



**Univerzita Karlova  
3. lékařská fakulta**

## 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

Praha, 2021

**MUDr. Petr Waldauf**

**Univerzita Karlova  
3. lékařská fakulta**

## Disertační práce

Název 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*]

Autor: MUDr. Petr Waldauf

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

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

Školící pracoviště: Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady, Praha

Obor postgraduálního studia: Fyziologie a patofyziologie člověka

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Otomar Kittnar, CSc

## **Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracoval samostatně, výsledky práce jsou originální a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu. Finanční prostředky byly poskytnuty Agenturou pro zdravotnický výzkum České republiky AZV 16-28663A.

Souhlasím/~~Nesouhlasím~~\* s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

Prohlašuji, že odevzdaná tištěná verze práce a verze elektronická nahraná do Studijního informačního systému (SIS 3.LF UK) jsou totožné.

V Praze, 24.05.2021

Petr Waldauf

Podpis

\*Nehodící se vypusťte

Identifikační záznam:

**Pro tvorbu identifikačního záznamu se řiďte normami ČSN ISO 690 a ČSN ISO 690-2.**

WALDAUF, Petr. *Vliv včasné intenzifikované rehabilitace na klinický výsledek kriticky nemocných. [The influence of early intensified rehabilitation on the clinical outcome of critically ill patients].* Praha, 2021. Počet stran, počet příloh. Disertační práce. Univerzita Karlova, 3. lékařská fakulta, Klinika anesteziologie a resuscitace 3. LF UK a Fakultní nemocnice Královské Vinohrady. Školitel: doc. MUDr. František Duška, Ph.D.

**Klíčová slova:** *svalová slabost kriticky nemocných, časná rehabilitace, funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie*

**Key words:** *intensive care unit acquired weakness, early rehabilitation, functional electrical stimulation-assisted cycle ergometry*

## Obsah

<b>1. Poděkování .....</b>	<b>7</b>
<b>2. Seznam zkratk.....</b>	<b>8</b>
<b>3. Úvod .....</b>	<b>10</b>
3.1 Patofyziologie, klinický obraz a diagnostika svalové slabosti kriticky nemocných 12	
3.2 Prevence a léčba svalové slabosti kriticky nemocných.....	18
3.3 FES-CE, funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie .....	20
3.4 Metabolická odpověď zdravého kosterního svalu na FES-CE.....	20
3.5 Vliv časně mobilizace s využitím FES-CE na prognózu kriticky nemocných....	21
<b>4. Hypotézy a cíle práce.....</b>	<b>22</b>
4.1 Projekt A .....	22
4.2 Projekt B .....	23
4.3 Projekt C .....	24
<b>5. Materiál a metodika .....</b>	<b>26</b>
5.1 Projekt A .....	26
5.2 Projekt B .....	29
5.3 Projekt C .....	31
<b>6. Výsledky .....</b>	<b>35</b>
6.1 Projekt A .....	35
6.1.1 Charakteristika souboru, tolerance FES-CE a známky svalového poškození.....	35
6.1.2 Metabolická účinnost volního cvičení vs. FES-CE.....	35
6.1.3 Index krevního průtoku dolní končetinou .....	37
6.1.4 Analýza svalového metabolismu během FES-CE.....	37
6.1.5 Analýza produkce laktátu.....	38
6.1.6 Analýza metabolismu aminokyselin .....	40
6.2 Projekt B .....	41
6.2.1 Základní charakteristika studovaného souboru .....	41
6.2.2 Léčebný efekt na klinický výstup během hospitalizace .....	41
6.2.3 Léčebný efekt na dlouhodobý klinický výstup .....	44
6.2.4 Faktory pacientů ovlivňující léčebný efekt (meta-regrese).....	45
6.2.5 Vliv charakteru intervence na léčebný efekt.....	47

6.2.6 Riziko zkreslení (bias) .....	47
<b>6.3 Projekt C .....</b>	<b>50</b>
6.3.1 Výběr pacientů zařazených do studie.....	50
6.3.2 Implementace protokolu .....	52
6.3.3 Klinické výsledky .....	54
6.3.4 Další analýzy.....	58
<b>7. Diskuse.....</b>	<b>61</b>
7.1 Projekt A .....	61
7.2 Projekt B .....	64
7.3 Projekt C .....	67
<b>8. Závěry.....</b>	<b>71</b>
8.1 Projekt A .....	71
8.2 Projekt B .....	71
8.2 Projekt C .....	71
<b>9. Použitá literatura .....</b>	<b>73</b>
<b>10. Publikace .....</b>	<b>86</b>
10.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace.....	86
10.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace .....	86
10.2.1 S IF.....	86
10.2.2 Bez IF.....	93
<b>11. Seznam příloh .....</b>	<b>94</b>

## 1. Poděkování

Řešení všech projektů v rámci disertace by nebylo možné bez finanční podpory čerpané z grantu Agentury pro zdravotnický výzkum České republiky: AZV 16-28663A, za kterou děkuji. Zásadní byla spolupráce s kolegy z Kliniky rehabilitačního lékařství FNKV 3. LF UK a FNKV v Praze, a to především s doc. PhDr. Kamilou Řasovou, Ph.D., která je i konzultantkou mé práce a Mgr. Natálií Hruškovou, za jejich odborný dohled a velké nasazení při aplikaci časné intenzifikované a protokolizované fyzioterapie včetně FES-CE. Velký dík patří sestřím naší kliniky, které byly do projektu zapojeny jako studijní sestry a to jmenovitě: Šárce Gregorové DIS., Mgr. Šárce Vosálové, Bc. Kateřině Ťopkové a Bc., Mgr. et Mgr. Ireně Kozákové. Rád bych poděkoval Barboře Blahutové, která se jakožto ještě studentka 3. lékařské fakulty intenzivně podílela na provádění šestiměsíčních kontrol pacientů. Dále bych rád poděkoval MUDr. Janu Gojdovi, Ph.D. z Interní kliniky FNKV v Praze, za pomoc s fyziologickou částí práce, MUDr. Adéle Krajčové, Ph.D. z Interní kliniky FNKV v Praze a Mgr. Tomášovi Urbanovi biochemikovi z mitochondriální laboratoře naší kliniky, kteří se podíleli na biochemické a mitochondriální části projektu (pozn.: mitochondriální část není součástí mé disertace). MUDr. Adéla Krajčová, Ph.D. se spolu s MUDr. Kateřinou Jiroutkovou, Ph.D. z naší kliniky významným způsobem podílely na zpracování randomizovaných studií při tvorbě metaanalýzy. Dále pak kolegům z oddělení, kde pracuji (RES I KAR FNKV) MUDr. Michalu Fricovi a MUDr. Jaroslavu Pažoutovi, kteří se spolupodíleli na zařazování pacientů do randomizované studie. A v neposlední řadě patří velký dík mému školiteli a spoluautorovi původního nápadu a většiny hypotéz, přednostovi naší kliniky doc. MUDr. Františku Duškovi, Ph.D. za příkladné vedení. Na závěr bych rád poděkoval své partnerce MUDr. Olze Hladišové a dcerám Natálii, Tereze a Lily za trpělivost, kterou se mnou během celého projektu a psaní disertační práce měly.

## 2. Seznam zkratek<sup>1</sup>

2-OG = 2-oxoglutarát/ $\alpha$ -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<sub>2</sub> = total content of oxygen in blood, celkový obsah O<sub>2</sub> v krvi

ctCO<sub>2</sub> = total content of carbon dioxide in blood, celkový obsah CO<sub>2</sub> v krvi

ctCO<sub>2</sub> gap = Venous-arterial gap in the total content of carbon dioxide, veno-arteriální (VA) rozdíl v koncentraci CO<sub>2</sub>

eCRF = electronic Case Report Form, elektronická studijní dokumentace pacienta

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

FiO<sub>2</sub> = 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 = Klinika anesteziologie a resuscitace Fakultní nemocnice Královské Vinohrady

LOS = Length Of Stay, doba pobytu

---

<sup>1</sup> Pozn.: **zvýrazněny** jsou zkratky, které jsou v textu velmi často používány a bez jejich znalosti může být obtížné textu porozumět.



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, čtyř-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<sub>2</sub> = oxygen saturation, saturace hemoglobinu kyslíkem, měřená pulzním oxymetrem

SvO<sub>2</sub> = 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-CO<sub>2</sub> gap = veno-arteriální rozdíl (gap) v obsahu oxidu uhličitého

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

VO<sub>2MAX</sub> = Maximal Oxygen Consumption, maximální spotřeba O<sub>2</sub> při zátěži

### 3. 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, a také u pacientů, kteří přežili kritické onemocnění, může být svalová slabost velmi významná a trvalá [6] a může vést k dlouhodobému snížení kvality života i několik roků po propuštění z ICU.[1, 2]

V minulosti se běžně na ICU používal liberální přístup k sedaci a imobilizaci pacientů. Tento přístup je zvláště komfortní pro ošetřující personál. V poslední dekádě však dochází k odklonu od této praxe k redukci sedace a k časně mobilizaci.[4, 7, 8] Toto je v souladu s pozorováním, že dlouhotrvající obtíže pacientů, kteří přežili intenzivní péči, zvláště těch s respiračním selháním, jsou asociovány s protražovaným 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 ztracena 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 a nebo 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]

### 3.1 Patofyziologie, klinický obraz a diagnostika svalové slabosti kriticky nemocných

Patofyziologie svalové slabosti kriticky nemocných (ICU-AW), někdy také označované jako neuromuskulární orgánové selhání, je komplexní a multifaktoriální proces, který není zcela přesně objasněn.[4] ICU-AW je syndrom, který se dá rozdělit na základě klinických a animálních modelů do dalších patofyziologických podjednotek, které se však mohou vzájemně překrývat, respektive kombinovat.[48]

Patologický proces může postihovat izolovaně periferní nervy (polyneuropatie, CIP) se známkami svalové denervace. Zde je zachovalá excitabilita svalu, ale postupně dochází k denervační atrofii. Postiženy jsou více distální svalové skupiny a patologický proces se týká nejen motorických, ale často také i sensitivních a autonomních nervů.

Proces však může postihovat izolovaně jen kosterní svalstvo (myopatie, CIM). V tomto případě je snižená až vymizelá svalová excitabilita, proximální části končetin jsou postiženy více a jsou zachovalé senzorycké funkce. Nakonec se může jednat o kombinaci postižení nervu i kosterního svalu (polyneuromyopatie).

ICU-AW je zaštitující pojem, který se pragmaticky v klinické praxi používá v případě, že nejsou známy výsledky elektrofyziologického a bioptického vyšetření, což je ve většině případů. Klinicky se ICU-AW nejčastěji projevuje jako generalizovaná svalová slabost s dominancí na kořenovém svalstvu, s relativně dobře zachovalou funkcí okohybných a eventuálně i mimických svalů. Typicky u pacientů na umělé plicní ventilaci (UPV) bývají výrazně postiženy dýchací svaly, zvláště pak bránice (diaphragmatic weakness), což významným způsobem komplikuje „weaning“, tedy odpojování pacienta z UPV, a to nejenom pro nedostatečnou schopnost generovat adekvátní minutovou ventilaci, ale především pro insuficientní kašel, a tedy adekvátní odstraňování sputa z dolních cest dýchacích. To výrazně negativním způsobem ovlivňuje post-ICU morbiditu a mortalitu (například bronchopneumonie, plicní embolie, aspirace při dysfagii). Typickou charakteristikou ICU-AW je překvapivě velká rychlost jakou se vyvíjí. Pacient v kritickém stavu může již po několika málo dnech plně rozvinout příznaky svalové slabosti. Toto je v kontrastu s velmi pomalou obnovou svalové funkce v případě, že pacient kritický stav přežije, a to řádově v měsících až letech.

ICU-AW může doprovázet jakýkoli kritický stav, bez ohledu na základní příčinu s průměrnou incidencí minimálně 40% a pokud se použijí elektrofyziologické metody až 50%.[5] Tíže kritického stavu často dobře koreluje s tíží svalového postižení.[49] Některé klinické jednotky, jako například sepse a septický šok, jsou však zatíženy výrazně vyšší incidencí. Z tohoto je zřejmé, že svalová slabost nemůže být vysvětlena pouhou imobilizací, [50] která je na druhou stranu jistě dalším rizikovým faktorem. Pacienti hospitalizovaní na ICU mohou samozřejmě trpět i primárním neuromuskulárním onemocněním jako je například Guillain–Barré syndrom, myasthenia gravis, amyotrofická laterální skleróza nebo roztroušená skleróza. Tato onemocnění jsou ale na většině ICU velmi vzácná (<0.5 % příjmů).[51]

## Známé rizikové faktory ICU-AW:

- multiorgánové selhání
- sepse/septický šok
- imobilizace (celková při sedaci, respiračních svalů při UPV)
- neuro/myotoxická medikace (zvláště svalová relaxancia, steroidy, katecholaminy, aminoglykosidy)
- malnutrice
- věk (starší pacienti) a pohlaví (ženy)
- hyperglykémie, hypoalbuminemie
- stav svalového aparátu před rozvojem kritického stavu (patient frailty)

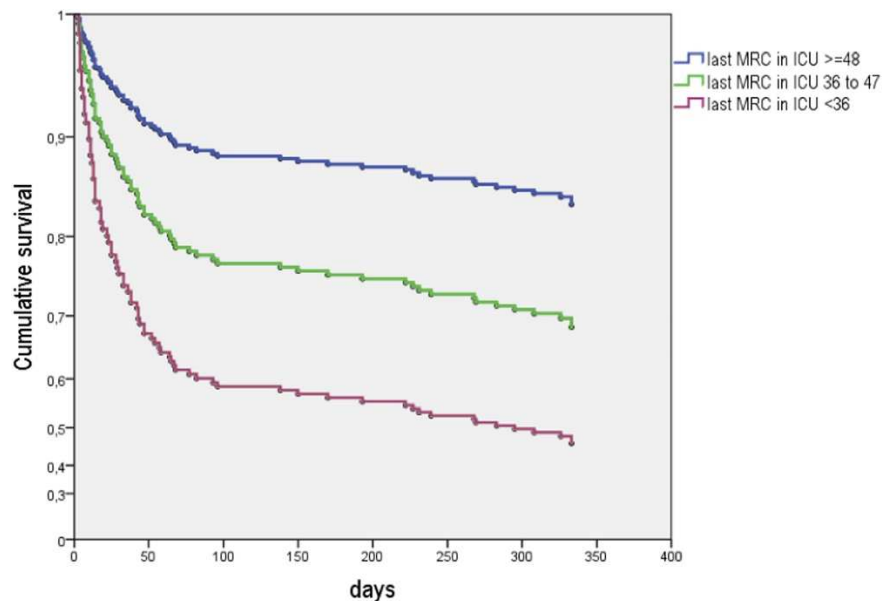
Pro plný rozvoj ICU-AW je však zpravidla nutná kombinace rizikových faktorů. Od prosté ztráty svalové hmoty (sarkopenie) při imobilizaci vedoucí ke snížené svalové síle je ICU-AW charakterizována nejen sarkopenií, ale i ztrátou funkce, která je významnější, než by odpovídalo prosté ztrátě hmoty.[52] Zajímavým zjištěním je, že premorbidní obezita je jedním z mála známých protektivních faktorů rozvoje ICU-AW [53], a to pravděpodobně díky lepší dostupnosti ketoláttek jakožto hlavního zdroje energie pro sval v kritickém stavu. [54]

V patofyziologii ICU-AW je popisována celá řada mechanismů. Již byla zmíněna hypoexcitabilita, ke které dochází velmi rychle (v rámci hodin) a alespoň iniciálně je funkčního charakteru (silent muscle). Sval je regulačními mechanismy vypnut, aby šetřil energii, a naopak sloužil jako zdroj energie a proteinů důležitých pro zvládnutí kritického stavu. Dochází k intracelulární imbalanci  $Ca^{2+}$ , bioenergetickému selhání (mitochondrie), hyperproteolýze aktinomyozinového aparátu (ghost sarcomeres) a selhání autofagocytární aktivity.[48] Dobře známá je role stresových hormonů (katecholaminy, kortizol, glukagon, somatotropní hormon) navozující inzulínovou rezistenci svalu [55] (GLUT-4 downregulace) s následnou proteolýzou a zvýšenou glukoneogenezí v játrech. Často je popisována preferenční ztráta myozinu oproti aktinu.[56] Zvláště pak u sepse a multiorgánového selhání dochází k hypoperfúzi svalu při vyzkratování/trombóze mikrocirkulace s následnou nekrózou a zánětlivou infiltrací. Středem pozornosti se v poslední době také stává právě alterovaná autofagocytóza, tedy neschopnost organismu odstraňovat tkáň poškozenou kritickým stavem.

## Známé patofyziologické cesty ICU-AW:

- atrofie svalu
- ztráta funkce svalu
- strukturální poškození svalu
- porušená mikrocirkulace svalu
- bioenergetické selhání svalu
- poškozená autofagocytóza
- postižení periferního ale i centrálního nervového systému

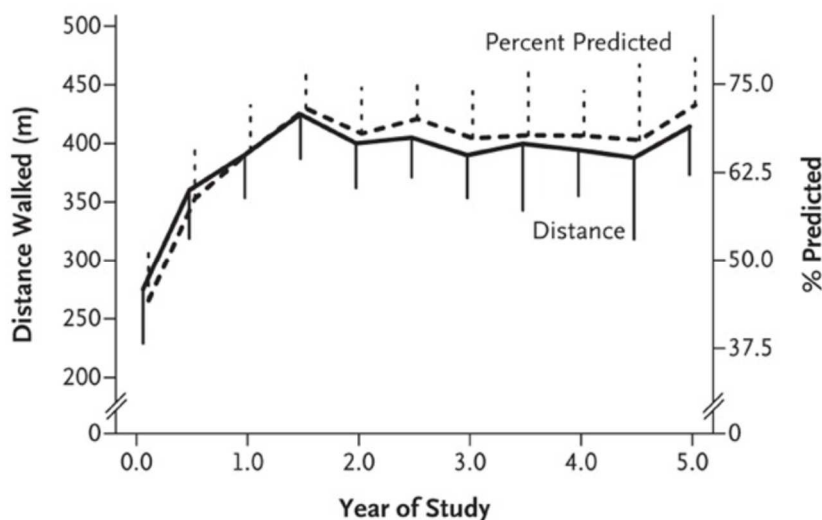
Ke klinickému hodnocení ICU-AW se nejčastěji používá tzv. MRC skóre (Medical Research Council Scale for Muscle Strength) poprvé publikované v roce 1943 [57] hodnotící svalovou sílu od 0 (žádná) do 5 (plná) na šesti svalových skupinách na pravé a levé straně. Maximální skóre je tedy  $5 \times 6 \times 2 = 60$  bodů. Hodnota MRC pod 48 bodů se označuje jako signifikantní pokles svalové síly a MRC pod 36 bodů jako těžká svalová slabost. ICU-AW je pak možno definovat jako signifikantní pokles svalové síly (MRC < 48 bodů), který nemá jiné relevantní vysvětlení než kritický stav pacienta. MRC skóre velmi dobře koreluje s dobou přežití, jak například prokázal Hermans et al. [58] při sledování 1-leté mortality u pacientů s ICU-AW. Pacienti s MRC mezi 36 a 47 měli více jak dvojnásobně zvýšené riziko úmrtí oproti pacientům s MRC nad 47, a pacienti s MRC pod 36 dokonce čtyřnásobně zvýšené riziko úmrtí, viz obrázek 2.



Obrázek 2: 1-leté přežití (Cox regrese) pacientů s ICU-AW dle MRC skóre, převzato z Hermans et al., ARJCCM 2014 [58], modrá křivka: pacienti s MRC  $\geq 48$ , zelená křivka: pacienti s MRC 36-47, fialová křivka: pacienti s MRC  $< 36$

Základním předpokladem pro určení MRC skóre je však nutná kooperace pacienta. MRC skóre je proto nepoužitelné v iniciální fázi kritického stavu, kdy je pacient sedován. V časně fázi pobytu na ICU se ICU-AW po odtlumení pacienta manifestuje pouhou grimasou na algický podnět, bez motorické reakce na končetinách. Mezi další používané vyšetřovací metody patří například testování síly stisku ruky (handheld dynamometry, handgrip strength) a maximální inspirační tlak (MIP) testující sílu inspiračních svalů.

Ačkoliv se svalová síla může v průběhu času u většiny pacientů normalizovat, vytrvalost, hodnocená například počtem metrů, který pacient ujde během několikaminutového intervalu, může být alterována trvale. Často používaný 6-ti minutový test chůze je ale určen pro vyšetření pacientů před propuštěním z ICU nebo při několikaměsíčních kontrolách po propuštění z ICU. Herridge et al. zjistili, že pacienti s ICU-AW 5 let po propuštění z ICU ušli během 6-ti minutového testu chůze pouze 75% predikované vzdálenosti viz obrázek 3.[59] Vzdálenost, kterou pacienti ušli silně korelovala s PCS komponentou SF-36 dotazníku (Physical Component Summary).



Obrázek 3: Test 6-ti minutové chůze (6-Minute Walk Distance Test) u pacientů s ICU-AW v průběhu pětiletého sledování, převzato z Herridge et al., NEJM 2011 [59], plná čára = medián vzdálenosti, kterou pacienti ušli, přerušovaná čára = procento vzdálenosti, kterou by měli ujít, kalkulované z populace se stejným věkem a zastoupením pohlaví



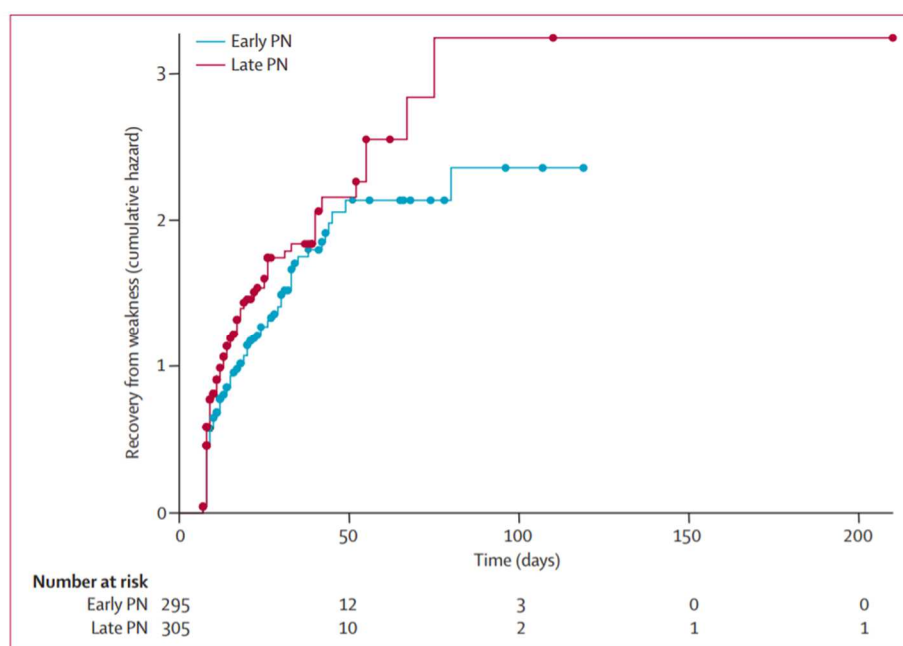
Klinické vyšetření bohužel nedokáže dobře rozlišit mezi čistou polyneuropatií (CIP) a myopatií (CIM). Svalové postižení je zpravidla identické a vyšetření sensorických funkcí nespolehlivé. Bohužel ani běžná skrínigová elektrofysiologická vyšetření (vodivost nervů, jehlová elektromyografie) nedokážou tyto jednotky rozlišit. Výhodou však je jejich možnost použití již ve velmi časně fázi pobytu pacienta na ICU, protože nevyžadují kooperaci. Zdá se však, že rekonvalescence pacientů s CIM je o něco rychlejší než pacientů s CIP.[60] Naopak kombinace CIM a CIP může vést k trvalé a nevratné poruše hybnosti. [61]

K monitorování rozvoje sarkopenie je možné použít ultrasonografii s měřením plochy/šíře například musculus rectus femoris nebo musculus rectus abdominis. Akcelerovaná proteolýza může být v klinické praxi relativně snadno monitorována negativní dusíkovou bilancí (příjem dusíku výživou minus odpady do moči). Ke spíše experimentálním metodám patří bioptické vyšetření svalu a nervů.

### 3.2 Prevence a léčba svalové slabosti kriticky nemocných

První snahy o prevenci a léčbu ICU-AW celkem smysluplně a nekontroverzně směřovaly k časně výživě s dostatečnou dodávkou energie (cca 25 kcal/kg/den) a proteinů (cca 1.2 g/kg/den) často s podporou anabolického hormonu inzulinu k zajištění normoglykémie. Vzhledem k tomu, že v iničiální fázi kritického stavu je rutinně přítomna paréza gastrointestinálního systému, se studie zaměřovaly hlavně na časnou parenterální výživu. Velkým překvapením bylo zjištění, že tento přístup nejen že není protektivní, ale i paradoxně ICU-AW zhoršuje.

Terapie inzulinem, jakožto anabolickým hormonem, není schopna zvrátit katabolismus.[56] Inzulin a časná parenterální výživa vedou ke zvýšení glukagonu, jakožto stresového hormonu již tak zvýšeného během kritického stavu a potencují tak jaterní katabolismus aminokyselin a nebrání rozvoji sarkopenie.[62] Ani časná výživa, ani inzulinoterapie nevedou ke snížení inzulinové rezistence a zvrácení „anabolické rezistence“ svalu. Jak prokázala studie EPaNIC, [63] časná parenterální výživa vede k prodloužení pobytu na ICU, vyšší frekvenci infekcí, cholestázy a dalších komplikací. Hranicí mezi časnou a pozdní výživou je obvykle považován 1 týden pobytu na ICU. Subanalýza studie EPaNIC [64] dokonce prokázala, že časná parenterální výživa nejenom že vede k vyšší incidenci svalové slabosti a její pomalejší obnově (viz obrázek 4), ale současně i výrazným způsobem snižuje autofagocytární aktivitu nezbytnou k rekonvalescenci z kritického stavu.



Obrázek 4: Kaplan-Meierova křivka zobrazující rekonvalescenci z ICU-AW u skupiny pacientů s časnou (modrá čára) a pozdní parenterální nutricí (červená čára), převzato z Hermans et al. 2013 [64]

Ani další studie zaměřené na časnou a cílenou enterální výživu s dostatečnou suplementací proteinů neprokázaly protektivní efekt na ICU-AW.[65] Právě časná aplikace proteinů/aminokyselin nikoliv sacharidů a lipidů bez ohledu na cestu (enterální/parenterální) může být spíše rizikovým než protektivním faktorem. Spíše než pro syntézu proteinů, respektive zabránění proteolýzy ve svalu jsou metabolizovány v játrech. Naopak protektivně by pravděpodobně mohla působit suplementace ketolátek.[54] Toto však zatím čeká na validaci v klinických studiích. Na druhou stranu je tato „ketolátková teorie“ v souladu s již zmíněným zjištěním, že obezita je protektivním faktorem ICU-AW.[53] Stejně tak i naše skupina došla ke zjištění, že přestože u kriticky nemocných pacientů s rozvinutou ICU-AW dochází k cca 50% poklesu produkce ATP v mitochondriích skeletárního svalu, přenos elektronů z beta-oxidace do dýchacího řetězce u zbylých funkčních mitochondrií je trojnásobný oproti mitochondriím zdravých kontrol.[66]

Známé perspektivní terapeutické směry:

- minimalizace používání zvláště pak vysokých a protrahovaných dávek steroidů a svalových relaxancií
- adekvátní a rychlá léčba sepse
- minimalizace sedace, sedační prázdniny
- prohlubovaná vs. řízená UPV, snaha o rychlý weaning (odpojení z ventilátoru)
- cílená výživa, zabránění časné parenterální výživě
- kontrola glykémie (zabránit hyperglykémii)
- léčba bolesti, deliria
- fyzioterapie, časná mobilizace

Farmakologické postupy v podobě anabolických steroidů, růstového hormonu, imunoglobulinů a glutaminu v dosavadních studiích selhaly a nejsou doporučovány pro rutinní klinickou praxi.[67] Zbývá tedy se jen vyvarovat farmak, které prokazatelně vedou k rozvoji svalové slabosti. Ani zde však není situace černobílá a jsou situace kdy tyto léky mohou zlepšovat klinický výsledek pacientů jako je použití svalových relaxancií u pacientů s ARDS [68] nebo substituční terapie steroidy u pacientů se sepsí.[69]

Další léčebnou strategií, do které je vkládána velká naděje je snaha o minimalizaci doby, kdy je pacient nehybně upoután na ICU lůžko. Cílem je především minimalizace sedace a časná mobilizace pacienta. Je již známo, že denní přerušování sedace (sedační prázdniny) vede ke zkrácení doby UPV a pobytu na ICU.[70] Postupně se tento postup stává rutinní praxí v intenzivní péči. Na druhou stranu zatím chybí evidence protektivního účinku časně a intenzifikované rehabilitace s nebo bez funkční elektrické stimulace. Této problematice je věnována samostatná kapitola.

### 3.3 FES-CE, funkční elektrickou stimulací asistovaná bicyklová ergometrie

FES-CE je metoda původně vyvinutá zhruba před 30ti lety pro pacienty se spinálním postižením.[71] Metoda používá počítačem řízené elektrické pulzy aplikované povrchovými elektrodami za účelem přímo aktivovat svalovou kontrakci stimulovaných partií, a to nezávisle na funkci dráhy mezi horním motoneuronem a nervosvalovou ploténkou. Metoda je dnes komerčně dostupná, a to nejen jako stacionární, ale i mobilní zařízení.[72] Je využívána u širokého spektra diagnóz - již zmíněných spinálních lézí [73], u nemocných po cévních mozkových příhodách [74, 75] či s roztroušenou sklerózou.[76] Při použití FES-CE bylo demonstrováno zlepšení kardiovaskulární zdatnosti, inzulinové senzitivity [77], svalové hmoty a síly.[73, 78] V posledních letech začala být FES-CE atraktivní pro sedované, kriticky nemocné pacienty, a to jako potenciální metoda pro prevenci ICU-AW. [79–84] Atraktivita spočívá hlavně v možnosti dodání intenzivní zátěže velmi časně, ještě před tím, než je pacient schopen kooperace s fyzioterapeutem.[85]

### 3.4 Metabolická odpověď zdravého kosterního svalu na FES-CE

Z předchozích prací je známo, že metabolický efekt FES-CE (např. definovaný jako svalová práce dělená metabolickou spotřebou) je výrazně nižší (okolo 5-10 %) oproti aktivnímu cvičení na bicyklovém ergometru (okolo 25-40 %).[86–88] To je pravděpodobně dáno tím, že jsou velké skupiny stimulovaných svalů aktivovány nepřírozeně najednou oproti volní kontrakci se zapojením dobře koordinovaných menších nervosvalových jednotek a relativně nižší stimulaci hlubokých svalových skupin. Přestože FES-CE vede ke zvýšení srdečního výdeje [89] a průtoku krve dolními končetinami v podobné míře [90] (event. vyšší [91]) jako aktivní cvičení, a tedy i dodávka O<sub>2</sub> do svalu by měla být normální, existují náznaky, že může vést k časnějšímu přepnutí na anaerobní metabolismus. Poukazuje na to evidence: dřívější únava [92, 93], rychlá intracelulární deplece glykogenu [94], zvýšení respiračního kvocientu při nepřímé kalorimetrii (RQ >1) [86] a dokonce lehký vzestup

arteriálního laktátu.[95] Zvýšená produkce laktátu může být způsobena poruchou mikrocirkulace při nefyziologické elektrické stimulaci [96] nebo nepoměrem mezi glykogenolýzou aktivovanou elektrickou stimulací a oxidací pyruvátu. [97]

### 3.5 Vliv časně mobilizace s využitím FES-CE na prognózu kriticky nemocných

V současné době neexistuje žádná evidence využití časně protokolizované fyzioterapie s využitím ať již pasivní bicyklové ergometrie, tak FES-CE, která by se opírala o studie zaměřující se na zlepšení krátkodobého nebo dlouhodobého funkčního stavu kriticky nemocných pacientů na umělé plicní ventilaci. Neexistují doporučení, kterým pacientům, kdy a zdali vůbec může být tato forma zatěžování nabídnuta. Jediným závěrem dosavadního poznání je, že tyto metody fyzioterapie využívající moderních technologií by měly být v podmínkách intenzivní péče bezpečné. [32, 33, 98, 99] Není ale zřejmé, jestli to skutečně platí pro všechny podskupiny kriticky nemocných, jako například pacienty s neurologickým postižením, například po úrazu mozku.

## **4. 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 [99] byla provedena rešerše literatury a následně vypracován systematický přehled. Metaanalýza prokázala pozitivní vliv fyzioterapie na klinický výsledek kriticky nemocných.**

**Projekt C [100, 101] v kontrolované randomizované studii porovnává vliv časné intenzifikované a protokolizované fyzioterapie s využitím FES-CE oproti standardní fyzioterapii na klinický výsledek kriticky nemocných.**

### **4.1 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.

## 4.2 Projekt B

**Cílem projektu bylo vytvoření systematického přehledu a metaanalýzy randomizovaných studií studujících vliv fyzioterapie na klinický výstup pacientů v intenzivní péči.[100]**

### **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?

## 4.3 Projekt C

**Vliv FES-CE na funkční stav pacientů v intenzivní péči – randomizovaná kontrolovaná intervenční studie.** [101, 102]

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.<sup>2</sup>

---

<sup>2</sup> Pozn.: naše studie je designována tak, aby byla schopna detekovat rozdíl mezi intervenční a kontrolní skupinou p 15 a více bodů (15 %). Dotazník SF-36 byl validován v České republice a odsouhlasen Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR.



## **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<sup>2</sup> 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**
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

**Podpora projektu:** AZV 16-28663A, Agentura pro zdravotnický výzkum České republiky

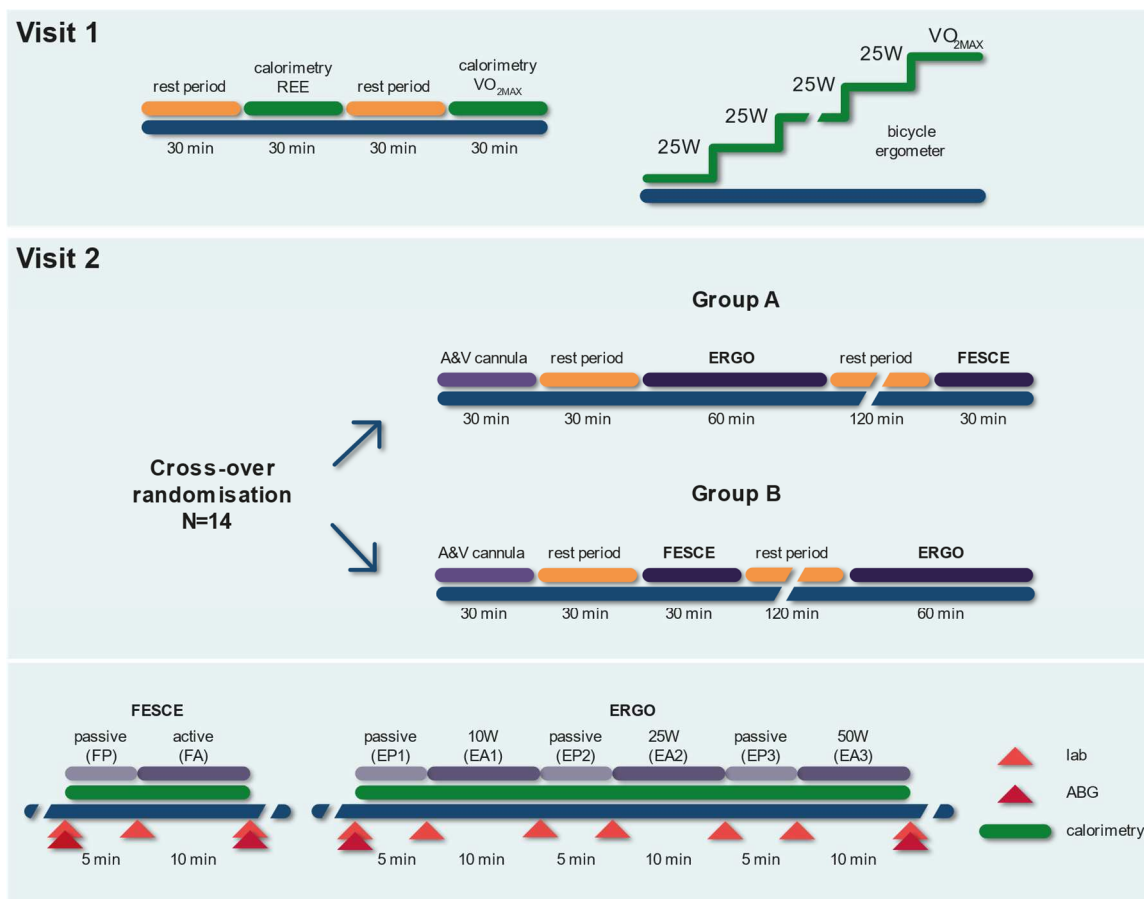
## 5. Materiál a metodika

### 5.1 Projekt A

Do projektu bylo zařazeno 14 mladých ( $31 \pm 8$  let), neobézních (BMI  $23.7 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup>) 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<sub>2MAX</sub>). 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 5 min 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 min (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 cvičení vleže.

Během obou typů cvičení byla kontinuálně měřena spotřeba O<sub>2</sub> 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<sub>2</sub> gap (veno-arteriální (VA) rozdíl v koncentraci CO<sub>2</sub>), laktát a hemoglobin byly analyzovány

POCT analyzátořem Cobas b221 (Roche Diagnostics Limited, USA). Pro další analýzy byla krev centrifugována a zmražena na  $-80^{\circ}\text{C}$ . 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.[103] Metabolická účinnost byla vyjádřena jako vzestup výkonu dělený zvýšením energetického výdeje.[72] Index krevního průtoku dolními končetinami byl kalkulován pomocí Fickova principu jako poměr mezi celotělovou spotřebou  $\text{O}_2$  a arterio-venozním rozdílem obsahu  $\text{O}_2$ .



Obrázek 5: Přehled designu studie. ERGO = cvičení na bicyklovém ergometru bez FESCE, 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).

Definice LMEM:

fixní část (fixed effect): závislý parametr ~ sekvence + perioda + intervence + perioda # skupina

náhodná část (random effect): id pacienta

v jazyce Stata: mixed dep\_parameter i.sequence i.treatment##i.period || id:

kde:

**Sekvence** = pořadí, ve kterém pacient prováděl aktivní cvičení na bicyklovém ergometru, respektive FES-CE (cross-over randomizace do skupiny A a B). Pokud by byl tento parametr signifikantní, prokázal by se tzv. carry-over effect, kdy se vliv prvního typu cvičení přenáší do druhého.

**Perioda** = bazální (pasivní) vs. aktivní cvičení bez ohledu na to, jestli se jednalo o cvičení bez FES-CE nebo s FES-CE. Parametr zobrazuje vliv aktivního cvičení.

**Intervence** = zdali se jednalo o aktivní cvičení bez FES-CE nebo s FES-CE

**Interakce perioda # intervence** = zdali záleží na pořadí aktivního cvičení a FES-CE v cross-over designu.

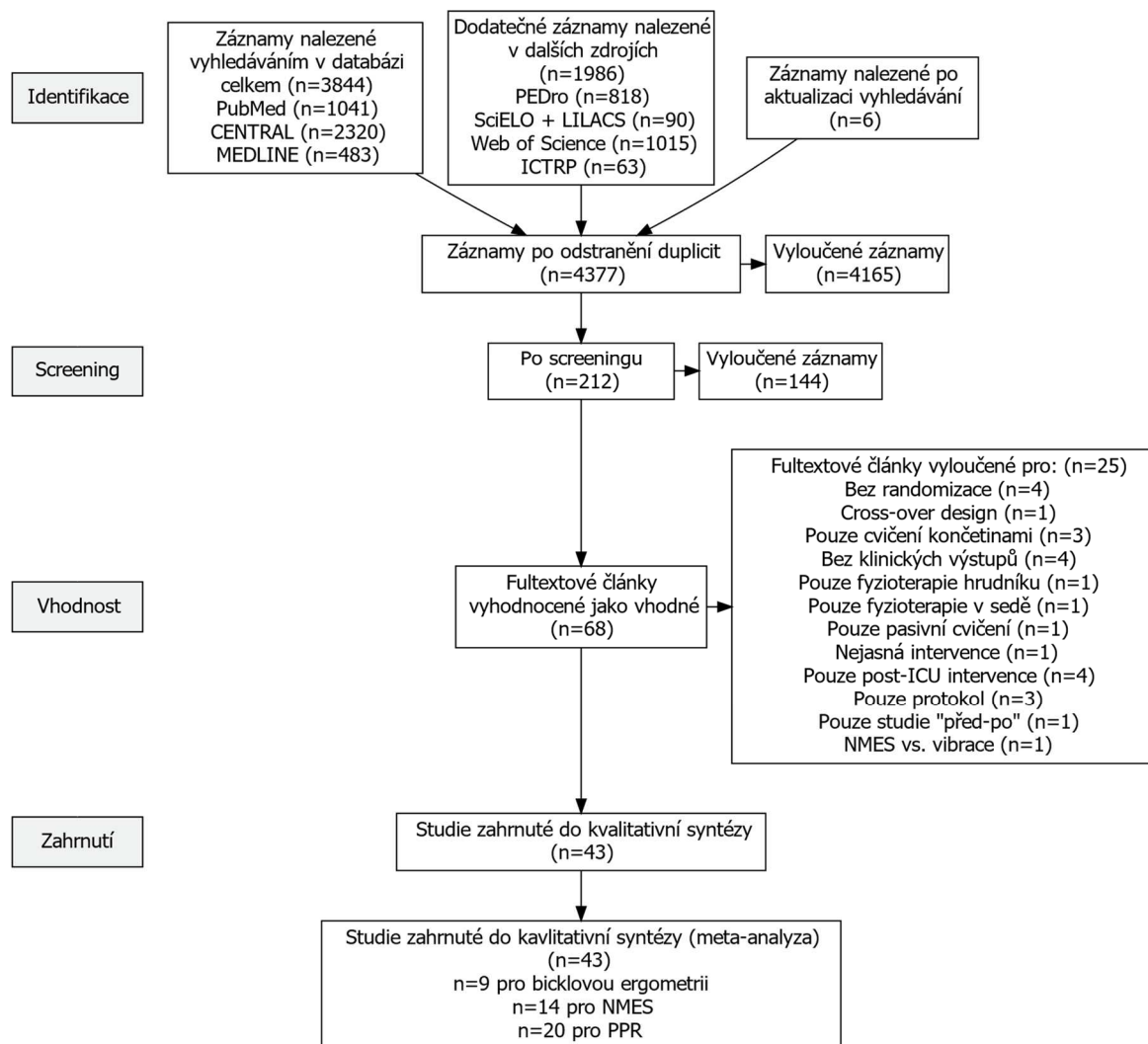
## 5.2 Projekt B

Provedená metaanalýza je plně v souladu s Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses guidelines [104] a byla prospektivně registrována v mezinárodní databázi pro systematické přehledy Prospero. ([https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display\\_record.php?RecordID=132255](https://www.crd.york.ac.uk/prospero/display_record.php?RecordID=132255))

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 6: 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 [105] (verze 3.6.1) v integrovaném vývojovém prostředí (IDE) RStudio [106], balíčků kniter [107] (verze 1.26) pro tvorbu pdf reportů a meta [108] (verze

4.9-5) a metafor [109] (verze 2.1-0) pro metaanalýzy a metaregrese. Výsledky všech analýz jsou dostupné online (<http://links.lww.com/CCM/F486>).

### 5.3 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](http://clinicaltrials.gov) (NCT02864745) a celý protokol byl publikován [101].

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 ( $\geq 18$  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, ošetrovatelská 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 ( $\text{FiO}_2$ ) pod 0.6, saturace hemoglobinu kyslíkem ( $\text{SpO}_2$ ) 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 lůžko 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 (viz tabulka 1) 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 min 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.[110] 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  $\mu\text{s}$  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 20-ti 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](#)).

Tabulka 1: Protokol intenzifikované fyzioterapie

Stabilita pacienta a RASS skóre	Progresivní mobilita	Jízda na kole v leže na zádech (včetně FES-CE)	Celkem
0 nestabilní RASS -5 až -3 +/- myorelaxancia	2x15 min.  pasivní a aktivní pohyby, aplikace napínacích reflexů, aktivace globálních motorických vzorů, polohování a mobilita vleže na lůžku  respirační fyzioterapie	2x20 min  zahřívací fáze pasivní pohyb na kole: 5 min  terapeutická fáze funkční elektrická stimulace: dle reakce pacienta cca 10 min  relaxační fáze: pasivní pohyb na kole: 5 min	2 terapeutická sezení s cílem dosažení 90 min. terapie denně (prvky progresivní mobility a jízdy na kole v leže na zádech)
1 sedován RASS -5 to -3	1x30 min.  pasivní a aktivní pohyby, aplikace napínacích reflexů, aktivace globálních motorických vzorů, polohování a mobilita vsedě na lůžku  respirační fyzioterapie	2x20 min  zahřívací fáze pasivní pohyb na kole: 5 min  terapeutická fáze funkční elektrická stimulace: dle reakce pacienta cca 10 min  relaxační fáze: pasivní pohyb na kole: 5 min	2 terapeutická sezení s cílem dosažení 90 min. terapie denně (prvky progresivní mobility a jízdy na kole v leže na zádech)
2 přechodná fáze RASS -1 nebo 1	Pokud spolupracuje  2x10 min.  aktivní pohyby – dle reakce s lehkým odporem, aktivace globálních motorických vzorů, polohování a mobilita vleže na lůžku  respirační fyzioterapie  2x5 min.	2x20 min  zahřívací fáze pasivní pohyb na kole: 5 min  terapeutická fáze funkční elektrická stimulace postupně nahrazována aktivním pohybem: dle reakce pacienta 10–20 min  relaxační fáze  pasivní pohyb na kole: 5 min	2 terapeutická sezení s cílem dosažení 90 min. terapie denně (prvky progresivní mobility a jízdy na kole v leže na zádech)

	<p>posazování (dle reakce – pasivně, s dopomocí, aktivně)</p> <p>V deliriu individuální přístup max. 30 min.</p> <p>Resedovaný</p> <p>1x15 min.</p> <p>pasivní a aktivní pohyby, aplikace napínacích reflexů, aktivace globálních motorických vzorů, polohování a mobilita vsedě na lůžku</p> <p>respirační fyzioterapie</p>		
<p>3 slabý</p> <p>RASS 0, spolupracující</p>	<p>2x10 min.</p> <p>aktivní cvičení s využitím odporu</p> <p>2x5 min.</p> <p>progresivní mobilita – aktivity vleže na lůžku, aktivní posazování</p> <p>2x60 min.</p> <p>Sed s asistencí</p>	<p>2x20 min</p> <p>zahřívací fáze pasivní pohyb na kole: 5 min</p> <p>terapeutická fáze aktivní jízda na kole: dle reakce pacienta cca 10 min</p> <p>relaxační fáze</p> <p>pasivní pohyb na kole: 5 min</p>	<p>2 terapeutická sezení s cílem dosažení 90 min. terapie denně (prvky progresivní mobility a jízdy na kole v leže na zádech)</p>
<p>4 schopen stát s dopomocí</p> <p>RASS 0, spolupracující</p>	<p>2x10 min.</p> <p>aktivní pohyby, dle reakce s lehkým až středním odporem</p> <p>2x30 min.</p> <p>progresivní mobilita – pohybové aktivity vleže na lůžku, aktivní posazování, pohybové aktivity v sedě na posteli, v sedě na židli a chůze</p>	<p>2x20 min</p> <p>zahřívací fáze pasivní pohyb na kole: 5 min</p> <p>terapeutická fáze aktivní jízda na kole: dle reakce pacienta cca 10 min</p> <p>relaxační fáze</p> <p>pasivní pohyb na kole: 5 min</p>	<p>2 terapeutická sezení s cílem dosažení 90 min. terapie denně (prvky progresivní mobility a jízdy na kole v leže na zádech)</p>

Doporučení bylo vypracováno podle konsensu Reid et al., 2018 [111] (obsah terapie) a Perme C, Chandrashekar R., 2009 [112] (dávka a intenzita).

## 6. Výsledky

### 6.1 Projekt A

#### 6.1.1 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 2.

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  $45 \pm 13$  mA (rozsah 25–67 mA). Ačkoliv FES-CE cvičení způsobovalo určitou míru diskomfortu, sérová hladina myoglobinu po FES-CE zůstala v normálním referenčním rozmezí ( $< 85$  ng/mL) u všech subjektů ( $33 \pm 15$  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 2: 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 $\pm$ SD	N
Věk (roky)	$31 \pm 8$	14
Pohlaví (M/Ž)	11/3	14
BMI ( $kg/m^2$ )	$23.7 \pm 3.7$	14
Tělesný tuk (%), bioimpedance	$14 \pm 6$	14
REE (kcal/den), kalorimetrie	$1901 \pm 356$	13
RQ v klidu, kalorimetrie	$0.90 \pm 1.0$	13
$VO_{2MAX}$ (ml/kg/min), kalorimetrie	$41 \pm 6$	13

#### 6.1.2 Metabolická účinnost volního cvičení vs. FES-CE

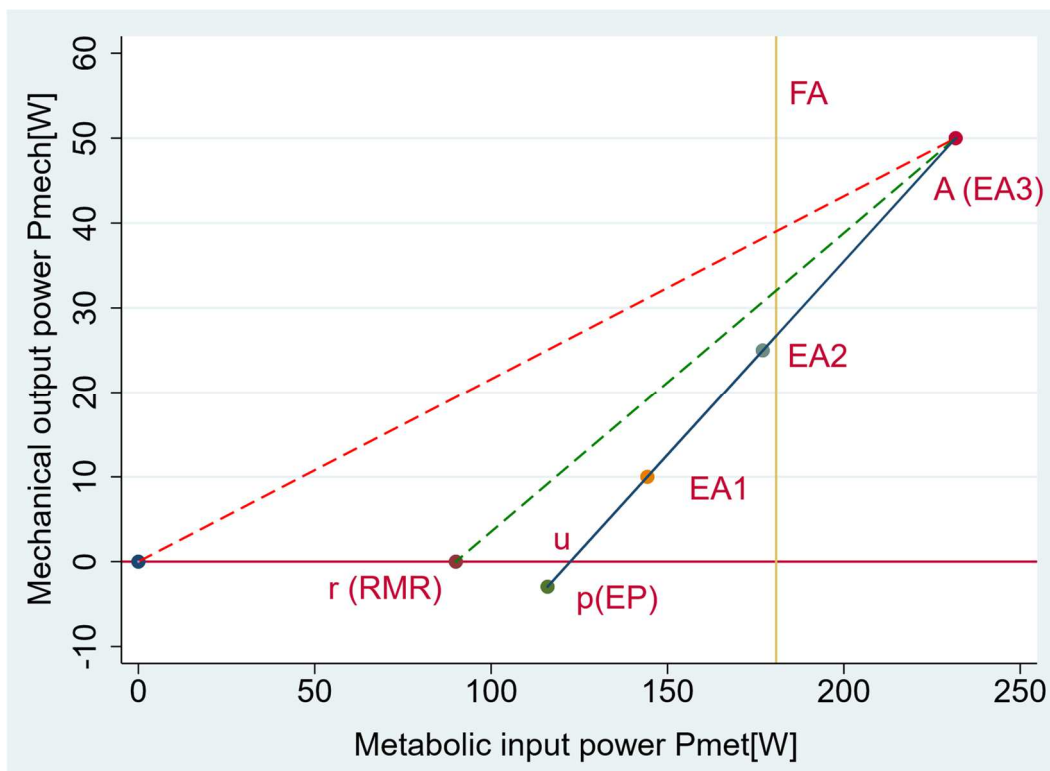
Metabolická účinnost aktivního cvičení byla  $39.2 \pm 5.6$  %. FES-CE bez nastaveného odporu vedlo ke zvýšení spotřeby  $O_2$  oproti baseline o  $138 \pm 29$  %, což přibližně odpovídalo zvýšení aktivního cvičení bez FES-CE o 25 W viz obrázek 7 (Huntův diagram [88]), kde na

ose y je práce, kterou musel zdravý dobrovolník při aktivním cvičení na bicyklovém ergometru vykonat. V našem případě 10 W (13 otáček/min, odpor 7 N/m, žlutý bod EA1), 25 W (31 otáček/min, odpor 7.6 N/m, šedý bod EA2) a 50 W (35 otáček/min, odpor 13.4 N/m, červený bod EA3). Na ose x je medián metabolická spotřeby zdravých dobrovolníků měřené nepřímou kalorimetrií. Metabolická spotřeba byla kalkulována dle vzorce:

$$P_{met} [W] = (5.155 * VCO_2 + 15.9616 * VO_2) * 103$$

Kde  $VO_2$  je spotřeba  $O_2$  a  $VCO_2$  je produkce  $CO_2$  v L/s. Bod r(RMR) odpovídá klidové metabolické spotřebě před začátkem cvičení (v našem případě 90 W). Bod „u“ odpovídá metabolické spotřebě při aktivním cvičení bez nastavené zátěže (v našem případě 122 W). Bod p(EP) odpovídá pasivnímu pohybu dolních končetin na ergometru bez volní aktivity (práce vykonávaná ergometrem). Při nastaveném odporu 10 W (EA1) byl medián metabolické spotřeby 144 W, při 25 W (EA2) 172 W a při 50 W (EA3) 232 W. Metabolická účinnost je pak gradient (sklon) spojnice bodu A (EA3) s jednou z hodnot při nulové vykonávané práci. Hrubá účinnost je znázorněna červenou přerušovanou čarou (v našem případě 22 %). Čistá účinnost zelenou přerušovanou čarou (35 %) a pracovní účinnost modrou čarou (v našem případě 39 %). Žlutá svislá čára odpovídá metabolické spotřebě při FES-CE 180 W, což zhruba odpovídá zvýšení zátěže o 25 W (bod EA2).

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



Obrázek 7: Huntův diagram [88] graficky zobrazující účinnost svalové práce, popis viz text.

### 6.1.3 Index krevního průtoku dolní končetinou

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

### 6.1.4 Analýza svalového metabolismu během FES-CE

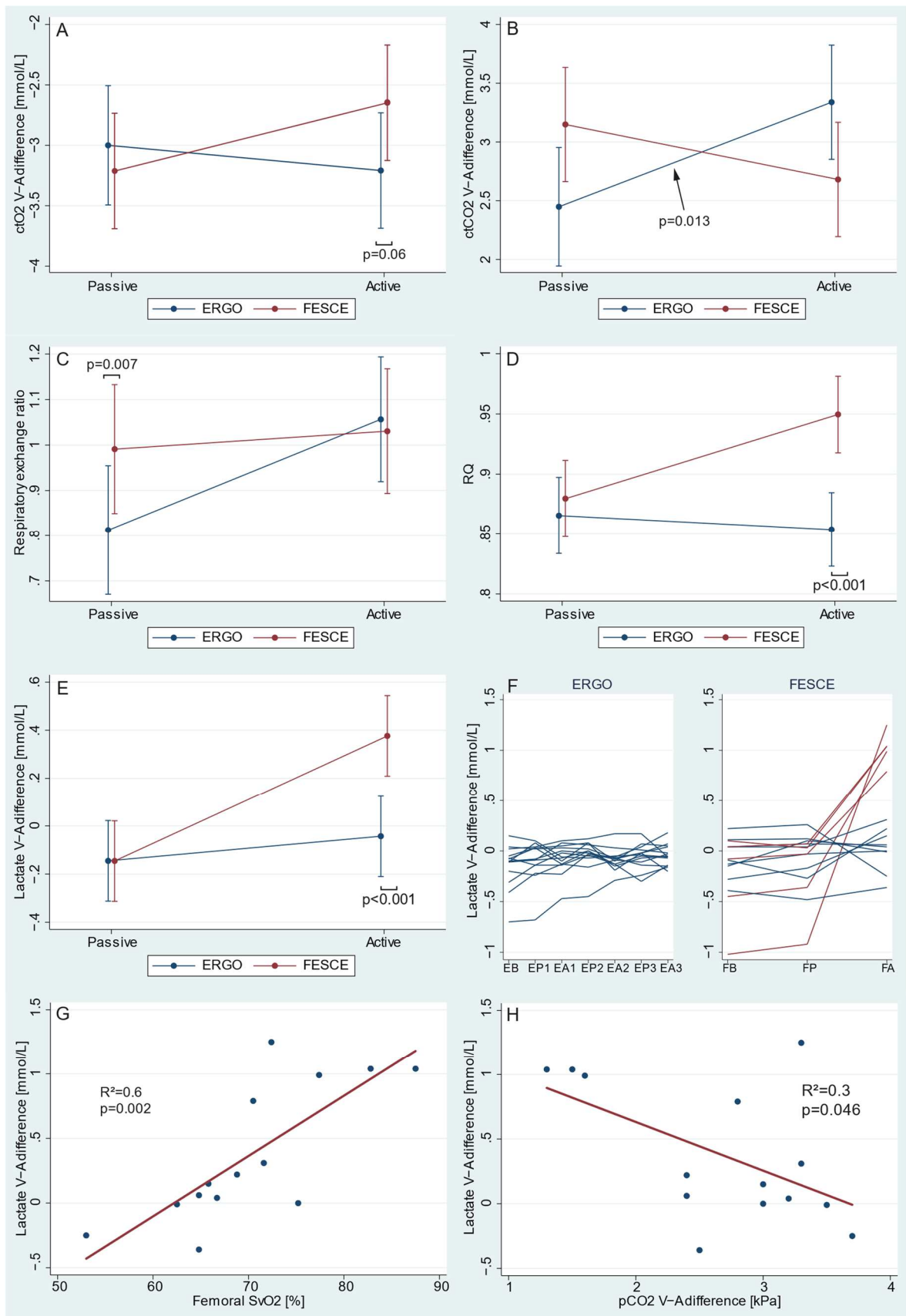
VA rozdíly  $ctO_2$  i  $ctCO_2$  se měly tendenci zvyšovat u volního cvičení bez FES-CE oproti pasivnímu cvičení (obrázek 8A a 8B). Opak byl zaznamenán u FES-CE. Saturace hemoglobinu ve femorální krvi se u aktivního oproti pasivnímu cvičení téměř nezměnila (z  $63.9 \pm 12.7$  % u pasivního na  $64.3 \pm 8.7$  % u aktivního cvičení), u FES-CE se signifikantně zvýšila (z  $62.6 \pm 11.3$  na  $70.3 \pm 8.7$ %;  $p = 0.02$ ). 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 8C), se zvýšilo, i když nesignifikantně, pouze u volního cvičení. Nezaznamenali jsme zvýšenou utilizaci glukózy (monitorovanou VA diferencí), a to ani u FES-CE ( $-5.5 \pm 3.9$  při pasivním cvičení a  $-5.9 \pm 3.6$  mmol/min při volním cvičení), ani u aktivního cvičení ( $-7.0 \pm 3.6$  to  $-6.9 \pm 6.1$  mmol/min). Celotělový RQ se zvýšil u FES-CE (z  $0.88 \pm 0.02$  na  $0.95 \pm 0.02$ ,  $p = 0.001$ ), ale nezměnil se

u volního cvičení (z  $0.87 \pm 0.02$  na  $0.85 \pm 0.02$ ,  $p = 0.55$ ; obrázek 8D). Pouze u FES-CE jsme zaznamenali zvýšenou VA diferenci a produkci laktátu (produkce vzrostla z  $-1.1 \pm 2.1$  na  $5.5 \pm 7.4$  mmol/min,  $p < 0.001$ ) oproti volnímu cvičení, kde byl rozdíl nesignifikantní (z  $-0.9 \pm 1.1$  na  $-0.4 \pm 1.2$  mmol/min,  $p = 0.70$ , obrázek 8E). U FES-CE však byla velká interindividuální variabilita (obrázek 8F), 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  $1.6 \pm 0.6$  mmol/l na  $0.9 \pm 2.1$  mmol/l,  $p = 0.887$ ) a u FES-CE vzrostla (z  $1.6 \pm 0.7$  mmol/l na  $2.3 \pm 0.8$  mmol/l,  $p < 0.001$ ).

### 6.1.5 Analýza produkce laktátu

U FES-CE jsme zaznamenali signifikantní pozitivní korelaci mezi VA diferencí laktátu a femorální SvO<sub>2</sub> ( $R^2 = 0.6$ ,  $p = 0.002$ , obrázek 8G). Dále jsme zaznamenali signifikantní negativní korelaci mezi produkcí laktátu na FES-CE a VA diferencí ctCO<sub>2</sub> ( $R^2 = 0.3$ ,  $p = 0.046$ , obrázek 8H). Producenti laktátu měli tedy vyšší femorální SvO<sub>2</sub> a nižší VA diferenci ctCO<sub>2</sub>.

Producenti laktátu byli dále porovnání se subjekty bez zvýšené produkce laktátu ve vstupních charakteristikách, ale kromě zvýšeného vstupního RQ ( $0.94 \pm 0.06$  vs.  $0.86 \pm 0.07$ ,  $p = 0.034$ ) nebyl nalezen rozdíl v žádném ze sledovaných parametrů včetně maximálního použitého stimulačního proudu ( $42 \pm 10$  vs.  $44 \pm 16$  mA,  $p = 0.87$ ).

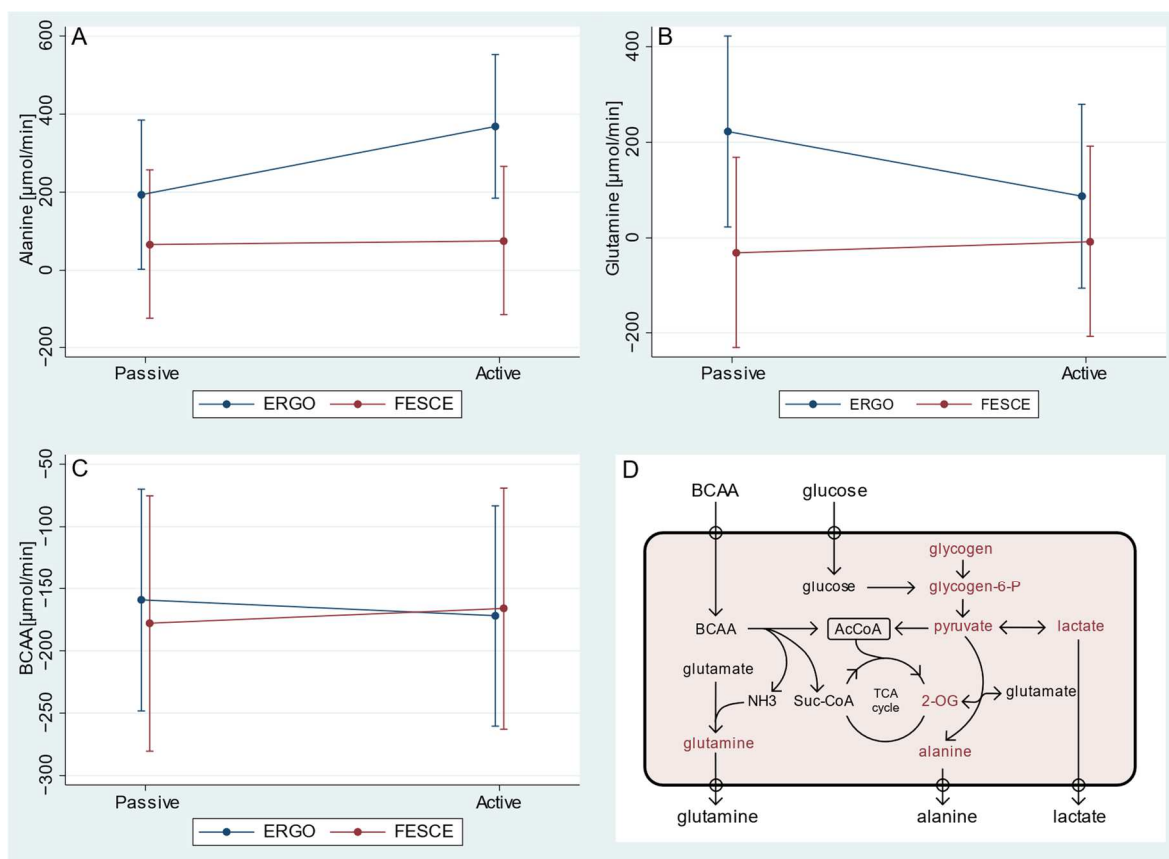


Obrázek 8: Analýzy veno-arteriálních (VA) diferencí. Obrázky A-E jsou výstupem LMEM. V obrázku G a H byla použita lineární regrese. CtO<sub>2</sub> a ctCO<sub>2</sub> je celkový obsah O<sub>2</sub> a CO<sub>2</sub>

v krvi, RQ je celotělový respirační kvocient, SvO<sub>2</sub> je saturace hemoglobinu ve femorální venózní krvi. Respiratory exchange ratio je poměr mezi VA diferencí obsahu CO<sub>2</sub> a O<sub>2</sub> 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.

### 6.1.6 Analýza metabolismu aminokyselin

Podle očekávání sval v klidové fázi u zdravých dobrovolníků postprandiálně využívá 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 9).



Obrázek 9: Metabolismus aminokyselin během aktivního cvičení a FES-CE. Hodnoty v mmol/min jsou vypočteny vynásobením femorální VA difference a průtoku krve dolní končetinou. Pozitivní hodnoty znamenají uvolňování aminokyselin ze svalů, 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.



## 6.2 Projekt B

### 6.2.1 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 (obrázek 6 a tabulka 3). 9 z nich zkoumalo nějakou formu cvičení na bicyklovém ergometru na lůžku (cycling) [16, 19, 124, 126, 129, 130, 133, 136, 140], 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 [121] se soustředila na kombinaci PPR a NMES a byla dále zařazena pouze do skupiny PPR.

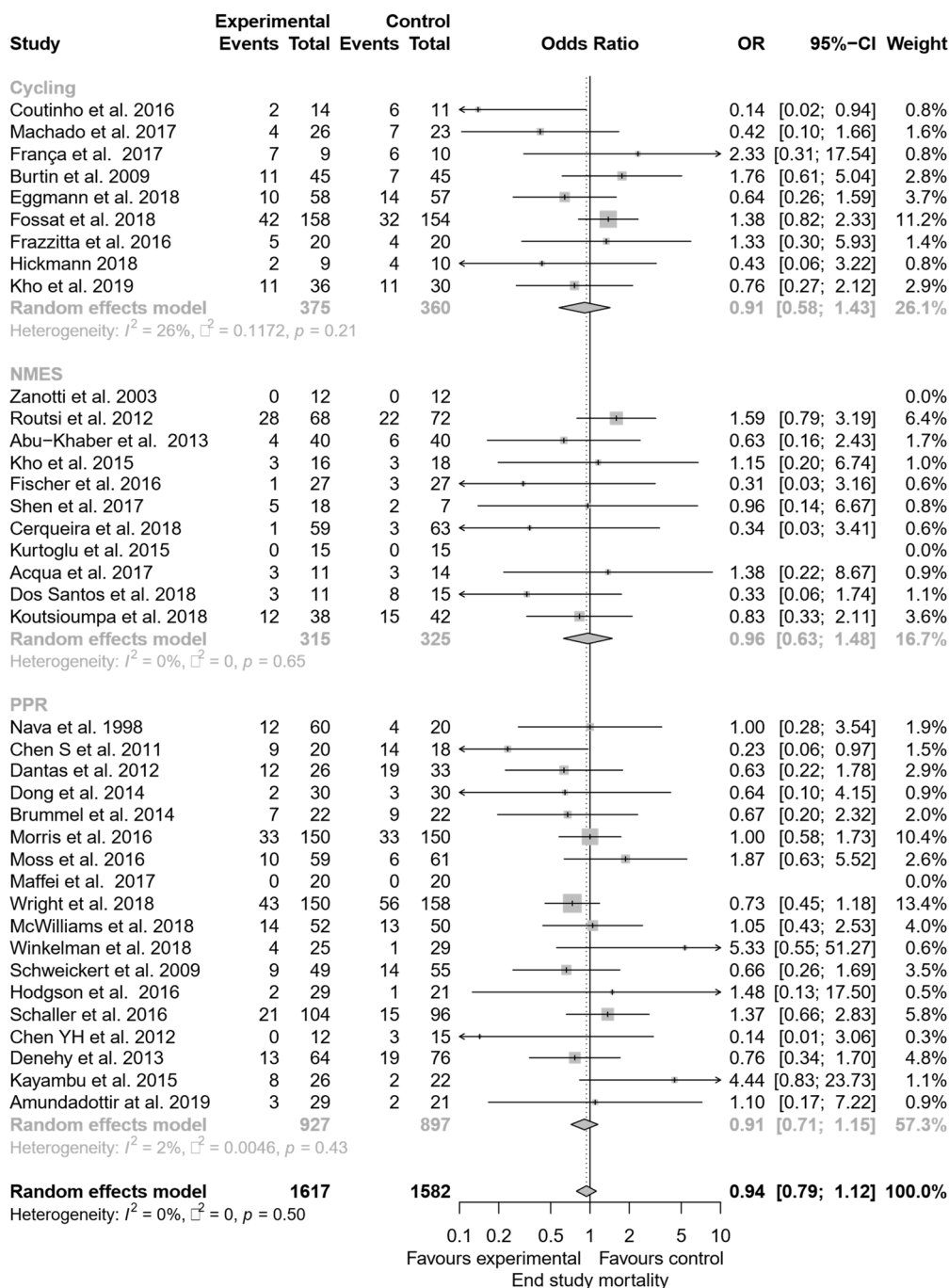
RCTs byly poměrně malé (medián počtu subjektů je 55) a selektivní (medián 13% přijatých pacientů na ICU bylo zařazeno do studie), často vyřazovaly pacienty s běžnými komorbiditami jako je obezita [16, 19, 98, 118]. Randomizovaní pacienti ( $n = 3548$ ) měli v mediánu 59.5 let (IQR, 56.5–62.5 let), medián 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).

### 6.2.2 Léčebný efekt na klinický výstup během hospitalizace

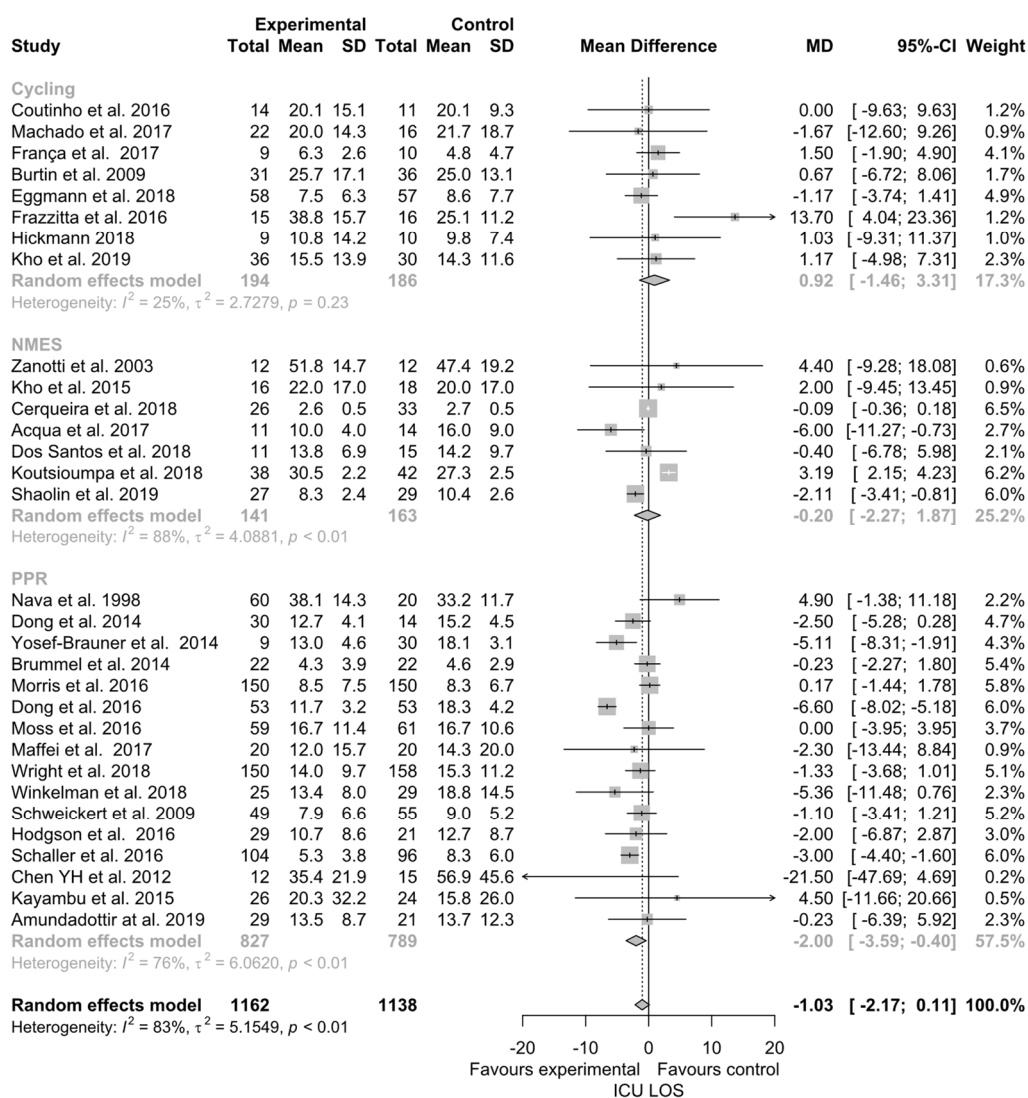
Fyzioterapie neměla žádný vliv na ICU mortalitu (OR 1.02 [95 % CI 0.84–1.24]) ani mortalitu reportovanou na konci studie (OR 0.94 [95 % CI 0.79–1.12]) (Obrázek 10). Tento nález byl homogenní v podskupinách RCTs dle typu fyzioterapie ( $p$  pro heterogenitu podskupiny cycling: 0.21, NMES: 0.65, PPR: 0.43) 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) (Obrázek 11). 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>).

Tabulka 3: Seznam studií zařazených do metaanalýzy

ID	Skupina	Autor	Časopis	Rok	Citace
1	Cycling	Burtin et al.	Critical Care Medicine	2009	[16]
2	Cycling	Coutinho et al.	Fisioterapia e Pesquisa	2016	[124]
3	Cycling	Frazzitta et al.	PloS One	2016	[126]
4	Cycling	Machado et al.	Jornal Brasileiro de Pneumologia	2017	[129]
5	Cycling	França et al.	Clinics	2017	[130]
6	Cycling	Eggmann et al.	PLoS One	2018	[19]
7	Cycling	Fossat et al.	JAMA	2018	[133]
8	Cycling	Hickmann	Critical Care Medicine	2018	[136]
9	Cycling	Kho et al.	BMJ Open Respiratory Research	2019	[140]
10	NMES	Zanotti et al.	Chest	2003	[32]
11	NMES	Gerovasili et al.	Crit Care	2009	[114]
12	NMES	Routsi et al.	Crit Care	2010	[98]
13	NMES	Abu-Khaber et al.	Alexandria Journal of Medicine	2013	[99]
14	NMES	Kho et al.	Journal of Critical Care	2015	[119]
15	NMES	Goll et al.	Intensive Care Medicine Experimental	2015	[37]
16	NMES	Kurtoğlu et al.	Turk J Phys Med Rehab	2015	[40]
17	NMES	Fischer et al.	Crit Care	2016	[38]
18	NMES	Shen et al.	International Journal of Gerontology	2017	[142]
19	NMES	Acqua et al.	Journal of Rehabilitation Medicine	2017	[131]
20	NMES	Cerqueira et al.	Medicine	2018	[132]
21	NMES	Santos et al.	Physiotherapy Theory and Practice	2018	[137]
22	NMES	Koutsoumpa et al.	American Journal of Critical Care	2018	[138]
23	NMES	Shaolin et al.	Chinese Critical Care Medicine	2019	[141]
24	PPR	Nava et al.	Archives of Physical Med. and Rehab.	1998	[113]
25	PPR	Schweickert et al.	Lancet	2009	[115]
26	PPR	Chen S et al.	Journal of the Formosan Medical Assoc.	2011	[116]
27	PPR	Dantas et al.	Revista Brasileira de Terapia Intensiva	2012	[118]
28	PPR	Chen YH et al.	Respiratory Care	2012	[117]
29	PPR	Denehy et al.	Critical Care	2013	[22]
30	PPR	Dong et al.	World Journal of Emergency Medicine	2014	[144]
31	PPR	Yosef-Brauner et al.	Clinical Respiratory Journal	2014	[143]
32	PPR	Brummel et al.	Intensive Care Medicine	2014	[120]
33	PPR	Kayambu et al.	Intensive Care Medicine	2015	[121]
34	PPR	Morris et al.	JAMA	2016	[15]
35	PPR	Dong et al.	International Heart Journal	2016	[125]
36	PPR	Moss et al.	Am. J. of Resp. and Critical Care Med.	2016	[127]
37	PPR	Hodgson et al.	Critical Care Medicine	2016	[122]
38	PPR	Schaller et al.	Lancet	2016	[123]
39	PPR	Maffei et al.	Arch. of Physical Medicine and Rehab.	2017	[128]
40	PPR	Wright et al.	Thorax	2018	[20]
41	PPR	McWilliams et al.	Journal of Critical Care	2018	[134]
42	PPR	Winkelman et al.	Biological Research For Nursing	2018	[135]
43	PPR	Amundadottir et al.	European Journal of Physiotherapy	2019	[139]



Obrázek 10: Forrest plot (poolovaná metaanalýza, random effect model) vlivu intervence na mortalitu reportovanou na konci studie. NMES = neuromuskulární elektrická stimulace, OR = poměr šancí úmrtí, PPR = protokolizovaná fyzioterapie

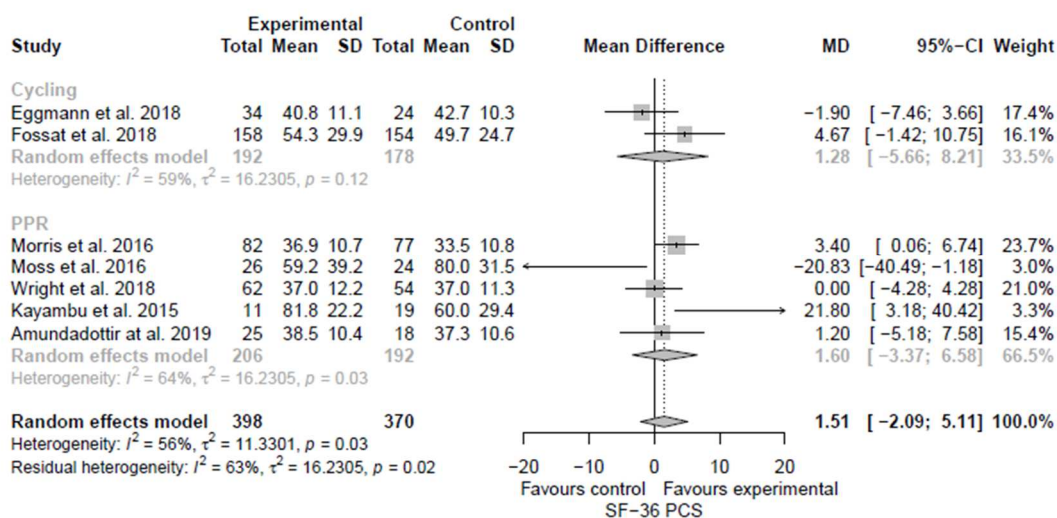


Obrázek 11: Forest plot (poolovaná metaanalýza, random effect model) vlivu fyzioterapie na dobu pobytu na ICU (ICU LOS). Vliv na zkrácení má pouze skupina PPR.

### 6.2.3 Léčebný efekt na dlouhodobý klinický výstup

Pouze 12 RCTs reportovalo nějakou formu dlouhodobého funkčního výstupu.[20, 22, 115, 117, 121–123, 127, 128, 134, 135, 139] 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 [121, 127] nebo stupně nezávislosti.[117] Nejčastějším reportovaným parametrem byl PCS (Physical Component Summary of SF-36) v 6 měsících (u 7 RCTs [15, 19, 20, 121, 127, 133, 139] 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

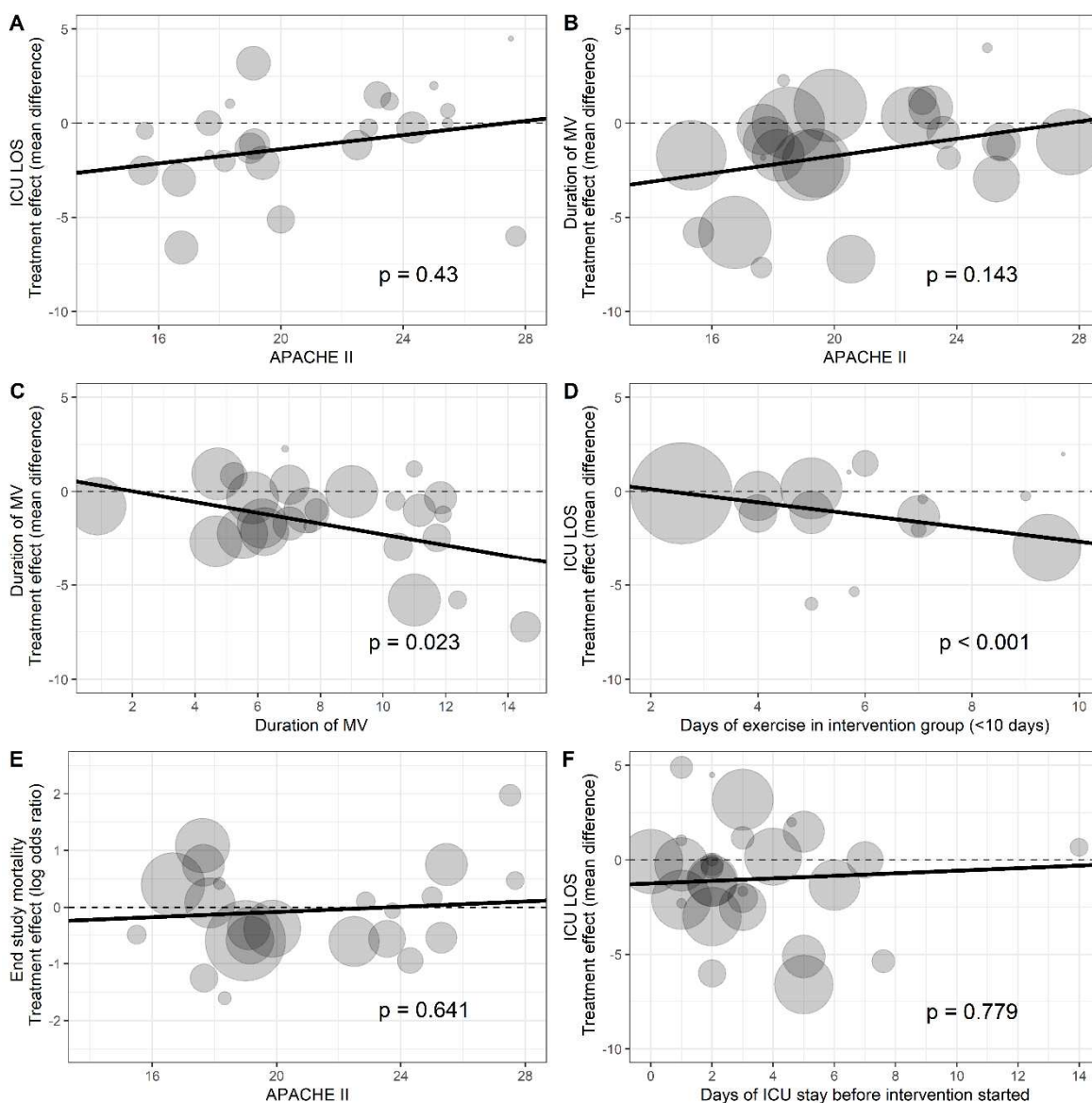
intervention). Další parametry dlouhodobého funkčního výstupu jako návrat do práce, úprava kognitivních funkcí atd. byly reportovány jen v několika málo RCTs. [15, 20]



Obrázek 12: Forest plot (poolovaná metaanalýza, random effect model) vlivu fyzioterapie na PCS komponentu SF-36 skóre.

#### 6.2.4 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 13A a 13B) 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 13E).



Obrázek 13: 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.

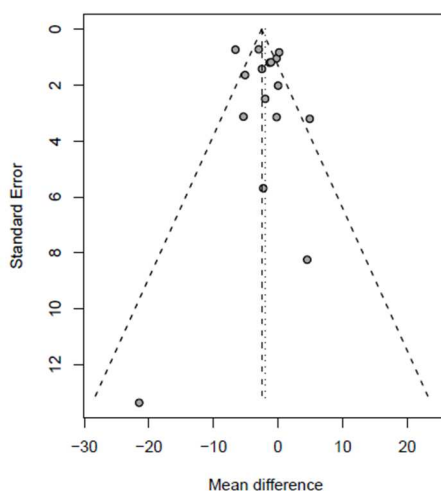
### 6.2.5 Vliv charakteru intervence na léčebný efekt

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 13 C 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 13F), tak jako binární v poolované metaanalýze ( $\leq 3$  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) rehabilitace v intervenční větvi [20, 119, 127, 134], a pokud již byla dávka reportovaná, tak byla výrazně nižší než plánovaná. Někdy až na úrovni 25 % dávky plánované dle protokolu. [20]

### 6.2.6 Riziko zkreslení (bias)

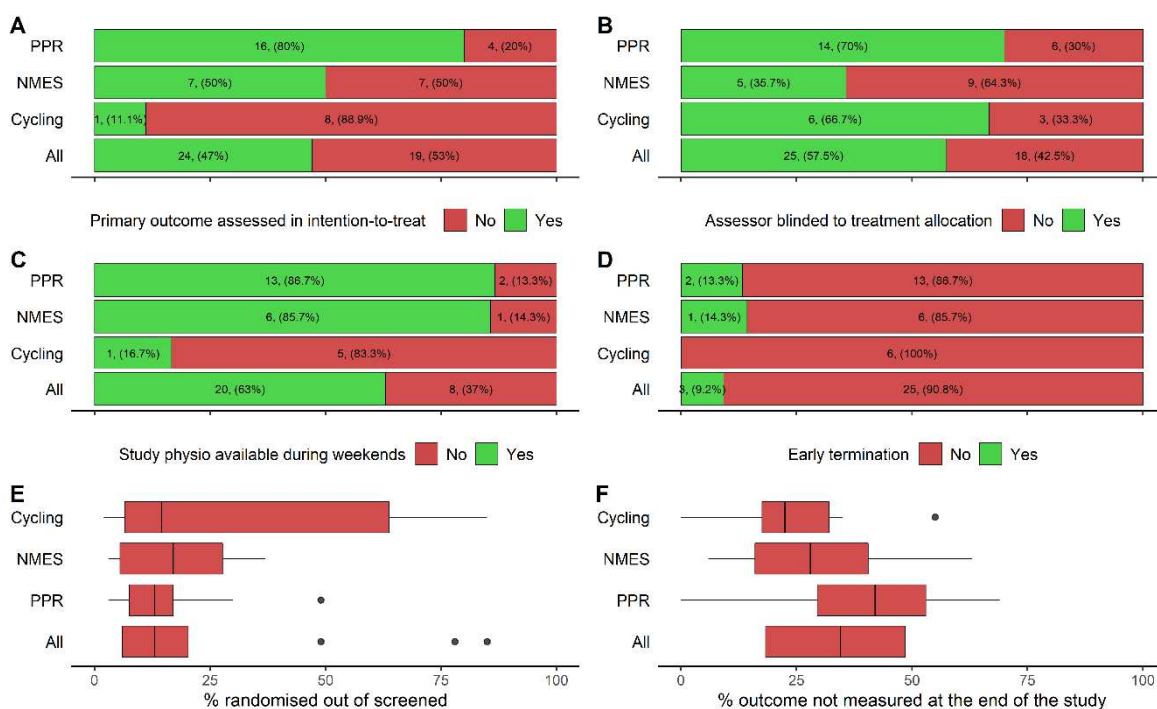
Riziko bias v jednotlivých RCTs je sumarizováno na obrázku 15. Publikační bias (selektivní publikování studií s pozitivním výsledkem) jsme nezaznamenali v žádném ze 4 hlavních zkoumaných klinických výstupů (mortalita, doba pobytu na ICU a v nemocnici a doba UPV). Viz funnel grafy v příloze k publikaci. (Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/CCM/F486>). Ukázka funnel grafu pro ICU-LOS v PPR podskupině i se zjednodušenou interpretací je na obrázku 14.



Obrázek 14: Ukázka funnel plotu pro ICU-LOS v PPR podskupině (jednotlivé RCTs (body) jsou celkem homogenně rozloženy okolo svislé čáry, procházející vrcholem trojúhelníku,

při publikaci tedy nedochází k eliminaci studií s negativním efektem na ICU-LOS – napravo od vertikální čáry). Osa y = standardní chyba (jistota publikovaného výsledku), osa x = rozdíl v ICU-LOS mezi intervenční a studijní skupinou.

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 [119, 121, 123] 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 15: 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 prespecifikovaného počtu zařazených pacientů, E: procento randomizovaných pacientů ze skrínovaných, F: procento pacientů, u

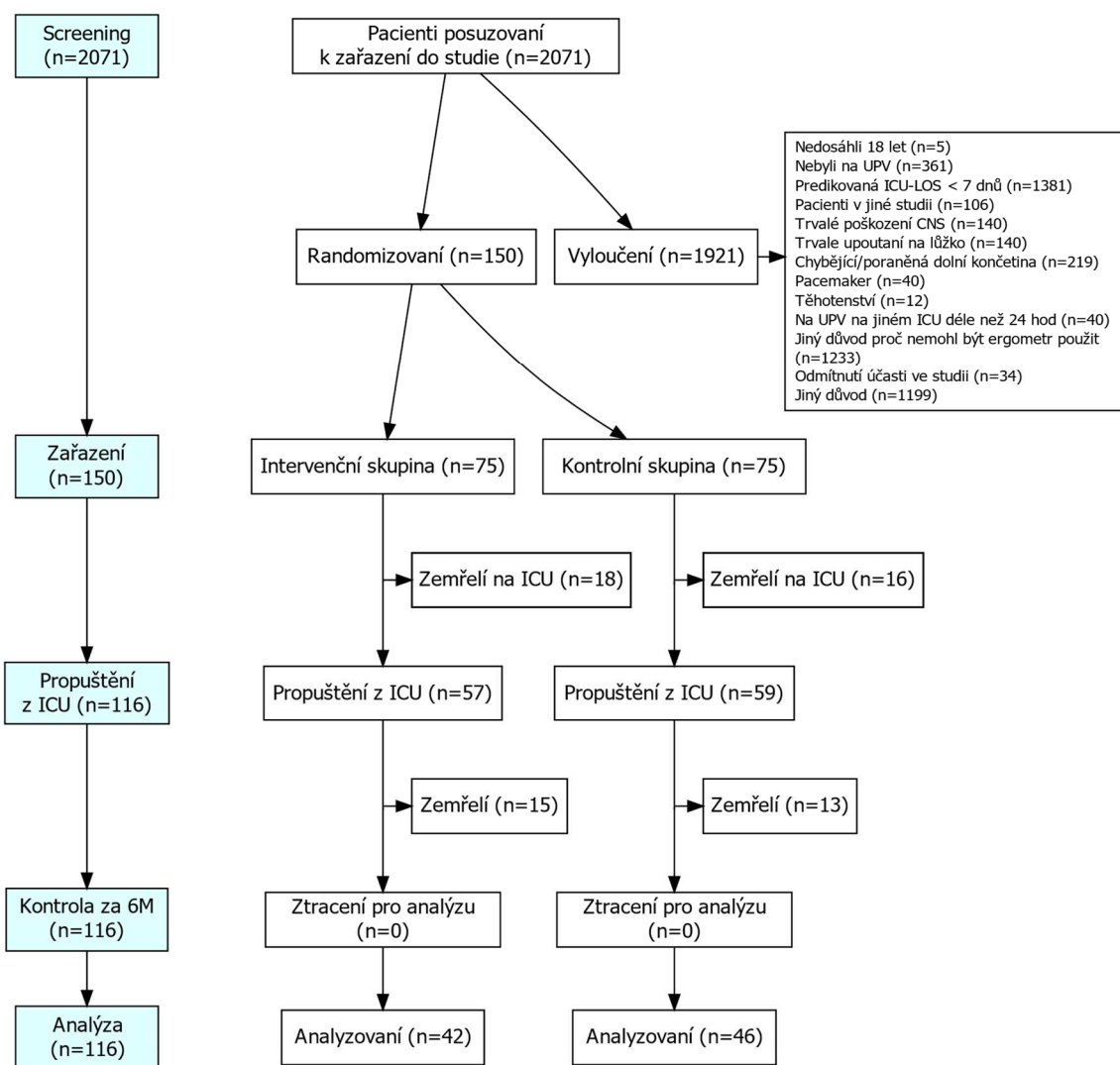


kterých nebyl primární cíl změřen z jakýchkoli důvodů. Cycling = cvičení na bicyklovém ergometru bez elektrické stimulace, NMES = neuromuskulární elektrická stimulace, PPR = protokolizovaná fyzioterapie.

## 6.3 Projekt C

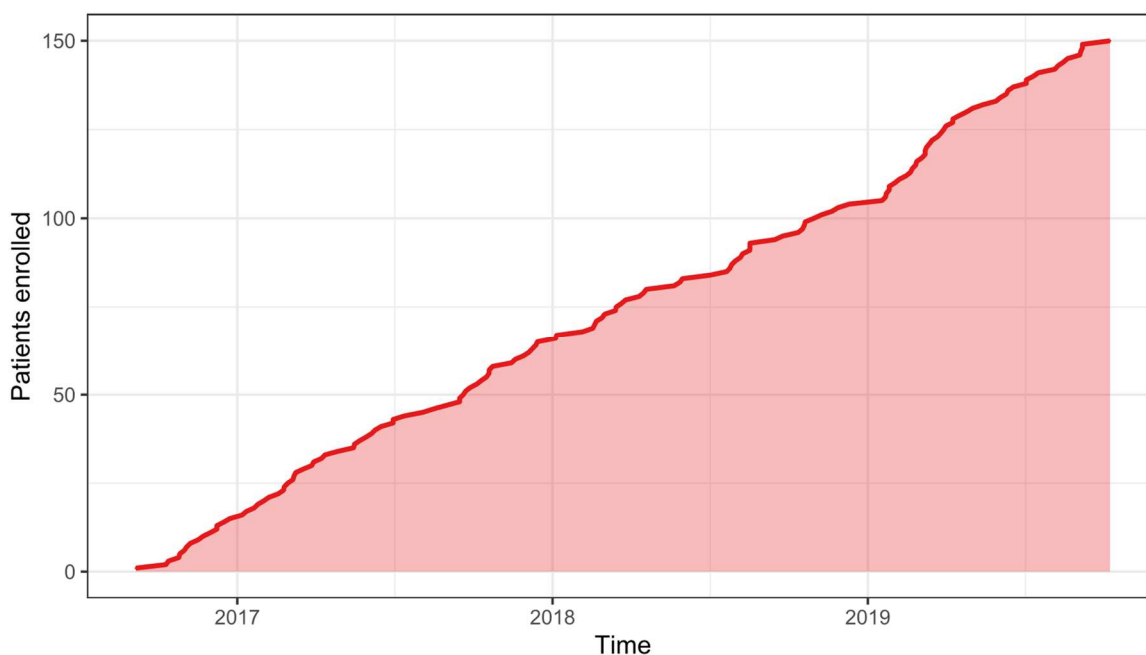
### 6.3.1 Výběr pacientů zařazených do studie

Během října 2016 až listopadu 2019 bylo testováno pro vhodnost zařazení do studie 2071 pacientů přijatých na KAR FNKV v Praze. Do studie bylo zařazeno 150 (7.2%) pacientů, dle předem určeného plánu. Flowchart zařazených pacientů je na obrázku 16. Na obrázku 17 je křivka zařazování pacientů v čase a vstupní charakteristika randomizovaných pacientů je v tabulce 4.



Obrázek 16: Flowchart pacientů zařazených do studie. Každý pacient mohl mít jeden, nebo více důvodů proč nebyl do studie zařazen, proto součet důvodů převyšuje počet pacientů posuzovaných na vhodnost zařazení do studie. Do ostatních důvodů patří například nezařazení pacienta kvůli logistickým důvodům. Patří sem také pacienti, u kterých byla při přijetí vyhodnocena pravděpodobnost přežití jako velmi nízká. Všichni pacienti, kteří byli

zařazení na základě souhlasu zákonného zástupce a znovu získali kapacitu, poskytli písemný informovaný souhlas do konce období sledování



Obrázek 17: Křivka zařazování pacientů do studie v čase

Tabulka 4: 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 ( $\geq 30$  min středně těžké fyzické aktivity denně,  $\geq 5$  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 $\pm$ 15.1	62.3 $\pm$ 15.4	0.34
	Body mass index [kg.m <sup>-2</sup> ]	29.3 $\pm$ 6.3	30.7 $\pm$ 8.3	0.24
Zdravotní a funkční stav před zařazením	Charlson Comorbidity Score (CCS)	2.8 $\pm$ 2.3	3.4 $\pm$ 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	Sepsa 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

### 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 5 a 6.

Tabulka 5: Doba fyzioterapie kalkulovaná na terapeutický den (bez dnů, kdy se fyzioterapie neprováděla) nebo na studijní den (zahrnutý dny, kdy se fyzioterapie neprováděla)

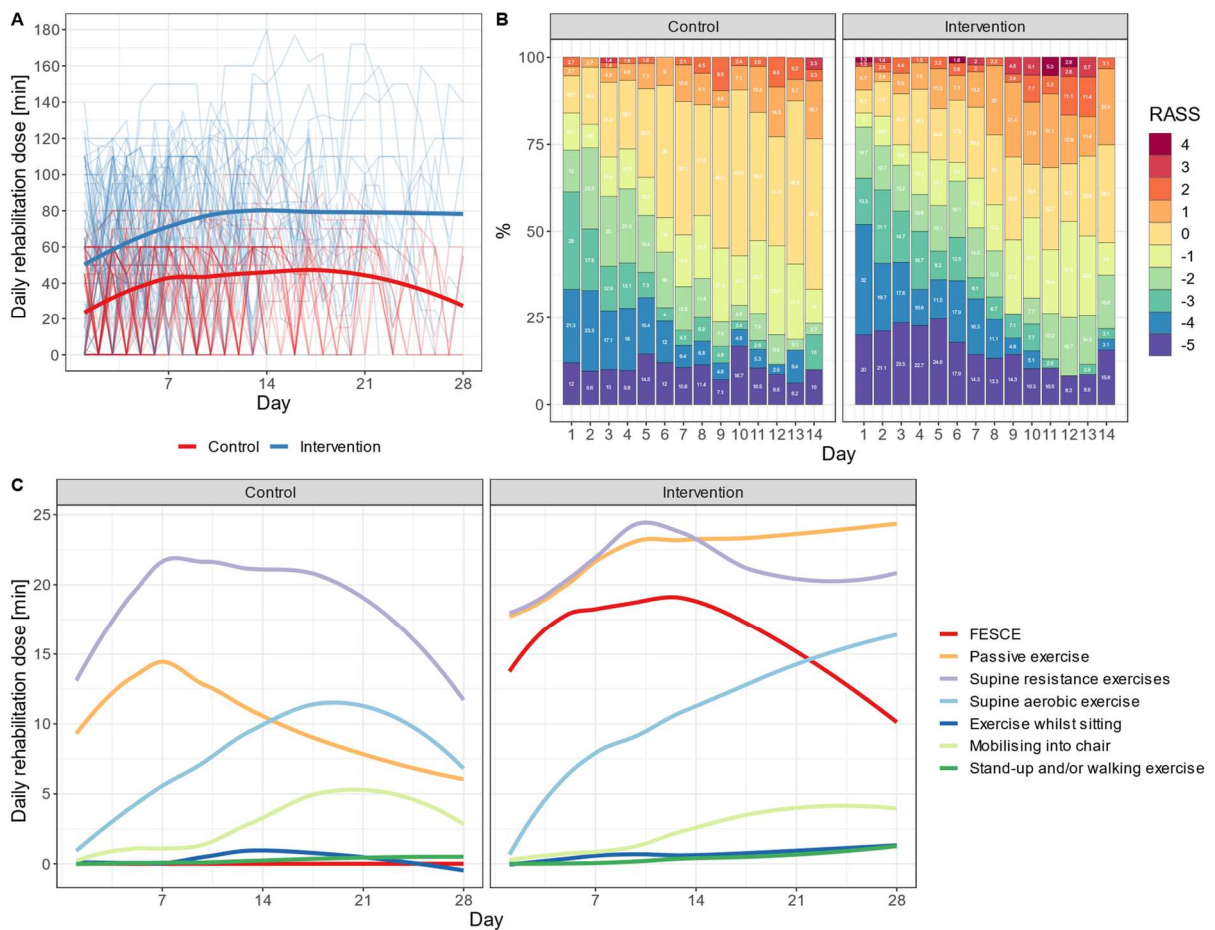
	Skupina	n	průměr	SD	min	max	range	Q0.25	medián	Q0.75	Wilcoxon
ICU-LOS [dny]	Intervence	75	13.7	8.5	1	31	30	7	12	20.5	0.674
	Kontrola	75	13.9	10.5	2	63	61	5.5	12	19	
	Intervence	75	10.8	8.1	0	27	27	4	10	16	0.052

Počet terapeutických dnů na pacienta	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 6: Detailní popis fází protokolizovaná fyzioterapie kalkulovaných na terapeutický den (bez dnů, kdy se fyzioterapie neprováděla) nebo na studijní den (zahrnutý 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	

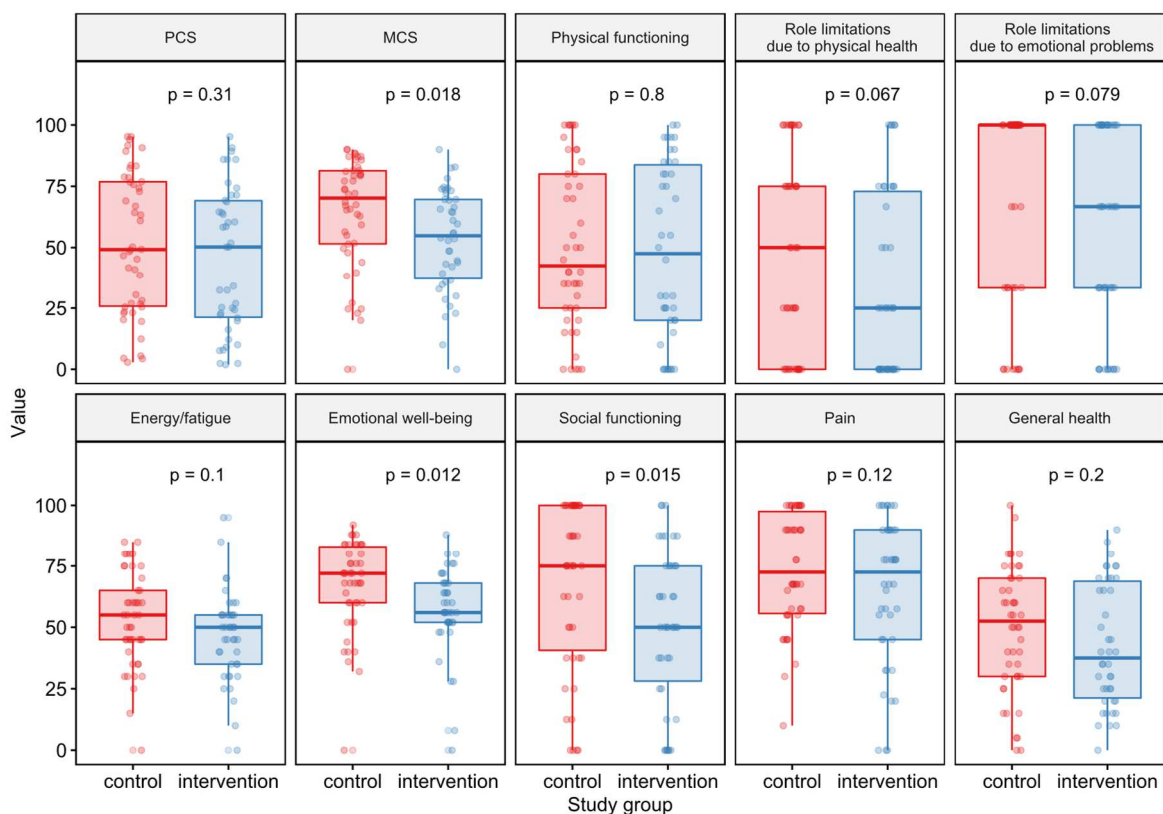


Obrázek 18: Implementace protokolu fyzioterapie. A: průměrná dávka fyzioterapie (Loessova regresní křivka) v intervenční (modrá čára) a kontrolní větvi (červená čára) kalkulovaná na studijní den (jsou zahrnuty i dny bez fyzioterapie), tenké čáry jsou trajektorie jednotlivých pacientů (je zde jeden pacient, 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 ohrožující 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 ( $p=0.51$ ,  $\chi^2$  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.

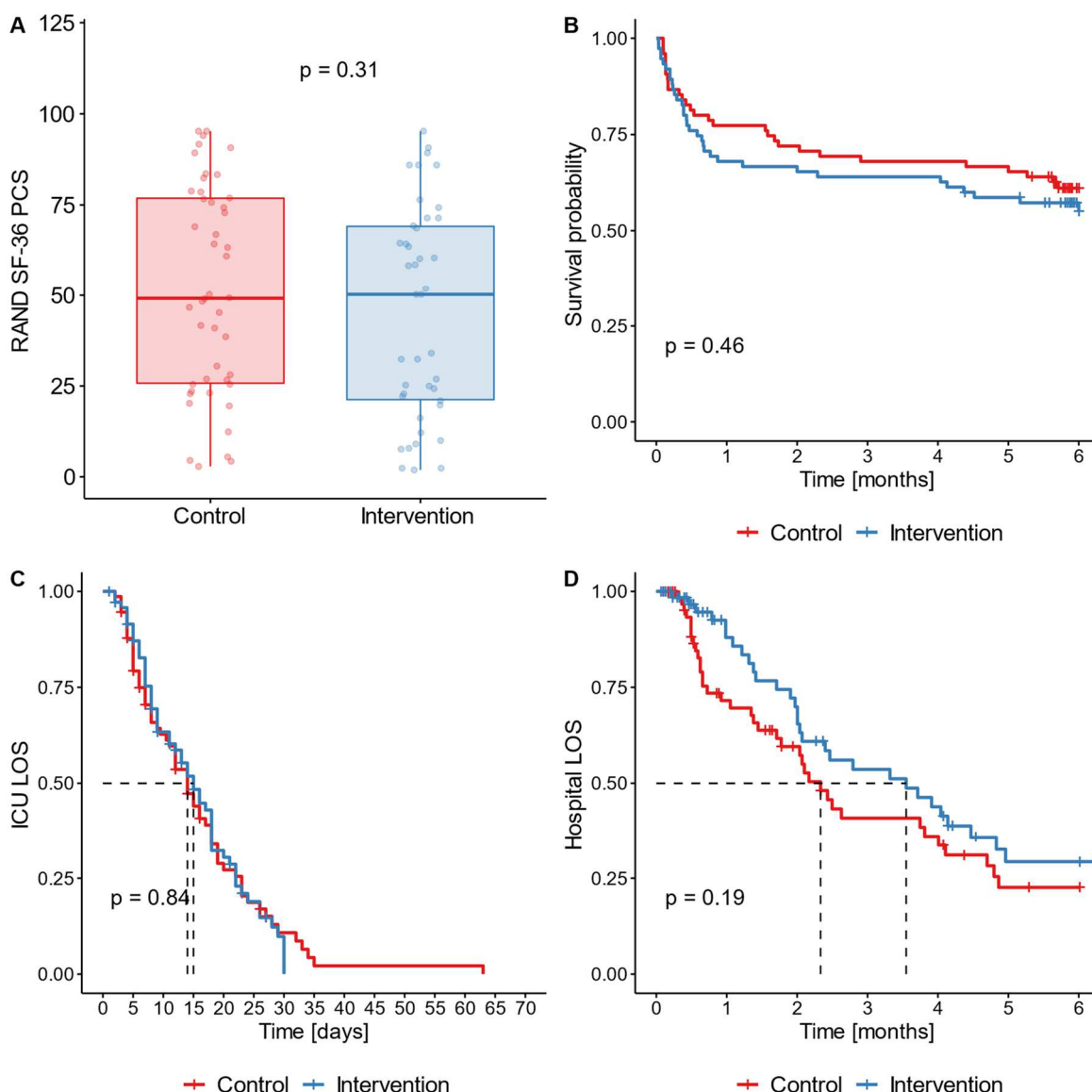


Obrázek 19: RAND SF-36 skóre v šesti měsících (detaily skórovacího systému viz [https://www.rand.org/health-care/surveys\\_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html](https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html), p-hodnoty vycházejí z nepárového Welchova t-testu, PCS (physical component score) je primární cíl studie

Tabulka 7: 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 20 a tabulka 8).



Obrázek 20: 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 8: 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, viz obrázek 21 a tabulka 9); 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 <sup>-2</sup> .dan <sup>-1</sup> ]	-2.7 (-3.1; -2.4) n = 852 dnů u 75 pacientů	-3.4 (-3.7; -3.0) n = 759 dnů u 75 pacientů	<b>0.004</b>
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)	<b>0.018*</b>

Obrázek 21: PFIT-s: Four-item Physical Fitness in Intensive Care Test v elektronické dokumentaci pacienta (eCRF)

Tabulka 9: Komponenty PFIT-s testu.

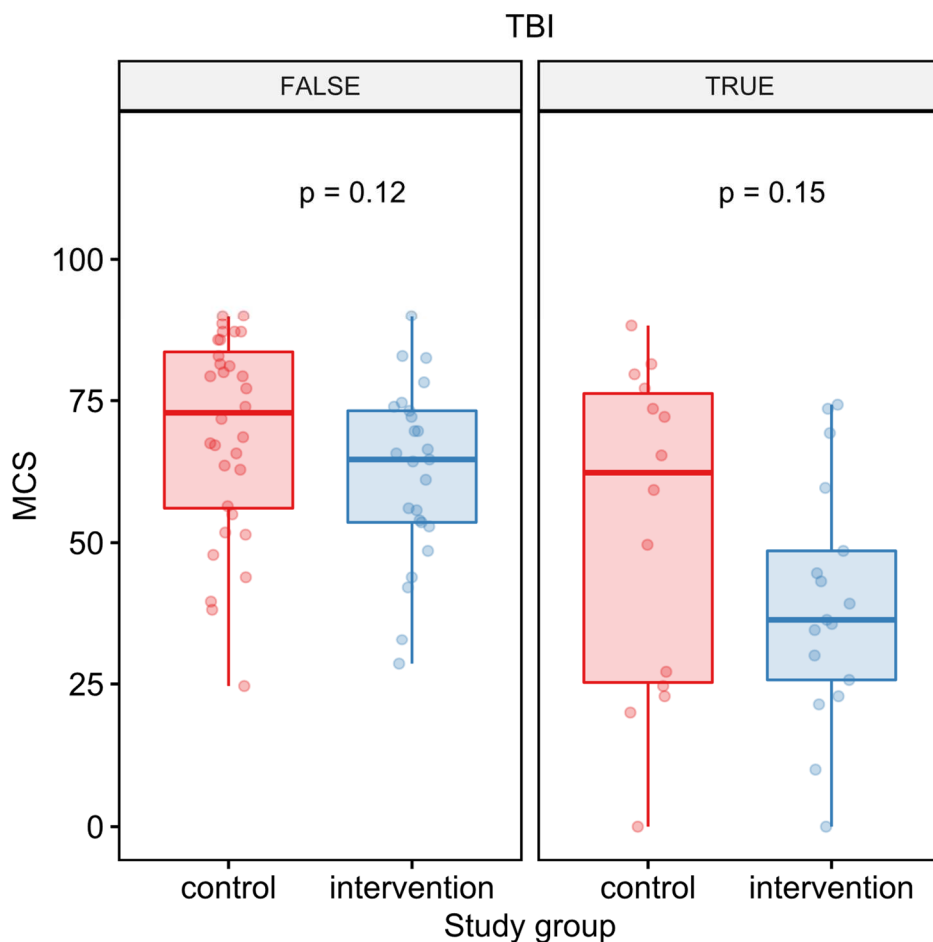
Asistence při přechodu ze sedu do stoje	Kadence chůze [kroků/min]	Síla flexe v rameni	Síla extenze v koleni
0 = není schopen	0 = není schopen	0 ≤ stupeň 3	0 ≤ stupeň 3
1 = 2x asistence	1 ≤ 49	1 = stupeň 3	1 = stupeň 3
2 = 1x asistence	2 = 50-80	2 = stupeň 4	2 = stupeň 4

3 = bez asistence	3 ≥ 80	3 = stupeň 5	3 = stupeň 5
-------------------	--------	--------------	--------------

Poznámka: Pro přehlednost je přiřazen stupeň svalové síly dle Oxford muscle power scale (viz kapitola MRC skóre)

#### 6.3.4 Další analýzy

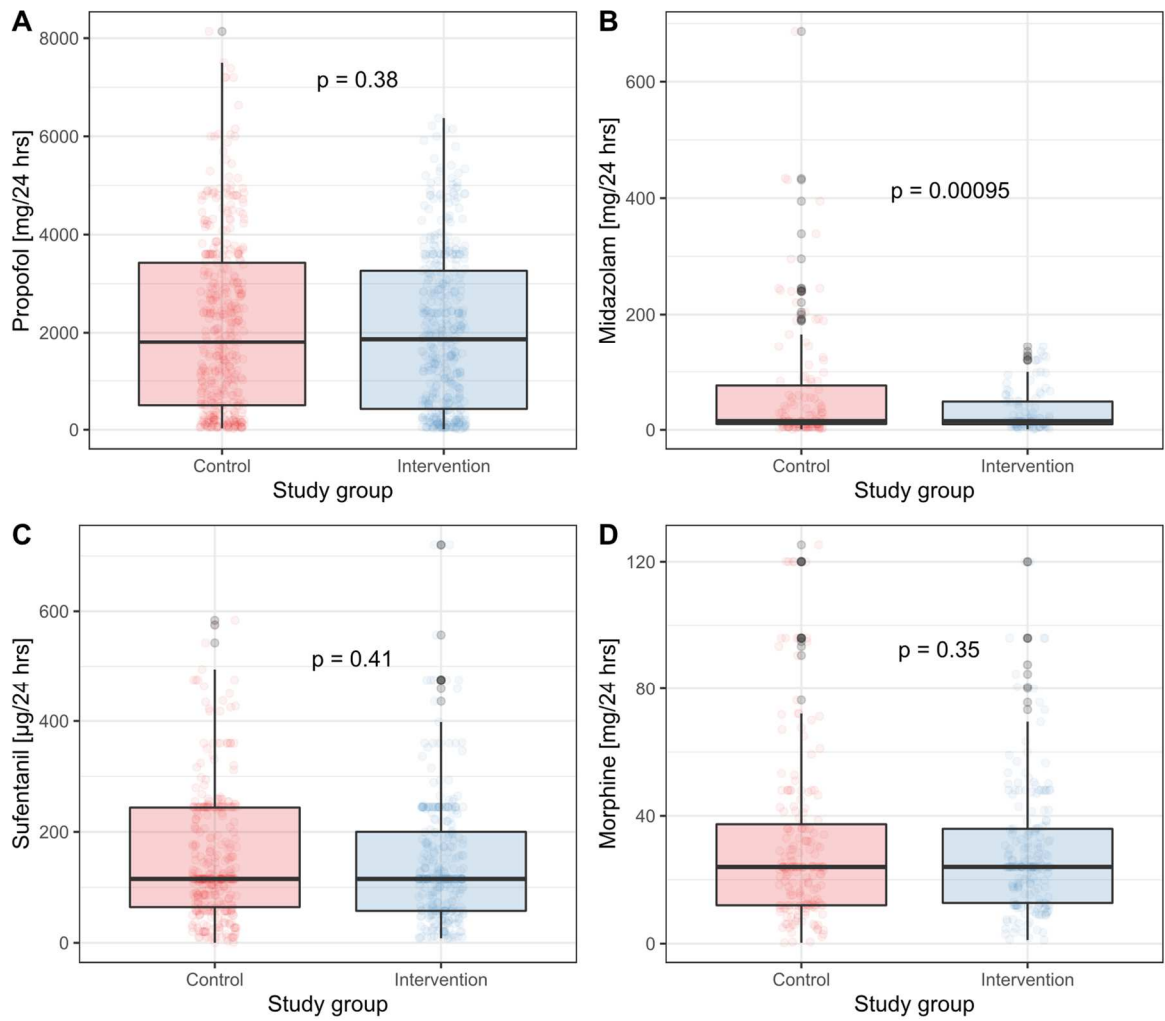
28-denní mortalita byla nesignifikantně vyšší v intervenční větvi (32 % vs 23 %,  $p=0.2$ ,  $\chi^2$  test). V 6. měsíci byla signifikantně horší mentální sumární komponenta (MCS) SF36 skóre v intervenční skupině 54.8 (IQR 37.1–69.6) vs 70.2 (IQR 51.5–81.3) v kontrolní skupině,  $p=0.009$ , Wilcoxon test (viz obrázek 19, kde je však použit t-test). MCS ale nebyl předspecifikovaný cíl studie. Jak je však vidět v tabulce 4, došlo i přes randomizaci k nehomogenní distribuci pacientů s kraniotraumatem mezi intervenční (16 pacientů, 21 %) a kontrolní skupinou (10 pacientů, 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 22 je porovnání MCS mezi intervenční a kontrolní skupinou stratifikované dle přítomnosti poranění mozku (TBI, Traumatic Brain Injury). Deskriptivní statistika je pak v tabulce 10. 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 pacientům s kraniotraumatem oproti pacientů 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 (viz obrázek 23). Na druhou stranu, jak je vidět na obrázku 18B, 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 22: MCS (Mental component summary score) SF36 skóre v 6 měsících u pacientů bez a s kraniotraumatem (TBI). P-hodnoty jsou z Wilcoxonova testu.

Tabulka 10: 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



Obrázek 23: Dávky sedativ v jednotlivých dnech pobytu na ICU

## 7. Diskuse

### 7.1 Projekt A

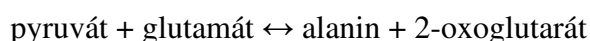
Hlavním závěrem studie bylo zjištění, že FES-CE vede ke zvýšené produkci laktátu bez známek globální svalové hypoperfúze. U aktivně pracujícího svalu by byl očekáván snížený průtok krve svalem doprovázený poklesem femorální venózní saturace hemoglobinu (SvO<sub>2</sub>) [145, 146] a rozšířením pCO<sub>2</sub> gapu [147], což u našich dobrovolníků nebylo při FES-CE pozorováno. Naopak jsme našli signifikantní pozitivní korelaci mezi produkcí laktátu svalem a femorální SvO<sub>2</sub>. Pracující svaly tedy produkovaly laktát, aniž by extrahovaly více O<sub>2</sub> z krve a produkovaly více CO<sub>2</sub>. V produkci laktátu však byla velká interindividuální variabilita, kdy mnozí probandi reagovali na FES-CE stejně jako při aktivním cvičení, tedy bez výraznější produkce laktátu svalem, zatím co jiní produkovali laktát tolik, že to vedlo i ke zvýšení sérové hladiny nad horní mez normy. Nenašli jsme však žádnou charakteristiku těch, co laktát zvýšeně produkovali, krom toho, že v baseline oxidovali více sacharidů.

Při vysoké intenzitě aktivního cvičení (zpravidla při překročení hranice cca 60 % VO<sub>2MAX</sub>) [145, 146, 148] je produkce laktátu doprovázena tkáňovou dysoxií a svalovou venózní desaturací. Oxidativní fosforylace O<sub>2</sub> začne být limitována dostupností O<sub>2</sub> a laktát je produkován jako konečný produkt glykolýzy. Naopak při menší intenzitě cvičení je současně produkován laktát rychlými glykolytickými vlákny a zároveň je spotřebováván ve vláknech pomalých.[148] A jak bylo vidět i u našich dobrovolníků sval může být při nízké intenzitě práce čistým konzumentem laktátu.[149]

Jedním z možných vysvětlení FES-CE aktivovanou produkcí laktátu by mohla být tkáňová dysoxie, a to i přes adekvátní průtok oxygenované krve velkými cévami, díky nefyziologicky aktivovaným svalovým vláknům elektrickou stimulací, [92, 150] při které může docházet k nehomogenní perfúzi svalu s regiony hypoxickými nebo naopak zvýšeně perfundovanými a fungujícími jako A-V zkrat. Vzestup celotělového RQ při FES-CE by mohl podporovat přítomnost určitého stupně anaerobního metabolismu. Na druhou stranu by mohl být vysvětlen i snížením oxidace mastných kyselin a zvýšenou utilizací sacharidů anebo jen zvýšenou minutovou ventilací, tedy jako čistě ventilační fenomén. Hlavním argumentem proti selhání mikrocirkulace a anaerobní produkci laktátu je absence rozšíření veno-arteriálního pCO<sub>2</sub> gapu. CO<sub>2</sub> je také produkován anaerobně, ale hlavně je z hypoxické tkáně uvolňován z bikarbonátu při pufrování laktátové acidózy (tzv. Coca-Cola effect). CO<sub>2</sub>

navíc i z velmi špatně perfundovaných tkání velmi rychle difunduje a VA-CO<sub>2</sub> gap je tak považován za velmi senzitivní marker tkáňové hypoperfúze.[151] Nejenom, že jsme při FES-CE nezaznamenali vzestup VA-CO<sub>2</sub> gapu, ale ten byl dokonce inverzně proporcionalní s hladinou laktátu. Navíc 138±29 % vzestup v celotělové spotřebě O<sub>2</sub> při FES-CE, pozorované námi i jinými skupinami [151] je opět argumentem proti velkému problému s dodávkou O<sub>2</sub>. Produkce laktátu bez tkáňové dysoxie (aerobní produkce laktátu) může být výsledkem stresově aktivované glykogenolýzy a glykolýzy (modulované adrenalinem) jako rychlého zdroje ATP pro nefyziologicky aktivovaný sval při FES-CE. To nahrazuje pomalu upregulovatelný citrátový cyklus, který nestačí pyruvát přes konverzi na acetyl-CoA využít.[148, 149, 152] Rozdílem mezi producenty a neproducenty laktátu by mohla být přítomnost či nepřítomnost stresové reakce (produkce adrenalinu, který by potencoval produkci laktátu). Je také již známo, že FES-CE oproti aktivnímu cvičení aktivuje glykogenolýzu a glykolýzu podstatně rychleji než oxidativní fosforylaci.[86, 153] Sval také není metabolicky homogenní tkáň [149] a FES-CE může preferenčně aktivovat svalovou kontrakci rychlých glykolytických vláken, zatímco pomalu laktát využívající vlákna mohou být méně citlivá k elektrické stimulaci. Senzitivita jednotlivých typů svalových vláken na externí elektrickou stimulaci není zcela známá, ale vyšší senzitivita rychlých vláken by byla v souladu se zjištěním, že dlouhodobá externí elektrická stimulace denervovaného svalu vede k obnovení svalové hmoty a kontraktilní síly, ale nevede ke zlepšení odolnosti vůči svalové únavě.[154]

Náhlý vzestup v cytosolovém pyruvátu také posunuje doprava rovnici:



Alanin je výrazně uvolňován ze svalu během cvičení a 2-oxoglutarát zvyšuje funkční kapacitu citrátového cyklu a zvyšuje tak aerobní produkci ATP.[155] Utilizace BCAAs kosterním svalem pokračuje a eventuálně se i zvyšuje během cvičení. BCAAs poskytují atom uhlíku pro oxidativní cestu a atom dusíku pro formaci alaninu a glutaminu (Obrázek 9D). Ačkoliv nesignifikantně, zaznamenali jsme určité trendy ve změně koncentrací aminokyselin u volního cvičení. U FES-CE jsme žádné změny v metabolismu aminokyselin nezaznamenali.

Z klinického pohledu byla důležitá absence desaturace venózní krve během FES-CE, neboť snížená saturace centrální žilní krve může u kriticky nemocných s nitroplicními zkraty snížit i systémovou saturaci. Lehká laktátová acidóza může být znepokojivá u pacientů se

sníženou schopností utilizace laktátu (například jaterní selhání, šokový stav, hypoxie atd.). Systémová spotřeba  $O_2$  stoupla u FES-CE analogicky jako u volního cvičení se zátěží 25 W (cca o 130 %). To znamená poměrně signifikantní zátěž pro kriticky nemocné, kteří mají tendenci mít menší účinnost svalové kontrakce a podle jedné studie tolerovali zátěž pouze 3-6 W.[156] Nakonec, přestože jsme nezaznamenali laboratorní známky svalového poškození (sérový myoglobin po cvičení zůstal v referenčním rozmezí a nedocházelo k významnému uvolňování aminokyselin ze svalu), pozitivní korelace sérového myoglobinu po cvičení s amplitudou stimulačního proudu naznačuje potencionální riziko poškození svalu při použití proudu nad 70 mA. Tato intenzita stimulace je často potřebná pro vyvolání viditelných svalových kontrakcí u sedovaných kriticky nemocných pacientů, pravděpodobně pro sníženou excitabilitu jejich svalů.[4]

Hlavní limitací našich dat je, že jsme ve studii nepoužili přímé měření krevního průtoku dolní končetinou a neměřili tkáňovou oxygenaci. Použili jsme jen nepřímé indexy, které nám nedovolují vyvozovat závěry o vlivu FES-CE na krevní průtok, který může být alterován například funkcí svalové pumpy. Na druhou stranu vliv FES-CE na krevní průtok dolní končetinou je znám [90] a hlavní nálezy studie, například produkce laktátu bez tkáňové hypoxie mohou být odvozovány pouze z veno-arteriálních diferencí. Je také známo, že svalová tkáňová koncentrace  $O_2$  je velmi těsně reflektována femorálním venózním obsahem  $O_2$ . [146, 157]

## 7.2 Projekt B

Hlavním nálezem této metaanalýzy je, že fyzioterapie u ventilovaných kriticky nemocných pacientů signifikantně redukuje dobu umělé plicní ventilace a dobu pobytu na ICU (ICU-LOS) o 1.7 a 1.2 dny. Protokolizovaná fyzioterapie (například individualizovaná dle tolerance pacienta a jeho výkonu) byla efektivnější v redukci doby UPV a ICU-LOS, než samotná NMES nebo cvičení na bicyklovém ergometru (cycling). Všechny 3 formy fyzioterapie se ukazují být bezpečné, jelikož žádná z RCTs nereportovala závažné život ohrožující komplikace. RCTs zaměřené na fyziologické cíle neprokázaly žádný efekt [124, 135, 136], de França et al., 2017 [130] dokumentoval redukci zánětu a některé studie [40, 124, 158] velmi malé změny ve výměně plynů a hemodynamice. Některé studie [32, 37, 38, 98, 129] dokumentují zachování nebo zlepšení svalové síly v souvislosti s fyzioterapií, ale jiné ne [99, 119, 133]. Metaregrese naznačuje, že pacienti s nižším příjmovým APACHE II skóre mohou z fyzioterapie lépe profitovat ve smyslu redukce doby na UPV a ICU-LOS než pacienti v těžším stavu (obrázek 13B). Toto se potvrdilo v poolované metaanalýze, kde měly RCTs, které zařazovaly pacienty s mediánem příjmového APACHE II pod 20, signifikantně kratší dobu UPV a ICU-LOS na rozdíl od RCTs s mediánem 20 a více. Chybějící vztah mezi intervencí a mortalitou je konzistentní mezi studiemi zařazujícími pacienty s různým mediánem příjmového APACHE II skóre viz obrázek 13E. Žádná jiná charakteristika pacienta neovlivňovala léčebný efekt intervence. Intervence měla vyšší efekt na zkrácení doby UPV a ICU-LOS ve studiích, které zařazovaly pacienty s delší dobou UPV a delší dobou, kdy byla intervence poskytována (dosažení efektivní dávky terapie). Tak například na každý další den na UPV v kontrolní skupině byla intervence schopna zkrátit dobu UPV v průměru o 0.3 dne (95 % CI 0.1-0.5) (obrázek 13C). Délka expozice terapii nebyla kompenzována častější intervencí (>5x/týden) z důvodu dřívějšího zahájení po přijetí na ICU, ani vyšší předepsanou denní dobou (min/den). Bohužel jsme neprokázali, že by se zkrácení doby UPV a ICU-LOS promítlo do signifikantního zkrácení doby pobytu v nemocnici nebo konzistentního zlepšení dlouhodobého funkčního stavu. Pravděpodobně to znamená, že pro dlouhodobější efekt je nutné s intervencí pokračovat po propuštění z ICU.[22]

Evidence sumarizované v této metaanalýze je limitovaná designem RCTs. 73% rekrutovaných pacientů bylo zařazeno v monocentrických RCTs fáze II s méně než 150 pacientů na studii a testovalo primárně fyziologické cíle, bezpečnost a proveditelnost intervence v různorodých populacích pacientů. Pouze v pěti RCTs zařadili více než 150



pacientů [20, 22, 123, 133, 159] a pouze ve dvou [20, 127] zařadili dostatečný počet pacientů, aby byly schopny identifikovat případný efekt intervence na předdefinované cíle. 37 RCTs nemonitorovalo, a tedy ani nereportovalo dávku/dobu dodané fyzioterapie pacientům. U šesti RCTs [20, 119, 122, 127, 134, 160] byla reportována dodaná dávka konzistentně výrazně nižší než předepsaná v protokolu. Tudíž je neprokázaný efekt intervence v RCTs s dostatečným počtem pacientů buď pravdivý, nebo je dán selháním implementace protokolu. Nelze také vyloučit selekční zkreslení (bias), kdy si fyzioterapeuti, ať již vědomě nebo podvědomě, vybírají pacienty s lehčím postižením, a ti pak dostávají vyšší dávku terapie. Toto může být alternativním vysvětlením inverzního vztahu mezi velikostí léčebného efektu intervence a APACHE II skóre v metaregese. Dalším zavádějícím faktorem může být variabilita dodané fyzioterapie v kontrolní skupině. V některých studiích se neprováděla vůbec [115, 125, 130], v jiných byla limitována na pasivní pohyby končetinami [32, 113, 116, 118, 161], PPR jednou denně [123, 128, 134, 135, 143] nebo až 60 minut cvičení denně.[131]

Meta-regrese je nutné interpretovat s velkou opatrností a jako hypotézy generující nálezy, protože se jedná o analýzy na sumarizovaných datech (riziko agregáčního bias), nikoli na datech jednotlivých pacientů. Další limitací metaregese je její citlivost na kvalitu a kompletnost zdrojových dat. Důležité zavádějící faktory nemusí být reportovány jako například funkční stav před přijetím na ICU, nebo selhání implementace protokolu. Většina studií se zaměřovala na pacienty s určitým předspecifikovaným ICU-LOS, což sice může být pochopitelné, ale je zdrojem opět selekčního bias.

Z klinického pohledu je důležité zmínit, že 24 ze 43 RCTs reportovalo dostupnost fyzioterapeuta 7 dní v týdnu, což je nepravděpodobné reprodukovat v běžné klinické praxi, kde je obvykle dostupnost fyzioterapeuta limitována. V současné době tedy stále neexistuje evidence, která by podporovala rutinní použití přístrojů jako je NMES, nebo cvičení na bicyklu v lůžku, eventuálně jejich koordinovanou kombinaci (FES-CE) v praxi, mimo klinické studie. Individualizovaná a protokolizovaná fyzioterapie tak zůstává jedinou intervencí s prokázaným benefitem u kriticky nemocných pacientů. S limitacemi výše zmíněnými se dá s určitou pravděpodobností říct, že kriticky nemocní pacienti, bez ohledu na věk nebo pohlaví, kteří jsou již stabilizováni a mají předpoklad protrahovaného pobytu na ICU, jsou ti, kteří mohou z fyzioterapie nejvíce profitovat. Na druhou stranu na cíle orientovaná fyzioterapie je bezpečná a potencionálně prospěšná pro všechny ICU pacienty, kteří splňují stanovená bezpečnostní kritéria.[162]

Evidence na poli fyzioterapie v intenzivní péči je opřena hlavně o malé, monocentrické studie, často s nedostatečným počtem pacientů, aby mohla prokázat efekt intervence na pacienta orientované cíle, s velmi častým selháním implementace protokolu, nereportováním dodané dávky terapie a dalších podstatných informací. Na druhou stranu provádění RCTs na kriticky nemocných je velmi obtížné pro inherentní heterogenitu pacientů a přítomnost velkého množství zavádějících faktorů mitigujících kauzální vztah mezi imobilitou a klinickými výstupy. Na základě naší analýzy jsme formulovali několik doporučení pro design budoucích studií viz tabulka 11.

Tabulka 11: Doporučení pro budoucí studie zaměřené na rehabilitaci v intenzivní péči

Pacient	Reportuj funkční stav pacienta před přijetím
	Reportuj příjmovou diagnózu pacienta
Intervence	Monitoruj a reportuj implementaci protokolu a dávku dodané terapie
	Zvaž kvalitativní studii zaměřenou na bariéry implementace fyzioterapeutického protokolu do rutinní praxe
	Zvaž studovat účinek fyzioterapie i po propuštění z ICU
Kontroly	Monitoruj a reportuj fyzioterapie v kontrolní skupině
	Monitoruj a reportuj sedační prázdniny (plánované a provedené)
Klinické výstupy	Zaměř se na klíčové doporučené klinické výstupy pro fyzioterapii v intenzivní péči [163]
	Vytvoř a zveřejni anonymizovanou databázi dat pacientů tak, aby byla dostupná pro sekundární analýzy

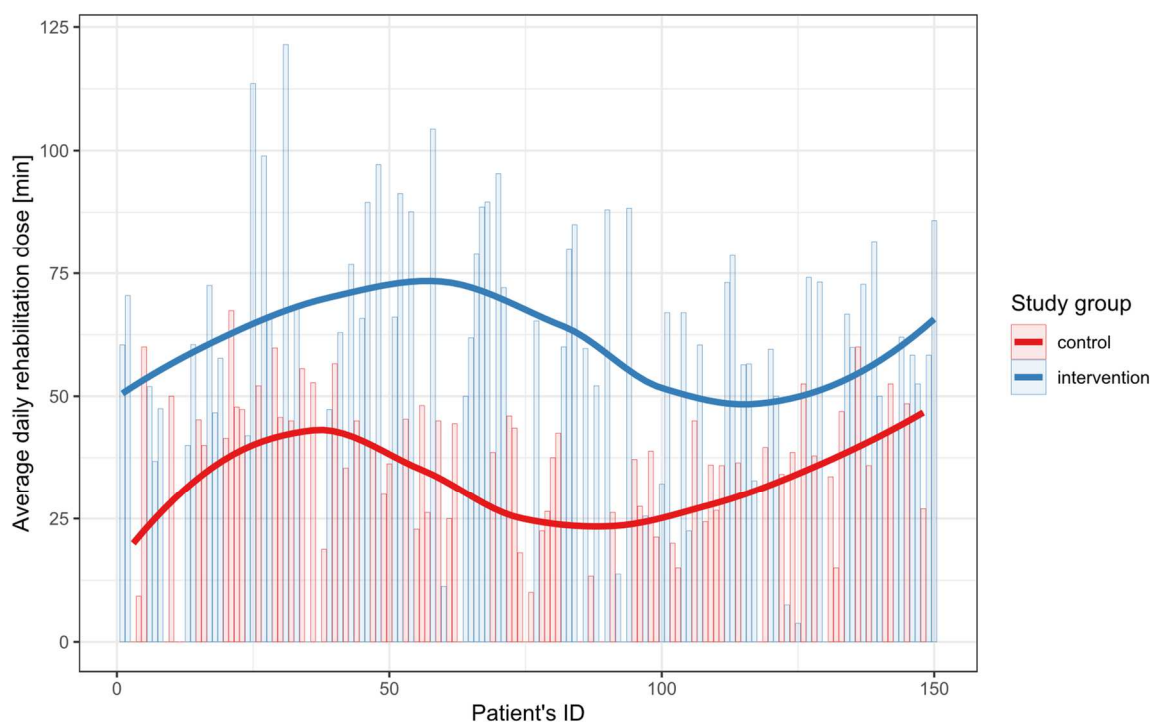
### 7.3 Projekt C

Hlavním nálezem studie je to, že u kriticky nemocných pacientů na UPV s předpokládanou dlouhou dobou ICU-LOS a velmi časně zahájeným progresivním mobilizačním programem s využitím FES-CE nedochází ke zlepšení funkční disability 6 měsíců po přežití kritického stavu. Intervence vedla ke zlepšení dusíkové bilance o 0.6 gN/m<sup>2</sup>/den, což při mediánu ICU-LOS 11 dnů znamená přibližné zachování 380 g lean body mass. Zlepšení dusíkové bilance však bylo pouze na straně příjmu, který byl u intervenční skupiny signifikantně vyšší oproti skupině kontrolní (13.5±9 gN/den vs. 12.7±8.6 gN/den, p=0.042, t-test). Odpady dusíku byly v intervenční i kontrolní skupině identické (19.2±9.3 gN/den, vs. 19.4±9.5 gN/den, p=0.66, t-test). Proto není překvapení, že se o něco nižší negativní dusíková bilance v intervenční skupině neprojevila v měřitelném zachování svalové hmoty dolní končetiny, v lepší svalové síle, fyzické zdatnosti při propuštění z ICU, anebo zkrácení pobytu na UPV a ICU-LOS.

Existuje pouze limitované množství jiných RCTs zaměřujících se na vliv fyzioterapie na ICU na dlouhodobý funkční stav pacientů. RCTs se zaměřují pouze na bicyklové cvičení na lůžku [19, 133] a většina studií zaměřená na progresivní mobilizační program [15, 20, 22, 122, 127, 139] neprokázala žádný vliv na dlouhodobý funkční stav. Nedostatečný efekt v těchto studiích může být ale také způsoben problémem s implementací protokolu, [100] neboť pouze jedna studie reportovala skutečnou dobu podané fyzioterapie [20] a bylo to pouze 24 % dávky předepsané (22 min vs 90 min v protokolu).

Dosud největší studie Morrise [15] zařadila 300 ICU pacientů a měla velmi podobný design jako naše práce. Pacienty randomizovali do intervenční větve, kde jim byla poskytnuta standardizovaná rehabilitace až 3x denně až 7 dní v týdnu. Pacientům v kontrolní větvi byla poskytnuta standardní rehabilitace. Nezaznamenali žádný vliv na dobu pobytu v nemocnici (primární cíl) ani funkční stav při propuštění z nemocnice. Na druhou stranu se pacienti v intervenční skupině zlepšovali rychleji po propuštění z nemocnice a dosáhli signifikantně lepšího funkčního stavu v šesti měsících po propuštění z ICU. Kayambu et al., 2015 [121] také demonstroval lepší funkční stav v šesti měsících u ICU pacientů se sepsí exponovaným protokolizované fyzioterapii, ale tato studie bývá kritizována pro malý počet zařazených pacientů (pouze 50) a 40 % ztrátu pacientů při follow-up. Proto jsme se při přípravě naší studie zaměřili na důslednou implementaci protokolu a minimalizaci ztráty pacientů při šestiměsíční kontrole. Proto je i důsledně monitorovaná dávka fyzioterapie a

úspěšná implementace protokolu silnou stránkou naší práce. Intervenční skupině byla dodána fyzioterapie v 88 % ICU dnů v porovnání se 66 % v kontrolní skupině s mediánem doby fyzioterapie pro den, kdy byla terapie poskytnuta (nepočítáno se dny, kdy nebyla poskytnuta) 82 min a jasnou a signifikantní separací oproti kontrolní větvi (53 min) (viz obrázek 24, kde jsou však do mediánu započítány i dny, kdy se fyzioterapie neprobíhala, a proto jsou hodnoty nižší (medián 62 min vs 37 min) a tabulka 5 a 6).



Obrázek 24: Porovnání doby fyzioterapie vs. pořadí pacientů zařazených v čase do studie. Sloupce reprezentují mediány doby fyzioterapie u jednotlivých pacientů (jsou započítány i dny, kdy se nerehabilitovalo). Čára je Loessova regresní křivka.

Přes úspěšnou implementaci protokolu jsme nebyli schopni prokázat dlouhotrvající účinek. Nedostatečný účinek intervence může být způsoben celou řadou faktorů. Především doba fyzioterapie v kontrolní větvi ve dnech, kdy terapie neprobíhala, byla 53 min a byla tedy mnohem delší, než jsme očekávali a také neobvykle dlouhá oproti ostatním studiím.[131] Naši pacienti byli také propouštěni z ICU v lepším funkčním stavu (vyšší PFIT-s skóre), než v jiných studiích.[164, 165] To mohlo být způsobeno tím, že naše překladačová politika je více konzervativní, a nebo tím, že byla fyzioterapie v kontrolní větvi velmi efektivní a FES-CE v intervenční skupině již nepřinesla další benefit. Podobně pokud byla fyzioterapie v kontrolní větvi blízko tolerovatelnému maximu, intervence již mohla

přesáhnout fyziologické rezervy u některých pacientů a mohla být tedy spíše zátěží než benefitem.

Ve studii na zdravých dobrovolnících [45] (projekt A) jsme zjistili, že FES-CE může způsobovat aerobní produkci laktátu, vzestup celkové spotřeby energie  $138 \% \pm 29 \%$  a vzestup průtoku krve dolní končetinou o  $160 \% \pm 30 \%$ , což přibližně odpovídá 25W aerobnímu cvičení. U kriticky nemocných je známo, že fyzioterapie způsobuje jen poměrně malý vzestup spotřeby energie odpovídající cca 6W cvičení.[156] Jak je vidět na obrázku 18B, v intervenční skupině byli pacienti častěji buď agitovaní, a nebo nereagující, možná díky nehomogenní distribuci pacientů s kraniotraumatem ( $37 \%$  vs  $25 \%$ , v intervenční vs kontrolní skupině,  $p=0.11$ ). Navýšení doby rehabilitace v intervenční větvi tedy bylo hlavně v oblasti pasivní terapie, zatímco mobilizace z lůžka byla v obou skupinách podobná (viz tabulka 5 a 6). Co se týče bezpečnosti intervence, během aplikací cca 1000 FES-CE cvičení u ICU pacientů jsme nezaznamenali žádná bezprostřední ohrožení kardiopulmonálních funkcí ani inferencí s dialýzou. Chtěli jsme také analyzovat bezpečnost použití FES-CE u pacientů s neurologickým postižením, a proto jsme intervenci umožnili i u pacientů se zavedeným ICP čidlem, a to za podmínky, že bylo ICP nízké a stabilní, a nebylo nutné na jeho eventuálně vzestupy reagovat terapeuticky. Podskupina pacientů se zavedeným ICP čidlem byla malá ( $n=7$ ). Nezaznamenali jsme však žádné bezprostřední vlivy FES-CE v intervenční skupině ani fyzioterapie v obou skupinách na ICP. V důsledku zvýšení ICP nemusela být terapie ani v jedné kohortě přerušena. K pozdějším vzestupům ICP docházelo pouze v intervenční skupině. V šestém měsíci jsme také zaznamenali horší stav mentálních, emočních a sociálních funkcí v intervenční skupině oproti skupině kontrolní. Dávky sedativ, opioidů a antipsychotik se mezi skupinami nelišily, a proto medikace nevysvětluje tento fenomén. Je nutné zdůraznit, že mentální funkce byly měřeny jako součást SF-36 skóre, ale nebyl to předdefinovaný cíl studie. Horší mentální funkce v intervenční skupině by se daly vysvětlit vyšším zastoupením pacientů s kraniotraumatem v intervenční skupině. Každopádně ve stratifikované analýze jsou patrné horší mentální funkce v intervenční skupině, i když hraničně nesignifikantně, a to jak ve skupině bez, tak s kraniotraumatem, kde je dokonce pokles významnější, což by mohlo naznačovat kauzalitu. V multivariantní analýze jsou pak jak kraniotrauma, tak studijní skupina nezávisle na sobě asociovány s horšími mentálními funkcemi. Proto se FES-CE nedá vyloučit jako faktor spolupodílející se na horších mentálních funkcích v intervenční skupině. Patofyziologickým vysvětlením by pak mohla být redistribuce průtoku krve z mozku do svalů, což by mohlo být zvláště nepříznivé právě u kriticky nemocných s neurologickým postižením. Jsou však práce prezentující bezpečnost

progresivního mobilizačního programu u kriticky nemocných s neurologickým postižením, konkrétně intracerebrálním krvácením [166] nebo dokonce zlepšení mentálních funkcí u neselektované ICU populace.[133]

V nejrecentnější multicentrické RCT Berney et al., 2020 [167] randomizovala 162 pacientů se sepsí a systémovým zánětem do intervenční skupiny se 60 min/den FES-CE navíc k obvyklé rehabilitaci nebo do kontrolní větve pouze s obvyklou rehabilitací (medián 15 min aktivního cvičení denně). FES-CE byla aplikována v mediánu 53 min denně v mediánu 5 dní v týdnu. Nezjistila rozdíl ve svalové síle při propuštění a žádné vážné nežádoucí účinky. Pacienti s neurologickým postižením však nebyli do studie zařazováni. Ačkoliv se jednalo opět o studii s nedostatečným počtem zařazených pacientů (underpowered), nezaznamenala žádný negativní vliv na mentální funkce v šesti měsících.

Ačkoliv naše studie významně přispěla k poznání v oboru, je nutné zmínit i její limitace. Kvůli vyšší než očekávané mortalitě (41 % v šesti měsících) naše studie dosáhla pouze 81.5 % předspecifikované velikosti populace pro primární cíl (88 ze 108 pacientů). Naše kalkulace byla opřena o fyzické funkce kontrolní skupiny (16 pacientů) v práci Kayambu et al., 2015.[121] Pokud bychom ke stejné analýze použili naše data (PCS v kontrolní skupině  $51.7 \pm 28.8$ ), bylo by potřeba zařadit 133 pacientů k demonstrování 15 bodového rozdílu v PCI při síle testu=0.8 a  $p < 0.05$ . Generalizování našich výsledků je dále limitováno monocentrickou povahou práce a relativně velkou dávkou fyzioterapie v kontrolní skupině. Je možné a pravděpodobné, že na jiné populaci kriticky nemocných pacientů a méně intenzivní fyzioterapii v kontrolní skupině by byly výsledky odlišné. Dalším problémem je, že jsme nemonitorovali ani nekontrolovali cestu zotavení pacienta mezi propuštěním z ICU a vyhodnocením primárního cíle.

Budoucí práce zkoumající funkční cíle, by se měly zaměřit na mnohem homogennější a specifitější populace kriticky nemocných pacientů.[168] V současné době je bezpečnost FES-CE nejistá u kriticky nemocných pacientů s neurologickým postižením a vyžaduje další výzkum. Chybí také studie zaměřující se na porozumění fyziologie FES-CE trigrované kontrakce svalu včetně rozdílu mezi svalem zdravým a alterovaným kritickým onemocněním.[7] Prozatím tedy zůstává protokolizovaná fyzioterapie, adekvátně aplikovaná zkušeným fyzioterapeutem, jedinou intervencí založenou na důkazech, která může zkrátit dobu UPV, ICU-LOS, a možná i dlouhodobý funkční stav kriticky nemocných pacientů.

## 8. Závěry

### 8.1 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<sub>2</sub> v kosterním svalu. Přitom produkce laktátu klasicky provází anaerobní zátěž při aktivním cvičení s vysokou intenzitou. Přes signifikantně zvýšenou systémovou spotřebu O<sub>2</sub> (zhruba odpovídající výkonu 25 W při aktivním cvičení) při FES-CE jsme nepozorovali alteraci v utilizaci glukózy či přenastavení metabolismu aminokyselin směrem k anapleróze.

### 8.2 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.

### 8.2 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 vzhledem k podobným studiím.



## 9. 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](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](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. Puthuchery 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](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. Routsis 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, Cacao 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.00000000000013012>
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. Friedrich O, Reid MB, Van Den Berghe G, et al (2015) The sick and the weak: Neuropathies/ myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 95:1025–1109. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2014>
49. Bednarik J, Vondracek P, Dusek L, et al (2005) Risk factors for critical illness polyneuromyopathy. *J Neurol* 252:343–351. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0654-x>
50. De Jonghe B, Lacherade JC, Sharshar T, Outin H (2009) Intensive care unit-acquired weakness: Risk factors and prevention. In: *Critical Care Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins
51. Damian MS, Wijdicks EFM (2019) The clinical management of neuromuscular disorders in intensive care. *Neuromuscul. Disord.* 29:85–96
52. Callahan LA, Supinski GS (2009) Sepsis-induced myopathy. In: *Critical Care*

Medicine. Lippincott Williams and Wilkins, p S354

53. Goossens C, Marques MB, Derde S, et al (2017) Premorbid obesity, but not nutrition, prevents critical illness-induced muscle wasting and weakness. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 8:89–101. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12131>
54. Goossens C, Weckx R, Derde S, et al (2019) Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: From lipolysis to ketones. *Crit Care* 23:. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2506-6>
55. Weber-Carstens S, Schneider J, Wollersheim T, et al (2013) Critical illness myopathy and GLUT4 significance of insulin and muscle contraction. *Am J Respir Crit Care Med* 187:387–396. <https://doi.org/10.1164/rccm.201209-1649OC>
56. Derde S, Hermans G, Derese I, et al (2012) Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill Patients. *Crit Care Med* 40:79–89. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7c18>
57. Medical Research Council War Memorandum No. 7. (1943) Medical Research Council. Aids to the investigation of peripheral nerve injuries. 2nd ed.
58. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, et al (2014) Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness: A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 190:410–420. <https://doi.org/10.1164/rccm.201312-2257OC>
59. Herridge MS, Tansey CM, Matté 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>
60. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N (2008) Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: The Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:838–840. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.142430>
61. Intiso D, Amoruso L, Zarrelli M, et al (2011) Long-term functional outcome and health status of patients with critical illness polyneuromyopathy. *Acta Neurol Scand* 123:211–219. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01414.x>
62. Thiessen SE, Derde S, Derese I, et al (2017) Role of glucagon in catabolism and muscle wasting of critical illness and modulation by nutrition. *Am J Respir Crit Care Med* 196:1131–1143. <https://doi.org/10.1164/rccm.201702-0354OC>
63. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al (2011) Early versus Late Parenteral Nutrition in Critically Ill Adults. *N Engl J Med* 365:506–517. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102662>
64. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, et al (2013) Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: A subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med* 1:621–629. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70183-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70183-8)
65. Allingstrup MJ, Kondrup J, Wiis J, et al (2017) Early goal-directed nutrition versus standard of care in adult intensive care patients: the single-centre, randomised, outcome assessor-blinded EAT-ICU trial. *Intensive Care Med* 43:1637–1647.

<https://doi.org/10.1007/s00134-017-4880-3>

66. Jiroutková K, Krajčová A, Ziak J, et al (2015) Mitochondrial function in skeletal muscle of patients with protracted critical illness and ICU-acquired weakness. *Crit Care* 19:. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1160-x>
67. Shepherd SJ, Newman R, Brett SJ, Griffith DM (2016) Pharmacological therapy for the prevention and treatment of weakness after critical illness: A systematic review. *Crit. Care Med.* 44:1198–1205
68. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, et al (2010) Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 363:1107–1116. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005372>
69. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al (2019) Corticosteroids for treating sepsis in children and adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2019
70. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, Hall JB (2000) Daily Interruption of Sedative Infusions in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation. *N Engl J Med* 342:1471–1477. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005183422002>
71. Glaser RM (1986) Physiologic Aspects of Spinal Cord Injury and Functional Neuromuscular Stimulation. *Cent Nerv Syst Trauma* 3:49–62. <https://doi.org/10.1089/cns.1986.3.49>
72. Hunt KJ, Fang J, Saengsuwan J, et al (2012) On the efficiency of FES cycling: A framework and systematic review. *Technol Heal Care* 20:395–422. <https://doi.org/10.3233/THC-2012-0689>
73. Szecsi J, Schiller M (2009) FES-propelled cycling of SCI subjects with highly spastic leg musculature. *NeuroRehabilitation* 24:243–253. <https://doi.org/10.3233/NRE-2009-0475>
74. Lo HC, Hsu YC, Hsueh YH, Yeh CY (2012) Cycling exercise with functional electrical stimulation improves postural control in stroke patients. *Gait Posture* 35:506–510. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.11.017>
75. Peri E, Ambrosini E, Pedrocchi A, et al (2016) Can FES-augmented active cycling training improve locomotion in post-acute elderly stroke patients? *Eur J Transl Myol* 26:. <https://doi.org/10.4081/ejtm.2016.6063>
76. Szecsi J, Schlick C, Schiller M, et al (2009) Functional electrical stimulation-assisted cycling of patients with multiple sclerosis: Biomechanical and functional outcome - A pilot study. *J Rehabil Med* 41:674–680. <https://doi.org/10.2340/16501977-0397>
77. Mohr T, Dela F, Handberg A, et al (2001) Insulin action and long-term electrically induced training in individuals with spinal cord injuries. *Med Sci Sports Exerc* 33:1247–1252. <https://doi.org/10.1097/00005768-200108000-00001>
78. Young W (2015) Electrical Stimulation and Motor Recovery. *Cell Transplant* 24:429–446. <https://doi.org/10.3727/096368915X686904>
79. Morris PE, Herridge MS (2007) Early Intensive Care Unit Mobility: Future Directions. *Crit. Care Clin.* 23:97–110

80. Schweickert WD, Kress JP (2011) Implementing early mobilization interventions in mechanically ventilated patients in the ICU. *Chest* 140:1612–1617
81. Choong K, Koo KKY, Clark H, et al (2013) Early mobilization in critically ill children: A survey of canadian practice. *Crit. Care Med.* 41:1745–1753
82. Hodgson C, Bellomo R, Berney S, et al (2015) Early mobilization and recovery in mechanically ventilated patients in the ICU: A bi-national, multi-centre, prospective cohort study. *Crit Care* 19:. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0765-4>
83. Pawlik AJ (2012) Early Mobilization in the Management of Critical Illness. *Crit. Care Nurs. Clin. North Am.* 24:481–490
84. Friedrich O, Reid MB, Van Den Berghe G, et al (2015) The sick and the weak: Neuropathies/ myopathies in the critically ill. *Physiol Rev* 95:1025–1109. <https://doi.org/10.1152/physrev.00028.2014>
85. 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>
86. Duffell LD, De N. Donaldson N, Newham DJ (2009) Why is the metabolic efficiency of FES cycling low? *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 17:263–269. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2009.2016199>
87. Hunt KJ, Hosmann D, Grob M, Saengsuwan J (2013) Metabolic efficiency of volitional and electrically stimulated cycling in able-bodied subjects. *Med Eng Phys* 35:919–925. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.08.023>
88. Hunt KJ, Ferrario C, Grant S, et al (2006) Comparison of stimulation patterns for FES-cycling using measures of oxygen cost and stimulation cost. *Med Eng Phys* 28:710–718. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2005.10.006>
89. KJÆR M, PERKO G, SECHER NH, et al (1994) Cardiovascular and ventilatory responses to electrically induced cycling with complete epidural anaesthesia in humans. *Acta Physiol Scand* 151:199–207. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1994.tb09738.x>
90. KIM CK, STRANGE S, BANGSBO J, SALTIN B (1995) Skeletal muscle perfusion in electrically induced dynamic exercise in humans. *Acta Physiol Scand* 153:279–287. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1995.tb09864.x>
91. Scremin OU, Cuevas-Trisan RL, Scremin AME, et al (1998) Functional electrical stimulation effect on skeletal muscle blood flow measured with H215O positron emission tomography. *Arch Phys Med Rehabil* 79:641–646. [https://doi.org/10.1016/S0003-9993\(98\)90037-5](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90037-5)
92. Downey RJ, Merad M, Gonzalez EJ, Dixon WE (2017) The Time-Varying Nature of Electromechanical Delay and Muscle Control Effectiveness in Response to Stimulation-Induced Fatigue. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng* 25:1397–1408. <https://doi.org/10.1109/TNSRE.2016.2626471>
93. Tepavac D, Schwirtlich L (1997) Detection and prediction of FES-induced fatigue. *J Electromyogr Kinesiol* 7:39–50. [https://doi.org/10.1016/S1050-6411\(96\)00008-9](https://doi.org/10.1016/S1050-6411(96)00008-9)

94. CK K, J B, S S, et al (1995) Metabolic response and muscle glycogen depletion pattern during prolonged electrically induced dynamic exercise in man. *Scand J Rehabil Med* 27:51–58
95. Glaser RM (1991) Physiology of Functional Electrical Stimulation-Induced Exercise: Basic Science Perspective. *Neurorehabil Neural Repair* 5:49–61. <https://doi.org/10.1177/136140969100500106>
96. Gater DR, McDowell SM, Abbas JJ (2000) Electrical Stimulation: A Societal Perspective. *Assist Technol* 12:85–91. <https://doi.org/10.1080/10400435.2000.10132012>
97. Tsutaki Arata, Ogasawara Riki, Kobayashi Koji, Lee Kihyuk, Kouzaki Karina NK (2013) Effect of Intermittent Low-Frequency Electrical Stimulation on the Rat Gastrocnemius Muscle - PubMed. *Biomed Res Int* 2013: <https://doi.org/https://doi.org/10.1155/2013/480620>
98. Routsis 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>
99. 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>
100. 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:
101. 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>
102. 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). <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215755>
103. 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>
104. 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
105. R Core Team (2020) R: A Language and Environment for Statistical Computing
106. RStudio Team (2015) RStudio: Integrated Development Environment for R
107. Xie Y (2015) Dynamic Documents with {R} and knitr, 2nd ed. Chapman and Hall/CRC, Boca Raton, Florida
108. Balduzzi S, Rücker G, Schwarzer G (2019) How to perform a meta-analysis with {R}:



a practical tutorial. *Evid Based Ment Health* 153–160

109. Viechtbauer W (2010) Conducting meta-analyses in {R} with the {metafor} package. *J Stat Softw* 36:1–48
110. 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>
111. Reid JC, Unger J, McCaskell D, et al (2018) Physical rehabilitation interventions in the intensive care unit: A scoping review of 117 studies. *J Intensive Care* 6:. <https://doi.org/10.1186/s40560-018-0349-x>
112. Perme C, Chandrashekar R (2009) Early mobility and walking program for patients in intensive care units: Creating a standard of care. *Am J Crit Care* 18:212–221. <https://doi.org/10.4037/ajcc2009598>
113. 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](https://doi.org/10.1016/S0003-9993(98)90369-0)
114. 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>
115. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60658-9)
116. 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>
117. 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>
118. 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>
119. 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>
120. 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>
121. 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>
122. 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>
  123. 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](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31637-3)
  124. 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>
  125. 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>
  126. 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>
  127. 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>
  128. 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>
  129. 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>
  130. 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](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(03)03)
  131. 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>
  132. Fontes Cerqueira TC, De Cerqueira Neto ML, De Assis Pereira Cacao 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.00000000000013012>
  133. 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

134. 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>
135. Winkelmann 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>
136. 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>
137. 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>
138. Koutsoumpa 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
139. 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>
140. 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>
141. 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>
142. 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>
143. 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>
144. Dong Z, Yu B, Sun Y, et al (2014) Effects of early rehabilitation therapy on patients with mechanical ventilation. *World J Emerg Med* 5:48. <https://doi.org/10.5847/wjem.j.issn.1920-8642.2014.01.008>
145. Esaki K, Hamaoka T, Rådegran G, et al (2005) Association between regional

- quadriceps oxygenation and blood oxygen saturation during normoxic one-legged dynamic knee extension. *Eur J Appl Physiol* 95:361–370. <https://doi.org/10.1007/s00421-005-0008-5>
146. Sun Y, Ferguson BS, Rogatzki MJ, et al (2016) Muscle Near-Infrared Spectroscopy Signals versus Venous Blood Hemoglobin Oxygen Saturation in Skeletal Muscle. *Med Sci Sports Exerc* 48:2013–2020. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001001>
  147. Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S (2000) Venoarterial CO<sub>2</sub> difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. *J Appl Physiol* 89:1317–21. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.4.1317>
  148. Gladden LB (2004) Lactate metabolism: A new paradigm for the third millennium. *J. Physiol.* 558:5–30
  149. Brooks GA (2000) Intra- and extra-cellular lactate shuttles. In: *Medicine and Science in Sports and Exercise*. American College of Sports Medicine, pp 790–799
  150. Hunt KJ, Fang J, Saengsuwan J, et al (2012) On the efficiency of FES cycling: A framework and systematic review. *Technol Heal Care* 20:395–422. <https://doi.org/10.3233/THC-2012-0689>
  151. Mallat J, Lemyze M, Meddour M, et al (2016) Ratios of central venous-to-arterial carbon dioxide content or tension to arteriovenous oxygen content are better markers of global anaerobic metabolism than lactate in septic shock patients. *Ann Intensive Care* 6:1–9. <https://doi.org/10.1186/s13613-016-0110-3>
  152. James JH, Luchette FA, Mccarter FD, Fischer JE (2001) Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Crit Care Med* 27:2001–2001
  153. Kjær M, Dela F, Sørensen FB, et al (2001) Fatty acid kinetics and carbohydrate metabolism during electrical exercise in spinal cord-injured humans. *Am J Physiol - Regul Integr Comp Physiol* 281:1492–1498. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.5.r1492>
  154. Ashley Z, Sutherland H, Russold MF, et al (2008) Therapeutic stimulation of denervated muscles: The influence of pattern. *Muscle and Nerve* 38:875–886. <https://doi.org/10.1002/mus.21020>
  155. Wagenmakers AJM (1998) Muscle amino acid metabolism at rest and during exercise: role in human physiology and metabolism. *Exerc Sport Sci Rev* 26:287–314. <https://doi.org/10.1249/00003677-199800260-00013>
  156. Hickmann CE, Roeseler J, Castanares-Zapatero D, et al (2014) Energy expenditure in the critically ill performing early physical therapy. *Intensive Care Med* 40:548–555. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3218-7>
  157. Mathewson KW, Haykowsky MJ, Thompson RB (2015) Feasibility and reproducibility of measurement of whole muscle blood flow, oxygen extraction, and VO<sub>2</sub> with dynamic exercise using MRI. *Magn Reson Med* 74:1640–1651. <https://doi.org/10.1002/mrm.25564>
  158. Medrinal C, Combret Y, Prieur G, et al (2018) Comparison of exercise intensity

- during four early rehabilitation techniques in sedated and ventilated patients in ICU: A randomised cross-over trial. *Crit Care* 22:.. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2030-0>
159. Morris PE, Goad A, Thompson C, et al (2008) Early intensive care unit mobility therapy in the treatment of acute respiratory failure. *Crit Care Med* 36:2238–2243. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e318180b90e>
  160. Karatzanos E, Gerovasili V, Zervakis D, et al (2012) Electrical muscle stimulation: An effective form of exercise and early mobilization to preserve muscle strength in critically ill patients. *Crit Care Res Pract* 2012:.. <https://doi.org/10.1155/2012/432752>
  161. Zhu C, Liu B, Yang T, et al (2018) Effect of early rehabilitation physiotherapy on muscle quality and function in critically ill patients. *Chin Crit Care Med* 30:569–572. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.06.013>
  162. Hodgson CL, Stiller K, Needham DM, et al (2014) Expert consensus and recommendations on safety criteria for active mobilization of mechanically ventilated critically ill adults. *Crit Care* 18:.. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0658-y>
  163. Connolly B, Denehy L, Hart N, et al (2018) Physical Rehabilitation Core Outcomes In Critical illness (PRACTICE): Protocol for development of a core outcome set. *Trials* 19:1–8. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2678-4>
  164. Nordon-Craft A, Schenkman M, Edbrooke L, et al (2014) The physical function intensive care test: Implementation in survivors of critical illness. *Phys Ther* 94:1499–1507. <https://doi.org/10.2522/ptj.20130451>
  165. Parry SM, Denehy L, Beach LJ, et al (2015) Functional outcomes in ICU - what should we be using? - an observational study. *Crit Care* 19:.. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-0829-5>
  166. Bahouth MN, Power MC, Zink EK, et al (2018) Safety and Feasibility of a Neuroscience Critical Care Program to Mobilize Patients With Primary Intracerebral Hemorrhage. *Arch Phys Med Rehabil* 99:1220–1225. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.01.034>
  167. Berney S, Hopkins RO, Rose JW, et al (2020) Functional electrical stimulation in-bed cycle ergometry in mechanically ventilated patients: A multicentre randomised controlled trial. *Thorax*. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215093>
  168. Denehy L, de Morton NA, Skinner EH, et al (2013) A physical function test for use in the intensive care unit: Validity, responsiveness, and predictive utility of the physical function ICU test (scored). *Phys Ther* 93:1644–1645. <https://doi.org/10.2522/ptj.20120310>

## 10. Publikace

### 10.1. Publikace in extenso, které jsou podkladem disertace

H index (WoS) = 13

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, Puthuchery 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, Blahutová 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)

### 10.2. Publikace in extenso bez vztahu k tématu disertace

#### 10.2.1 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'Aragnon 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, Megvinn 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, Løvsvletten 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, Gürlich 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, Mot'ovská 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. Successful 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, Pachtl 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, Mořovská Z, Havlůj L, Ondráková M, Bartoška R, Bittner L, Dušek L, Džupa V, Knot J, Krbec M, Mencl L, Pachtl 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., Douđa 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., Skřípský 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, Zdářský 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)

### 10.2.2 Bez IF

1. Minimally invasive surgery and one-day care. Havlůj L, Teplan V, Bafnec J, Waldauf P, Gürlich R. *Cas Lek Cesk.* 2020 Spring;159(1):22-25.
2. Using pCO<sub>2</sub> 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., Pachel 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, Džupa 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, Pažout 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., Pachel J. *Anesteziologie a Intenzivni Medicina* Volume 16, Issue 4, 2005, Pages 191-196
11. The influence of sodium nitroprusside administration on the occurrence and abolition of vasospasms in subarachnoid haemorrhage: A prospective interventional study. Pachel 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. Pachel 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

## **11. Seznam příloh**

**Příloha 1:** Originální článek k projektu A publikovaný v časopise PLOS ONE

**Příloha 2:** Originální článek k projektu B publikovaný v časopise Critical Care Medicine s infografikou a editorialem

**Příloha 3:** Originální článek k projektu C publikovaný v časopise Trials

**Příloha 4:** Originální článek k projektu C publikovaný v časopise Thorax s editorialem