

Komentovaný souhrn doporučení Evropské společnosti intenzivní medicíny (ESICM) 2023 pro management ARDS

Máca J.^{1,2}, Dostál P.^{3,4}

¹Klinika anesteziologie resuscitace a intenzivní medicíny FN Ostrava a LF Ostravská univerzita, Ostrava

²Ústav fyziologie a patologické fyziologie, LF Ostravská univerzita, Ostrava

³Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Univerzita Karlova, Lékařská fakulta v Hradci Králové

⁴Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Hradec Králové

Úvod a metodika ESICM 2023 doporučení

Syndrom akutní dechové tísně (ARDS) je heterogenní jednotka v rámci skupiny akutního hypoxemického respiračního selhání. Má různou etiologii, která vede k obdobným klinicko-patologickým charakteristikám. ARDS je důvodem přijetí na jednotku intenzivní péče přibližně v 10 % a je identifikován přibližně u 23 % pacientů na umělé plicní ventilaci. Mortalita syndromu je až 45 % u těžké formy [1]. Aktuální diagnostická kritéria jsou založena na Berlínské definici z roku 2012 [2]. V roce 2023 definovala Evropská společnost pro intenzivní medicínu (ESICM) nové pokyny pro management ARDS, jejichž cílem je sumarizovat poznatky týkající se ARDS za posledních 10 let a dát je do souvislosti s recentními praktickými doporučeními American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ATS/ESICM/SCCM) z roku 2017.

Metodologicky jde o soubor doporučení stanovených panelem expertů při ESICM, kteří se zabývali **třemi základními tématy**: 1) definice, 2) fenotypizace a 3) strategie respirační podpory u ARDS. V rámci těchto témat bylo stanoveno **devět domén**: 1) definice, 2) fenotypizace, 3) high-flow nasal oxygenoterapie (HFNO), 4) neinvazivní ventilace (NIV), 5) nastavení dechového objemu, 6) pozitivní end-expirační tlak (PEEP) a recruitment manévr (RM), 7) pronační poloha, 8) neuromuskulární blokáda, a 9) extrakorporální podpora života (ECLS). Domény byly hodnoceny skupinou expertů a v každé z nich byly stanoveny otázky podle metodologie Patient or Population-Intervention-Comparison-Outcome (PICO). Pro domény 1 a 2 byl zvolen narativní formát, pro ostatní domény pak bylo použito hodnocení Grading and Recommendation, Development, and Evaluations (**GRADE**). Výsledná doporučení pro jednotlivé domény jsou založena na třech základních kritériích: 1) jistota důkazů, 2) GRADE, a 3) názory expertů. Finální podoba pak byla

odsouhlasena tajným online hlasováním členů panelu, ke kterému bylo potřeba alespoň 80 % souhlasů. Silné doporučení je definováno jako **doporučení** „recommendation“, slabé doporučení pak jako **návrh** „suggestion“.

Tento článek je souhrnem doporučení ESICM 2023 pro management ARDS rozdělených podle jednotlivých domén, společně s klinickými komentáři v kontextu s klinickou praxí a možnostmi směřování dalších výzkumných aktivit.

Doména 1 – ARDS definice

První popis ARDS je připisován Asbaughovi v roce 1967 [3]. Významným mezníkem byl pak klinický popis ARDS z roku 1994, který byl nazván American-European Consensus Conference (AECC) definice [4]. Další zásadnější změny pak přinesl až rok 2012 v podobě Berlínské definice [5, 6].

Aktuální doporučení ESICM 2023 diskutují možné úpravy stávající definice ARDS na podkladě nových poznatků získaných v posledních deseti letech. Byly zmíněny možné modifikace, z nichž některé vycházely ze zkušeností získaných při pandemii SARS-CoV-2 (covid-19). Šlo například o možnost zahrnutí HFNO jako jednoho z kritérií poruchy oxygenace. Berlínská definice vyžaduje, aby pacient byl napojen na umělé plicní ventilaci (UPV) s PEEP ≥ 5 cmH₂O. Navrženo bylo i vyřazení požadavku na použití pozitivního end-expiračního tlaku (PEEP) z definice ARDS, k umožnění diagnózy i v oblastech, kde není standardní přístup k HFNO, popřípadě k UPV. To ovšem nebylo obecně přijato pro riziko ztížení možnosti rozlišení stupně závažnosti ARDS a narušení srovnání pacientů mezi skupinami. Dalším diskutovaným tématem byla implementace indexu SpO₂/FiO₂ oproti PaO₂/FiO₂ k určení míry hypoxemie, vzhledem k jednoduchosti stanovení. Oponenti toho návrhu ovšem argumentovali rizikem nepřesností v měření SpO₂ obzvláště

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

doc. MUDr. Pavel Dostál, Ph.D., MBA, pavel.dostal@fnhk.cz

Článek přijat redakcí: 15. 10. 2023

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2023;34(4):184-195

v případě poruchy periferní perfuze (např. u šokových stavů), při tmavším zbarvení kůže aj. Zpochybněna byla i smysluplnost použití kritéria rtg nálezu pro limitovanou dostupnost této metody v některých situacích a její omezenou spolehlivost [7]. Uvažovalo se i o vyřazení této položky z diagnostických kritérií, přijetí možnosti jednostranného plicního nálezu, použití počítačové tomografie (CT) nebo UZ plic. Další diskuze se týkala časového intervalu, po který je třeba, aby byla diagnostická kritéria ARDS splněna. Frekvence výskytu tranzientní formy ARDS, u které došlo k rychlému zlepšení výměny plynů, tzn. dosažení $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 300$ mmHg, během 24 hodin od stanovení diagnózy ARDS, bylo popsáno ve $> 10\%$ [8]. Autoři se shodli, že k definitivnímu stanovení diagnózy je nutno dosáhnout alespoň minimální stabilizace dynamiky onemocnění. Délka tohoto intervalu ovšem nebyla dána, protože déletrvající stabilizace by sice vedla ke zvýšení přesnosti diagnostiky, nicméně také k riziku nežádoucího zdržení některých důležitých intervencí. Dále bylo diskutováno, zdali by oxygenační porucha měla být hodnocena na podkladě standardního nastavení parametrů ventilace. Zdali by neměly být k diagnostice použity markery zánětu, a snaha o zlepšení kategorizace pacientů s akutním nekardiogenním respiračním selháním, zahrnující i ARDS pomocí implementace různých charakteristik včetně biomarkerů a zobrazovacích metod.

Jednoznačné praktické změny týkající se stávající Berlínské definice v doporučeních ESICM 2023 stanoveny nebyly.

Doména 2 – ARDS fenotypizace

Systematickým vyhledáváním humánních studií zaměřených na ARDS zahrnujících ≥ 100 subjektů a obsahujících prokázanou heterogenitu v efektu terapie bylo nalezeno 25 publikací. Byla akceptována definice fenotypu jako klinicky pozorovatelného souboru vlastností subjektu vycházející z interakce mezi genotypem a vlivem zevního prostředí. Podskupina pak byla definována jako podmnožina pacientů daného fenotypu, která může být definována užitím určité meze parametru (např. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$). Subfenotyp je pak skupina ARDS pacientů, která může být vyčleněna na podkladě určitého vzoru nebo konkrétních měřitelných parametrů. Subfenotyp by měl být dále reprodukovatelný v různých typech populace. Endotyp je pak subfenotyp s konkrétním funkčním nebo patobiochemickým mechanismem, a který ideálně reaguje odlišně na konkrétní terapeutickou intervenci.

Autoři se shodují, že subfenotypizace v prospektivních studiích je nezbytná a vyžaduje rychlé a v reálném čase dostupné testování přímo v místě terapie, a nezávislost na operátorovi. Typickými subfenotypy ARDS používanými v klinických studiích jsou subfenotypy podle: 1) míry zánětu (hyperinflamatorní vs. hypoinflamatorní skupina) [9], 2) radiologického nálezu (difúzní vs. heterogenní plicní infiltrace) [10], 3) míry recruitability (vysoká recruitabilita vs. minimální nebo žádná recruitabilita) [11], 4) stupně orgánové dysfunkce (počet orgánových dysfunkcí, komorbidit, míra acidózy) [12], a 5) dynamiky změn respiračních parametrů (zhoršující se dynamika ventilačního poměru a mechanické energie vs. stabilní dynamika) [13]. Závěry vyplývající z použití různých intervencí

a stanovení klinické prognózy u různých subfenotypů ARDS ale prozatím nejsou jednoznačné.

Pro použití fenotypizace v rámci budoucích výzkumných aktivit ESICM autoři definovali několik okruhů, na které je třeba brát ohled: stabilita subfenotypu v čase, reprodukovatelnost v různorodé populaci, otázka rychlé subfenotypizace a její přesnost a opakovatelnost, patofyziologické mechanismy subfenotypů, kvantifikace mortality jednotlivých subfenotypů, a jestli tzv. „precision treatment strategy“ dokáže u jednotlivých subfenotypů zlepšit klinický výsledek po propuštění z intenzivní péče.

Jednoznačné aktuální praktické závěry týkající se fenotypizace ARDS v doporučeních ESICM 2023 stanoveny nebyly.

Doména 3 – Vysokoprůtoková nasální oxygenoterapie (HFNO)

Otázka 3. 1. Snižuje použití HFNO oproti konvenční oxygenoterapii (COT) mortalitu nebo počet intubací u pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním (AHRF)?

V rámci této domény byli hodnoceni především pacienti s AHRF, protože by řada pacientů nesplnila kritérium nastavení PEEP ≥ 5 cmH₂O požadované Berlínskou definicí ARDS. Metoda HFNO zaznamenala obrovský nárůst použití především v rámci pandemie covidu-19. Z hodnocení byly vyloučeny diagnózy akutní kardiogenní plicní edém, akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN), akutní hyperkapnické respirační selhání nebo poextubační použití HFNO. Bylo zařazeno 6 randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) s celkem 2 769 pacienty. Nebyl zjištěn statisticky signifikantní rozdíl v 28 a 30denní mortalitě mezi HFNO a COT (RR 0,95; 95 % CI 0,82–1,09), a to ani v podskupinách imunosuprimovaných pacientů a u covidu-19. Frekvence intubace 28.–30. den byla 43 %, s prokázaným benefitem HFNO z pohledu prevence intubace (RR 0,89; 95 % CI 0,81–0,97). Nebyl prokázán rozdíl v počtu intubací mezi HFNO a COT u imunosuprimovaných a covid-19 pacientů.

Doporučení 3. 1.

- U pacientů s AHRF je doporučeno použití HFNO oproti COT k redukci rizika intubace. (*silné doporučení; středně silná úroveň důkazů*)
- Není možno stanovit pozitivní nebo negativní doporučení pro HFNO oproti COT z pohledu redukce mortality. (*žádné doporučení; silná úroveň důkazů*)
- Tato doporučení se vztahují i na pacienty s covid-19 pneumonií. (*silné doporučení; nízká úroveň důkazů ve prospěch intubace*) (*žádné doporučení; středně vysoká úroveň nepřímých důkazů žádného efektu na mortalitu*)

Klinický komentář: Možnost oddálení intubace přináší snížení rizika komplikací UPV (ventilátorem indukované plicní poškození – VILI, nutnost analgosedace spojené s imobilizací, riziko nozokomiální infekce, vyšší mortalita, vyšší frekvence deliria, horší long-term

morbidita aj.). HFNO je pacienty obvykle dobře tolerovaná a má nižší nebo stejné riziko komplikací jako COT. Pro budoucí výzkum je vhodné zjištění, jak dlouhý interval lze tolerovat při použití HFNO před intubací, a jaká je role prediktivních faktorů, např. tzv. ROX index ($\text{SpO}_2/\text{FiO}_2$ vztahované k dechové frekvenci, RR) v odhadu selhání HFNO podpory [14]. Není ale jasné, jestli negativní efekt oddálení intubace je dán vlastním opožděním napojení na UPV nebo celkově více závažným stavem pacientů. Pro další výzkum autoři doporučují soustředit se na optimalizaci použití HFNO (nejlepší způsob podávání, indikace nasazení a vysazení podpory). Dále pak také sledování dlouhodobých klinických výsledků (kognitivní funkce, kvalita života...) u pacientů s HFNO k posouzení jejich ovlivnění díky prevenci intubace u AHRF.

Otázka 3. 2. Redukuje HFNO ve srovnání s neinvazivní ventilací (NIV) mortalitu nebo frekvenci intubací u pacientů s AHRF, které není na podkladě exacerpace CHOPN nebo kardiogenního plicního edému?

NIV je obecně akceptovanou metodou respirační podpory u pacientů s akutní exacerbací CHOPN a kardiogenním plicním edémem [15]. U AHRF jiné etiologie je její role nejasná, navíc panují obavy z její intolerance, snížené možnosti efektivního odstraňování bronchiální sekrece, možnosti zhoršení plicního poškození u pacientů s vyšším ventilačním úsilím a rizika plynoucího z oddálení intubace. Pro srovnání HFNO a NIV byly zařazeny čtyři RCT, z nichž se dvě týkaly pacientů s covidem-19. Metaanalýza neidentifikovala signifikantní rozdíl mezi HFNO a NIV pro mortalitu (RR 1,09, 95 % CI 0,51–1,11) a intubaci (RR 1,09, 95 % CI 0,71–1,68). Signifikantní rozdíl nebyl nalezen ani v podskupině imunosuprimovaných a covid-19 pacientů. Naopak, jedna RCT popsala signifikantně vyšší frekvenci intubací u HFNO oproti NIV u pacientů s covidem-19 (RR 1,72, 95 % CI 1,06–2,79) [16].

Doporučení 3. 2.

1. U pacientů s AHRF jiné etiologie než s akutní exacerbací CHOPN a kardiogenním plicním edémem **nelze dát jednoznačné doporučení** pro ani proti preferenci použití HFNO oproti NIV ve smyslu redukce mortality a frekvence intubace. (*žádné doporučení; středně silné důkazy pro mortalitu; nízké důkazy pro intubaci*)
2. K redukci rizika intubace u pacientů s AHRF při covidu-19 je **navrženo preferovat použití NIV oproti HFNO**. (*slabé doporučení; vysoký stupeň důkazů*), nicméně žádné doporučení nelze vytvořit pro redukci mortality (*žádné doporučení; vysoký stupeň důkazů*)

Klinický komentář: Panel autorů doporučuje, aby personál, který používá NIV, měl dostatečné zkušenosti s použitím této metody. Pacienti by měli být adekvátně monitorováni ke snížení rizika pacientem indukovaného poškození plic (P-SILI). Nadále platí, že je potřeba více důkazů pro srovnání HFNO a NIV u pacientů s AHRF,

zejména ve formě randomizovaných kontrolovaných studií (RCT) sledujících mortalitu, četnost intubace a délku UPV. Dále je nutné další sledování, zdali rozdíly v krátkodobých parametrech ovlivňují dlouhodobé kognitivní a funkční klinické výsledky.

Doména 4 – Kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP)/NIV

Otázka 4. 1. Snižuje CPAP/NIV oproti konvenční oxygenoterapii mortalitu nebo počet intubací u pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním (AHRF), které nevzniklo v důsledku kardiogenního plicního edému, syndromu obezita/hypoventilace nebo akutní exacerpace chronické obstrukční plicní nemoci?

Použití expiračního přetlaku (PEEP) s hodnotou alespoň 5 cm H_2O je dle stávající berlínské definice podmínkou splnění diagnostických kritérií ARDS. Hlavní diskutovanou otázkou v této doméně je obava z rizika oddálení tracheální intubace, které by mohlo vést ke zhoršení klinického výsledku včetně zvýšení mortality. Vysoké transpulmonální tlaky generované díky kombinaci vysokého dechového úsilí a tlaků generovaných ventilátorem by také mohly potenciálně vést k P-SILI [17]. Na základě analýzy randomizovaných studií (šest studií srovnávalo NIV s COT a čtyři studie CPAP vs COT) nebyl potvrzen signifikantní vliv CPAP/NIV na frekvenci intubací (RR 0,89; 95 % CI 0,77–1,03) ani nemocniční mortalitu (RR 0,89; 95 % CI 0,75–1,05). V těchto analýzách nebyly rozlišovány ventilátory dle svého typu a použitého okruhu. U pacientů s covidem-19 je dostupná pouze jedna studie [18], ve které při použití CPAP byla pozorována nižší frekvence tracheální intubace i vliv na mortalitu.

Doporučení 4. 1.

1. **Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití CPAP/NIV** ve srovnání s konvenční oxygenoterapií pro léčbu pacientů s AHRF (které nemá charakter kardiogenního plicního edému nebo akutní exacerpace CHOPN), je-li cílem snížení mortality nebo prevence tracheální intubace. (*žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro mortalitu, střední úroveň důkazů pro intubaci*)
2. **Doporučujeme** použití CPAP proti konvenční oxygenoterapii ke snížení rizika tracheální intubace u pacientů s AHRF při covidu-19. (*slabé doporučení; nízká úroveň důkazů*)
3. U této populace pacientů **nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití CPAP**. (ve srovnání s konvenční oxygenoterapií) s cílem snížit mortalitu. (*žádné doporučení; střední úroveň důkazů o absenci účinku*)

Klinický komentář: Obdobně jako v případě HFNO stávající výsledky studií neumožňují jednoznačně preferovat některý z analyzovaných postupů z pohledu ovlivnění mortality, problémem je ale značná heterogenita těchto studií jak z pohledu indikačních kritérií, tak z pohledu

použitých technologií a postupů ventilační podpory. Z praktického hlediska je kromě ovlivnění mortality také důležitá schopnost metody korigovat pacientům případný diskomfort a ovlivnit vysoké dechové úsilí, které může být také indikátorem nevhodnosti pokračování některé z uvedených metod.

Otázka 4. 2. Snižuje u pacientů léčených pomocí CPAP/NIV použití helmy ve srovnání s použitím obličejové masky riziko tracheální intubace nebo mortality?

Přes skutečnost, že použití helmy je obvykle dobře tolerováno a snižuje riziko tlakového poškození kůže, může být použití helmy spojeno s dyssynchronií mezi pacientem a přístrojem, což může vyžadovat specifické znalosti k optimalizaci nastavení ventilátoru [19]. V rámci analýzy dostupných důkazů byla identifikována pouze jediná malá randomizovaná studie [20] ukazující potenciální snížení pravděpodobnosti tracheální intubace a mortality při použití helmy. Limitem této studie je ale malý počet pacientů a skutečnost, že měla monocentrický charakter. Proto byla panelem interpretována jako hypotéza generující, nikoliv jako důkaz výhodnosti helmy.

Doporučení 4.2.

Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití helmy jako interface při CPAP/NIV s cílem ovlivnit frekvenci tracheální intubace nebo snížit mortalitu u pacientů s AHFR. *(žádné doporučení; velmi nízká úroveň důkazů prospěchu)*

Klinický komentář: Vzhledem k aktuálnímu stavu poznání je použití helmy jednoznačně indikováno pouze v situacích, kdy je vhodná neinvazivní ventilační podpora a nelze použít obličejovou masku. Vzhledem ke zvýšení mrtvého prostoru helmou, riziku dyssynchronie a nutnosti kontinuálního vymývání helmy plynem (ke snížení vlhkosti a kondenzace), je použití helmy jednodušší při aplikaci CPAP u pacientů bez hyperkapnie. Možnost použití helmy při NIV je závislá i na technickém řešení konkrétních ventilátorů [19].

Otázka 4. 3. Snižuje u pacientů s AHFR použití NIV ve srovnání s CPAP riziko smrti nebo intubace?

Kombinace působení přetlaku při použití NIV a vlastního dechového úsilí pacienta může ve srovnání s CPAP generovat vyšší transpulmonální tlaky a vyšší celkový stres plic. Panelem nebyla nalezena žádná studie, která by hledala odpověď na tuto otázku.

Doporučení 4. 3.

Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití NIV ve srovnání s CPAP u pacientů s AHFR. *(žádné doporučení; žádné důkazy)*

Doména 5 – Ventilace nízkými dechovými objemy

Otázka 5. 1. Snižuje u pacientů s ARDS a s covidem-19 spojeným ARDS ventilace nízkými dechovými objemy ve srovnání s vysokými dechovými objemy mortalitu?

Na základě zkušeností z 60. let minulého století, kdy použití malých dechových objemů vedlo ke ztrátě plicního objemu a hypoxemii

v důsledku pravo-levého zkratu, bylo následně doporučeno použití dechových objemů 12–15 ml/kg tělesné hmotnosti [21]. Rozvoj poznatků o mechanismech plicního poškození při umělé plicní ventilaci vedl později k přijetí konceptu tzv. protektivní plicní ventilace založeném na využití nízkých dechových objemů (4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti) vhodné úrovně PEEP s cílem omezit distenzi plic a vznik atelekt traumatu a rezignaci na normalizaci hladiny krevních plynů [22]. Panel ze sedmi prospektivních RCT [23–28] provedených na různých souborech pacientů lišících se jak vstupními kritérii, tak použitými způsoby umělé plicní ventilace, vybral pro primární analýzu vlivu na mortalitu tři studie s vysokou kvalitou dle metodiky GRADE [24, 26, 28] a v sekundární analýze analyzoval všech 7 studií. Jak v primární (RR 0,96; 95 % CI 0,72–1,28, $p = 0,768$), tak sekundární analýze (RR 0,82; 95 % CI 0,66–1,02, $P = 0,069$) nebylo potvrzeno snížení mortality při použití menších dechových objemů, obdobný výsledek byl získán při analýze počtu dní umělé plicní ventilace a výskytu barotraumatů. Přes tento nesignifikanční výsledek a s přihlédnutím k heterogenitě dostupných dat bylo výsledné doporučení formulováno vzhledem k silnému patofyziologickému odůvodnění. Při absenci dat umožňujících porovnání s alternativními postupy u pacientů s covidem-19 pro ně bylo vytvořeno stejné doporučení vzhledem k obdobnému patofyziologickému odůvodnění.

Doporučení 5.1.

Doporučujeme použití ventilačních strategií s nízkými dechovými objemy, tj. 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti proti použití velkých dechových objemů (tradičně používaných k normalizaci krevních plynů) ke snížení mortality u pacientů s ARDS bez covidu-19. *(silné doporučení založené na názorech expertů přes absenci statistické signifikance; vysoká úroveň důkazů)*

Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. *(silné doporučení; střední úroveň důkazů pro možnost indirektního vyhodnocení)*

Klinický komentář: Většina provedených RCT již ani ve své kontrolní skupině nepoužívala historické velké dechové objemy 12–15 ml/kg. Ventilace s malými dechovými objemy je aktuálně považována za standardní přístup a je nejisté, zda se ještě objeví další dostatečně velké studie zkoumající tento přístup. V současnosti bohužel chybí informace z velkých prospektivních studií ukazujících, zda další parametry umožňující individualizovat použitou velikost dechového objemu (např. úprava velikosti dechových objemů dle hodnoty tzv. driving pressure nebo personalizované nastavení velikosti dechového objemu podle dalších parametrů, např. hodnoty inspiračních transpulmonálních tlaků), vedou k dalšímu snížení mortality pacientů s ARDS.

Doména 6 – PEEP a recruitment manévry

Otázka 6. 1. Snižuje u pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV rutinní použití vyšší PEEP/FiO₂ strategie mortalitu ve srovnání s použitím nižší PEEP/FiO₂ strategie?

Použití PEEP může u části pacientů s ARDS s dysfunkcí surfaktantu a edémem plic snížit lokální tendenci k derekrutmentu spojené

s alveolárním kolapsem a uzavěrem malých dýchacích cest, tím může dojít k ovlivnění plicní heterogenity a snížení rizika plicního poškození. Naproti tomu nadměrná hodnota PEEP může zhoršit stabilitu krevního oběhu a nepřiměřenou distenzi plicní struktury a potencovat plicní poškození. Do analýzy panel zahrnul tři studie [29–31] srovnávající vyšší a nižší PEEP/FiO₂ strategii. Nebyl zjištěn vliv na nemocniční mortalitu (RR 0,93; 95 % CI 0,83–1,04), počet dní bez umělé plicní ventilace ani výskyt barotraumatů (RR 1,17; 95 % CI 0,90–1,52). V jedné z hodnocených studií [31] pacienti s vyšším PEEP vyžadovali častěji bolusy tekutin v prvních 72 hodinách.

Doporučení 6. 1.

Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti rutinní titraci PEEP s vyššími hodnotami PEEP/FiO₂ ve srovnání s nižšími hodnotami PEEP/FiO₂ s cílem ovlivnit mortalitu. (žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro absenci vlivu)

Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. (žádné doporučení; střední úroveň indirektních důkazů pro absenci vlivu)

Klinický komentář: Analyzované studie ve snaze o proveditelnost aplikovali zvolenou PEEP/FiO₂ strategii bez ohledu na etiologii ARDS, tzv. recuitabilitu plic, habitus pacientů a hemodynamickou odpověď. Možný přínos vyšších hodnot PEEP u některých pacientů je tak vždy poměřován proti rizikům této strategie PEEP u pacientů s nerecuitabilní plicní patologií, u kterých převažují pouze nežádoucí účinky vyšších hodnot PEEP. Tento přístup je v rozporu se současnou snahou o personalizovaný přístup k umělé plicní ventilaci dle typu plicní patologie a/nebo odpovědi na definované postupy [32]. I přes uvedené omezení bylo v analyzovaných studiích použití vyšší PEEP/FiO₂ strategie spojeno s nižší četností použití tzv. rescue postupů pro refrakterní plicní selhání.

Otázka 6. 2. Snižuje rutinní použití titrace PEEP založené na ovlivnění mechanických vlastností respiračního systému ve srovnání s nastavením PEEP dle standardizovaných tabulek PEEP/FiO₂ mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?

Do analýzy byly zařazeny dvě studie srovnávající titraci PEEP s pomocí jícnového tlaku s použitím tabulek PEEP/FiO₂ [33, 34] a dvě studie, které nastavovaly PEEP s cílem dosáhnout maximální compliance respiračního systému [35, 36]. Analýza neprokázala statisticky signifikantní zlepšení mortality při použití strategie založené na hodnocení efektu PEEP na mechanické vlastnosti respiračního systému (RR 0,85; 95 % CI 0,57–1,29). V jedné ze studií [36] byl pozorován vyšší výskyt barotraumatů a častější potřeba zahájit podporu oběhu vazopresory.

Doporučení 6. 2.

Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti titraci PEEP principiálně vedené mechanickými vlastnostmi respiračního systému ve srovnání s použitím tabulek kombinací PEEP/FiO₂

s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. (žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro absenci vlivu)

Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. (žádné doporučení; střední úroveň nepřímých důkazů pro absenci vlivu)

Klinický komentář: Provedené studie ukazují jak na možnost přínosu, tak i na rizika titrace PEEP dle mechanických vlastností respiračního systému. Studie hodnotící titraci PEEP dle hodnoty expiračního jícnového tlaku vycházely z představy, že čím více je zhoršená oxygenační funkce plic, tím vyšší hodnotu expiračního transpulmonálního tlaku je vhodné pomocí PEEP dosáhnout [33, 34]. Tento přístup se na základě recentních názorů jeví jako nesprávný [32, 37] a analýza dat jedné z těchto studií ukazuje [38], že nejnižší riziko smrti měli pacienti, kteří měli PEEP nastaven tak, aby se expirační hodnota transpulmonálního tlaku blížila nule. V jedné ze studií používajících jako cíl nastavení PEEP dosažení nejlepší compliance respiračního systému bylo součástí manévru použití tzv. stupňovitého recruitment manévru [36], nelze proto jednoznačně rozlišit vliv způsobu titrace PEEP a vliv recruitment manévru na klinický výsledek. Vzhledem k interindividuální variabilitě pacientů s ARDS a nezanedbatelnému vlivu časového faktoru [39] se v současnosti zdá, že proti přístupu absolutizujícího jeden sledovaný parametr je vhodný spíše multimodální personalizovaný přístup založený na posouzení charakteru plicní patologie [40], hodnocení plicní recuitability některou z klinicky dostupných metod [41], zhodnocení vlivu polohování a PEEP na výměnu plynů a mechanické vlastnosti respiračního systému a případně i distribuci ventilace [42], ale také na posouzení vlivu na hemodynamiku, dechové úsilí a rizikovost případných dyssynchronií [32].

Otázka 6. 3. Snižuje použití prolongovaných recruitment manévrů s vysokými inspiračními tlaky ve srovnání s jejich nepoužitím mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?

Recruitment manévry tvoří široká skupina manévrů, při nichž je navýšen tlak v dýchacích cestách s cílem provzdušnit nevzdušné plicní okrsky, zlepšit výměnu plynů a homogenizovat tzv. plicní stres a strain. Předpokladem účinku těchto manévrů je přítomnost kolabovaných, tedy „prázdných“ plicních jednotek vzniklých v důsledku působení kompresivních sil a úplné absorpce alveolárního plynu. K otevření těchto jednotek jsou v dýchacích cestách nezbytné tlaky, jejichž medián se pohybuje mezi 20–30 cm H₂O a rozmezí udáváno v pásmu 10–50 cm H₂O [43]. Ke kolapsu těchto jednotek dochází při tlacích nižších než otevíracích, ale přesto mohou uzavírací tlaky přesahovat i 25 cm H₂O [43]. Jak použití vysokých otevíracích tlaků, tak udržení vysokých tlaků v dýchacích cestách může mít negativní dopad nejenom na krevní oběh, ale také s sebou nese riziko poškození plicních struktur. Limitace inspiračních tlaků do 30 cm H₂O může také facilitovat progresivní kolaps plicních jednotek, které byly otevřeny otevíracím manévrem [43]. Panel analyzoval studie [36, 44–47], ve kterých byl používán manévr s trváním alespoň jedné minuty. V řadě případů na otevírací manévr navazovala dekremen-

tální titrace PEEP s cílem dosáhnout maximální hodnotu compliance respiračního systému. Výsledky analýzy jsou nekonkluzivní, není jasné patrný ani příznivý ani nepříznivý vliv těchto intervencí. Pozorovaný výskyt barotraumat byl v analýze zvýšený a počet dní bez umělé plicní ventilace nižší, všechny tyto výsledky jsou dány vlivem ART trial [36].

Doporučení 6. 3.

Doporučujeme nepoužívat prolongované recruitment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H₂O déle než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. (*silné doporučení; střední síla důkazů proti použití*)

Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. (*silné doporučení; nízká úroveň indirektních důkazů proti intervenci*)

Otázka 6. 4. Snižuje rutinní použití krátkodobých recruitment manévru s vysokými inspiračními tlaky ve srovnání s jejich nepoužitím mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?

Jako krátkodobé manévry byly panelem definovány manévry, při nichž byl tlak v dýchacích cestách vyšší než nebo rovný 35 cm H₂O udržen méně než 1 minutu. Do analýzy byly zařazeny tři studie [48–50]. V jedné studii [48] byl použit manévr pomocí tlakové řízené ventilace s krátkodobým zvýšením PEEP na 35–45 cm H₂O, v dvou studiích se jednalo o tzv. inspirační hold s tlakem 40 cm a trváním 40 s. Techniky titrace PEEP se mezi studiemi významně lišily. V analýze nebyl zjištěn statisticky významný vliv manévru na mortalitu (RR 0,89; 95 % CI 0,77–1,04), ani na výskyt barotraumatu nebo oběhovou nestabilitu.

Doporučení 6. 4.

Doporučujeme rutinně nepoužívat krátkodobé recruitment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H₂O méně než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS. (*slabé doporučení; vysoká síla absence vlivu*)

Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19. (*slabé doporučení; střední úroveň indirektních důkazů o absenci efektu*)

Klinický komentář: Prolongované manévry s vysokými inspiračními tlaky jsou spojeny s vysokým rizikem oběhového selhání a barotraumatu [36]. Přínos manévru, resp. udržitelnost provzdušněných plicních jednotek po jeho provedení při klinicky použitelných tlacích v dýchacích cestách jsou sporné. V případě krátkodobých manévru analýza porovnávala manévry s rozdílným potenciálem provzdušnit plicní tkáň a vyvolat oběhovou nestabilitu. Tradičně jsou manévry bez dechové ventilace považovány za méně účinné a z hemodynamického hlediska za rizikovější. Použití manévru, pokud není provázáno se změnou ventilačního režimu, má pouze krátkodobý efekt na plicní funkce [43]. Z klinického pohledu mohou být krátkodobé manévry zachovávající dechovou ventilaci zváženy v situacích náhlé závažné hypoxemie, která je důsledkem náhlého

derecruitmentu, např. při rozpojení okruhu, odsávání, bronchoskopii nebo polohování. V průběhu provedení manévru je nutné sledování hemodynamické stability a v případě nestability je nutné předčasné ukončení manévru. Vliv takového použití recruitment manévru na klinický výsledek ale zůstává nejasný a analýzou nebyla tato otázka řešena.

Doména 7 – Pronační poloha

Otázka 7. 1. Snižuje pronační poloha ve srovnání se supinační mortalitu pacientů s ARDS?

Fyziologický efekt pronační polohy (pronace) je založen zejména na zlepšení oxygenace zlepšením ventilačně-perfuzního (V/Q) poměru (redukce pravo-levých plicních zkratů), homogenizaci plicní zátěže (snížení stresu) a redukcí zatížení pravé komory. Postupem času klinické studie zabývající se srovnáním pronace a supinace zahrnovaly pacienty s výraznější poruchou oxygenace, delší dobou trvání pronace, a pronace byla kombinována s protektivním nastavením parametrů UPV.

Stěžejní prací byla PROSEVA trial z roku 2013, která prokázala mortalitní benefit u pacientů se středně závažnou a závažnou formou ARDS [50]. Především na podkladě metaanalýzy čtyř největších studií bylo v roce 2017 ESICM a American Thoracic Society (ATS) doporučeno užití pronační polohy u ARDS [51–54]. Bylo nalezeno signifikantní zlepšení přežití, pokud pronace trvala déle než 12 hodin, nebo ji bylo užito u pacientů s PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg. U covidu-19 nebyla provedena žádná RCT srovnávající efekt pronace a supinace. Aktuální ESICM doporučení jsou založena na metaanalýze osmi RCT z období před rokem 2017, která sledovala mortalitu 28. den, 90. den a v intenzivní péči. Byla zjištěna heterogenita studií týkající se nastavení ventilace, denní dávky pronace, selekce pacientů a času zahájení pronace. Nebyl zjištěn krátkodobý mortalitní benefit u pronace oproti supinaci (RR 0,79; 95 % CI 0,61–1,03). 90denní mortalita se mezi skupinami také nelišila (RR 0,81; 95 % CI 0,64–1,02). Naopak u PROSEVA trial bylo popsáno významné zlepšení 28denní mortality (RR 0,49; 95 % CI 0,35–0,69) i 90denní mortality (RR 0,58; 95 % CI 0,44–0,76).

Doporučení 7. 1.

Užití pronační polohy u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ARDS (definováno jako PaO₂/FiO₂ < 150 mmHg a PEEP ≥ 5 cm H₂O) **je doporučeno**. (*silné doporučení; vysoká úroveň důkazů*).

Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19. (*silné doporučení; středně silná úroveň nepřímých důkazů*)

Klinický komentář: Celkový risk/benefit je ve prospěch pronace. Jde o intervenci, která je proveditelná na většině pracovišť intenzivní péče. Předpokladem je adekvátně zkušený personál v dostatečném počtu dbající zvýšené opatrnosti při prevenci vzniku kožních a očních komplikací způsobenými tlakem, a dislokací invazivních vstupů. Aktuálně probíhá RCT zařazující dospělé pacienty s lehkou a středně závažnou formou ARDS (NCT05056090).

Otázka 7. 2. Kdy se má začít s pronační polohou u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ARDS?

Doposud není žádná klinická studie zkoumající specificky tuto otázku. Současné doporučení je založeno na PROSEVA trial.

Doporučení 7. 2.

Je **doporučeno** použít pronační polohu u pacientů s ARDS na UPV časně po intubaci, po stabilizaci stavu, za podmínky nastavení nízkých dechových objemů a optimalizovaném PEEP, pokud zůstává $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg. Délka pronace by měla být **16 hodin anebo více**. (*silné doporučení; vysoká úroveň důkazů*)

Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19. (*silné doporučení; středně silná úroveň nepřímých důkazů*)

Klinický komentář: Obdobím stabilizace je myšlen čas potřebný k optimalizaci nastavení adekvátních ventilačních parametrů a hemodynamiky. Doporučení pokračovat v pronaci i přes absenci úvodního klinického zlepšení je založeno na pravděpodobné přítomnosti protektivity pronace na homogenizaci plicní zátěže s možným příznivým ovlivněním klinického výsledku. Prozatím chybí studie hodnotící vliv různé délky pronace a jiné parametry než oxygenace indikující ukončení pronace. Rozdíl mezi $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ v pronaci a po uvedení do supinace by mohl být vodítkem k rozhodnutí pro pokračování v další pronaci. Dalšími parametry vedoucími k ukončení pronace by mohly být parametry respirační mechaniky (např. možnost udržení řídicího tlaku, driving pressure, DP), nebo markery mrtvého prostoru.

Otázka 7. 3. Vede pronace při vědomí (awake prone positioning, APP) ke snížení počtu intubací nebo zlepšení mortality u spontánně ventilujících pacientů s AHRF?

Především během pandemie covidu-19 vyvstaly do popředí metody neinvazivní respirační podpory. V této souvislosti se řada prací věnovala tzv. awake proning [55]. Aktuální doporučení jsou založena na třech RCT porovnávajících supinaci a APP [56–58], ve kterých většina pacientů byla léčena HFNO. Jednou ze zařazených prací byla metastudie zahrnující šest studií z šesti různých zemí [56]. Z metodologických příčin byla pro ESICM doporučení metastudie rozdělena na šest studií, z nichž jedna (mexická) byla pro významné odlišnosti ve výsledcích (významně odlišná redukce intubací ve srovnání s ostatními studiemi) hodnocena zvlášť. Pro finální analýzu bylo výsledně použito osm studií. APP vedlo k signifikantní redukci počtu intubací (RR 0,81, 95 % CI 0,73–0,96). Nicméně pokud se pro analýzu použilo pouze 7 studií (bez mexické), tak APP nevedlo k signifikantní redukci intubací (RR 0,89, 95 % CI 0,77–1,04). Mexická studie prokázala atypicky významnou redukci rizika intubace při APP (RR 0,7, 95 % CI 0,54–0,9), a je statisticky považována za tzv. outlier. Nebyl prokázán signifikantní vliv APP na 28 a 30denní mortalitu.

Doporučení 7. 3.

Je **navrženo použít APP** ve srovnání se supinací u pacientů s AHRF na podkladě covidu-19 k redukci intubace. (*nízké doporučení; nízká úroveň důkazů*)

Nelze stanovit doporučení pro APP v souvislosti s redukcí mortality. (*žádné doporučení; středně silná úroveň důkazů pro neefektivitu*)

Není možné stanovit doporučení pro non-covid-19 pacienty s AHRF. (*žádné doporučení; žádné důkazy*)

Klinický komentář: Pacienty s covidem-19 s aplikací APP je nutno zvýšeně monitorovat k zabránění nežádoucího oddálení intubace a z hlediska posouzení jejich komfortu a tolerance polohy. Jsou potřebné další vědecké důkazy o APP u non-covid-19 pacientů s AHRF, a to jak v podmínkách intenzivní péče, tak i mimo ni. Mimo případného mortalitního benefitu, je nutno se zaměřit i na optimální formu respirační podpory (HFNO, CPAP, NIV), a vliv inspiračního úsilí, dechovou práci a rizika plynoucí s poškozením plic při tlakové podporované spontánní ventilaci.

Doména 8 – Neuromuskulární blokáda (NMBA)

Otázka 8. 1. Vede rutinní použití neuromuskulární blokády (neuromuscular-blocking agents, NMBA) u pacientů se středně těžkou až těžkou formou non-covid-19 a covid-19 ARDS k redukcí mortality?

Použití NMBA u pacientů s ARDS může ovlivnit klinický výsledek [59], ale jejich protrahované podávání má řadu nežádoucích účinků, mezi něž patří nervosvalová slabost a nutnost hluboké analgosedace, což může naopak negativně ovlivnit průběh onemocnění [60]. V roce 2010 studie ACURASYS popsala zlepšení 90denní mortality po časném podání cisatracurium na dobu 48 hodin u pacientů s těžkou formou ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ mmHg při PEEP > 5 cm H_2O) [59]. Nicméně současným trendem je použití mělčí analgosedace a snaha o zajištění časného návratu spontánní ventilace u pacientů na UPV. Recentní práce (ROSE trial) randomizovala pacienty k použití NMBA po dobu 48 hodin proti kontrolní skupině bez NMBA a mírnou analgosedací umožňující spontánní ventilaci. Ve studii nebyl popsán signifikantní rozdíl v 90denní mortalitě [61]. Metaanalýza ACURASYS a ROSE trial nepřinesla signifikantní rozdíl v 90denní mortalitě ve prospěch použití NMBA. Při pandemii covid-19 byl zaznamenán nárůst použití NMBA u pacientů na UPV ve snaze o zmírnění nežádoucích pacient-ventilátorové dyssynchronie a nadměrné respirační aktivity pacientů se zvýšeným rizikem vzniku P-SILI [62]. Nicméně randomizované práce týkající se NMBA u covidu-19 chybí. Při hodnocení 28denní nebo JIP mortality autoři aktuálního doporučení zařadili pět studií. Nebyl zjištěn signifikantní rozdíl v mortalitě při podání NMBA oproti kontrolní skupině (RR 0,85; 95 % CI 0,57–1,04). U pacientů covidu-19 nebyla provedena žádná RCT posuzující vliv podání NMBA na mortalitu.

Doporučení 8. 1.

Není doporučeno rutinně používat kontinuální infuzi NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy non-covid-19 ARDS. (*silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazů*)

Není možné stanovit doporučení pro použití NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy covidu-19 ARDS. (*žádné doporučení; žádné důkazy*)

Klinický komentář: Byl prokázán protektivní efekt použití NMBA pro prevenci vzniku pneumotoraxu (PNO). V případech zvýšeného rizika PNO je tedy výhodné **použití NMBA**. Autoři doporučení navrhuji, že další výzkum použití NMBA by se měl zabývat ovlivněním úspěšnosti extubace, frekvencí reintubace, zrušení kurarizace, problematikou (svalové) únavy spojené s pobytem na JIP, tzv. ICU-acquired weakness, a rolí NMBA při použití pronační polohy. Další významnou oblastí je role NMBA při redukci nežádoucí dyssynchronie mezi pacientem a ventilátorem a vlivu jejího podání na klinický výsledek.

Doména 9 – Extracorporeal life support (ECLS)**Otázka 9. 1. Zlepšuje použití veno-venózní extrakorporální membránové oxygenace (VV-ECMO) klinický výsledek dospělých pacientů s těžkou formou non-covid-19 nebo covid-19 ARDS?**

ECMO podpora je užívána k facilitaci protektivní UPV pro nejtěžší formy ARDS non-covid-19, ale i covid-19 etiologie. Technologický rozvoj metody sice snižuje rizika použití metody, nicméně krvácení a závažná trombocytopenie stále patří mezi významné limitace. Pracoviště s vyšším meziročním počtem pacientů s ECMO podporou, tzv. high-volume centra, mají lepší výsledky při použití této metody [63]. Aktuálně jsou publikovány dvě RCT srovnávající efekt ECMO podpory oproti kontrolní skupině s konvenční UPV (CESAR, EOILA) [64, 65]. Obě studie zařazovaly pacienty s těžkou formou ARDS bez ohledu na etiologii (průměrná hodnota $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ byla přibližně 75 mmHg), a obě byly provedeny před covid-19 pandemií. Metaanalýza studií byla zatížena určitým rizikem bias, protože například v CESAR trial téměř jedna čtvrtina pacientů v intervenčním ramenu nakonec nebyla napojena na ECMO podporu. Přesto analýza výsledků obou studií zjistila redukci 60denní mortality u pacientů na VV-ECMO podpoře oproti konvenční UPV (RR 0,72, 95 % CI 0,57–0,91). Protektivní efekt ECMO byl konzistentní i při posuzování 90denní mortality a kompozitnímu klinickému výsledku mortality a selhání metody 60. den hospitalizace. Aktuálně není k dispozici RCT týkající se pacientů s covidem-19. Observační studie u covidu-19 hodnotící efekt ECMO nicméně prokázaly pozitivní efekt metody na krátkodobou mortalitu [66, 67].

Doporučení 9. 1.

Je **doporučeno použít VV-ECMO u těžké formy non-covid-19 ARDS**, pokud pacienti splňují kritéria EOLIA trial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 50$ mmHg

po dobu 3 hodin, nebo $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mmHg po dobu 6 hodin, nebo $\text{pH} < 7,25$ s $\text{PaCO}_2 \geq 60$ mmHg po dobu 6 hodin, při dechové frekvenci $> 35/\text{min}$ a nastavením plateau tlaku ≤ 32 cm H_2O) v ECMO centrech splňující organizační standardy a adherující k managementu ARDS podle EOLIA trial. (*silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazů*)

Tato doporučení platí i pro pacienty s těžkým ARDS na podkladě covidu-19. (*silné doporučení; nízká úroveň nepřímých důkazů*)

Klinický komentář: Pro poskytování ECMO podpory je nezbytné ustanovení ECMO center s adekvátním počtem napojení a možností zajištění transportu na mimotělní podpoře z non-ECMO center. Z vědeckého hlediska je málo pravděpodobné, že bude realizována studie pacientů s covidem-19. Lze očekávat, že klinický výsledek pacientů s ARDS na podkladě covidu-19 bude v souvislosti s ECMO podporou srovnatelný s non-covid-19 ARDS pacienty. Z pohledu budoucího výzkumu je třeba mít na mysli dlouhodobé klinické výsledky pacientů po ECMO podpoře, především jejich morbidita v souvislosti s ECMO.

Otázka 9. 2. Zlepšuje použití extrakorporální eliminace CO_2 (extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO₂R) klinický výsledek s ARDS ve srovnání konvenční UPV?

ECCO₂R je extrakorporální metodou používanou k odstranění CO_2 z krve za použití nižších průtoků krve (200–1 500 ml/h) ve srovnání s ECMO. Má dvě základní formy zapojení; arterio-venózní a veno-venózní. Primárním cílem aplikace této formy respirační podpory je usnadnění protektivní formy mechanické ventilace. Pro aktuální ESICM doporučení byla provedena analýza dvou RCT; Xtravent trial a REST trial [68, 69]. Výsledkem bylo zjištění, že ECCO₂R nevede k redukci mortality (RR 1,03, 95 % CI 0,82–1,3), navíc pacienti ECCO₂R měli menší počet tzv. ventilator-free days (VFD). Nebyla provedena žádná studie u skupiny pacientů s covidem-19.

Doporučení 9. 2.

Není doporučeno použít ECCO₂R k redukci mortality pacientů s ARDS mimo randomizované klinické studie. (*silné doporučení; vysoká úroveň důkazů o neefektivnosti*)

Toto doporučení **platí i pro pacienty** s ARDS na podkladě covidu-19. (*silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazů o neefektivnosti*)

Klinický komentář: Použití nízkých průtoků v doposud publikovaných klinických studiích (např. 450 ml/min u REST trial) nemusí být adekvátní ke snížení rizika poškození plic konvenční plicní ventilací. Vyšší průtoky (1–2 l/min u Xtravent trial) zase kladou zvýšené nároky na kompetentnost personálu srovnatelné s aplikací ECMO. Role ECCO₂R je aktuálně nejistá. Není doposud známo, zdali existuje subpopulace ARDS pacientů, kteří by mohli mít z aplikace metody prospěch.

Shrnutí doporučení

Aktuální ESICM doporučení pro management AHRF a ARDS zahrnuje celkem 21 doporučení, které jsou shrnuty na závěr textu v **Tab. 1**.

Tab. 1. Shrnutí aktuálních ESICM doporučení pro management AHRF a ARDS

Doména	Název	Otázky	Doporučení	Síla doporučení a úroveň důkazu
1	ARDS definice	Nebyly stanoveny	Nebyly stanoveny	
2	ARDS fenotypizace	Nebyly stanoveny	Nebyly stanoveny	
3	Vysokoprůtoková nasální oxygenoterapie (HFNO)	3.1. Snižuje použití HFNO oproti konvenční oxygenoterapii (COT) mortalitu nebo počet intubací u pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním (AHRF)?	U pacientů s AHRF je doporučeno použití HFNO oproti COT k redukci rizika intubace.	<i>silné doporučení; středně silná úroveň důkazů</i>
			Není možno stanovit pozitivní nebo negativní doporučení pro HFNO oproti COT z pohledu redukce mortality.	<i>žádné doporučení; silná úroveň důkazů</i>
		3.2. Redukuje HFNO ve srovnání s neinvazivní ventilací (NIV) mortalitu nebo frekvenci intubací u pacientů s AHRF, které není na podkladě exacerbace CHOPN nebo kardiogenního plicního edému?	Tato doporučení se vztahují i na pacienty s covid-19 pneumonií.	<i>silné doporučení; nízká úroveň důkazů ve prospěch intubace žádné doporučení; středně vysoká úroveň nepřímých důkazů žádného efektu na mortalitu</i>
			U pacientů s AHRF jiné etiologie než s akutní exacerbací CHOPN a kardiogenním plicním edémem nelze dát jednoznačné doporučení pro ani proti preferenci použití HFNO oproti NIV ve smyslu redukce mortality a frekvence intubace.	<i>žádné doporučení; středně silné důkazy pro mortalitu; nízké důkazy pro intubaci</i>
			K redukci rizika intubace u pacientů s AHRF při covidu-19 je navrženo preferovat použití NIV oproti HFNO .	<i>slabé doporučení; vysoký stupeň důkazů</i>
4	Kontinuální pozitivní tlak v dýchacích cestách (CPAP)/NIV	4.1. Snižuje CPAP/NIV oproti konvenční oxygenoterapii mortalitu nebo počet intubací u pacientů s akutním hypoxemickým respiračním selháním (AHRF), které nevzniklo v důsledku kardiogenního plicního edému, syndromu obezita/hypoventilace nebo akutní exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci?	Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití CPAP/NIV ve srovnání s konvenční oxygenoterapií pro léčbu pacientů s AHRF (které nemá charakter kardiogenního plicního edému nebo akutní exacerbace CHOPN), je-li cílem snížení mortality nebo prevence tracheální intubace.	<i>žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro mortalitu, střední úroveň důkazů pro intubaci</i>
			Doporučujeme použití CPAP proti konvenční oxygenoterapii ke snížení rizika tracheální intubace u pacientů s AHRF při covidu-19.	<i>slabé doporučení; nízká úroveň důkazů</i>
			U této populace pacientů nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití CPAP (ve srovnání s konvenční oxygenoterapií) s cílem snížit mortalitu.	<i>žádné doporučení; střední úroveň důkazů o absenci účinku</i>
		4.2. Snižuje u pacientů léčených pomocí CPAP/NIV použití helmy ve srovnání s použitím obličejové masky riziko tracheální intubace nebo mortality?	Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití helmy jako interface při CPAP/NIV s cílem ovlivnit frekvenci tracheální intubace nebo snížit mortalitu u pacientů s AHRF.	<i>žádné doporučení; velmi nízká úroveň důkazů v prospěchu</i>
		4.3. Snižuje u pacientů s AHRF použití NIV ve srovnání s CPAP riziko smrti nebo intubace?	Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti použití NIV ve srovnání s CPAP u pacientů s AHRF.	<i>žádné doporučení; žádné důkazy</i>
5	Ventilace nízkými dechovými objemy	5.1. Snižuje u pacientů s ARDS a s covidem-19 spojeným ARDS ventilace nízkými dechovými objemy ve srovnání s vysokými dechovými objemy mortalitu?	Doporučujeme použití ventilačních strategií s nízkými dechovými objemy , tj. 4–8 ml/kg predikované tělesné hmotnosti, proti použití velkých dechových objemů (tradičně používaných k normalizaci krevních plynů) ke snížení mortality u pacientů s ARDS bez covidu-19. Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>silné doporučení založené na názorech expertů přes absenci statistické signifikance; vysoká úroveň důkazů</i>
			Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>silné doporučení; střední úroveň důkazů pro možnost indirektního vyhodnocení</i>
6	PEEP a recruitment manévry	6.1. Snižuje u pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV rutinní použití vyšší PEEP/FiO ₂ strategie mortalitu ve srovnání s použitím nižší PEEP/FiO ₂ strategie?	Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti rutinní titraci PEEP s vyššími hodnotami PEEP/FiO ₂ ve srovnání s nižšími hodnotami PEEP/FiO ₂ s cílem ovlivnit mortalitu.	<i>žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro absenci vlivu</i>
			Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>žádné doporučení; střední úroveň indirektních důkazů pro absenci vlivu</i>
		6.2. Snižuje rutinní použití titrace PEEP založené na ovlivnění mechanických vlastností respiračního systému ve srovnání s nastavením PEEP dle standardizovaných tabulek PEEP/FiO ₂ mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?	Nejsme schopni vydat doporučení pro nebo proti titraci PEEP principiálně vedené mechanickými vlastnostmi respiračního systému ve srovnání s použitím tabulek kombinací PEEP/FiO ₂ s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS.	<i>žádné doporučení; vysoká úroveň důkazů pro absenci vlivu</i>
			Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>žádné doporučení; střední úroveň indirektních důkazů pro absenci vlivu</i>

		6.3. Snižuje použití prolongovaných recruitment manévru s vysokými inspiračními tlaky ve srovnání s jejich nepoužitím mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?	Doporučujeme nepoužívat prolongované recruitment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H ₂ O déle než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS.	<i>silné doporučení; střední síla důkazů proti použití</i>
			Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>silné doporučení; nízká úroveň indirektních důkazů proti intervenci</i>
		6.4. Snižuje rutinní použití krátkodobých recruitment manévru s vysokými inspiračními tlaky ve srovnání s jejich nepoužitím mortalitu pacientů s ARDS vyžadujících invazivní UPV?	Doporučujeme rutinně nepoužívat krátkodobé recruitment manévry s vysokými tlaky (definované jako udržení tlaku v dýchacích cestách více než 35 cm H ₂ O méně než 1 minutu) s cílem snížit mortalitu pacientů s ARDS.	<i>slabé doporučení; vysoká síla absence vlivu</i>
			Toto doporučení platí také pro pacienty s ARDS v důsledku covidu-19.	<i>slabé doporučení; střední úroveň indirektních důkazů o absenci efektu</i>
7	Pronační poloha	7.1. Snižuje pronační poloha ve srovnání se supinační mortalitu pacientů s ARDS?	Užití pronační polohy u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ARDS (definováno jako P/F < 150 mmHg a PEEP ≥ 5 cmH ₂ O) je doporučeno .	<i>silné doporučení; vysoká úroveň důkazů</i>
			Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19.	<i>silné doporučení; středně silná úroveň nepřímých důkazů</i>
		7.2. Kdy se má začít s pronační polohou u pacientů se středně těžkou až těžkou formou ARDS?	Je doporučeno použít pronační polohu u pacientů s ARDS na UPV časně po intubaci, po stabilizaci stavu, za podmínky nastavení nízkých dechových objemů a optimalizovaném PEEP, pokud zůstává P/F < 150 mmHg. Délka pronace by měla být 16 hodin anebo více .	<i>silné doporučení; vysoká úroveň důkazů</i>
			Toto doporučení se vztahuje i na pacienty s ARDS na podkladě covidu-19.	<i>silné doporučení; středně silná úroveň nepřímých důkazů</i>
		7.3. Vede pronace při vědomí (awake prone positioning, APP) ke snížení počtu intubací nebo zlepšení mortality u spontánně ventilujících pacientů s AHRF?	Je navrženo použití APP ve srovnání se supinací u pacientů s AHRF na podkladě covidu-19 k redukci intubace.	<i>nízké doporučení; nízká úroveň důkazů</i>
			Nelze stanovit doporučení pro APP v souvislosti s redukcí mortality.	<i>žádné doporučení; středně silná úroveň důkazu pro neefektivitu</i>
8	Neuromuskulární blokáda (NMBA)		Není možné stanovit doporučení pro non-covid-19 pacienty s AHRF.	<i>žádné doporučení; žádné důkazy</i>
		8.1. Vede rutinní použití neuromuskulární blokády (neuromuscular-blocking agents, NMBA) u pacientů se středně těžkou až těžkou formou non-covid-19 a covid-19 ARDS k redukci mortality?	Není doporučeno rutinně používat kontinuální infuzi NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy non-covid-19 ARDS.	<i>silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazů</i>
			Není možné stanovit doporučení pro použití NMBA za účelem redukce mortality u středně těžké až těžké formy covid-19 ARDS.	<i>žádné doporučení; žádné důkazy</i>
9	Extracorporeal life support (ECLS)	9.1. Zlepšuje použití veno-venózní extrakorporální membránové oxygenace (VV-ECMO) klinický výsledek dospělých pacientů s těžkou formou non-covid-19 nebo covid-19 ARDS?	Je doporučeno použít VV-ECMO u těžké formy non-covid-19 ARDS pokud splňují kritéria EOLIA trial (P/F < 50 mmHg po dobu 3 hodin, nebo P/F < 80 mmHg po dobu 6 hodin, nebo pH < 7,25 s PaCO ₂ ≥ 60 mmHg po dobu 6 hodin, při dechové frekvenci > 35/min a nastavením plateau tlaku ≤ 32 cm H ₂ O) v ECMO centrech splňující organizační standardy, a adherující k managementu ARDS podle EOLIA trial.	<i>silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazu</i>
			Toto doporučení platí i pro pacienty s těžkým ARDS na podkladě covidu-19.	<i>silné doporučení; nízká úroveň nepřímých důkazů</i>
		9.2. Zlepšuje použití extrakorporální eliminace CO ₂ (extracorporeal carbon dioxide removal, ECCO ₂ R) klinický výsledek s ARDS ve srovnání konvenční UPV?	Není doporučeno použít ECCO ₂ R k redukci mortality pacientů s ARDS mimo randomizované klinické studie.	<i>silné doporučení; vysoká úroveň důkazů o neefektivnosti</i>
			Toto doporučení platí i pro pacienty s ARDS na podkladě covidu-19.	<i>silné doporučení; středně vysoká úroveň důkazů o neefektivnosti</i>

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

LITERATURA

1. Bellani G, Pham T, Laffey J; LUNG-SAFE Investigators; ESICM Trials Group. Incidence of Acute Respiratory Distress Syndrome – Reply. *JAMA*. 2016 Jul 19;316(3):347. doi: 10.1001/jama.2016.6471. PMID: 27434453.
2. ARDS Definition Task Force; Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33. doi: 10.1001/jama.2012.5669. PMID: 22797452.
3. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967 Aug 12;2(7511):319–23. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7. PMID: 4143721.
4. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al; American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine, and Society of Critical Care Medicine. An Official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1253–1263. doi: 10.1164/rccm.201703-0548ST. Erratum in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Jun 1;195(11):1540. PMID: 28459336.
5. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. The Consensus Committee. *Intensive Care Med*. 1994;20(3):225–32. doi: 10.1007/BF01704707. PMID: 8014293.
6. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1573–82. doi: 10.1007/s00134-012-2682-1. Epub 2012 Aug 25. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1731–2. PMID: 22926653.
7. Goddard SL, Rubenfeld GD, Manoharan V, Dev SP, Laffey J, Bellani G, et al. The Randomized Educational Acute Respiratory Distress Syndrome Diagnosis Study: A Trial to Improve the Radiographic Diagnosis of Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2018 May;46(5):743–748. doi: 10.1097/CCM.0000000000003000. PMID: 29438110.
8. Schenck EJ, Oromendia C, Torres LK, Berlin DA, Choi AMK, Siempos II. Rapidly Improving ARDS in Therapeutic Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2019 Mar;155(3):474–482. doi: 10.1016/j.chest.2018.09.031. Epub 2018 Oct 22. PMID: 30359616; PMCID: PMC6414787.
9. Calfee CS, Delucchi K, Parsons PE, Thompson BT, Ware LB, Matthay MA; NHLBI ARDS Network. Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials. *Lancet Respir Med*. 2014 Aug;2(8):611–20. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70097-9. Epub 2014 May 19. PMID: 24853585; PMCID: PMC4154544.
10. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron O, et al; AZUREA Network. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):870–880. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30138-9. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31399381.
11. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006 Apr 27;354(17):1775–86. doi: 10.1056/NEJMoa052052. PMID: 16641394.
12. Liu X, Jiang Y, Jia X, Ma X, Han C, Guo N, et al. Identification of distinct clinical phenotypes of acute respiratory distress syndrome with differential responses to treatment. *Crit Care*. 2021 Aug 30;25(1):320. doi: 10.1186/s13054-021-03734-y. PMID: 34461969; PMCID: PMC8404019.
13. Bos LDJ, Sjöding M, Sinha P, Bhavani SV, Lyons PG, Bewley AF, et al; PROVENT-COVID collaborative group. Longitudinal respiratory subphenotypes in patients with COVID-19-related acute respiratory distress syndrome: results from three observational cohorts. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1377–1386. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00365-9. Epub 2021 Oct 13. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):e114. PMID: 34653374; PMCID: PMC8510633.
14. Prakash J, Bhattacharya PK, Yadav AK, Kumar A, Tudu LC, Prasad K. ROX index as a good predictor of high flow nasal cannula failure in COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2021 Dec;66:102–108. doi: 10.1016/j.jccr.2021.08.012. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34507079; PMCID: PMC8424061.
15. Rochwerf B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, et al. Members Of The Task Force. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J*. 2017 Aug 31;50(2):1602426. doi: 10.1183/13993003.02426-2016. PMID: 28860265.
16. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, et al; COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of Helmet Noninvasive Ventilation vs High-Flow Nasal Oxygen on Days Free of Respiratory Support in Patients With COVID-19 and Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure: The HENIVOT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 May 4;325(17):1731–1743. doi: 10.1001/jama.2021.4682. PMID: 33764378; PMCID: PMC7995134.
17. Yoshida T, Amato MBP, Kavanagh BP, Fujino Y. Impact of spontaneous breathing during mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Apr;25(2):192–198. doi: 10.1097/MCC.0000000000000597. PMID: 30720482.
18. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, Couper K, Lall R, Baillie JK, et al; RECOVERY-RS Collaborators. Effect of Noninvasive Respiratory Strategies on Intubation or Mortality Among Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure and COVID-19: The RECOVERY-RS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Feb 8;327(6):546–558. doi: 10.1001/jama.2022.0028. PMID: 35072713; PMCID: PMC8787685.
19. Coppadoro A, Zago E, Pavan F, Foti G, Bellani G. The use of head helmets to deliver noninvasive ventilatory support: a comprehensive review of technical aspects and clinical findings. *Crit Care*. 2021 Sep 8;25(1):327. doi: 10.1186/s13054-021-03746-8. PMID: 34496927; PMCID: PMC8424168.
20. Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Jun 14;315(22):2435–41. doi: 10.1001/jama.2016.6338. PMID: 27179847; PMCID: PMC4967560.
21. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013 Nov 28;369(22):2126–36. doi: 10.1056/NEJMr1208707. Erratum in: *N Engl J Med*. 2014 Apr 24;370(17):1668–9. PMID: 24283226.
22. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1311–8. doi: 10.1097/01.CCM.0000215598.84885.01. PMID: 16557151.
23. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, Delclaux C, Chastre J, Fernandez-Mondéjar E, et al. Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Dec;158(6):1831–8. doi: 10.1164/ajrccm.158.6.9801044. PMID: 9847275.
24. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347–54. doi: 10.1056/NEJM199802053380602. PMID: 9449727.
25. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, Granton JT, Hodder RV, Lapinsky SE, et al. Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):355–61. doi: 10.1056/NEJM199802053380603. PMID: 9449728.
26. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, Shade DM, White P Jr, Wiener CM, et al. Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med*. 1999 Aug;27(8):1492–8. doi: 10.1097/00003246-199908000-00015. PMID: 10470755.
27. Acute Respiratory Distress Syndrome Network; Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301–8. doi: 10.1056/NEJM200005043421801. PMID: 10793162.
28. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327–36. doi: 10.1056/NEJMoa032193. PMID: 15269312.
29. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):637–45. doi: 10.1001/jama.299.6.637. PMID: 18270352.
30. Mercat A, Richard JC, Vieille B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al; Expiratory Pressure (Ex-Press) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008 Feb 13;299(6):646–55. doi: 10.1001/jama.299.6.646. PMID: 18270353.
31. Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, Bellomo R, Burns KEA, Einav S, et al. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2012 Jul 16;25(1):250. doi: 10.1186/s13054-021-03686-3. PMID: 34271958; PMCID: PMC8284184.
32. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2095–104. doi: 10.1056/NEJMoa0708638. Epub 2008 Nov 11. PMID: 19001507; PMCID: PMC3969885.
33. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al; EPVent-2 Study Group. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar 5;321(9):846–857. doi: 10.1001/jama.2019.0555. PMID: 30776290; PMCID: PMC6439595.
34. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM, Gong MN, Cook D, Novack V, et al; EPVent-2 Study Group. Effect of Titrating Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) With an Esophageal Pressure-Guided Strategy vs an Empirical High PEEP-Fio2 Strategy on Death and

- Days Free From Mechanical Ventilation Among Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019 Mar 5;321(9):846-857. doi: 10.1001/jama.2019.0555. PMID: 30776290; PMCID: PMC6439595.
36. Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators; Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN, Paisani DM, Damiani LP, Guimarães HP, et al. Effect of Lung Recruitment and Titrated Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) vs Low PEEP on Mortality in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017 Oct 10;318(14):1335-1345. doi: 10.1001/jama.2017.14171. PMID: 28973363; PMCID: PMC5710484.
 37. Cutuli SL, Grieco DL, Michi T, Cesarano M, Rosà T, Pintaudi G, et al. Personalized Respiratory Support in ARDS: A Physiology-to-Bedside Review. *J Clin Med*. 2023 Jun 21;12(13):4176. doi: 10.3390/jcm12134176. PMID: 37445211; PMCID: PMC10342961.
 38. Sarge T, Baedorf-Kassis E, Banner-Goodspeed V, Novack V, Loring SH, Gong MN, et al; EP-Vent-2 Study Group. Effect of Esophageal Pressure-guided Positive End-Expiratory Pressure on Survival from Acute Respiratory Distress Syndrome: A Risk-based and Mechanistic Re-analysis of the EPVent-2 Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021 Nov 15;204(10):1153-1163. doi: 10.1164/rccm.202009-3539OC. PMID: 34464237; PMCID: PMC8759303.
 39. Marini JJ, Gattinoni L. Time Course of Evolving Ventilator-Induced Lung Injury: The „Shrinking Baby Lung“. *Crit Care Med*. 2020 Aug;48(8):1203-1209. doi: 10.1097/CCM.0000000000004416. PMID: 32697492; PMCID: PMC7217130.
 40. Constantin JM, Jabaudon M, Lefrant JY, Jaber S, Quenot JP, Langeron O, et al; AZUREA Network. Personalised mechanical ventilation tailored to lung morphology versus low positive end-expiratory pressure for patients with acute respiratory distress syndrome in France (the LIVE study): a multicentre, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2019 Oct;7(10):870-880. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30138-9. Epub 2019 Aug 6. PMID: 31399381.
 41. Chen L, Del Sorbo L, Grieco DL, Junhasavasdikul D, Rittayamai N, Soliman I, et al. Potential for Lung Recruitment Estimated by the Recruitment-to-Inflation Ratio in Acute Respiratory Distress Syndrome: A Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Jan 15;201(2):178-187. doi: 10.1164/rccm.201902-0334OC. PMID: 31577153.
 42. Mlček M, Otáhal M, Borges JB, Alcalá GC, Hladík D, Kuriščák E, et al. Targeted lateral positioning decreases lung collapse and overdistension in COVID-19-associated ARDS. *BMC Pulm Med*. 2021 Apr 24;21(1):133. doi: 10.1186/s12890-021-01501-x. PMID: 33894747; PMCID: PMC8065309.
 43. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008 Dec 1;178(11):1156-63. doi: 10.1164/rccm.200802-335OC. Epub 2008 Sep 5. PMID: 18776154.
 44. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2011;15(3):R133. doi: 10.1186/cc10249. Epub 2011 Jun 2. PMID: 21635753; PMCID: PMC3219001.
 45. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y, King V, Bersten A, Bihari S, et al. Maximal Recruitment Open Lung Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome (PHARLAP). A Phase II, Multicenter Randomized Controlled Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Dec 1;200(11):1363-1372. doi: 10.1164/rccm.201901-0109OC. PMID: 31356105.
 46. Kung SC, Hung YL, Chen WL, Wang CM, Chang HC, Liu WL. Effects of Stepwise Lung Recruitment Maneuvers in Patients with Early Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Med*. 2019 Feb 10;8(2):231. doi: 10.3390/jcm8020231. PMID: 30744214; PMCID: PMC6406466.
 47. Kung SC, Hung YL, Chen WL, Wang CM, Chang HC, Liu WL. Effects of Stepwise Lung Recruitment Maneuvers in Patients with Early Acute Respiratory Distress Syndrome: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Med*. 2019 Feb 10;8(2):231. doi: 10.3390/jcm8020231. PMID: 30744214; PMCID: PMC6406466.
 48. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al; Open Lung Approach Network. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med*. 2016 Jan;44(1):32-42. doi: 10.1097/CCM.0000000000001383. PMID: 26672923.
 49. Xi XM, Jiang L, Zhu B; RM group. Clinical efficacy and safety of recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome using low tidal volume ventilation: a multicenter randomized controlled clinical trial. *Chin Med J (Engl)*. 2010 Nov;123(21):3100-5. PMID: 21162963.
 50. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al; PROSEVA Study Group. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2013 Jun 6;368(23):2159-68. doi: 10.1056/NEJMoa1214103. Epub 2013 May 20. PMID: 23688302.
 51. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al; Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):568-73. doi: 10.1056/NEJMoa010043. PMID: 11529210.
 52. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, Ayzac L, Girard R, Beuret P, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Nov 17;292(19):2379-87. doi: 10.1001/jama.292. 19. 2379. PMID: 15547166.
 53. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, Rialp G, Gordo F, Ferrer M, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Jun 1;173(11):1233-9. doi: 10.1164/rccm.200503-353OC. Epub 2006 Mar 23. PMID: 16556697.
 54. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, et al; Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Nov 11;302(18):1977-84. doi: 10.1001/jama.2009.1614. PMID: 19903918.
 55. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhailib Z, Chu DK, Granholm A, Solverson K, et al. Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ*. 2022 Dec 7;379:e071966. doi: 10.1136/bmj-2022-071966. PMID: 36740866; PMCID: PMC9727649.
 56. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al; Awake Prone Positioning Meta-Trial Group. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med*. 2021 Dec;9(12):1387-1395. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00356-8. Epub 2021 Aug 20. PMID: 34425070; PMCID: PMC8378833.
 57. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, Jonsson Fagerlund M, Taxbro K, Skorup P, et al; PROFLO Study Group. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care*. 2021 Jun 14;25(1):209. doi: 10.1186/s13054-021-03602-9. PMID: 34127046; PMCID: PMC8200797.
 58. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alsaharani M, Al-Fares A, et al; COVI-PRONE Trial Investigators and the Saudi Critical Care Trials Group. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022 Jun 7;327(21):2104-2113. doi: 10.1001/jama.2022.7993. PMID: 35569448; PMCID: PMC9108999.
 59. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al; ACURASYS Study Investigators. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2010 Sep 16;363(12):1107-16. doi: 10.1056/NEJMoa1005372. PMID: 20843245.
 60. Price DR, Mikkelsen ME, Umscheid CA, Armstrong EJ. Neuromuscular Blocking Agents and Neuromuscular Dysfunction Acquired in Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016 Nov;44(11):2070-2078. doi: 10.1097/CCM.0000000000001839. PMID: 27513545.
 61. National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network; Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early Neuromuscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2019 May 23;380(21):1997-2008. doi: 10.1056/NEJMoa1901686. Epub 2019 May 19. PMID: 31112383; PMCID: PMC6741345.
 62. Tsolaki V, Zakyntinos GE, Papadonta ME, Bardaka F, Fotakopoulos G, Pantazopoulos I, et al. Neuromuscular Blockade in the Pre- and COVID-19 ARDS Patients. *J Pers Med*. 2022 Sep 19;12(9):1538. doi: 10.3390/jpm12091538. PMID: 36143323; PMCID: PMC9504585.
 63. Barbaro RP, Odetola FO, Kidwell KM, Paden ML, Bartlett RH, Davis MM, et al. Association of hospital-level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Apr 15;191(8):894-901. doi: 10.1164/rccm.201409-1634OC. PMID: 25695688; PMCID: PMC4435456.
 64. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al; CESAR trial co-laboration. Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1351-63. doi: 10.1016/S0140-6736(09)61069-2. Epub 2009 Sep 15. Erratum in: *Lancet*. 2009 Oct 17;374(9698):1330. PMID: 19762075.
 65. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al; EOLIA Trial Group, REVA, and ECMONet. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2018 May 24;378(21):1965-1975. doi: 10.1056/NEJMoa1800385. PMID: 29791822.
 66. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al; STOP-COVID Investigators. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. *Intensive Care Med*. 2021 Feb;47(2):208-221. doi: 10.1007/s00134-020-06331-9. Epub 2021 Feb 2. PMID: 33528595; PMCID: PMC7851810.
 67. Whebell S, Zhang J, Lewis R, Berry M, Ledot S, Retter A, et al. Survival benefit of extracorporeal membrane oxygenation in severe COVID-19: a multi-centre-matched cohort study. *Intensive Care Med*. 2022 Apr;48(4):467-478. doi: 10.1007/s00134-022-06645-w. Epub 2022 Mar 3. Erratum in: *Intensive Care Med*. 2022 Mar 18; PMID: 35238946; PMCID: PMC8892395.
 68. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, Müller T, Staudinger T, Brederlau J, et al. Lower tidal volume strategy (≈3 ml/kg) combined with extracorporeal CO2 removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: the prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med*. 2013 May;39(5):847-56. doi: 10.1007/s00134-012-2787-6. Epub 2013 Jan 10. PMID: 23306584; PMCID: PMC3625408.
 69. McNamee JJ, Gillies MA, Barrett NA, Perkins GD, Tunnicliffe W, Young D, et al; REST Investigators. Effect of Lower Tidal Volume Ventilation Facilitated by Extracorporeal Carbon Dioxide Removal vs Standard Care Ventilation on 90-Day Mortality in Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: The REST Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Sep 21;326(11):1013-1023. doi: 10.1001/jama.2021.13374. Erratum in: *JAMA*. 2022 Jan 4;327(1):86. PMID: 34463700; PMCID: PMC8408762.