

1. Randomizované studie a jejich sekundární analýzy

RENOVATE trial

Jedna z největších randomizovaných prací publikovaná v tomto roce se zabývala vztahem mezi high-flow nasal oxygenoterapií (HFNO) a neinvazivní ventilací (NIV) v různých skupinách pacientů s akutním respiračním selháním (ARF) [1]. Cílem bylo posoudit noninferioritu HFNO oproti NIV z hlediska míry endotracheální intubace nebo úmrtí po 7 dnech u různých skupin pacientů s ARF. Šlo o randomizovanou klinickou studii, která zahrnovala dospělé pacienty (> 18 let) s ARF; rozdělené do 5 skupin: neimunokompromitovaní s hypoxemií, imunokompromitovaní s hypoxemií, exacerbace chronické obstrukční plicní nemoci (CHOPN) s respirační acidózou, akutní kardiogenní plicní edém (ACPE) nebo hypoxemický covid-19 (tato skupina byla přidána 26. června 2023). Nábor pacientů byl realizován ve 33 nemocnicích v Brazílii od listopadu 2019 do listopadu 2023 (finální follow up byl v dubnu 2024) na 33 zdravotnických zařízeních v Brazílii. Celkem bylo zařazeno 883 pacientů ve skupině HFNO a stejný počet ve skupině NIV. Hlavními sledovanými parametry byly: endotracheální intubace (ETI) nebo úmrtí do 7 dnů od randomizace. Byl použit Bayesiánský hierarchický model s dynamickým sdílením informací. Noninferiorita byla definována posteriorní pravděpodobností $\geq 0,992$ pro odds ratio (OR) $< 1,55$. Celkovým výsledkem bylo, že primární sledovaný parametr (ETI nebo úmrtí po 7 dnech) se vyskytl u 39,0 % (344/883) ve skupině HFNO oproti 38,0 % (336/883) ve skupině NIV. Při analýze podskupin se u pacientů s oslabenou imunitou s hypoxemií sledovaný parametr vyskytl u 57,1 % (16/28) u HFNO oproti 36,4 % (8/22) u NIV; zařazování bylo zastaveno pro marnost (OR 1,07; 95% CI, 0,81–1,39; noninferiority posterior probability [NPP] 0,989). Ve skupině neimunokompromitovaných s hypoxemií se primární parametr vyskytl u 32,5 % (81/249) u HFNO oproti 33,1 % (78/236) u NIV (OR, 1,02 [95% CI, 0,81–1,26]; NPP, 0,999). Ve skupině ACPE se primární výsledek vyskytl u 10,3 % (14/136) u HFNO oproti 21,3 % (29/136) u NIV (OR, 0,97; 95% CI, 0,73–1,23; NPP, 0,997). Ve skupině hypoxemických covid-19 to bylo 51,3 % (223/435) u HFNO oproti 47,0 % (210/447) u NIV (OR, 1,13; 95% CI, 0,94–1,38; NPP, 0,997). Ve skupině exacerbace CHOPN s respirační acidózou se primární výsledek vyskytl u 28,6 % (10/35) v HFNO oproti 26,2 % (11/42) ve skupině NIV (OR, 1,05; 95% CI, 0,79–1,36; NPP, 0,992). Post hoc analýza bez dynamického sdílení informací napříč 5 skupinami pacientů s ARF však odhalila některé kvalitativně odlišné výsledky u pacientů s CHOPN, imunokompromitovaných pacientů a pacientů s ACPE. Výskyt závažných nežádoucích účinků byl podobný u HFNO (9,4 %) vs. NIV (9,9 %). Závěrem autoři sdělují, že HFNO ve srovnání s NIV splňuje předem specifikovaná kritéria noninferiority pro primární výsledek ETI nebo úmrtí do 7 dnů ve 4 z 5 skupin pacientů s ARF. Ovšem také podotýkají, že malá velikost vzorku v některých skupinách pacientů a senzitivita nálezu na výběr analytického modelu naznačují potřebu dalšího studia u pacientů s CHOPN, pacientů s oslabenou imunitou a pacientů s kardiogenním plicním edémem.

NAVIGATE trial

Výzkumný tým Monti a kol. se zabýval efektem NIV mimo intenzivní péči u pacientů s akutním respiračním selháním (ARF) [2]. Práce si kladla za cíl zjistit, zdali časná implementace NIV vede k redukcí frekvence

výskytu těžké formy ARF (definované jako $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg), respirační tísně a hyperkapnické acidózy ($\text{PaCO}_2 > 6,0$ kPa a $\text{pH} < 7,3$). Šlo o multicentrickou (11 nemocnic v Itálii, Řecku a Kazachstánu), open label, randomizovanou kontrolovanou studii, která zahrnovala dospělé pacienty s lehkou formou ARF ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 200$ mm Hg a < 300 mm Hg) a SpO_2 pod 92 % při dýchání vzduchu (FiO_2 0,21), $\text{PaCO}_2 > 6$ kPa spolu s $\text{pH} < 7,35$, a známky dušnosti. Intervenční skupina podstoupila NIV ve formě continual positive airway pressure (CPAP) s positive end-expiratory pressure (PEEP) 5–8 cm H_2O u pacientů bez acidózy a biphasic positive airway pressure (BiPAP) u pacientů s hyperkapií. Aplikace byla 2 hodiny, každých 8 hodin, po dobu 12 dní. V letech od května 2012 do července 2023 bylo randomizováno 524 pacientů, a po vyřazení několika subjektů pak finální skupiny zahrnovaly $n = 258$ v intervenční skupině a $n = 257$ v kontrolní skupině. Progrese do těžké formy ARF (primární cíl) byla v intervenční skupině v 18,5 %, zatímco v kontrolní 28,3 % (RR 0,65, 95% CI 0,48–0,90, $P = 0,008$). Medián délky hospitalizace se mezi skupinami signifikantně nelišil 10 a 9 dní ($P = 0,30$). All-cause 28denní mortalita a 90denní mortalita se mezi skupinami nelišila. Možným důvodem pro minimální vliv NIV na sekundární klinické výsledky by mohlo být použití prolongované NIV (> 12 hodin) v kontrolní skupině v případě progrese ARF. Autoři uzavírají, že použití časné NIV u vybraných pacientů s lehkou formou ARF v rámci péče mimo jednotky intenzivní péče snižuje riziko přechodu do těžké formy ARF.

Solnatid v léčbě středního až těžkého covidem-19 asociovaného syndromu akutní dechové tísně (CARDS)

V této pilotní práci autoři hodnotili efekt inhalačně podávaného solnatidu, přímého aktivátoru epiteliálního sodíkového kanálu (epithelial sodium channel, ENaC) v plicních alveolech [3]. Jednalo se o randomizovanou dvojitě zalepenou kontrolovanou studii, která byla realizována na dvou pracovištích ve Vídni. Zařazování byli dospělí pacienti se středně těžkou až těžkou formou ARDS (podle Berlínské definice) způsobené infekcí SARS-CoV-2 (covid-19). Randomizace byla prováděna metodou 1 : 1 do skupiny léčených inhalačním solnatidem (100 mg) nebo placebem dvakrát denně po dobu 7 dní. Primární sledovaný parametr byl ventilator-free days (VFDs) v intervalu 28 dní. Sekundárním cílem pak bylo přežití hodnocené 28. a 60. den a sledována byla i bezpečnost terapie. Do studie bylo zařazeno 30 z plánovaných 40 pacientů, kdy v intervenční skupině bylo $n = 15$ a kontrolní skupině $n = 15$. Studie byla předčasně ukončena pro pomalý nábor pacientů. Medián VFD byl 0 v obou skupinách ($P = 0,653$). 20 z 30 pacientů (66,7 %) přežilo do 28. dne. V intervenční skupině přežilo $n = 11$ (73,3 %) a v placebo skupině $n = 9$ (60 %). V každé skupině pak zemřel navíc jeden pacient do 60. dne. V intervenční skupině se vyskytlo celkem 41 nežádoucích událostí (adverse event, AEs) a 10 vážných AEs, zatímco v kontrolní skupině bylo 26 AEs a 14 vážných AEs. Žádná z AE nebyla vztažena ke studijní medikaci. Autoři uzavírají, že podání solnatidu nevedlo k signifikantnímu efektu na počet VFDs, nicméně podání léku bylo bezpečné. Hlavní a zásadní limitací práce byl pomalý nábor pacientů a nedostačený počet pacientů v obou skupinách.