



# Rani i konačni ishod bolesnika oboljelih od mišićne slabosti stečene u COVID jedinici intenzivnog liječenja – koliko precizno možemo procijeniti rani i konačni ishod bolesnika po odvajanju bolesnika od mehaničke ventilacije ?

## Early and final outcome of patients suffered from muscle weakness aquired in COVID Intensive Care Unit – How precise we can be about eary and final outcome of patients at the time of the end of mechanical ventilation?

Jelena Gulišija<sup>1✉</sup>, Vesna Čapkun<sup>2</sup>, Sanda Stojanović Stipić<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split

<sup>2</sup>Klinički zavod za nuklearnu medicinu, Klinički bolnički centar Split

<sup>3</sup>Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split

### Deskriptori

SLABOST STEČENA U JEDINICI INTENZIVNOG LIJEČENJA;  
KRITIČNA BOLEST;  
MIOPATIJA I POLINEUROPATIJA KRITIČNE BOLESTI;  
COVID PANDEMIJA

**SAŽETAK.** Pojam kritične bolesti odnosi se na širok spektar medicinskih stanja opasnih po život koja obično zahtijevaju liječenje u jedinici intenzivnog liječenja (JIL). Prema dostupnoj literaturi, u prosjeku 50–80% bolesnika liječenih u JIL-u zbog kritične bolesti razvije mišićnu slabost stečenu u jedinici intenzivnog liječenja (eng. Intensive care unit – aquired weakness, ICUAW) koja se definira kao difuzna, generalizirana slabost koja se može objasniti isključivo kritičnom bolesti. Neuspjeh odvajanja od respiratora često je povezan s ovim stanjem te dovodi do duljeg liječenja i boravka u bolnici, što stvara dodatnu patnju za bolesnika, opterećuje medicinsko osoblje i stvara troškove za sustav koji bi se mogli izbjeći ili barem umanjiti i zato je ova stanja važno prepoznati, prevenirati i liječiti. *Cilj studije / istraživanja:* Utvrditi učestalost razvoja ICUAW-a u bolesnika liječenih u COVID JIL-u te promatrati ishode bolesnika u skupini bolesnika koji su imali zadovoljavajuću mišićnu snagu i skupine bolesnika sa ICUAW-om. Rani ishod označava ponovnu potrebu bolesnika za mehaničkom ventilacijom, a konačan ishod bolesnika označava preživljenje ili smrtni ishod. *Metode:* Istraživanje je provedeno u COVID JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje. Uključeni su svi bolesnici koji su liječeni mehaničkom ventilacijom najmanje 48 h te odvojeni od mehaničke ventilacije tijekom veljače 2022. godine, a isključni kriterij za bolesnike je bio od ranije postojanje neurološke i mišićne bolesti. Bolesnici su pregledani nakon isključena analgesije i nakon odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije. Dijagnoza je postavljena klinički po testu Vijeća za medicinska istraživanja (eng. Medical Research Council test, MRC). *Rezultati:* Tijekom veljače 2022. u COVID JIL-u liječeno je 77 bolesnika. Od navedenih 77 bolesnika, 36 je uspješno odvojeno od mehaničke ventilacije na period duži od 24 h, u 12 (33%) bolesnika je klinički postavljena dijagnoza ICUAW-a, jednog bolesnika zbog poremećaja svijesti nije bilo moguće procijeniti. Dokazali smo da između bolesnika koji su zadovoljavajuće mišićne snage postoji značajna razlika u duljini mehaničke ventilacije, potrebi za reintubacijom, traheotomijom, smrtnom ishodu za vrijeme hospitalizacije, vremenu hospitalizacije i duljini liječenja bolesnika u JIL-u. *Zaključak:* ICUAW je česta komplikacija liječenja bolesnika u JIL-u. Budući da navedeno komplicira tijek i produljuje liječenje bolesnika navedeno bitno je što ranije prepoznati i liječiti. Daljnja istraživanja će biti potrebna kako bi se utvrdila točna etiopatogeneza i na taj način navedeno uspješnije liječilo, a po mogućnosti i preveniralo.

### Desciptors

INTENSIVE CARE UNIT – AQUIRED WEAKNESS;  
CRITICAL ILLNESS;  
MYOPATHY AND POLYNEUROPATHY OF CRITICAL ILLNESS;  
COVID PANDEMIC

**SUMMARY.** Critical illness refers to all medical life-threatening condition that should be treated in Intensive care unit (ICU). According to literature, about 50–80 % patients treated in ICU because of critical illness develop Intensive care unit – aquired weakness, ICUAW. It is defined as diffused, generalised muscle weakness that could only be explained by critical illness. Unsuccessful weaning from ventilator is very often associated with this condition and it causes more complications, prolongs hospitalization and increases health-care related costs. Considering all of this, ICUAW is very important to notice, prevent and treat. *Aim of the study:* Define the ICUAW incidence of ICU patients and compare the early and final outcome of patients who had sufficient muscle strenght to those who developed ICUAW. Eary outcome refers to need to reintubation of patient and final outcome refers to survival or death outcome. *Material and methods:* The research was done in COVID ICU Clinic of anesthesia, reanimatology and intensive care during the February 2022. All pateint that were mechanically ventilated more than 48 h, and

Rad je napravljen u Klinici za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinički bolnički centar Split.

### ✉ Adresa za dopisivanje:

Jelena Gulišija, dr. med., Klinika za neurologiju, Klinički bolnički centar Split, Spinčičeva 1, 21 000 Split;  
e-pošta: jelena.gulisija.neura@gmail.com

weaned from ventilator successfully were included. All patient that had a muscle or neurologic disorder were excluded. The patients were examined after abolition of analgosedation and after weaning from ventilator. The diagnosis was made clinically by Medical Research Council test (MRC test). *Results:* During the February 2022 in COVID ICU, 77 patients were treated. In this group 36 patients were successfully weaned from ventilator in a period longer than 24 hours and 12 patients developed ICUAW, one patient because of impaired consciousness was not able to be examined. We determined that group that develop ICUAW needed prolonged mechanical ventilation, there was more need for reintubation and there was a higher probability of mortal outcome. *Conclusion:* ICUAW is very often complication of patient treated in ICU. Considering the fact that it prolongs mechanical ventilation, hospitalization and increases healthcare cost it is very important to prevent and treat this condition. Further investigation will be needed to define the exact etiopathogenesis in order to prevent ICUAW and treat properly.

Slabost stečena u jedinici intenzivnog liječenja (eng. Intensive care unit-acquired weakness, ICUAW) može se definirati kao klinički utvrđena slabost mišića u kritično oboljelih bolesnika gdje je jedina očita etiologija kritična bolest<sup>1</sup>. Tipično je simetrična, generalizirana i zahvaća udove (više proksimalne dijelove nego distalne) i respiratorne mišiće, dok su očni mišići i mišići lica pošteđeni<sup>2</sup>. Ovisno o uzroku nastanka dijeli se na miopatiju kritične bolesti (eng. critical illness myopathy, CIM), polineuropatiju kritične bolesti (eng. critical illness polyneuropathy, CIP) ili kombinaciju polineuromiopatija kritične bolesti (eng. Critical illness neuromyopathy, CINM) koja je najčešća<sup>1,3</sup>. Prevalencija ICUAW-a se znatno razlikuje ovisno o populaciji koja je promatrana, rizičnim faktorima, početku izvođenja studije, metodama koje su se koristile za dijagnozu i ovisno o prehospitalnom mišićnom i funkcionalnom statusu bolesnika<sup>2-5</sup>. Prema meta-analizi koja je u obzir uzela 31 studiju 43 % bolesnika liječenih u jedinici intenzivnog liječenja (JIL-u) razvilo je ICUAW (interkavrtalni raspon je od 25 % do 75 %) i navedeno je udruženo sa produljenim liječenjem u JIL-u i bolničkim liječenjem<sup>6-8</sup>. Ishodi bolesnika koji razviju ICUAW su različiti; neki bolesnici se oporave potpuno, a nekim zaostane trajna mišićna slabost. Zaostala mišićna slabost stvara ograničenja u svakodnevnom životu, produljuje vrijeme nesposobnosti za rad i smanjuje kvalitetu života<sup>9</sup>.

### Patofiziologija

Postoji više različitih etiopatogenetskih mehanizama koji sudjeluju u nastanku ICUAW-a, ali još uvijek se ne zna koji ga točno inicijalno pokreće<sup>10</sup>. Katabolizam u kritičnoj bolesti sa smanjenim anabolizmom i inaktivitet uzrokuje povećanu razgradnju mišića i gubitak mišićne mase<sup>11</sup>. Osim navedenog, biopsijom mišića je utvrđeno da se javlja upala i nekroza mišića<sup>12</sup>, promjene u mikrocirkulaciji, uključujući vazodilataciju i povećanu permeabilnost, koje dopuštaju ekstravazaciju leukocita, infiltraciju tkiva i produkciju citokina i formiranje edema. Navedene promjene ugrožavaju perfuziju tkiva i opskrbu kisikom te navedeno može dovesti do „bioenergetskog zatajenja“<sup>4,13</sup>. U novije vrijeme ustanovljeno je da neadekvatna aktivacija

autofaga dopušta nakupljanje oštećenih staničnih dijelova koji dovode do degeneracije stanica mišića i time dijelom uzrokuju nastanak ICUAW-a<sup>14,15</sup>.

### Rizični čimbenici

Nezavisni čimbenici rizika za nastanak ICUAW-a su: težina kritične bolesti<sup>10</sup>, sepsa, septički šok, multiorgansko zatajenje, metaboličke promjene kao hiper-glikemija, liječenje kortikosteroidima, prolongirana sedacija, mehanička ventilacija dulja od 5 dana<sup>16-19</sup>. Odnos nastanka ICUAW-a i kritične bolesti može biti recipročan u smislu da produljena mehanička ventilacija koja je uvjetovana težinom kritične bolesti dovodi do slabljenja dišnih mišića, od kojih je glavna diaphragma što pogoduje nastanku ICUAW-a i da razvoj ICUAW zbog slabosti mišića zahtijeva nastavak mehaničke ventilacije bez obzira na oporavak same plućne funkcije<sup>8</sup>. Rizični čimbenik je i također ženski spol i starija životna dob<sup>20-22</sup>.

### Dijagnoza

Zlatni standard za dijagnozu ICUAW-a još uvijek ne postoji. Dijagnoza se postavlja klinički po testu Vijeća za medicinska istraživanja (eng. Medical Research Council, MRC). Ispituje se snaga 6 skupina mišića obostrano (na gornjim udovima – fleksija u ručnom zglobu, fleksija u laktu, abdukcija u ramenu, na donjim udovima – dorzifleksija stopala, ekstenzija u koljenu i fleksija u kuku). Svaka radnja se boduje od 0–5 ovisno o mišićnoj snazi (0 – nemogućnost izvođenja kretnje, kljenut ili plegija, 1 – vidljiva kontrakcija, ali bez kretnje, 2 – kontrakcija, ali bez savladavanja sile teže 3 – pokret koji savladava silu težu, ali uz nešto smanjen opseg kretnji 4 – pun opseg kretnji i održavanje ekstremiteta uz savladavanje manjeg opterećenja i 5 – normalna mišićna snaga). Maksimalni broj bodova je 60. Broj ukupnih bodova od 48 – 60 znači normalnu mišićnu snagu, broj bodova manji od 48 znači ICUAW (broj bodova od 0 – 36 označava tetraplegiju ili tešku tetraparezu, od 36 – 48 označava blagu tetraparezu). Preduvjet postavljanja dijagnoze putem MRC testa je da je bolesnik budan, razumije naloge i surađuje. Ukoliko navedeno nije moguće, dijagnoza se može posta-

viti i putem elektromioneurografije (EMNG)<sup>1</sup>. Definitivnu dijagnozu je moguće postaviti jedino biopsijom mišića i živaca što se u praksi izuzetno rijetko koristi<sup>11</sup>.

### Rani i kasni ishodi bolesnika koji razvijaju ICUAW

Prema dosadašnjim istraživanjima dokazano je da bolesnici koji razvijaju ICUAW imaju povećan rizik za smrtni ishod u jedinici intenzivnog liječenja i za vrijeme hospitalizacije<sup>24,25</sup>. Slabost udova i respiratornih mišića je nezavisni čimbenik rizika za produljenu potrebu za mehaničkom ventilacijom<sup>26</sup>. Slabost udova u trenutku ekstubacije je nezavisno povezana s neuspjehom i ponovnom potrebom za intubacijom. U bolesnika koji razvijaju ICUAW, 50% bolesnika ne uspije se uspješno ekstubirati i ima potrebu za ponovnom intubacijom unutar 72 h, te iz navedene skupine 50 % bolesnika umre u JIL-u<sup>27</sup>. Bolesnici koji prežive kritičnu bolest i razvijaju ICUAW imaju povećan rizik za smrtni ishod nakon otpusta iz bolnice u odnosu na skupinu bolesnika koji su također bili kritično oboljeli, a nisu razvili ICUAW. Rizik se povećava ako u trenutku otpusta je ICUAW još prisutan u bolesnika<sup>10,28,29</sup>. Čak i mišićna slabost koja ne znači dijagnozu ICUAW-a (MRC score 48–55) je značila veću ukupnu smrtnost u petogodišnjem preživljenju u odnosu na skupinu bolesnika koja je bila potpuno uredne mišićne snage<sup>30</sup>. U istraživanju koje je pratilo bolesnike koje su razvili ICUAW čak i nakon 5 godina dio bolesnika je i dalje imao poteškoća u svakodnevnom životu zbog smanjenje mišićne snage<sup>31</sup>. Evaluacija bolesnika godinu dana nakon otpusta iz bolnice pokazala je da bolesnici koji su razvili CIM najčešće se potpuno oporave, a kod bolesnika koji razvili CIP i CINM u 50–75% mišićna slabost i dalje je bila prisutna<sup>32,33</sup>.

### Prevenција ICUAW-a i liječenje

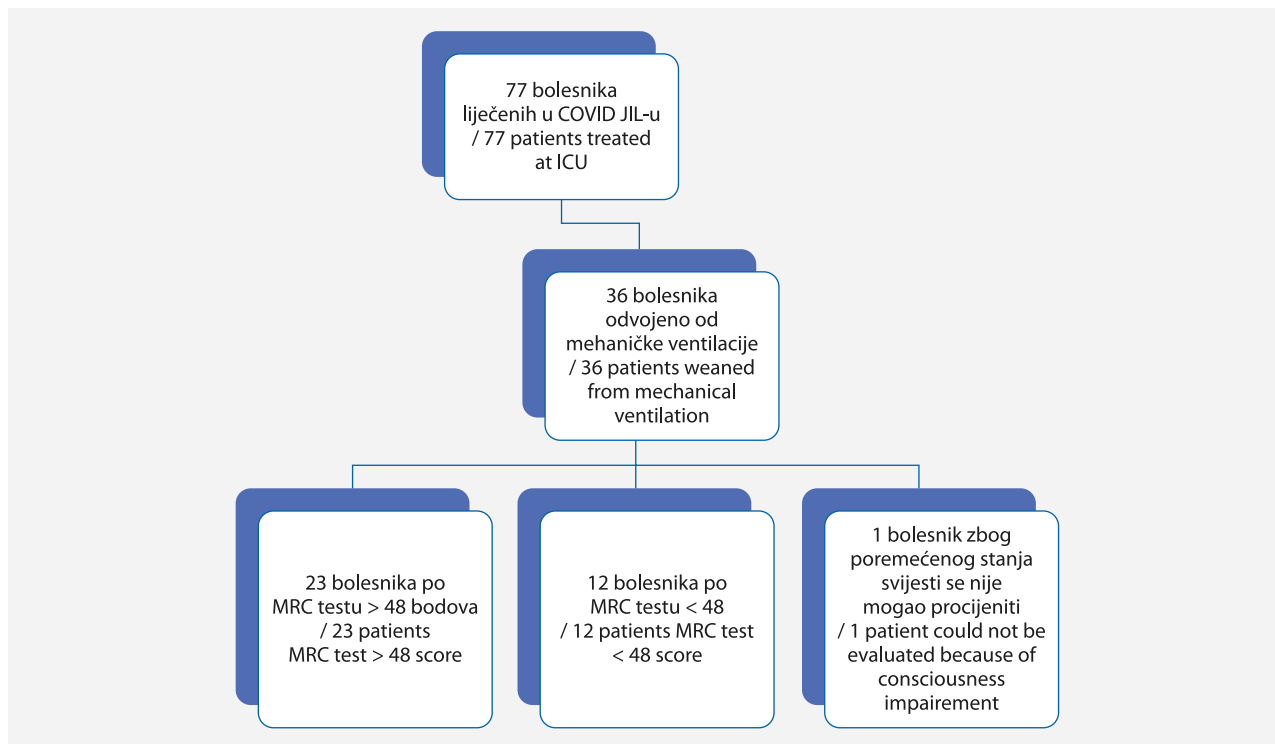
Nažalost, još uvijek ne postoji učinkovito liječenje bolesnika koji razvijaju ICUAW, tako da je jako bitno prevenirati navedeno stanje modifikacijom rizičnih faktora<sup>10</sup>.

Prevenција hiperglikemije je važna, budući da striktno održavana normoglikemija u bolesnika u JIL-u smanjila je rizik razvoja elektrofizioloških znakova polineuropatije kritične bolesti<sup>34</sup>. Velike RCT studije pokazale su da nema benefita ili čak da postoji štetno djelovanje u bolesnika u kojih je odmah započeto sa potpunom parenteralnom prehranom bogatom proteinima. Obogaćivanje nedostatne enteralne prehrane sa ranom parenteralnom prehranom je povećalo broj komplikacija i odgodilo oporavak kritičnih bolesnika u usporedbi sa skupinom bolesnika kojima je prehrana bila nedostatna makronutrijentima budući da nije odmah započeta potpuna parenteralna prehrana u

prvih tjedan dana boravka u JIL-u<sup>35</sup>. Više istraživanja provedenih na miševima pokazalo je da ketonska tijela, bilo da se potiče endogena sinteza ili da se daju egzogeno, smanjuju nastanak ICUAW-a, iako su potrebne daljnje studije da se utvrdi koliko je navedeno učinkovito i u ljudi<sup>36</sup>. Rana mobilizacija i fizikalna terapija, kao i dnevno povremeno ukidanje sedacije smanjuju vjerojatnost za nastanak ICUAW-a<sup>37</sup>. Tipping i sur. su pokazali da aktivna mobilizacija i rehabilitacija je poboljšala mišićnu snagu u trenutku otpusta iz JIL-a, povećala vjerojatnost pokretnosti bez pomoći i povećala veću vjerojatnost preživljenja nakon 180 dana otpusta iz bolnice<sup>38</sup>.

**Postupci (metoda, sudionici):** Istraživanje je provedeno u COVID JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje tijekom veljače 2022. godine kao prospektivna operacijska studija. U istraživanje su uključeni svi bolesnici koji su odvojeni od mehaničke ventilacije. Uključni kriterij je bio da je bolesnik stariji od 18 godina, mehanički ventiliran najmanje 48 h zbog respiratorne insuficijencije uslijed COVID pneumonije, a isključni kriterij za bolesnike je bilo postojanje mišićne ili neurološke bolesti od ranije. Pristanak za sudjelovanje su bolesnici davali usmeno ispred svjedoka (netko od medicinskog osoblja) koji je poslije u neinfektivnom dijelu potpisalo informirani pristanak. Bolesnici su pregledani 24 h nakon isključenja analgosedacije i odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije, preduvjet sudjelovanja u istraživanju je bio da je bolesnik u trenutku odvajanja od mehaničke ventilacije budan, orijentiran i surađuje, odnosno da ima 15 bodova na Glasgow coma score ljestvici. Dijagnoza ICUAW-a se postavljala klinički po Testu Vijeća za medicinska istraživanja (MRC test). Bilježio se broj dana do prvog pokušaja odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije, duljina liječenja bolesnika u JIL-u, duljina trajanja hospitalizacije. Pratio se rani ishod bolesnika (reintubacija, potreba za traheotomijom, duljina mehaničke ventilacije) i kasni ishod bolesnika (preživljenje ili smrtni ishod tijekom hospitalizacije). Ishodna varijabla je bila mišićna snaga objektivizirana MRC testom (vrijednost od 48 – 60 označavala je zadovoljavajuću mišićnu snagu, vrijednost manja od 48 označavala je razvoj ICUAW-a).

**Statistička obrada:** Podaci su uneseni u Excel tablicu, obrađeni uz pomoć statističkog paketa IBM SPSS 20. Kvalitativne varijable su prikazane apsolutnim i relativnim brojevima. Varijable koje su slijedile normalnu razdiobu prikazane su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom, ostale uz pomoć medijana i raspona. Razdiobe kvalitativnih varijabli između ispitivanih skupina, usporedile su se Fisherovim exact testom. Za usporedbu kvantitativnih podataka između dviju skupina koristio se Mann-Whitneyev test. Rezultati su se interpretirali na razini značajnosti do 95%.



TABLICA 1. – TABLE 1. HODOGRAM ISTRAŽIVANJA / RESEARCH DIAGRAM

### Rezultati

Tijekom veljače 2022. u COVID JIL-u Klinike za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje liječeno je 77 bolesnika, a 36 je odvojeno od mehaničke ventilacije. Od navedenih 36 bolesnika koji su zadovoljili uvjete za sudjelovanje i pristali na sudjelovanje bilo je 24 (67%) muškarca i 12 (33%) žena. Medijan životne dobi bolesnika iznosio je 68 god. (min – maks vrijednost 47–77 god.)

Od ukupnog broja odvojenih bolesnika od mehaničke ventilacije njih 12 (33%) razvilo je ICUAW, a mišićnu snagu kod jednoga bolesnika zbog poremećaja stanja svijesti nije bilo moguće adekvatno procijeniti (tablica 1.).

U sljedećoj tablici (tablica 2.) prikazana je povezanost istraživanih varijabli s ICUAW-om.

### Rasprava

U našem istraživanju 12 (33 %) bolesnika je razvilo ICUAW, ali pretpostavljamo da je ukupni broj bolesnika koji je razvio ICUAW veći jer smo mi samo promatrali bolesnike u prvom pokušaju odvajanja od mehaničke ventilacije, a 5 bolesnika (22%) u skupini koja je ponovno vraćena na mehaničku ventilaciju nije praćena po pokušajima odvajanja od mehaničke ventilacije.

Neke ranije studije su dokazale da je ženski spol čimbenik rizika za razvoj ICUAW-a<sup>20–22</sup>, međutim u našem istraživanju razlika u spolu bolesnika se nije

pokazala statistički značajnom za razvoj ICUAW-a kao niti i u istraživanju provedenom od strane Baby i sur.<sup>39</sup>

Što se tiče životne dobi ispitanika, uspjeli smo dokazati ( $p=0,038$ ) da je veća životna dob čimbenik rizika za razvoj ICUAW-a. Medijan životne dobi u skupini naših bolesnika koja je razvila ICUAW je iznosio 71 godinu (58–77), u odnosu na skupinu bolesnika koja nije razvila ICUAW koji je iznosio 66 godina (47–75). Navedeno znači da je medijan životne dobi za 5 godina veći u skupini bolesnika koja je razvila ICUAW u odnosu na skupinu koja nije razvila ICUAW, što odgovara zaključcima dosad provedenih istraživanja<sup>20,39,40,41</sup>.

U našem istraživanju u skupini bolesnika s ICUAW-om potreba za reintubacijom bila je u 75% bolesnika, što je za 3,4 puta više nego u skupini bez ICUAW (22%) i to je statistički značajna razlika ( $p=0,004$ ) koja označava veću potrebu za reintubacijom u odnosu na dosad provedena istraživanja<sup>27</sup>. U skupini ispitanika s ICUAW njih 75% je traheotomirano, što je za 2,9 puta više nego u skupini bez ICUAW-a (25%) ( $p=0,011$ ), što je i očekivano budući da u navedenoj skupini bolesnika je bila potreba za dužom mehaničkom ventilacijom.

U skupini bolesnika koja je bila zadovoljavajuće mišićne snage do prvog pokušaja odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije je prošlo 6 dana (3–54), u odnosu na skupinu bolesnika koja je razvila ICUAW 13,5 (8–84). Uspjeli smo dokazati da je medijan vremena koji je bolesnik proveo na mehaničkoj ventilaciji do



TABLICA 2. PRIKAZ BROJA (%) ISPITANIKA PREMA KVALITATIVNIM VARIJABLAMA I MEDIJANA (MIN-MAKS) KVANTITATIVNIH VARIJABLI U ODNOSU NA ICUAW

TABLE 2. STATISTICAL COMPARATION OF ICUAW PATIENT GROUP TO GROUP OF PATIENT WITH SUFFICIENT MUSCLE STRENGTH

		ICUAW		P vrijednost / P- value
		ne / no	da / yes	
Spol / Sex	muškarci / Male	18 (78)	5 (42)	0,059*
	žene / Female	5 (22)	7 (58)	
Dob (godina) / Age (years)		66 (47–75)	71 (58–77)	0,038†
Traheotomija / Tracheotomy	Ne / No	17 (74)	3 (25)	0,011*
	Da / Yes	6 (26)	9 (75)	
Odvajanje od mehaničke ventilacije (broj pokušaja) / Weaning from ventilator (number of tries)	1	18 (78)	3 (25)	0,004*
	>=2	5 (22)	9 (75)	
Konačni ishod / Final outcome	Otpušten kući / Discharged home	17 (74)	4 (33)	0,012**
	Otpušten s oksigenatorom / Discharged home with oxygenator	5(22)	3 (25)	
	umro / Mortal outcome during hospitalization	1 (4)	5 (42)	
Broj dana: / Number of days:				
U bolnici / At hospital		12 (6–81)	45 (10–103)	0,001†
U JIL-u / At ICU		20 (8–80)	54 (14–98)	0,008†
Na mehaničkoj ventilaciji do odvajanja / Mechanical ventilation time before trying to wean patient from ventilator		6 (3–54)	13,5 (8–84)	<0,001†

\* Fishers exact test; † Mann-Whitney U test; \*\*Analiza je napravljena smrtnoga ishoda prema otpuštenima (bez i sa oksigenatorom) u odnosu ICUAW p = 0,012 / Analysis compared mortal outcome to home discharged (with and without oxygenator) in comparison to ICUAW, p=0,012

trenutka odvajanja bolesnika od mehaničke ventilacije u skupini koja je razvila ICUAW za 7,5 dana veći nego u ispitanika bez ICUAW ( $Z = 3,9$ ;  $p < 0,001$ ). Navedeno govori u prilog da težina kritične bolesti utječe na duljinu mehaničke ventilacije, ali i također da će dulje vrijeme provedeno na mehaničkoj ventilaciji dovesti do slabljenja dišnih mišića<sup>8</sup>. U istraživanju provedenom od strane Kocha i sur. prosječno vrijeme bolesnika koji su razvili ICUAW je bilo 13 dana, a prosječno vrijeme duljine mehaničke ventilacije kod bolesnika koji su bili zadovoljavajuće mišićne snage je bilo 3 dana<sup>42</sup>. Uspjeli smo također i dokazati da medijan dužine boravka u JIL-u ispitanika s ICUAW je za 34 dana veći (54, 14–98) nego u ispitanika bez ICUAW (20, 8–80) ( $Z = 2,7$ ;  $p = 0,008$ ). Također, medijan dužine boravka u bolnici ispitanika s ICUAW (45, 10.103) je za 33 dana veći nego u bolesnika bez ICUAW (12, 6.81) ( $Z = 3,4$ ;  $p = 0,001$ ). Navedeno jasno pokazuje koliko ICUAW dodatno opterećuje bolesnika, medicinsko osoblje i zdravstveni sustav.

U skupini bolesnika s ICUAW-om gotovo njih pola ( $n = 5$ ) je umrlo, a u skupini bez ICUAW-a samo jedan bolesnik (4%) ( $p = 0,012$ ), što otprilike odgovara smrt-

nosti za vrijeme hospitalizacije u drugim istraživanjima<sup>27,43,44</sup> dok istraživanje provedeno od strane Ali i sur. pokazuje manji mortalitet za vrijeme hospitalizacije kod bolesnika koji su razvili ICUAW (31,4%)<sup>45</sup>.

Naše istraživanje je provedeno na COVID bolesnicima. Navedene rezultate treba s dozom opreza uspoređivati sa ICUAW-om u čijoj podlozi je kritična bolest druge etiopatogeneze. Moonen i sur. su uspoređivali MRC rezultat i tijekom oporavka kod bolesnika koji su razvili ICUAW sa COVID pneumosepsom i ne-COVID bolesnika sa pneumosepsom i došli do zaključka da je ICUAW u COVID bolesnika po otpustu iz bolnice sa manjim MRC rezultatom, ali da se tim bolesnicima mišićna slabost brže oporavlja<sup>46</sup>.

**Ograničenja studije:** Smatramo da je istraživanje provedeno na malom broju bolesnika i da bi istraživanje trebalo provesti na većem broju bolesnika kako bi se mogla napraviti multivarijatna analiza podataka sa zavisnom varijablom ICUAW, a u nezavisne bi stavile sve one za koje smo vidjeli da utječu na ICUAW te bi se tako povećala snaga istraživanja. Također, nismo u obzir uzeli komorbiditete bolesnika za koje mislimo da bi mogli utjecati na ishod bolesnika tako da je naša

skupina bolesnika po pitanju komorbiditeta dosta heterogena te u budućnosti bi bilo dobro napraviti istraživanje na zdravim bolesnicima koji su liječeni od COVID pneumonije mehaničkom ventilacijom da bi se točno utvrdio utjecaj same upalne reakcije na mišićnu slabost. Budući da je upotreba kortikosteroida nezavisan rizični čimbenik za razvoj ICUAW-a trebalo je bilježiti i podatak o prethodnoj upotrebi kortikosteroida, što nije učinjeno.

### Zaključci

S obzirom na sve navedeno, možemo zaključiti da je razvoj ICUAW-a čest i da kod bolesnika koji ga razviju možemo očekivati ponovnu potrebu za mehaničkom ventilacijom i veću vjerojatnost smrtnog ishoda. Također zanimljivo bi bilo usporediti učestalost razvoja ICUAW-a i težinu mišićne slabosti u COVID bolesnika u odnosu na skupine bolesnika koje su bile na mehaničkoj ventilaciji zbog pneumonije drugih uzročnika budući da rezultati iz dosada dostupne literature se međusobno razilaze, a naša subjektivna iskustva govore u prilog povećane incidencije i težine ICUAW-a u COVID bolesnika. Zaključno, bolesnici koji razviju ICUAW imaju manju vjerojatnost uspješnog odvajanja od mehaničke ventilacije, manju vjerojatnost oporavka i manju vjerojatnost funkcionalnosti i kvalitete života koju su imali prije razvoja kritične bolesti<sup>10,28</sup>. ICUAW je bitno prevenirati i na vrijeme liječiti.

### Etika i etički standardi:

Etičko povjerenstvo KBC-a Split je odobrilo istraživanje (500-03/22-01/37).

### LITERATURA

1. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS i sur. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: The Diagnosis of Intensive Care Unit-acquired Weakness in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1437–1446. doi: 10.1164/rccm.201411-2011ST.
2. Piva S, Fagoni N, Latronico N. Intensive care unit-acquired weakness: unanswered questions and targets for future research. *F1000Res* 8 2019;8:508.
3. Kress JP, Hall JB. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N Engl J Med.* 2014;370:1626–35.
4. Hanna JS. Sarcopenia and critical illness: a deadly combination in the elderly. *J Parenter Enteral Nutr.* 2015;39:273–81.
5. Thabet Mahmoud A, Tawfik MAM, Abd El Naby SA, Abo El Fotoh WMM, Saleh NY, Abd El Hady NMS. Neurophysiological study of critical illness polyneuropathy and myopathy in mechanically ventilated children; additional aspects in paediatric critical illness comorbidities. *Eur J Neurol* 2018;25:991–e76.
6. Ali NA, O'Brien JM, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JCW i sur. Acquired Weakness, Handgrip Strength, and Mortality in Critically Ill Patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:261–268. doi: 10.1164/rccm.200712-1829OC.
7. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand M-C, Malissin I, Rodriguez P i sur. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality\*. *Crit Care Med.* 2009;37:3047–3053. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
8. Fan E, Cheek F, Chlan L, Gosselink R, Hart N, Herridge MS i sur.; ATS Committee on ICU-acquired Weakness in Adults; American Thoracic Society. An official American Thoracic Society Clinical Practice guideline: the diagnosis of intensive care unit-acquired weakness in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:1437–46.
9. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A i sur. Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2011;364:1293–1304. doi: 10.1056/NEJMoa1011802.
10. Vanhorebeek I, Latronico N, Van den Berghe. ICU – aquired weakness – narrative review *Intensive Care Med.* 2020;46:637–653 <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05944-4>.
11. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P i sur. Acute skeletal muscle wasting in critical illness. *JAMA* 2013;310:1591–600.
12. Derde S, Hermans G, Derese I, Güiza F, Hedström Y, Wouters PJ i sur. Muscle atrophy and preferential loss of myosin in prolonged critically ill patients. *Crit Care Med.* 2012;40:79–89.
13. Friedrich O, Reid MB, Van den Berghe G, Vanhorebeek I, Hermans G, Rich MM i sur. The sick and the weak: neuropathies/myopathies in the critically ill. *Physiol Rev.* 2015;95:1025–1109.
14. Vanhorebeek I, Gunst J, Derde S, Derese I, Boussemaere M, Güiza F i sur. Insufficient activation of autophagy allows cellular damage to accumulate in critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:E633–E645.
15. Hermans G, Casaer MP, Clerckx B, Güiza F, Vanhullebusch T, Derde S i sur. Effect of tolerating macronutrient deficit on the development of intensive-care unit acquired weakness: a subanalysis of the EPaNIC trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1:621–9.
16. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol. Scand.* 2018;138:104–14. doi: 10.1111/ane.12964.
17. Crisafulli S, Isgrò V, La Corte L, Atzeni F, Trifirò G. Potential Role of Anti-interleukin (IL)-6 Drugs in the Treatment of COVID-19: Rationale, Clinical Evidence and Risks. *Bio-Drugs.* 2020;34:415–22. doi: 10.1007/s40259-020-00430-1.
18. Van Aerde N. COVID-19 Consortium. Berghe G.V.D., Wilmer A., Gosselink R., Hermans G. Intensive care unit acquired muscle weakness in COVID-19 patients. *Intensive Care Med.* 2020:1–3. doi: 10.1007/s00134-020-06244-7.
19. Diaz Ballve LP, Dargains N, Urrutia Inchaustegui JG. Weakness acquired in the intensive care unit. Incidence, risk factors and their association with inspiratory weakness. Observational cohort study. *Revista Brasileira de terapia intensiva.* 2017 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29236843>.
20. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur JP, Authier FJ, Durand-Zaleski I, Boussarsar M i sur.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA.* 2002;288:2859–67.
21. Chlan LL, Tracy MF, Guttormson J, Savik K. Peripheral muscle strength and correlates of muscle weakness in patients receiving mechanical ventilation. *Am J Crit Care.* 2015;24:e91–98.

22. Wolfe KS, Patel BK, MacKenzie EL, Giovanni SP, Pohlman AS, Churpek MM. Impact of vasoactive medications on ICU-acquired weakness in mechanically ventilated patients. *Chest*. 2018;154:781–787
23. Zhou C, Wu L, Ni F, Ji W, Wu J, Zhang H. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a systematic review. *Neural Regener Res*. 2014.
24. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hofmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC *i sur*. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:261–8.
25. Sharshar T, Bastuji-Garin S, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P *i sur*. Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies En Réanimation. 2009.
26. De Jonghe B, Bastuji-Garin S, Durand MC, Malissin I, Rodrigues P, Cerf C *i sur*.; Groupe de Réflexion et d'Etude des Neuromyopathies en Réanimation. Respiratory weakness is associated with limb weakness and delayed weaning in critical illness. *Crit Care Med*. 2007;35:2007–15.
27. Jeong BH, Nam J, Ko MG, Chung CR, Suh GY, Jeon K. Impact of limb weakness on extubation failure after planned extubation in medical patients. 2019.
28. Hermans G, Van Mechelen H, Clerckx B, Vanhullebusch T, Mesotten D, Wilmer A *i sur*. Acute outcomes and 1-year mortality of intensive care unit-acquired weakness. A cohort study and propensity-matched analysis. *Am J Resp Crit Care Med*. 2014;190:410–20.
29. Hermans G, Van Aerde N, Meersseman P, Van Mechelen H, Debaveye Y, Wilmer A *i sur*. Five-year mortality and morbidity impact of prolonged versus brief ICU stay: a propensity score matched cohort study. *Thorax*. 2019;74:1037–45.
30. Van Aerde N, Meersseman P, Debaveye Y, Wilmer A, Gunst J, Casaer MP *i sur*. Five-year impact of ICU-acquired neuromuscular complications: a prospective, observational study. *Intensive Care Med*. 2020. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05927-5>
31. Herridge MS, Tansey CM, Matté A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A *i sur*.; Canadian Critical Care Trials Group. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364:1293–304.
32. Guarneri B, Bertolini G, Latronico N. Long-term outcome in patients with critical illness myopathy or neuropathy: the Italian multicentre CRIMYNE study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:838–41.
33. Koch S, Wollersheim T, Bierbrauer J, Haas K, Mörgeli R, Deja M *i sur*. Long-term recovery in critical illness myopathy is complete, contrary to polyneuropathy. *Muscle Nerve*. 2014; 50:431–6.
34. Hermans G, Wilmer A, Meersseman W, Milants I, Wouters PJ, Bobbaers H *i sur*. Impact of intensive insulin therapy on neuromuscular complications and ventilator dependency in the medical intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 175:480–9.
35. Fizez T, Kercklaan D, Mesotten D, Verbruggen S, Wouters PJ, Vanhorebeek I *i sur*. Early versus late parenteral nutrition in critically ill children. *N Engl J Med*. 2016;374:1111–22.
36. Goossens C, Weckx R, Derde S, Dufour T, Vander Perre S, Pauwels L *i sur*. Adipose tissue protects against sepsis-induced muscle weakness in mice: from lipolysis to ketones. *Crit Care*. 2019;23:236.
37. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor ME, Hall JB. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med*. 2000;342:1471–7.
38. Tipping CJ, Harrold M, Holland A, Romero L, Nisbet T, Hodgson CL. The effects of active mobilisation and rehabilitation in ICU on mortality and function: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2017;43:171–83.
39. Baby S, George C, Osahan NM. Intensive Care Unit-acquired Neuromuscular Weakness: A Prospective Study on Incidence, Clinical Course, and Outcomes. *Indian J Crit Care Med*. 2021;25(9):1006–12.
40. Patel BK, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Impact of early mobilization on glyceic control and ICU-acquired weakness in critically ill patients who are mechanically ventilated. *Chest*. 2014;146(3):583–9. DOI: 10.1378/chest.13-2046.
41. Bercker S, Weber-Carstens S, Deja M, Grimm C, Wolf S, Behse F *i sur*. Critical illness polyneuropathy and myopathy in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2005;33(4):711–715. DOI: 10.1097/01.ccm.0000157969.46388.a2.
42. Koch S, Spuler S, Deja M. Critical illness myopathy is frequent: accompanying neuropathy protracts ICU discharge. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011.
43. Appleton R, Kinsella J. Intensive care unit-acquired weakness. Continuing education in anaesthesia. *Crit Care Pain*. 2012; 12(2):62–6. DOI: 10.1093/bjaceaccp/mkr057.
44. Sharshar T, Bastuji GS, Stevens RD, Durand MC, Malissin I, Rodriguez P *i sur*. Presence and severity of intensive care unit-acquired paresis at time of awakening are associated with increased intensive care unit and hospital mortality. *Crit Care Med* 2009;37(12):3047–3053. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b027e9.
45. Ali NA, O'Brien JM Jr, Hoffmann SP, Phillips G, Garland A, Finley JC. Acquired weakness, handgrip strength, and mortality in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(3):261–8. DOI: 10.1164/rccm.200712-1829OC.
46. Moonen HPFX, Strookappe B, van Zanten ARH. Physical recovery of COVID-19 pneumosepsis intensive care unit survivors compared with non-COVID pneumosepsis intensive care unit survivors during post-intensive care unit hospitalization: the RECOVID retrospective cohort study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 2021;1–7. <https://doi.org/10.1002/jpen.2242>