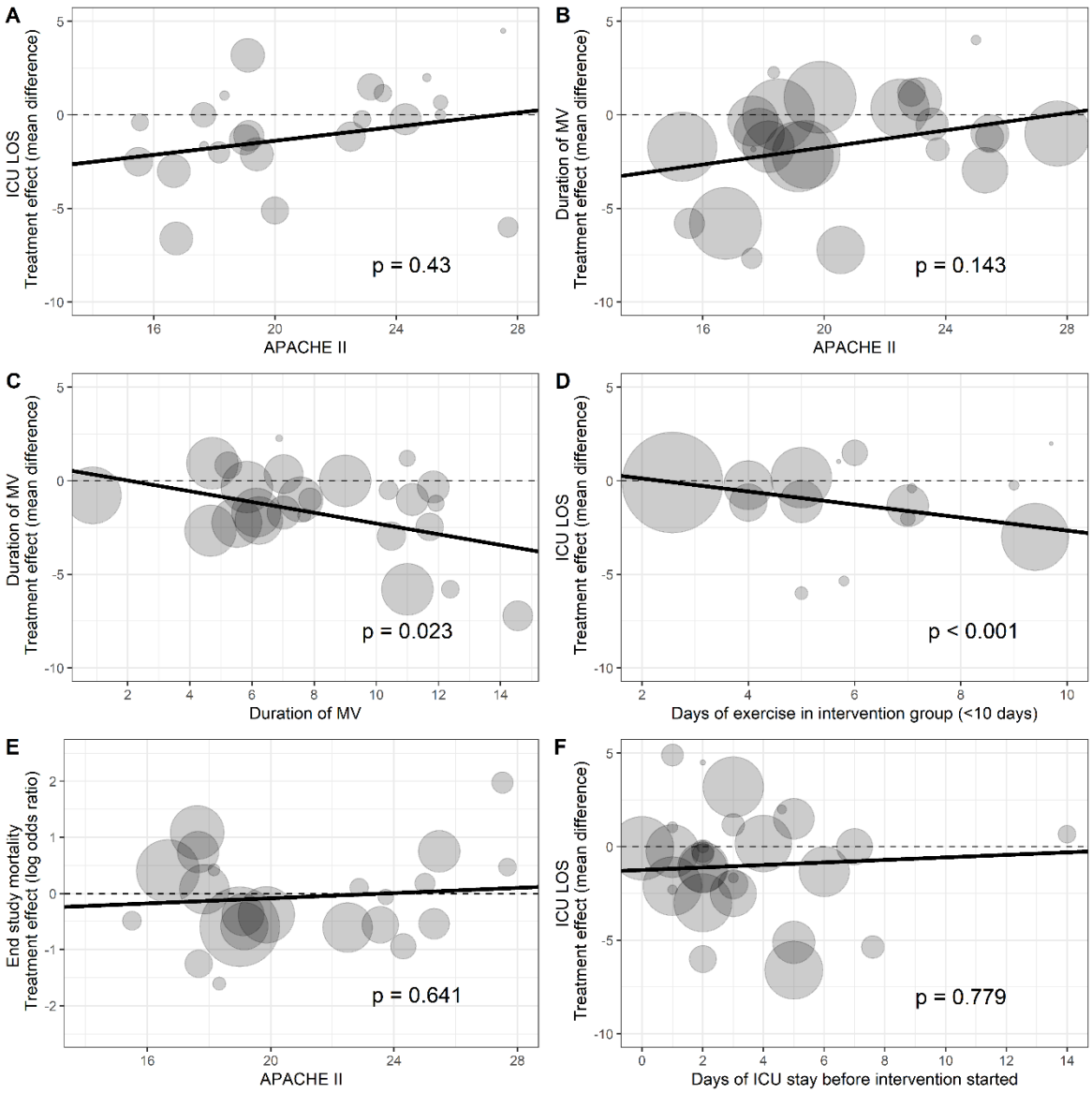
8.2.4 Faktory pacientů ovlivňující léčebný efekt (meta-regrese)

Neprokázali jsme, že by věk, poměr mužů k ženám ani míra zastoupení septických pacientů v RCTs ovlivňovaly vliv intervence na ICU-LOS. ($p = 0.53$, $p = 0.49$, $p = 0.56$). Meta-regrese naznačují, že by mohl být vliv intervence na snížení ICU LOS a UPV (obrázek 6A a 6B) menší u pacientů s těžším iniciálním stavem (vyšší APACHE II skóre). Podobně byl zaznamenán efekt intervence na snížení doby UPV a ICU-LOS v podskupině RCTs, které zařazovaly pacienty s lehčím iniciálním stavem (průměrné APACHE pod 20 (průměrné zkrácení doby UPV intervenci o –1.7 dne [95 % CI –3.3 až –0.1 dne], a průměrné doby ICU-LOS o –2.9 dne [95 % CI –4.4 až –1.3 dne]). Naopak v podskupině RCTs, které zařazovaly pacienty v iniciálně těžším stavu (průměrné APACHE II skóre větší nebo rovno 20), byl tento efekt menší a nesignifikantní (průměrné zkrácení doby UPV intervenci o –1.4 dne [95 % CI –3.3 až 0.5 dne] a ICU-LOS o –0.4 dny [95 %CI –2.5 až 1.6 dne]). Důležitým nálezem bylo, že tíže vstupního postižení pacientů (APACHE II skóre) neovlivňovalo vliv intervence na mortalitu (obrázek 6E).

6.2.5 Vliv charakteru intervence na léčebný efekt

Nalezli jsme silnou asociaci mezi dobou aplikované intervence a léčebným efektem v podobě zkrácené doby UPV a ICU-LOS (metaregrese, $p = 0.023$ a $p<0.001$) (obrázek 6C a D). Na druhou stranu doba do zahájení intervence neměla vliv na ovlivnění ICU-LOS intervencí, a to ani pokud byla doba do zahájení analyzována jako kontinuální parametr (metaregrese, $p=0.779$) (obrázek 6F), tak jako binární v poolované metaanalýze (≤3 dny vs >3 dny, $p = 0.46$). Stejně tak jsme nezjistili závislost mezi celkovou dávkou (dobou) rehabilitace, která byla v intervenční větvi poskytnuta navíc oproti kontrolní větvi, a vlivem intervence na ICU-LOS ($p = 0.97$).

Velkým překvapením bylo, že pouze malé množství RCTs monitorovalo a reportovalo dodanou dávku (dobu) fyzioterapie v intervenční větvi [20, 68, 76, 83], a pokud již byla dávka reportovaná, tak byla výrazně nižší než plánovaná. Někdy až na úrovni 25 % dávky plánované dle protokolu. [20]



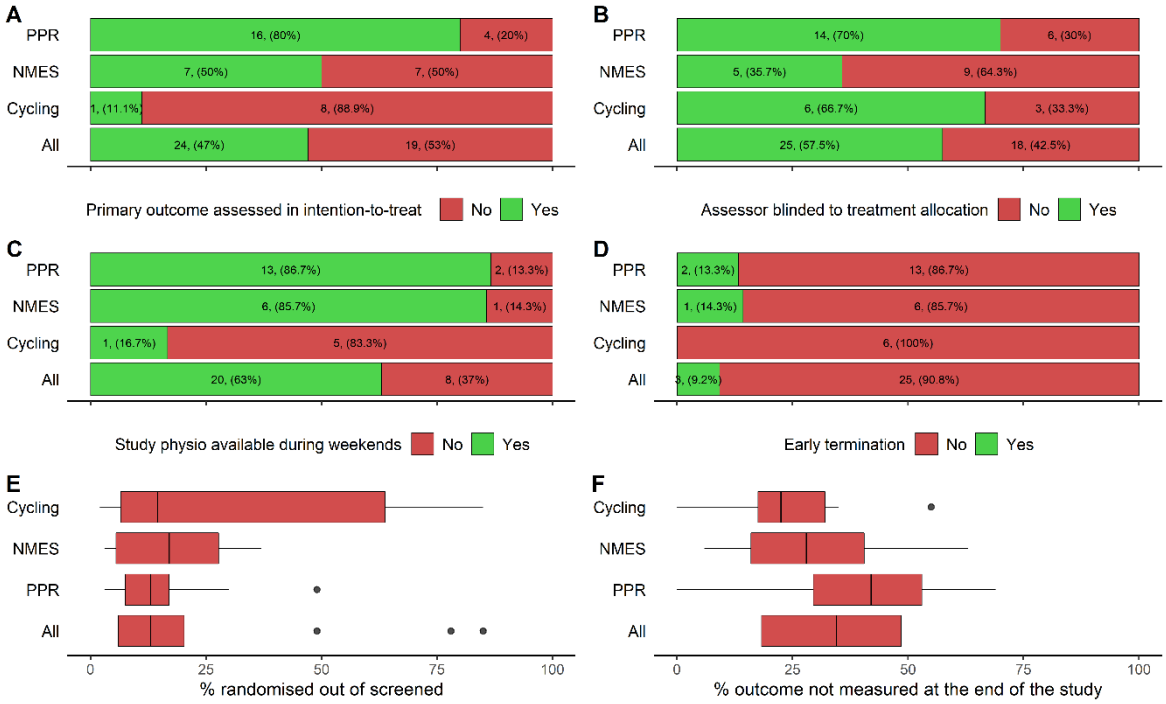
Obrázek 6: Meta-regresní bublinové grafy (meta-regression bubble plots). A: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II skóre vs. vliv intervence na dobu pobytu na ICU (ICU-LOS), B: APACHE II skóre vs. vliv intervence na dobu umělé plicní ventilace (UPV), C: doba umělé plicní ventilace vs. vliv intervence na dobu UPV. D: délka intervence ve dnech vs. vliv intervence na ICU-LOS, E: APACHE II skóre vs. vliv intervence na mortalitu na konci studie, F: průměrná ICU-LOS před zahájením intervence na vliv intervence na ICU-LOS.

8.2.6 Riziko zkreslení (bias)

Riziko bias v jednotlivých RCTs je sumarizováno na obrázku 7. Publikační bias (selektivní publikování studií s pozitivním výsledkem) jsme nezaznamenali v žádném ze 4

hlavních zkoumaných klinických výstupů (mortalita, doba pobytu na ICU a v nemocnici a doba UPV).

Pouze v 10 RCTs byla reportována doba bez UPV k 28. dni (ventilator-free days). Nezaznamenali jsme vliv mortality na ICU LOS (p = 0.48), tedy zkreslení ICU-LOS ICU mortalitou. Doba UPV byla kratší u RCTs reportujících výsledky na „intention-to-treat“ populaci (n = 19) oproti RCTs reportujícím výsledky na „per-protocol“ populaci (průměrná doba UPV byla kratší o –1.7 dne [95 %CI –2.5 až –0.8 dnů]). Stejný nález jsme zaznamenali u RCTs reportujících výsledky pouze na pacientech, kteří přežili (n = 13, průměrné zkrácení doby UPV o –1.4 dny [95 % CI –2.9 až 0.12 dnů]). Tři RCTs [68, 70, 72] byly ukončeny předčasně. Primární cíl byl měřen v průměru u 71 % zařazených pacientů (rozsah 31 %–100 %). Hodnotitel primárního cíle byl zaslepen vůči alokaci pacientů do intervenční a kontrolní větvi u tří ze 43 RCTs.



Obrázek 7: Riziko zkreslení (bias) u individuálních RCTs v procentech. A: Primární cíl studie analyzován na „intention-to-treat“ populaci, B: hodnotitel primárního cíle byl zaslepen vůči léčebné skupině, C: studijní fyzioterapeut byl dostupný o víkendu, D: RCT byla ukončena předčasně, tedy před dosažení prespecifikováného počtu zařazených pacientů, E: procento randomizovaných pacientů ze skrínovaných, F: procento pacientů, u kterých nebyl primární cíl změřen z jakýchkoli důvodů. Cycling = cviční na bicyklovém ergometru bez elektrické stimulace, NMES = neuromuskulární elektrická stimulace, PPR = protokolizovaná fyzioterapie.

6.3 Projekt C

6.3.1 Výběr pacientů zařazených do studie

Během října 2016 až listopadu 2019 bylo testováno pro vhodnost zařazení do studie 2071 pacientů přijatých na KAR FNKV. Do studie bylo zařazeno 150 (7.2 %) pacientů, dle předem určeného plánu. Vstupní charakteristika randomizovaných pacientů je v tabulce 2.

Tabulka 2: Vstupní charakteristika pacientů zařazených do studie, pozn.: * "chirurgický" jsou pacienti přijatí po elektivním nebo urgentním chirurgickém výkonu bez pacientů s traumatem, ** intervence byla zahájena další kalendářní den po zařazení, IAPA skóre (Instrumental Activities Of Daily Living Scale), stupně nezávislosti mají rozsah 0-8, vyšší hodnota znamená větší nezávislost, RAPA skóre (Rapid Assessment of Physical Activity) má rozsah od 1 (téměř bez fyzické aktivity) do 5 (≥30 min středně těžké fyzické aktivity denně, ≥ 5 dnů v týdnu)

Vstupní charakteristika pacientů		Intervenční větev (n=75)	Kontrolní větev (n=75)	p-hodnota
Demografie	Pohlaví muži/ženy (% mužů)	53/22 (71 %)	57/18 (76 %)	0.46
	Věk [roky]	59.9±15.1	62.3±15.4	0.34
	Body mass index [kg.m^{-2}]	29.3±6.3	30.7±8.3	0.24
Zdravotní a funkční stav před zařazením	Charlson Comorbidity Score (CCS)	2.8±2.3	3.4±2.4	0.15
	Fyzická aktivita (RAPA skóre)	1 (IQR 1-3)	2 (IQR 1-5)	0.17
	Stupeň nezávislosti (IAPA skóre)	8 (IQR 7-8)	8 (IQR 7-8)	0.52
Tíže současného onemocnění	Sepse při přijetí na ICU (n, %)	19 (25.3 %)	18 (24.0 %)	0.85
	APACHE II	22.1±5.2	22.2±7.7	0.91
	SOFA skóre při přijetí	8.8±2.6	8.8±3.2	0.89
Primární důvod přijetí na ICU	Respirační selhání (COPD, pneumonie)	20 (27 %)	17 (23 %)	0.7
	Izolované kraniotrauma	16 (21 %)	10 (13 %)	0.28
	Polytrauma s kraniotraumatem	12 (16 %)	9 (12 %)	0.64
	Polytrauma bez kraniotraumata	2 (3 %)	5 (7 %)	0.44
	Septický šok (mimo pneumonie)	8 (11 %)	10 (13 %)	0.8
	Zástava oběhu mimo nemocnici	5 (7 %)	6 (8 %)	1
	Krvácivá cévní mozková příhoda (operovaná)	2 (3 %)	6 (8 %)	0.28
	Městnavé srdeční selhání	2 (3 %)	5 (5 %)	0.68
	Hemoragický šok, netraumatický	1 (1 %)	3 (4 %)	0.62
	Meningitida, encefalitida	2 (3 %)	2 (3 %)	1
	Jiné	5 (7 %)	3 (4 %)	0.72

Čas od přijetí do zařazení [hodiny]**	31.5±19.0	30.8±17.4	0.80

6.3.2 Implementace protokolu

Medián doby pobytu na ICU pacientů v intervenční a kontrolní skupině byl 12 (IQR 7-21) a 12 (IQR 6-19) dnů (p=0.76, log-rank test).

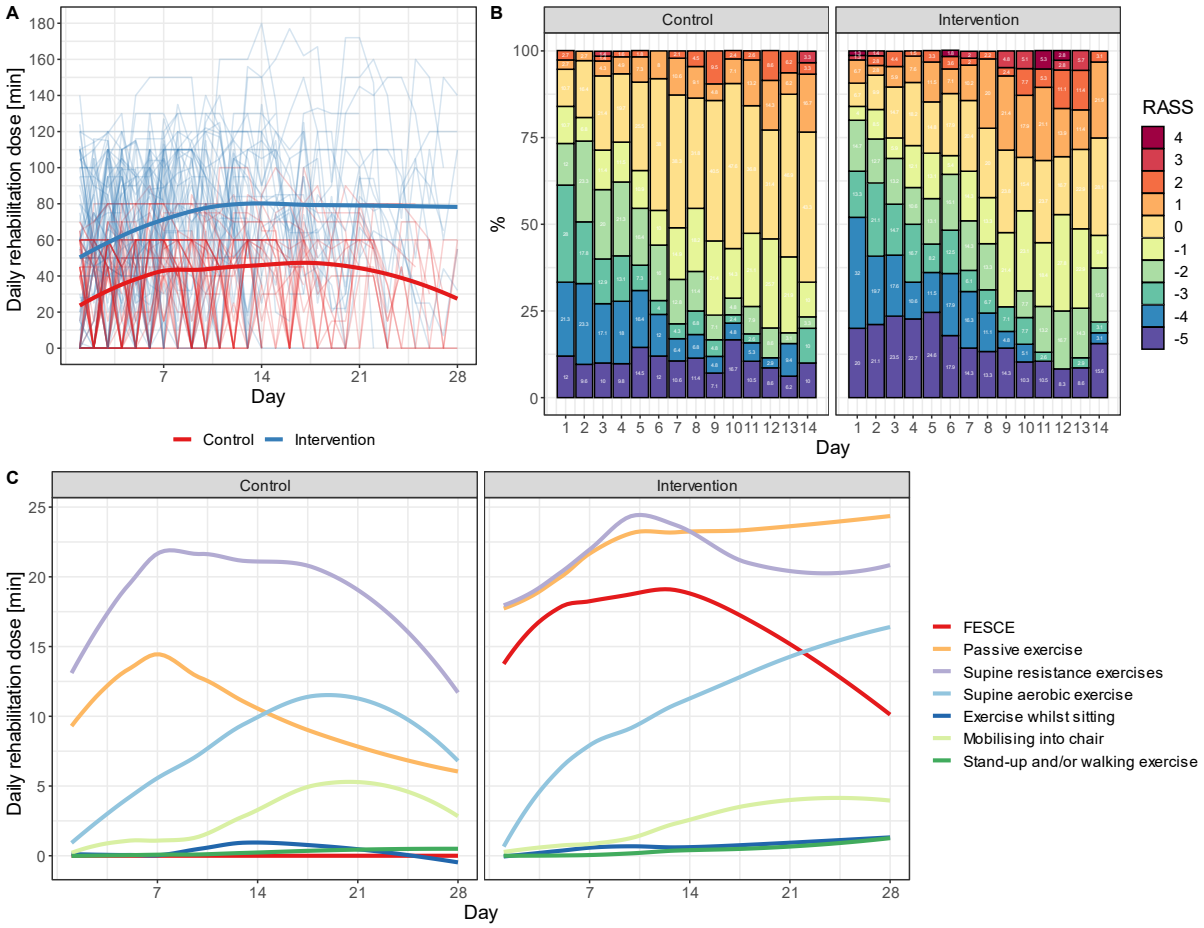
U šesti, respektive devíti pacientů randomizovaných do intervenční, respektive kontrolní větve, fyzioterapie neproběhla. Ta proběhla v 817 z 932 (88 %) dnů na ICU v intervenční vs. 615 z 895 (69 %) v kontrolní skupině (p<0.001, $\chi 2$ test). První terapie byla zahájena 63 (IQR 45–84) vs 68 (48–95) hodin po přijetí na ICU (p=0.14 Wilcoxon test). Ve dnech, kdy fyzioterapie probíhala, byl medián doby terapie v intervenční skupině 82.2 (IQR 65.6–96.6) a v kontrolní skupině 53.3 (IQR 50.1–57.1) minut (rozdíl mediánů 29 min, p<0.001, Wilcoxon test). Z toho v intervenční skupině 33 (IQR 22–39) minut FES-CE (obrázek 18). Další detaily týkající se fyzioterapie v obou skupinách jsou popsány v tabulce 3 a 4.

Tabulka 3: Doba fyzioterapie kalkulovaná na terapeutický den (bez dnů, kdy se fyzioterapie neprováděla) nebo na studijní den (zahrnuty dny, kdy se fyzioterapie neprováděla)

	Skupina	n	průměr	SD	min	max	range	Q0.25	medián	Q0.75	Wilcoxon
ICU-LOS [dny]	Intervence	75	13.7	8.5	1	31	30	7	12	20.5	0.674
	Kontrola	75	13.9	10.5	2	63	61	5.5	12	19	
Počet terapeutických dnů na pacienta	Intervence	75	10.8	8.1	0	27	27	4	10	16	0.052
	Kontrola	75	8.2	6.9	0	22	22	2	7	13	
Počet FES-CE dnů na pacienta	Intervence	75	6.5	6.1	0	24	24	2	5	9	N/A
	Kontrola	N/A									
FES-CE [min/rehabilitační den]	Intervence	63	31.1	10.1	8.7	50	41.3	22	33.1	39	N/A
	Kontrola	N/A									
FES-CE [min/studijní den]:	Intervence	75	14.7	11.5	0	41.7	41.7	5.7	14	23.7	N/A
	Kontrola	N/A									
Doba fyzioterapie [min/ terapeutický den]	Intervence	69	56.9	15	21.3	104.4	83	48.1	55	63.8	0.381
	Kontrola	66	54.5	10	29.5	78.8	49.2	50.1	53.3	57.1	
Doba fyzioterapie [min/studijní den]	Intervence	75	45.4	21.2	0	94.2	94.2	36.1	48.8	54.6	<0.001
	Kontrola	75	33.2	17.5	0	67.4	67.4	22.7	37.1	45.3	
Celková doba fyzioterapie [min/terapeutický den]	Intervence	71	79.6	24	15	139.1	124.1	65.6	82.2	96.6	<0.001
	Kontrola	66	54.5	10	29.5	78.8	49.2	50.1	53.3	57.1	
Celková doba fyzioterapie [min/ studijní den]	Intervence	75	60.2	27.2	0	121.4	121.4	48.7	61.9	77.7	<0.001
	Kontrola	75	33.2	17.5	0	67.4	67.4	22.7	37.1	45.3	

Tabulka 4: Detailní popis fází protokolizovaná fyzioterapie kalkulovaných na terapeutický den (bez dnů, kdy se fyzioterapie neprováděla) nebo na studijní den (zahrnuty dny kdy se fyzioterapie neprováděla)

	Skupina	n	průměr	SD	min	max	range	Q0.25	medián	Q0.75	Wilcoxon
Pasivní cvičení [min/terapeutický den]	Intervence	69	22.3	10	0	60.1	60.1	15	23.7	27	<0.001
	Kontrola	66	15.7	8.5	0	30	30	10.1	15	23.2	
Pasivní cvičení [min/studijní den]	Intervence	75	17.7	10.8	0	60.1	60.1	11.4	18.9	23.9	<0.001
	Kontrola	75	9.5	7.1	0	30	30	4.3	8.5	15	
Cvičení proti odporu v leže [min/terapeutický den]	Intervence	69	23.3	9.6	0	44.3	44.3	17.7	24	30	0.104
	Kontrola	66	26.9	7.9	8.2	50	41.8	22.8	27.1	30	
Cvičení proti odporu v leže [min/ studijní den]	Intervence	75	18	10	0	44.3	44.3	12.2	18.3	25.5	0.25
	Kontrola	75	16.1	9	0	35.3	35.3	10.7	17.3	22.3	
Aerobní cvičení vleže [min/terapeutický den]	Intervence	69	8.9	12.2	0	51.7	51.7	0	3	14	0.255
	Kontrola	66	8.7	7.4	0	30	30	0.1	7.5	15	
Aerobní cvičení vleže [min/ studijní den]	Intervence	75	7.6	11.4	0	50.7	50.7	0	2.4	12.2	0.714
	Kontrola	75	5.5	5.9	0	30	30	0	5	8.7	
Cvičení v sedě [min/ terapeutický den]	Intervence	69	0.5	1.2	0	7.3	7.3	0	0	0	0.179
	Kontrola	66	0.4	1.5	0	7.7	7.7	0	0	0	
Cvičení v sedě [min/ terapeutický den]	Intervence	75	0.4	1.1	0	6.8	6.8	0	0	0	0.138
	Kontrola	75	0.3	1.2	0	7.5	7.5	0	0	0	
Mobilizace do křesla [min/terapeutický den]	Intervence	69	1.8	4.1	0	25	25	0	0	1.7	0.161
	Kontrola	66	2.7	3.9	0	15	15	0	0	4	
Mobilizace do křesla [min/ studijní den]	Intervence	75	1.6	3.8	0	25	25	0	0	1.1	0.379
	Kontrola	75	1.8	3	0	13.1	13.1	0	0	2.2	
Stoj event. s chůzí [min/terapeutický den]	Intervence	69	0.2	0.6	0	2.9	2.9	0	0	0	0.656
	Kontrola	66	0.2	0.5	0	2.2	2.2	0	0	0	
Stoj event. s chůzí [min/ studijní den]	Intervence	75	0.2	0.5	0	2.9	2.9	0	0	0	0.574
	Kontrola	75	0.1	0.4	0	1.8	1.8	0	0	0	

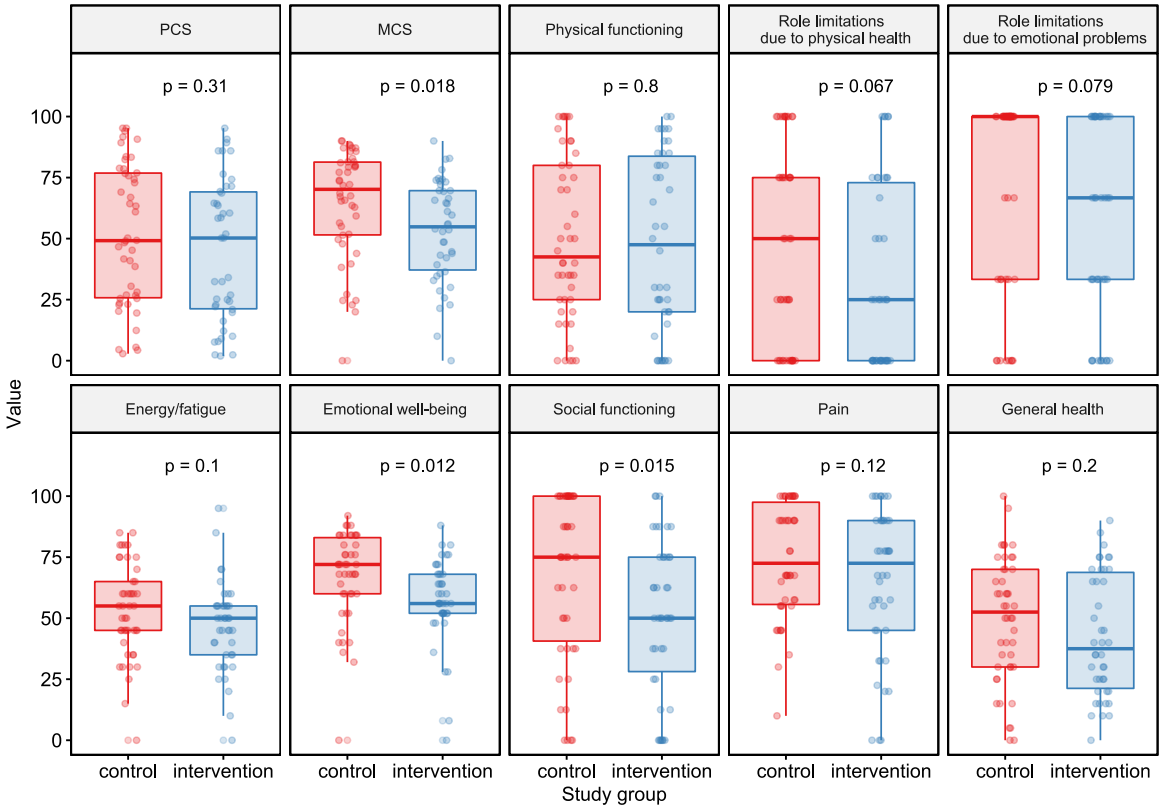


Obrázek 8: Implementace protokolu fyzioterapie. A: průměrná dávka fyzioterapie (Loessova regresní křivka) v intervenční (modrá čára) a kontrolní větvi (červená čára) kalkulovaná na studijní den (jsou zahrnuty i dny bez fyzioterapie), tenké čáry jsou trajektorie jednotlivých pacientů (je zde jeden pacient, který měl fyzioterapii až 180 min za den pro porušení protokolu), B: vývoj RASS skóre (Richmond Agitation-Sedation Scale, pozn.: 0 = bdělý klidný pacient, nebo -1 (ospalý) byly cíle managementu sedace, +4 = pacient bojovný, násilný, bezprostředně ohrožuje personál, -5 = hluboké bezvědomí), C: průměrné denní dávky (Loessovy regresní křivky) jednotlivých modalit fyzioterapie

6.3.3 Klinické výsledky

Do šestiměsíční vizity přežilo 42 (56%) pacientů v intervenční skupině a 46 (61%) pacientů v kontrolní skupině (p=0.51, χ^2 test) a všichni byli dostupní pro vyšetření. Je to pouze 81.5% (88/108) předspecifikované velikosti populace. Medián PCS (physical component score) SF-36 skóre u přeživších (primární cíl) byl 50 (IQR 21–69) v intervenční skupině a 49 (IQR 26–77) v kontrolní skupině (p=0.26, Wilcoxon test, blíže viz obrázek 9, obrázek 10A a tabulka 5). Pacienti v intervenční skupině měli o 0.6 (95% CI 0.2 to 1.0) g/m^2 BSA méně negativní

denní dusíkovou bilanci (p=0.004, t-test) oproti kontrolní skupině. V malé podskupině pacientů se zavedeným ICP čidlem (n=4 vs 3) jsme zaznamenali častější vzestupy ICP v intervenční skupině (23 vzestupů/15 ICP dnů vs 0/15; p=0.018, Wilcoxon test), žádný z nich však nenastal během nebo krátce po FES-CE.

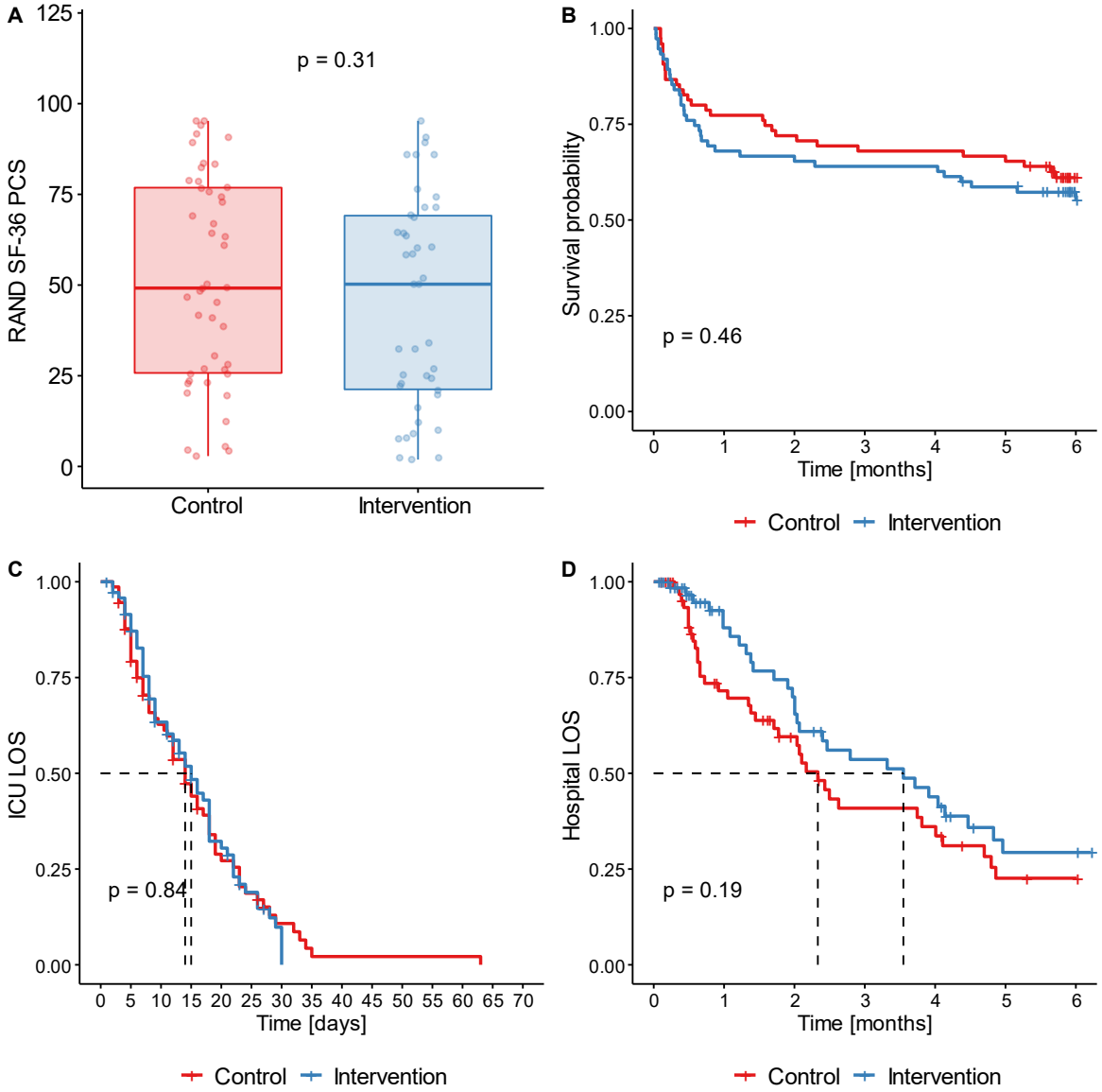


Obrázek 9: RAND SF-36 skóre v šesti měsících (detaily skórovacího systému viz https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html, p-hodnoty vycházejí z nepárového Welchova t-testu, PCS (physical component score) je primární cíl studie

Tabulka 5: Deskriptivní statistika primárního cíle (PCS SF36 v šesti měsících)

Skupina	n	Průměr	SD	min	max	range	se	Q0.25	Medián	Q0.75
Kontroly	46	51.65	28.8	2.9	95.2	92.4	4.3	25.77	49.17	76.85
Intervence	42	45.3	29.2	1.9	95.2	93.3	4.5	21.25	50.24	69.13

Nezaznamenali jsme žádný signifikantní rozdíl v žádném ze 7 dalších předspecifikovaných sekundárních cílů (viz obrázek 10 a tabulka 6).



Obrázek 10: A) PCS (physical component score) SF-36 skóre (primární cíl); (B) Kaplan-Meierova křivka přežití ve studii; (C) Kaplan-Meierova křivka zobrazující dobu pobytu na ICU (ICU-LOS) (zemřelí pacienti jsou cenzorováni); (D) Kaplan-Meierova křivka zobrazující dobu pobytu v nemocnici (zemřelí pacienti jsou cenzorováni). P hodnoty jsou z nepárového Welchova t-testu (A) a z log-rank testu v (B), (C) a (D).

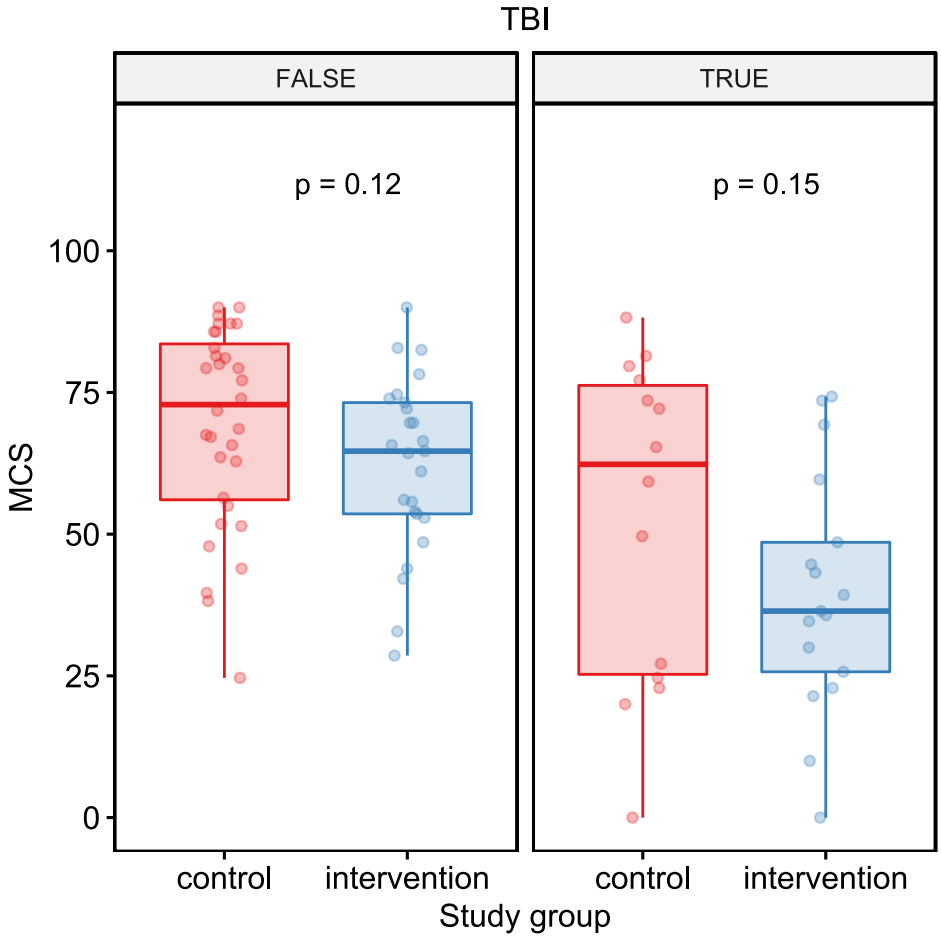
Tabulka 6: Sekundární cíle: pokud není zmíněno jinak, jsou data prezentována jako průměr a 95 % CI a p-hodnoty jsou z t-testu. Poznámka: * Wilcoxonův test; PFIT-s: Four-item Physical Fitness in Intensive Care Test (rozpětí 0-12 bodů, kde nižší skóre znamená vyšší stupeň disability); MRC (Medical Research Council score, rozpětí 0-60 bodů, vyšší skóre znamená vyšší svalovou sílu).

Sekundární cíle	Intervence	Kontroly	p-hodnota
PFIT-s při propuštění z ICU	9.4 (8.0;10.8) n=37	9.6 (8.3;10.9) n=42	0.77*
Šířka musculus rectus femoris při propuštění z ICU (průměrný změna oproti baseline [%])	-11 (-17; -6) % n=57	-13 (-19; -7) % n=54	0.64
MRC skóre při propuštění z ICU	42.4 (39.2; 45.6)	39.4 (36.5;42.4)	0.13
Průměrná denní dusíková bilance vztažená k BSA [$g.m^{-2}.dan^{-1}$]	-2.7 (-3.1; -2.4) n = 852 dnů u 75 pacientů	-3.4 (-3.7; -3.0) n = 759 dnů u 75 pacientů	**0.004**
Počet dnů bez ventilátoru ke dni 28 (Ventilator-free days)	9.3 (6.5;12.0) n=75	11.0 (8.2;13.8) n=75	0.33
Počet nežádoucích přerušení dialýzy/ počet dnů na dialýze, kdy se fyzioterapie prováděla	0/17	0/41	N/A
Počet elevací ICP /počet dnů, kdy bylo ICP měřeno a fyzioterapie se prováděla	1.5 (0.2;2.9) (n=4 pacientů, 15 ICP dnů)	0 (n=3 pacientů, 15 ICP dnů)	**0.018***

6.3.4 Další analýzy

28-denní mortalita byla nesignifikantně vyšší v intervenční větvi (32 % vs 23 %, p=0.2, χ^2 test). V 6. měsíci byla signifikantně horší mentální sumární komponenta (MCS) SF36 skóre v intervenční skupině 54.8 (IQR 37.1–69.6) vs 70.2 (IQR 51.5–81.3) v kontrolní skupině, p=0.009, Wilcoxon test (viz obrázek 9, kde je však použit t-test). MCS ale nebyl předspecifikovaný cíl studie. Jak je však vidět v tabulce 2, došlo i přes randomizaci k nehomogenní distribuci pacientů s kraniotraumatem mezi intervenční (16 (21 %)) a kontrolní skupinou (10 (13 %)), i když je rozdíl nesignifikantní (p=0.28). Proto jsme doplnili stratifikovanou analýzu MCS dle kraniotraumatu a multivariantní analýzu s adjustací jak na studijní skupinu, tak i na přítomnost kraniotraumatu. Na obrázku 11 je porovnání MCS mezi intervenční a kontrolní skupinou stratifikované dle přítomnosti poranění mozku (TBI, Traumatic Brain Injury). Deskriptivní statistika je pak v tabulce 7. MCS je nižší v intervenční skupině, a to jak u pacientů bez kraniotraumatu (medián 64.6 (IQR 53.6-73.2) vs. 72.9 (IQR 56.1-83.6), p=0.12), tak s kraniotraumatem (medián 36.4 (IQR 25.7-48.6) vs. 62.3 (IQR 25.7-76.3), p=0.15). V multivariantní analýze po adjustaci na přítomnost kraniotraumatu a studijní skupinu je signifikantně nižší MCS jak u pacientů s kraniotraumatem oproti pacientům bez kraniotraumatu (v průměru o 19.6 bodů, p <0.001), tak zůstává signifikantně nižší MCS i v intervenční skupině oproti kontrolní (v průměru o 9.2 bodů, p=0.033). Dále jsme zanalyzovali počet dnů, ve kterých byli pacienti na ICU léčeni pro delirium a nenašli jsme rozdíl mezi intervenční a kontrolní skupinou (36 % vs. 37 %, p=0.86). Stejně tak jsme neprokázali, že by

byli pacienti v intervenční větvi na vyšších dávkách sedativ. Na druhou stranu, jak je vidět na obrázku 8B, měli pacienti v intervenční větvi častěji velmi vysoké nebo naopak nízké RASS skóre. Byli tedy častěji agitovaní nebo s poruchou vědomí než pacienti v kontrolní skupině.



Obrázek 11: MCS (Mental component summary score) SF36 skóre v 6 měsících u pacientů bez a s kraniotraumatem (TBI). P-hodnoty jsou z Wilcoxonova testu.

Tabulka 7: Deskriptivní statistika MCS (Mental component summary score) SF-36 skóre v 6 měsících, stratifikováno dle přítomnosti poranění mozku (TBI)

Skupina	n	mean	SD	min	max	range	se	Q0.25	Medián	Q0.75
Kontrolní bez TBI	32	69.1	17.6	24.6	90.0	65.4	3.1	56.1	72.9	83.6
Intervence bez TBI	25	62.3	15.5	28.6	90.0	61.4	3.1	53.6	64.6	73.2
Kontrolní s TBI	14	52.9	28.6	0.0	88.2	88.2	7.6	25.3	62.3	76.3
Intervence bez TBI	17	39.4	21.1	0.0	74.3	74.3	5.1	25.7	36.4	48.6

9. Závěry

9.1 Projekt A

Ve studii jsme zkoumali fyziologické aspekty zátěže FES-CE. Demonstrovali jsme, že 10 minutová FES-CE u zdravých dobrovolníků může vést k aerobní produkci laktátu, tedy k produkci laktátu bez známek nepoměru mezi potřebou a dodávkou O_2 v kosterním svalu. Přitom produkce laktátu klasicky provází anaerobní zátěž při aktivním cvičení s vysokou intenzitou. Přes signifikantně zvýšenou systémovou spotřebu O_2 (zhruba odpovídající výkonu 25 W při aktivním cvičení) při FES-CE jsme nepozorovali alteraci v utilizaci glukózy či přenastavení metabolismu aminokyselin směrem k anapleróze.

9.2 Projekt B

Systematická analýza a syntéza dostupných dat zaměřených na časnou fyzioterapii kriticky nemocných ukázala, že je bezpečná, ale neovlivňuje mortalitu. Pouze protokolizovaná fyzioterapie (nikoliv však cvičení na bicyklu v lůžku, či využití elektrické neurostimulace, respektive jejich kombinace) signifikantně snižuje dobu na umělé plicní ventilaci a dobu pobytu na jednotce intenzivní péče. Toto se však konzistentně nepřenáší do dlouhodobého funkčního stavu. Stabilní pacienti s delším pobytem na ICU a lehčím stavem při přijetí (APACHE II skóre < 20) mohou z fyzioterapie profitovat nejvíce. Doba podávané fyzioterapie může být mnohem významnější na pozitivní výsledek než časnost jejího zahájení. Výsledky meta analýzy je nutno interpretovat kriticky, protože je opřena hlavně o syntézu výsledků malých, monocentrických studií, s velmi častým selháním implementace protokolu, nereportováním dodané dávky rehabilitace a dalších podstatných informací.

9.2 Projekt C

A konečně předchozí projekty ospravedlnily realizaci vlastní klinické intervenční studie na kriticky nemocných pacientech. Prokázali jsme, že časná protokolizovaná fyzioterapie s využitím FES-CE u pacientů na umělé plicní ventilaci nezlepšuje funkční stav měřený PCS (physical component summary of SF-36 score) v šesti měsících, nezkracuje dobu umělé plicní ventilace, ani dobu pobytu na ICU. Dále nevede ke změně u žádného ze sledovaných parametrů množství a kvality svalové hmoty, ani ke zlepšení svalové síly při propuštění z ICU. Hraniční zlepšení dusíkové bilance u pacientů s intervencí bylo dáno vyšším příjmem, nikoli nižšími

odpady. Naopak jsme zaznamenali náznak vyšší časné mortality a zhoršení časných a pozdních kognitivních funkcí u pacientů v intervenční větvi, zvláště u těch s neurologickým postižením. Tyto výsledky musí být interpretovány v kontextu velmi vysoké dávky a časného začátku fyzioterapie, a relativně dobrých funkčních výsledků v kontrolní větvi v šesti měsících oproti podobným studiím.

10. Použitá literatura

1. Fan E, Dowdy DW, Colantuoni E, et al (2014) Physical complications in acute lung injury survivors: a two-year longitudinal prospective study. Crit Care Med 42:849–859. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000040
2. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, et al (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 364:1293–1304. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1011802
3. Herridge MS, Moss M, Hough CL, et al (2016) Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. Intensive Care Med 42:725–738. https://doi.org/10.1007/s00134-016-4321-8
4. Kress JP, Hall JB (2014) ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. N. Engl. J. Med. 370:1626–1635
5. Appleton RTD, Kinsella J, Quasim T (2015) The incidence of intensive care unit-acquired weakness syndromes: A systematic review. J. Intensive Care Soc. 16:126–136
6. Sacanella E, Perez-Castejon JM, Nicolas JM, et al (2011) Functional status and quality of life 12 months after discharge from a medical ICU in healthy elderly patients: a prospective observational study. Crit Care 15:R105. https://doi.org/10.1186/cc10121
7. Herridge MS (2008) Mobile, awake and critically ill. CMAJ 178:725–726. https://doi.org/10.1503/cmaj.080178
8. Needham DM (2008) Mobilizing patients in the intensive care unit: improving neuromuscular weakness and physical function. JAMA 300:1685–1690. https://doi.org/10.1001/jama.300.14.1685
9. Minhas MA, Velasquez AG, Kaul A, et al (2015) Effect of Protocolized Sedation on Clinical Outcomes in Mechanically Ventilated Intensive Care Unit Patients: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Mayo Clin Proc 90:613–623. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2015.02.016
10. Saunders CB (2015) Preventing secondary complications in trauma patients with implementation of a multidisciplinary mobilization team. J Trauma Nurs 22:170–174. https://doi.org/10.1097/JTN.0000000000000127
11. Hanekom SD, Louw Q, Coetzee A (2012) The way in which a physiotherapy service is structured can improve patient outcome from a surgical intensive care: A controlled clinical trial. Crit Care 16:
12. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al (2016) Early, goal-directed mobilisation in the surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. Lancet 388:1377–1388. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31637-3
13. Kayambu G, Boots R, Paratz J (2015) Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. Intensive Care Med 41:865–874. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3763-8
14. Sommers J, Engelbert RHH, Dettling-Ihnenfeldt D, et al (2015) Physiotherapy in the intensive care unit: an evidence-based, expert driven, practical statement and rehabilitation recommendations. Clin Rehabil 29:1051–1063. https://doi.org/10.1177/0269215514567156

15. Morris PE, Berry MJ, Files DC, et al (2016) Standardized Rehabilitation and Hospital Length of Stay Among Patients With Acute Respiratory Failure. Jama 315:2694. https://doi.org/10.1001/jama.2016.7201

16. Burtin C, Clerckx B, Robbeets C, et al (2009) Early exercise in critically ill patients enhances short-term functional recovery. Crit Care Med 37:2499–2505. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a38937

17. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 373:1874–1882. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9

18. Needham DM, Korupolu R, Zanni JM, et al (2010) Early physical medicine and rehabilitation for patients with acute respiratory failure: a quality improvement project. Arch Phys Med Rehabil 91:536–542. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2010.01.002

19. Eggmann S, Verra ML, Luder G, et al (2018) Physiological effects and safety of an early, combined endurance and resistance training in mechanically ventilated, critically ill patients. PLoS One 101:e344--e345. https://doi.org/10.1016/j.physio.2015.03.553

20. Wright SE, Thomas K, Watson G, et al (2018) Intensive versus standard physical rehabilitation therapy in the critically ill (EPICC): A multicentre, parallel-group, randomised controlled trial. Thorax 73:213–221. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2016-209858

21. Bailey P, Thomsen GE, Spuhler VJ, et al (2007) Early activity is feasible and safe in respiratory failure patients. Crit Care Med 35:139–145. https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000251130.69568.87

22. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L, et al (2013) Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. Crit Care 17:R156. https://doi.org/10.1186/cc12835

23. Sricharoenchai T, Parker AM, Zanni JM, et al (2014) Safety of physical therapy interventions in critically ill patients: a single-center prospective evaluation of 1110 intensive care unit admissions. J Crit Care 29:395–400. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2013.12.012

24. Levine S, Nguyen T, Taylor N, et al (2008) Rapid disuse atrophy of diaphragm fibers in mechanically ventilated humans. N Engl J Med 358:1327–1335. https://doi.org/10.1056/NEJMoa070447

25. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, Van den Berghe G (2008) Clinical review: Critical illness polyneuropathy and myopathy. Crit Care 12:238. https://doi.org/10.1186/cc7100

26. Gruther W, Benesch T, Zorn C, et al (2008) Muscle wasting in intensive care patients: ultrasound observation of the M. quadriceps femoris muscle layer. J Rehabil Med 40:185–189. https://doi.org/10.2340/16501977-0139

27. Puthucheary ZA, Rawal J, McPhail M, et al (2013) Acute skeletal muscle wasting in critical illness. JAMA 310:1591–1600. https://doi.org/10.1001/jama.2013.278481

28. Topp R, Ditmyer M, King K, et al (2002) The effect of bed rest and potential of prehabilitation on patients in the intensive care unit. AACN Clin Issues 13:263–276

29. Machado A dos S, Pires-Neto RC, Carvalho MTX, et al (2017) Effects that passive

cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. J Bras Pneumol 43:134–139. https://doi.org/10.1590/s1806-37562016000000170

30. Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al (2018) Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults: A randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc 320:368–378. https://doi.org/10.1001/jama.2018.9592

31. França EE, Ribeiro LC, Lamenha GG, et al (2017) Oxidative stress and immune system analysis after cycle ergometer use in critical patients. Clinics 72:143–149. https://doi.org/10.6061/clinics/2017(03)03

32. Zanotti E, Felicetti G, Maini M, Fracchia C (2003) Peripheral muscle strength training in bed-bound patients with COPD receiving mechanical ventilation: Effect of electrical stimulation. Chest 124:292–296. https://doi.org/10.1378/chest.124.1.292

33. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al (2009) Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: a randomized study. Crit Care 13:R161. https://doi.org/10.1186/cc8123

34. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al (2010) Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. Crit Care 14:. https://doi.org/10.1186/cc8987

35. Abu-Khaber HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM (2013) Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. Alexandria J Med 49:309–315. https://doi.org/10.1016/j.ajme.2013.03.011

36. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al (2014) Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. J Crit Care 30:32–39. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.014

37. Goll M, Wollersheim T, Haas K, et al (2015) Randomised controlled trial using daily electrical muscle stimulation (EMS) in critically ill patients to prevent intensive care unit (icu) acquired weakness (ICUAW). Intensive Care Med Exp 3:1–2. https://doi.org/10.1186/2197-425x-3-s1-a809

38. Fischer A, Spiegl M, Altmann K, et al (2016) Muscle mass, strength and functional outcomes in critically ill patients after cardiothoracic surgery: does neuromuscular electrical stimulation help? The Catastim 2 randomized controlled trial. Crit Care 20:1–13. https://doi.org/10.1186/s13054-016-1199-3

39. Fontes Cerqueira TC, de Cerqueira Neto ML, Cacau L de AP, et al (2018) Ambulation capacity and functional outcome in patients undergoing neuromuscular electrical stimulation after cardiac valve surgery: A randomised clinical trial. Medicine (Baltimore) 97:e13012. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013012

40. Koçan Kurtoğlu D, Taştekin N, Birtane M, et al (2015) Effectiveness of Neuromuscular Electrical Stimulation on Auxiliary Respiratory Muscles in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Treated in the Intensive Care Unit. Turk J Phys Med Rehab 61:12–17. https://doi.org/10.5152/tftrd.2015.04378

41. Doucet BM, Lam A, Griffin L (2012) Neuromuscular electrical stimulation for skeletal muscle function. Yale J Biol Med 85:201–215

42. Bauman WA, Spungen AM, Adkins RH, Kemp BJ (1999) Metabolic and endocrine changes in persons aging with spinal cord injury. Assist Technol 11:88–96. https://doi.org/10.1080/10400435.1999.10131993

43. Kjaer M, Pollack SF, Mohr T, et al (1996) Regulation of glucose turnover and hormonal responses during electrical cycling in tetraplegic humans. Am J Physiol 271:R191-9. https://doi.org/10.1152/ajpregu.1996.271.1.R191

44. Gorgey AS, Dolbow DR, Dolbow JD, et al (2015) The effects of electrical stimulation on body composition and metabolic profile after spinal cord injury--Part II. J Spinal Cord Med 38:23–37. https://doi.org/10.1179/2045772314Y.0000000244

45. Gojda J, Waldauf P, Hruskova N, et al (2019) Lactate production without hypoxia in skeletal muscle during electrical cycling: Crossover study of femoral venous-arterial differences in healthy volunteers. PLoS One 14:e0200228. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0200228

46. Hettinga DM, Andrews BJ (2008) Oxygen consumption during functional electrical stimulation-assisted exercise in persons with spinal cord injury: implications for fitness and health. Sports Med 38:825–838. https://doi.org/10.2165/00007256-200838100-00003

47. Farrell PA (2001) Protein metabolism and age: influence of insulin and resistance exercise. Int J Sport Nutr Exerc Metab 11 Suppl:S150-63

48. Waldauf P, Jiroutková K, Krajcová A, et al (2020) Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Crit Care Med 48:

49. Waldauf P, Gojda J, Urban T, et al (2019) Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry in the critically ill: Protocol for a randomized controlled trial. Trials 20:. https://doi.org/10.1186/s13063-019-3745-1

50. Waldauf P, Hrušková N, Blahutova B, et al (2021) Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry-based progressive mobility programme for mechanically ventilated patients: randomised controlled trial with 6 months follow-up. Thorax thoraxjnl-2020-215755. https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215755

51. Tuma P, Gojda J (2015) Rapid determination of branched chain amino acids in human blood plasma by pressure-assisted capillary electrophoresis with contactless conductivity detection. Electrophoresis 36:1969–1975. https://doi.org/10.1002/elps.201400585

52. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG (2009) Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. BMJ 339:332–336

53. R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing

54. RStudio Team (2015) RStudio: Integrated Development Environment for R

55. Xie Y (2015) Dynamic Documents with {R} and knitr, 2nd ed. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida

56. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G (2019) How to perform a meta-analysis with {R}: a practical tutorial. Evid Based Ment Health 153–160

57. Viechtbauer W (2010) Conducting meta-analyses in {R} with the {metafor} package. J Stat Softw 36:1–48

58. Parry SM, Berney S, Warrillow S, et al (2014) Functional electrical stimulation with

cycling in the critically ill: A pilot case-matched control study. J Crit Care 29:695.e1-695.e7. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.017

59. Parry SM, Berney S, Warrillow S, et al (2014) Functional electrical stimulation with cycling in the critically ill: A pilot case-matched control study. J Crit Care 29:695.e1--695.e7. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.03.017

60. Routsi C, Gerovasili V, Vasileiadis I, et al (2010) Electrical muscle stimulation prevents critical illness polyneuromyopathy: A randomized parallel intervention trial. Crit Care 14:. https://doi.org/10.1186/cc8987

61. Abu-Khaber HA, Abouelela AMZ, Abdelkarim EM (2013) Effect of electrical muscle stimulation on prevention of ICU acquired muscle weakness and facilitating weaning from mechanical ventilation. Alexandria J Med 49:309–315. https://doi.org/10.1016/j.ajme.2013.03.011

62. Nava S (1998) Rehabilitation of patients admitted to a respiratory intensive care unit. Arch Phys Med Rehabil 79:849–854. https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90369-0

63. Gerovasili V, Stefanidis K, Vitzilaios K, et al (2009) Electrical muscle stimulation preserves the muscle mass of critically ill patients: A randomized study. Crit Care 13:. https://doi.org/10.1186/cc8123

64. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al (2009) Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. Lancet 373:1874–1882. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9

65. Chen S, Su CL, Wu YT, et al (2011) Physical training is beneficial to functional status and survival in patients with prolonged mechanical ventilation. J Formos Med Assoc 110:572–579. https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.07.008

66. Chen Y-H, Lin H-L, Hsiao H-F, et al (2012) Effects of Exercise Training on Pulmonary Mechanics and Functional Status in Patients With Prolonged Mechanical Ventilation. Respir Care 57:727–734. https://doi.org/10.4187/respcare.01341

67. Dantas CM, Dos Santos Silva PF, De Siqueira FHT, et al (2012) Influence of early mobilization on respiratory and peripheral muscle strength in critically ill patients. Rev Bras Ter Intensiva 24:173–178. https://doi.org/10.1590/S0103-507X2012000200013

68. Kho ME, Truong AD, Zanni JM, et al (2015) Neuromuscular electrical stimulation in mechanically ventilated patients: A randomized, sham-controlled pilot trial with blinded outcome assessment. J Crit Care 30:32–39. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2014.09.014

69. Brummel NE, Girard TD, Ely EW, et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. Intensive Care Med 40:370–379. https://doi.org/10.1007/s00134-013-3136-0

70. Kayambu G, Boots R, Paratz J (2015) Early physical rehabilitation in intensive care patients with sepsis syndromes: a pilot randomised controlled trial. Intensive Care Med 41:865–874. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3763-8

71. Hodgson CL, Bailey M, Bellomo R, et al (2016) A binational multicenter pilot feasibility randomized controlled trial of early goal-directed mobilization in the ICU. Crit Care Med 44:1145–1152. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001643

72. Schaller SJ, Anstey M, Blobner M, et al (2016) Early, goal-directed mobilisation in the

surgical intensive care unit: a randomised controlled trial. Lancet 388:1377–1388. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31637-3

73. Coutinho WM, dos Santos LJ, Fernandes J, et al (2016) Efeito agudo da utilização do cicloergômetro durante atendimento fisioterapêutico em pacientes críticos ventilados mecanicamente. Fisioter e Pesqui 23:278–283. https://doi.org/10.1590/1809-2950/15549123032016

74. Dong Z, Yu B, Zhang Q, et al (2016) Early Rehabilitation Therapy Is Beneficial for Patients With Prolonged Mechanical Ventilation After Coronary Artery Bypass Surgery. Int Heart J 57:241–246. https://doi.org/10.1536/ihj.15-316

75. Frazzitta G, Zivi I, Valsecchi R, et al (2016) Effectiveness of a very early stepping verticalization protocol in severe acquired brain injured patients: A randomized pilot study in icu. PLoS One 11:1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158030

76. Moss M, Nordon-Craft A, Malone D (2016) A randomized trial of an intensive physical therapy program for patients with acute respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 193:1–57. https://doi.org/10.1164/rccm.201505-1039OC

77. Maffei P, Wiramus S, Bensoussan L, et al (2017) Intensive Early Rehabilitation in the Intensive Care Unit for Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil 98:1518–1525. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2017.01.028

78. Machado A dos S, Pires-Neto RC, Carvalho MTX, et al (2017) Effects that passive cycling exercise have on muscle strength, duration of mechanical ventilation, and length of hospital stay in critically ill patients: a randomized clinical trial. J Bras Pneumol 43:134–139. https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000170

79. de França EET, Ribeiro LC, Lamenha GG, et al (2017) Oxidative stress and immune system analysis after cycle ergometer use in critical patients. Clinics 72:143–149. https://doi.org/10.6061/clinics/2017(03)03

80. Dall'Acqua AM, Sachetti A, Santos LJ, et al (2017) Use of neuromuscular electrical stimulation to preserve the thickness of abdominal and chest muscles of critically ill patients: A randomized clinical trial. J Rehabil Med 49:40–48. https://doi.org/10.2340/16501977-2168

81. Fontes Cerqueira TC, De Cerqueira Neto ML, De Assis Pereira Cacau L, et al (2018) Ambulation capacity and functional outcome in patients undergoing neuromuscular electrical stimulation after cardiac valve surgery A randomised clinical trial. Med (United States) 97:. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000013012

82. Fossat G, Baudin F, Courtes L, et al (2018) Effect of in-bed leg cycling and electrical stimulation of the quadriceps on global muscle strength in critically ill adults: A randomized clinical trial. In: JAMA - Journal of the American Medical Association. American Medical Association, pp 368–378

83. McWilliams D, Jones C, Atkins G, et al (2018) Earlier and enhanced rehabilitation of mechanically ventilated patients in critical care: A feasibility randomised controlled trial. J Crit Care 44:407–412. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2018.01.001

84. Winkelman C, Sattar A, Momotaz H, et al (2018) Dose of Early Therapeutic Mobility: Does Frequency or Intensity Matter? Biol Res Nurs 20:522–530. https://doi.org/10.1177/1099800418780492

85. Hickmann CE, Castanares-Zapatero D, Deldicque L, et al (2018) Impact of very early

physical therapy during septic shock on skeletal muscle: A randomized controlled trial. Crit Care Med 46:1436–1443. https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003263

86. Valdez F, Jr GC, Vieira L, et al (2018) Neuromuscular electrical stimulation combined with exercise decreases duration of mechanical ventilation in ICU patients : A randomized controlled trial. Physiother Theory Pract 00:1–9. https://doi.org/10.1080/09593985.2018.1490363

87. Koutsioumpa E, Makris D, Theochari A, et al (2018) Effect of Transcutaneous Electrical Neuromuscular Stimulation on Myopathy in Intensive Care Patients. Am J Crit Care 27:495–503

88. Amundadottir OR, Jónasdóttir RJ, Sigvaldason K, et al (2019) Effects of intensive upright mobilisation on outcomes of mechanically ventilated patients in the intensive care unit : a randomised controlled trial with 12-months follow-up. Eur J Physiother 0:1–11. https://doi.org/10.1080/21679169.2019.1645880

89. Kho ME, Molloy AJ, Clarke FJ, et al (2019) Multicentre pilot randomised clinical trial of early in-bed cycle ergometry with ventilated patients. BMJ Open Respir Res 6:1–9. https://doi.org/10.1136/bmjresp-2018-000383

90. Shaolin C, Yulan J, Bi Y, et al (2019) Effect of transcutaneous neuromuscular electrical stimulation on prevention of intensive care unit-acquired weakness in chronic obstructive pulmonary disease patients with mechanical ventilation. Crit, Chin Med, Care 31:709–713. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.010

91. Shen SY, Lee CH, Lin RL, Cheng KH (2017) Electric Muscle Stimulation for Weaning from Mechanical Ventilation in Elder Patients with Severe Sepsis and Acute Respiratory Failure – A Pilot Study. Int J Gerontol 11:41–45. https://doi.org/10.1016/j.ijge.2017.01.001

92. Yosef-Brauner O, Adi N, Ben Shahar T, et al (2013) Effect of physical therapy on muscle strength, respiratory muscles and functional parameters in patients with intensive care unit-acquired weakness. Clin Respir J 9:1–6. https://doi.org/10.1111/crj.12091

11. Seznam publikací doktoranda

H index (WoS) = 13

11.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

1. Lactate production without hypoxia in skeletal muscle during electrical cycling: Crossover study of femoral venous-arterial differences in healthy volunteers. Gojda J*, **Waldauf P***, Hrušková N, Blahutová B, Krajčová A, Urban T, Tůma P, Řasová K, Duška F. PLoS One. 2019 Mar 1;14(3):e0200228. doi: 10.1371/journal.pone.0200228. (**IF 2019: 2.74**)

   *authors contributed equally

2. Effects of Rehabilitation Interventions on Clinical Outcomes in Critically Ill Patients: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Waldauf P**, Jiroutková K, Krajčová A, Puthucheary Z, Duška F. Crit Care Med. 2020 Apr 28. doi: 10.1097/CCM.0000000000004382. (**IF 2019: 7.414**)

3. Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry in the critically ill: protocol for a randomized controlled trial. **Waldauf P**, Gojda J, Urban T, Hrušková N, Blahutová B, Hejnová M, Jiroutková K, Fric M, Jánský P, Kukulová J, Stephens F, Řasová K, Duška F. Trials. 2019 Dec 16;20(1):724. doi: 10.1186/s13063-019-3745-1. (**IF 2019: 1.883**)

4. Functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry-based progressive mobility programme for mechanically ventilated patients: randomised controlled trial with 6 months follow-up. **Waldauf P**, Hrušková N, Blahutova B, Gojda J, Urban T, Krajčová A, Fric M, Jiroutková K, Řasová K, Duška F. Thorax. 2021 Apr 30:thoraxjnl-2020-215755. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215755 (**IF 2019: 10.844**)

11.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

11.2.1 S IF

1. Resumption of Cardiac Activity after Withdrawal of Life-Sustaining Measures. Dhanani S, Hornby L, van Beinum A, Scales NB, Hogue M, Baker A, Beed S, Boyd JG, Chandler JA, Chassé M, D'Aragon F, Dezfulian C, Doig CJ, Duska F, Friedrich JO, Gardiner D, Gofton T, Harvey D, Herry C, Isac G, Kramer AH, Kutsogiannis DJ, Maslove DM, Meade M, Mehta S, Munshi L, Norton L, Pagliarello G, Ramsay T, Rusinova K, Scales D, Schmidt M, Seely A, Shahin J, Slessarev M, So D, Talbot H, van Mook WNKA, Waldauf P, Weiss M, Wind JT, Shemie SD; Canadian Critical Care Trials Group; Canadian Donation and Transplantation Research Program. N Engl J Med. 2021 Jan 28;384(4):345-352. doi: 10.1056/NEJMoa2022713.

2. The economic and psychological impact of cancellations of elective spinal surgeries in the COVID-19 era. Kaiser R, Svoboda N, Waldauf P, Netuka D. Br J Neurosurg. 2021 Jan 18:1-5. doi: 10.1080/02688697.2020.1868404.

3. Azithromycin Added to Hydroxychloroquine for Patients Admitted to Intensive Care Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-protocol of Randomised Controlled Trial AZIQUINE-ICU František Duška, Petr Waldauf, Milada Halačová, Václav Zvoníček, Jakub Bala, Martin Balík, Jan Beneš, Olga Klementová, Irena Kozáková, Viktor Kubricht, Anne Le Roy, Tomáš

Vymazal, Veronika Řehořová, Vladimír Černý, Trials. 2020 Jul 8;21(1):631. doi: 10.1186/s13063-020-04566-x. (IF 2019: 1.883)

4. Are There Any Risk Factors Associated With the Presence of Cauda Equina Syndrome in Symptomatic Lumbar Disc Herniation? Radek Kaiser, Aneta Krajcová, Petr Waldauf, Nisaharan Srikandarajah, Michal Makel, Vladimír Beneš, World Neurosurg. 2020 Jun 6;S1878-8750(20)31233-X. doi: 10.1016/j.wneu.2020.05.260. (IF 2019: 1.829)

5. Negative Prognostic Impact of PD-L1 Expression in Tumor Cells of Undifferentiated (Anaplastic) Carcinoma With Osteoclast-Like Giant Cells of the Pancreas: Study of 13 Cases Comparing Ductal Pancreatic Carcinoma and Review of the Literature, Jan Hrudka, Kateřina Lawrie, Petr Waldauf, Vanda Ciprová, Jana Moravcová, Radoslav Matěj, Virchows Arch. 2020 May 18. doi: 10.1007/s00428-020-02830-8 (IF 2019: 2.906)

6. Pheochromocytoma With Adrenergic Biochemical Phenotype Shows Decreased GLP-1 Secretion and Impaired Glucose Tolerance. Petrák O, Klímová J, Mráz M, Haluzíková D, Doležalová RP, Kratochvílová H, Lacinová Z, Novák K, Michalský D, Waldauf P, Holaj R, Widimský J, Zelinka T, Haluzík M. J Clin Endocrinol Metab. 2020 Jun 1;105(6). pii: dgaa154. doi: 10.1210/clinem/dgaa154. (IF 2019: 5.399)

7. The role of vascularization on changes in ligamentum flavum mechanical properties and development of hypertrophy in patients with lumbar spinal stenosis. Jezek J, Sepitka J, Daniel M, Kujal P, Blankova A, Waldauf P, Krbec M, Dousa P, Skala-Rosenbaum J, Samal F, Jirasek T. Spine J. 2020 Mar 13. pii: S1529-9430(20)30094-2. doi: 10.1016/j.spinee.2020.03.002 (IF 2019: 3.191)

8. High resolution respirometry to assess function of mitochondria in native homogenates of human heart muscle. Krajčová A, Urban T, Megvinet D, Waldauf P, Balík M, Hlavička J, Budera P, Janoušek L, Pokorná E, Duška F. PLoS One. 2020 Jan 15;15(1):e0226142. doi: 10.1371/journal.pone.0226142 (IF 2019: 2.74)

9. Health-related quality of life determinants in survivors of a mass methanol poisoning outbreak: six-year prospective cohort study. Rulisek J, Waldauf P, Belohlavek J, Balik M, Kotikova K, Hlusicka J, Vaneckova M, Seidl Z, Diblik P, Bydzovsky J, Heissigerova J, Urban P, Miovsky M, Sejvl J, Pelclova D, Zakharov S. Clin Toxicol (Phila). 2020 Jan 8:1-11. doi: 10.1080/15563650.2019.1702994. (IF 2019: 3.659)

10. Both selective and nonselective His bundle, but not myocardial, pacing preserve ventricular electrical synchrony assessed by ultra-high-frequency ECG. Curila K, Prochazkova R, Jurak P, Jastrzebski M, Halamek J, Moskal P, Stros P, Vesela J, Waldauf P, Viscor I, Plesinger F, Sussenbek O, Herman D, Osmancik P, Smisek R, Leinveber P, Czarnecka D, Widimsky P. Heart Rhythm. 2020 Apr;17(4):607-614. doi: 10.1016/j.hrthm.2019.11.016. (IF 2019: 5.731)

11. Epidemiology, etiology, and types of severe adult brachial plexus injuries requiring surgical repair: systematic review and meta-analysis. Kaiser R, Waldauf P, Ullas G, Krajcová A. Neurosurg Rev. 2020 Apr;43(2):443-452. doi: 10.1007/s10143-018-1009-2. (IF 2019: 2.654)

12. A systematic review of the clinical efficacy of sacroiliac joint stabilization in the treatment of lower back pain. Lodin J., Procházka J., Jelínek M., Waldauf P., Sameš M, Vachata P. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie, Volume 82, Issue 6, 2019, Pages 655-663 (IF 2019: 0.3677)

13. Kinetic characteristics of propofol-induced inhibition of electron-transfer chain and fatty acid oxidation in human and rodent skeletal and cardiac muscles. Urban T, Waldauf P, Krajčová A, Jiroutková K, Halačová M, Džupa V, Janoušek L, Pokorná E, Duška F. PLoS One. 2019 Oct 4;14(10):e0217254. doi: 10.1371/journal.pone.0217254. (IF 2019: 2.74)

14. Outcomes and Complications of Surgical Treatment for LSS at 1-Year Follow-up - Prospective Study. Ježek J, Waldauf P, Krbec M, Douša P, Skála-Rosenbaum J. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2019;86(4):256-263. (IF 2019: 0.256)

15. Efficacy and safety of 1C class antiarrhythmic agent (propafenone) for supraventricular arrhythmias in septic shock compared to amiodarone: protocol of a prospective randomised double-blind study. Balik M, Waldauf P, Maly M, Matousek V, Brozek T, Rulisek J, Porizka M, Sachl R, Otahal M, Brestovansky P, Svobodova E, Flaksa M, Stach Z, Pazout J, Duska F, Smid O, Stritesky M. BMJ Open. 2019 Sep 3;9(9):e031678. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031678. (IF 2019: 2.496)

16. Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T, Waldauf P, van der Voort PHJ, Bosman RJ, Swart EL, Girbes ARJ, Elbers PWG. Crit Care. 2019 May 22;23(1):185. doi: 10.1186/s13054-019-2438-1. (IF 2019: 6.407)

17. Blood Pressure Profile, Catecholamine Phenotype, and Target Organ Damage in Pheochromocytoma/Paraganglioma. Petrák O, Rosa J, Holaj R, Štrauch B, Krátká Z, Kvasnička J, Klímová J, Waldauf P, Hamplová B, Markvartová A, Novák K, Michalský D, Widimský J, Zelinka T. J Clin Endocrinol Metab. 2019 Nov 1;104(11):5170-5180. doi: 10.1210/jc.2018-02644. (IF 2019: 5.399)

18. Immature granulocytes as a sepsis predictor in patients undergoing cardiac surgery. Porizka M, Volny L, Kopecky P, Kunstyr J, Waldauf P, Balik M. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2019 Jun 1;28(6):845-851. doi: 10.1093/icvts/ivy360. (IF 2019: 1.675)

19. Antiplatelet and anticoagulant therapy in carotid endarterectomies, Orlický M., Vachata P., Waldauf P, Sameš M., Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie, Volume 81, Issue 4, 2018, Pages 444-449. (IF 2018: 0.355)

20. Time Factor and Disc Herniation Size: Are They Really Predictive for Outcome of Urinary Dysfunction in Patients With Cauda Equina Syndrome? Kaiser R, Nasto LA, Venkatesan M, Waldauf P, Perez B, Stokes OM, Haddad S, Mehdian H, Tsegaye M. Neurosurgery. 2018 Dec 1;83(6):1193-1200. doi: 10.1093/neuros/nyx607. (IF 2018: 4.605)

21. Effects of Propofol on Cellular Bioenergetics in Human Skeletal Muscle Cells. Krajčová A, Løvsletten NG, Waldauf P, Frič V, Elkalaf M, Urban T, Anděl M, Trnka J, Thoresen GH, Duška F. Crit Care Med. 2018 Mar;46(3):e206-e212. doi: 10.1097/CCM.0000000000002875. (IF 2018: 6.971)

22. Can MRI Predict Flexibility in Scheuermann Kyphosis Patients? Kaiser R, Behrbalk E, Walsh M, Waldauf P, Perez Romera AB, Mehdian H. Clin Spine Surg. 2017 Aug;30(7):E938-E941. doi: 10.1097/BSD.0000000000000346. (IF 2018/2019: 1.726)

23. Antithrombotic therapy of patients with atrial fibrillation discharged after major non-cardiac surgery. 1-year follow-up. Sub-analysis of PRAGUE 14 study. Ondrakova M, Motovska Z, Waldauf P, Knot J, Havluj L, Bittner L, Bartoska R, Gűrlich R, Krbec M, Dzupa V, Grill R, Widimsky P. PLoS One. 2017 May 24;12(5):e0177519. doi: 10.1371/journal.pone.0177519. . (IF 2017: 2.776)

24. Propafenone for supraventricular arrhythmias in septic shock-Comparison to amiodarone and metoprolol. Balik M, Kolnikova I, Maly M, Waldauf P, Tavazzi G, Kristof J. J Crit Care. 2017 Oct;41:16-23. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.04.027. (IF 2017: 2.872)

25. Cost-effectiveness of hospital treatment and outcomes of acute methanol poisoning during the Czech Republic mass poisoning outbreak. Rulisek J, Balik M, Polak F, Waldauf P, Pelclova D,

Belohlavek J, Zakharov S. J Crit Care. 2017 Jun;39:190-198. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.03.001. (IF 2017: 2.872)

26. Chronic dietary exposure to branched chain amino acids impairs glucose disposal in vegans but not in omnivores. Gojda J, Rossmeislová L, Straková R, Tůmová J, Elkalaf M, Jaček M, Tůma P, Potočková J, Krauzová E, Waldauf P, Trnka J, Štich V, Anděl M. Eur J Clin Nutr. 2017 May;71(5):594-601. doi: 10.1038/ejcn.2016.274 (IF 2017: 2.954)

27. Renal denervation in comparison with intensified pharmacotherapy in true resistant hypertension: 2-year outcomes of randomized PRAGUE-15 study. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Zelinka T, Petrák O, Táborský M, Branny M, Toušek P, Čurila K, Lambert L, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Kociánová E, Nykl I, Jiravský O, Rappová G, Indra T, Krátká Z, Widimský J Jr. J Hypertens. 2017 May;35(5):1093-1099. doi: 10.1097/HJH.0000000000001257. (IF 2017: 4.099)

28. THA and TKA in patients with cardiovascular disease: What makes the risk of perioperative bleeding? Dzupa V, Motovska Z, Widimsky P, Waldauf P, Ondrakova M, Bartoska R, Jezek M, Lena T, Popelka O, Krbec M. Bratisl Lek Listy. 2016;117(11):628-630. doi: 10.4149/BLL_2016_122. (IF 2016: 0.667)

29. Paraspinal muscle volume in patients with Scheuermann's Kyphosis. Kaiser R, Behrbalk E, Waldauf P, Rehousek P, Perez B, Mehdian H. Acta Orthop Belg. 2016 Sep;82(3):467-473. (IF 2016: 0.576)

30. Risk comparison of bleeding and ischemic perioperative complications after acute and elective orthopedic surgery in patients with cardiovascular disease. Džupa V, Waldauf P, Moťovská Z, Widimský P, Ondráková M, Bartoška R, Ježek M, Lena T, Popelka O, Krbec M. Arch Orthop Trauma Surg. 2016 Jul;136(7):907-11. doi: 10.1007/s00402-016-2468-y. (IF 2016: 1.942)

31. Catheter Ablation of Ischemic Ventricular Tachycardia With Remote Magnetic Navigation: STOP-VT Multicenter Trial. Skoda J, Arya A, Garcia F, Gerstenfeld E, Marchlinski F, Hindricks G, Miller J, Petru J, Sediva L, Sha Q, Janotka M, Chovanec M, Waldauf P, Neuzil P, Reddy VY. J Cardiovasc Electrophysiol. 2016 Mar;27 Suppl 1:S29-37. doi: 10.1111/jce.12910. (IF 2016: 3.068)

32. Distal locking in short hip nails: Cause or prevention of peri-implant fractures? Skála-Rosenbaum J, Džupa V, Bartoška R, Douša P, Waldauf P, Krbec M. Injury. 2016 Apr;47(4):887-92. doi: 10.1016/j.injury.2016.02.009. (IF 2016: 1.894)

33. Role of Adding Spironolactone and Renal Denervation in True Resistant Hypertension: One-Year Outcomes of Randomized PRAGUE-15 Study. Rosa J, Widimský P, Waldauf P, Lambert L, Zelinka T, Táborský M, Branny M, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Bednář F, Holaj R, Štrauch B, Václavík J, Nykl I, Krátká Z, Kociánová E, Jiravský O, Rappová G, Indra T, Widimský J Jr. Hypertension. 2016 Feb;67(2):397-403. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.115.06526. Epub 2015 Dec 22. (IF 2016: 6.857)

34. Propofol infusion syndrome: a structured review of experimental studies and 153 published case reports. Krajčová A, Waldauf P, Anděl M, Duška F. Crit Care. 2015 Nov 12;19:398. doi: 10.1186/s13054-015-1112-5 (IF 2015: 4.95)

35. Fracture Type and Injury-to-Surgery Interval as Risk Factors for Avascular Necrosis of the Femoral Head after Internal Fixation of Intracapsular Femoral Neck Fracture. Popelka O, Skála-Rosenbaum J, Bartoška R, Waldauf P, Krbec M, Džupa V. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2015;82(4):282-7. (IF 2015: 0.552)

36. Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness. Jiroutková K, Krajčová A, Ziak J, Fric M, Waldauf P, Džupa V, Gojda J,

Němcova-Fürstová V, Kovář J, Elkalaf M, Trnka J, Duška F. Crit Care. 2015 Dec 24;19:448. doi: 10.1186/s13054-015-1160-x. (IF 2015: 4.95)

37. Biochemical Testing After Pheochromocytoma Removal: How Early? Zelinka T, Petrák O, Hamplová B, Turková H, Waldauf P, Rosa J, Šomlóová Z, Holaj R, Štrauch B, Indra T, Kršek M, Brabcová Vránková A, Musil Z, Dušková J, Kubinyi J, Michalský D, Novák K, Widimský J Jr. Horm Metab Res. 2015 Aug;47(9):633-6. doi: 10.1055/s-0035-1555900. Epub 2015 Jul 15. Erratum in: Horm Metab Res. 2015 Aug;47(9):e3. Vránková, A Brabcová (IF 2015: 2.029)

38. Female sex is associated with delayed reperfusion by percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. Vichova T, Knot J, Waldauf P, Motovska Z. Pol Arch Med Wewn. 2015;125(6):478-81. (IF 2015: 2.054)

39. Results of nerve reconstructions in treatment of obstetrical brachial plexus injuries. Mencl L, Waldauf P, Haninec P. Acta Neurochir (Wien). 2015 Apr;157(4):673-80. doi: 10.1007/s00701-015-2347-2 (IF 2015: 1.617)

40. Subsequent contralateral hip fractures: can at-risk patients be identified? An observational study of 5,102 patients. Skála-Rosenbaum J, Džupa V, Bartoška R, Říha D, Waldauf P, Báča V. Int Orthop. 2015 Apr;39(4):755-60. doi: 10.1007/s00264-014-2646-x. (IF 2015: 2.387)

41. A selective carotid artery shunting for carotid endarterectomy: prospective MR DWI monitoring of embolization in a group of 754 patients. Orlický M, Vachata P, Bartoš R, Waldauf P, Sameš M. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg. 2015 Mar;76(2):89-92. doi: 10.1055/s-0034-1393931. (IF 2018/2019: 0.723)

42. Succesfull treatment of supralethal caffeine overdose with a combination of lipid infusion and dialysis. Schmidt M, Farna H, Kurcova I, Zakharov S, Fric M, Waldauf P, Ilgova Z, Pazout J, Pachl J, Duska F. Am J Emerg Med. 2015 May;33(5):738.e5-7. doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.002. (IF 2015: 1.504)

43. Randomized comparison of renal denervation versus intensified pharmacotherapy including spironolactone in true-resistant hypertension: six-month results from the Prague-15 study. Rosa J, Widimský P, Toušek P, Petrák O, Čurila K, Waldauf P, Bednář F, Zelinka T, Holaj R, Štrauch B, Šomlóová Z, Táborský M, Václavík J, Kociánová E, Branny M, Nykl I, Jiravský O, Widimský J Jr. Hypertension. 2015 Feb;65(2):407-13. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04019 (IF 2015: 6.35)

44. Usefulness of screening tools in the evaluation of long-term effectiveness of DREZ lesioning in the treatment of neuropathic pain after brachial plexus injury. Haninec P, Kaiser R, Mencl L, Waldauf P. BMC Neurol. 2014 Dec 9;14:225. doi: 10.1186/s12883-014-0225-9. (IF 2014: 2.014)

45. Perioperative cardiovascular complications versus perioperative bleeding in consecutive patients with known cardiac disease undergoing non-cardiac surgery. Focus on antithrombotic medication. The PRAGUE-14 registry. Widimský P, Moťovská Z, Havlůj L, Ondráková M, Bartoška R, Bittner L, Dušek L, Džupa V, Knot J, Krbec M, Mencl L, Pachl J, Grill R, Haninec P, Waldauf P, Gürlich R. Neth Heart J. 2014 Sep;22(9):372-9. doi: 10.1007/s12471-014-0575-3. (IF 2014: 1.837)

46. Scapular fracture related to polytrauma severity in patients with serious brachial plexus palsy. Kaiser R, Waldauf P, Haninec P. Acta Chir Orthop Traumatol Cech. 2013;80(4):284-6. (IF 2013: 0.415)

47. Types and severity of operated supraclavicular brachial plexus injuries caused by traffic accidents. Kaiser R, Waldauf P, Haninec P. Acta Neurochir (Wien). 2012 Jul;154(7):1293-7. doi: 10.1007/s00701-012-1291-7. (IF 2012: 1.546)

48. Experience with a burr-hole craniostomy for chronic subdural hematoma. Kaiser R., Douda L., Waldauf P., Houšťava L., Haninec P. Ceska a Slovenska Neurologie a Neurochirurgie Volume 74, Issue 5, 2011, Pages 556-559 (IF 2011: 0.279)

49. Impact of acute renal failure on the relationship between N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and hemodynamic parameters. Balik M, Jabor A, Otahal M, Waldauf P, Pavlisova M. Blood Purif. 2011;31(1-3):47-54. doi: 10.1159/000322259 (IF 2011: 2.104)

50. New biological temporary skin cover Xe-Derma(®) in the treatment of superficial scald burns in children. Zajicek R, Matouskova E, Broz L, Kubok R, Waldauf P, Königova R. Burns. 2011 Mar;37(2):333-7. doi: 10.1016/j.burns.2010.07.009 (IF 2011: 1.962)

51. Single-centre study of hip fractures in Prague, Czech Republic, 1997-2007. Skála-Rosenbaum J, Bartoníček J, Ríha D, Waldauf P, Džupa V. Int Orthop. 2011 Apr;35(4):587-93. doi: 10.1007/s00264-010-0984-x. (IF 2011: 2.025)

52. Targeting out-of-hospital cardiac arrest: The effect of heparin administered during cardiopulmonary resuscitation (T-ARREST) Knor J., Pokorná M., Škulec R., Málek J., Waldauf P., Skřipský R., Černý, V. Signa Vitae Volume 6, Issue 2, 2011, Pages 24-30 (IF 2011: 0.17)

53. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with glutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on nitrogen balance, insulin resistance, and substrate oxidation. Duska F, Fric M, Waldauf P, Pazout J, Andel M, Mokrejs P, Tůma P, Pachl J. Crit Care Med. 2008 Jun;36(6):1707-13. doi: 10.1097/CCM.0b013e318174d499. (IF 2008: 6.594)

54. Lactate-buffered dialysis in cardiogenic shock associated with severe combined lactic acidosis. Balik M, Waldauf P, Glocknerova K, Kusova D. NDT Plus. 2008 Apr;1(2):103-105. doi: 10.1093/ndtplus/sfm054 (IF 2008: 4.198)

55. Frequent intravenous pulses of growth hormone together with alanylglutamine supplementation in prolonged critical illness after multiple trauma: effects on glucose control, plasma IGF-I and glutamine. Duska F, Fric M, Pazout J, Waldauf P, Tůma P, Pachl J. Growth Horm IGF Res. 2008 Feb;18(1):82-7 (IF 2008: 2.008)

56. The effect of subarachnoid sodium nitroprusside on the prevention of vasospasm in subarachnoid haemorrhage. Pachl J, Haninec P, Tencer T, Mizner P, Houst'ava L, Tomás R, Waldauf P. Acta Neurochir Suppl. 2005;95:141-5. (IF 2005: 1.064)

57. Ultrasound estimation of volume of pleural fluid in mechanically ventilated patients. Balik M, Plasil P, Waldauf P, Pazout J, Fric M, Otahal M, Pachl J. Intensive Care Med. 2006 Feb;32(2):318. doi: 10.1007/s00134-005-0024-2. Epub 2006 Jan 24. (IF 2006: 4.406)

58. Normocapnic high-frequency oscillatory ventilation affects differently extrapulmonary and pulmonary forms of acute respiratory distress syndrome in adults. Pachl J, Roubík K, Waldauf P, Fric M, Zábrodský V. Physiol Res. 2006;55(1):15-24. (IF 2006: 2.093)

59. Apoptosis as an early event in the development of multiple organ failure? Pachl J, Duska F, Waldauf P, Fric M, Fanta J, Zdárský E. Physiol Res. 2005;54(6):697-9. (IF 2005: 1.806)

60. Prostacyclin versus citrate in continuous haemodiafiltration: an observational study in patients with high risk of bleeding. Balik M, Waldauf P, Plásil P, Pachl J. Blood Purif. 2005;23(4):325-9. (IF 2005: 1.119)

61. Can bioimpedance determine the volume of distribution of antibiotics in sepsis? Balik M, Sedivy J, Waldauf P, Kolar M, Smejkalova V, Pachl J. Anaesth Intensive Care. 2005 Jun;33(3):345-50. (IF 2005: 0.866)

62. Cystatin C as a marker of residual renal function during continuous hemodiafiltration. Balík M, Jabor A, Waldauf P, Kolár M, Pavlisová M, Brest'an D, Hendl J, Rychlík I. Kidney Blood Press Res. 2005;28(1):14-9. (IF 2005: 2.408)

63. Initial optimal continuous distension pressure in prone HFOV in a paediatric burn: case report. Pachl J, Broz L, Kripner J, Fric M, Roubik K, Zabrodsky V, Waldauf P, Bakalar B, Horakova O, Jandova J, Koenigova R. Burns. 2004 Mar;30(2):192-6. (IF 2004: 0.956)

11.2.2 Bez IF

1. Minimally invasive surgery and one-day care. Havlůj L, Teplan V, Bafrnec J, Waldauf P, Gürlich R. Cas Lek Cesk. 2020 Spring;159(1):22-25.

2. Using pCO2 Gap in the Differential Diagnosis of Hyperlactatemia Outside the Context of Sepsis: A Physiological Review and Case Series. Waldauf P, Jiroutkova K, Duska F. Crit Care Res Pract. 2019 Dec 4;2019:5364503. doi: 10.1155/2019/5364503.

3. Diagnosing acute acid-base disorders. Duška F, Waldauf P. Vnitr Lek. 2019 Summer;65(6):400-404.

4. Factors associated with success in the oral part of the European Diploma in Intensive Care. Waldauf P, Rubulotta F, Sitzwohl C, Elbers P, Girbes A, Saha R, Marsh B, Kumar R, Maggiorini M, Duška F. J Intensive Care Soc. 2017 Nov;18(4):294-299. doi: 10.1177/1751143717712623. Epub 2017 Jul 5.

5. The first clinical experience with organ donation from donors after cardiac death (DCD) - Case report. Schmidt M., Pažout J., Fric M., Waldauf P., Pokorná E., Pachl J. Anesteziologie a Intenzivni Medicina Volume 25, Issue 4, 2014, Pages 296-300

6. Aplikace ultrazvuku u příjmu traumat a nejasných šokových stavů (FAST). Waldauf P. Anesteziologie a Intenzivni Medicina Volume 24, Issue 5, 2013, Pages 332-338

7. Present concept for management of severely injured patients in Trauma Centre Faculty Hospital Královské Vinohrady. Vyhnánek F, Fric M, Pažout J, Waldauf P, Očadlík M, Džupa V. Cas Lek Cesk. 2012;151(10):468-71.

8. Mortality risk in polytrauma patients with pelvic injury. Grill R, Waldauf P, Dzupa V, Wendsche P, Fric M, Báca V, Skála-Rosenbaum J. Rozhl Chir. 2009 Feb;88(2):75-8.

9. Polytraumas in injured patients over 65 years of age. Vyhnánek F, Fric M, Duchác V, Pazout J, Waldauf P, Skála P, Teplan V Jr. Rozhl Chir. 2008 Jan;87(1):46-9

10. Prognostic significance of apoptotic and genomic plasma free DNA levels in critically ill patients. Ždárský E., Fanta J., Waldauf P., Slavkovský L., Duška F., Čtrnáctá E., Pachl J. Anesteziologie a Intenzivni Medicina Volume 16, Issue 4, 2005, Pages 191-196

11. The influence of sodium nitroprusside administration on the occurence and abolishion of vasospasms in subarachnoid haemorrhage: A prospective interventional study. Pachl J.,, Haninec P., Tencer T., Mizner P., Houšťava L., Tomáš R., Pažout J., Fric M., Bakalář B., Waldauf P. Anesteziologie a Intenzivni Medicina Volume 16, Issue 2, 2005, Pages 112-118

12. A successful application of high-frequency oscillation ventilation in extremely severe forms of ARDS in children. Pachl J., Brož L., Kripner J., Fric M., Roubík K., Zábrodský V., Waldauf P., Bakalář B., Vyhnánek F., Horáková O., Jandová J. Cesko-Slovenska Pediatrie Volume 58, Issue 8, 2003, Pages 492-496