ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

HELLENIC REPUBLIC
UNIVERSITY OF CRETE
SCHOOL OF MEDICINE

Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών
ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΠΑΙΔΩΝ ΕΦΗΒΩΝ ΚΑΙ ΝΕΩΝ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

« ΈΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑ(PaO2/FiO2< 100 mmHg) ΠΟΥ ΠΛΗΡΟΥΝ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ECMO ΣΕ ΚΕΝΤΡΟ ΧΩΡΙΣ ΔΙΑΘΕΣΙΜΟΤΗΤΑ ECMO. ΜΟΝΟΚΕΝΤΡΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ 5 ΕΤΩΝ.»

Νικόλαος Κόκκινος

Ειδικευόμενος Παθολογίας

ΑΜ: 1130078

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2022

UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE

POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME – Master of Science

Emergencies and Intensive Care in Children Adolescents

and Young Adults

DIPLOMA THESIS

"Outcome of patients with refractory hypoxemia (PaO2/FiO2< 100 mmHg) meeting criteria for ECMO in a center without ECMO facilities. A 5-years retrospective single-center study"

Nikolaos Kokkinos

Internal Medicine Resident

ID number: 1130078

Heraklion, February 2022

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βαπορίδη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ακουμιανάκη Ευαγγελία, Επιμελήτρια Α' Εντατικής Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή:

Κονδύλη Ευμορφία, Καθηγήτρια

Βαπορίδη Αικατερίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια

Μπριασούλης Γεώργιος, Ομότιμος Καθηγητής

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Κρήτης κα Κονδύλη Ευμορφία, για την πολύτιμη καθοδήγηση και την αμέριστη κατανόησή της καθ΄ όλη τη διάρκεια εκπόνησης της μελέτης. Η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας θα ήταν ανέφικτη δίχως την υποστήριξη και τη συμβολή της σε όλα τα στάδια της έρευνας. Την βαθιά μου ευγνωμοσύνη θα ήθελα να της εκφράσω για την στήριξη της σε όλα τα επίπεδα. Ήταν τιμή μου που συνεργάστηκα μαζί της.

Θα ήθελα επίσης να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επίκουρη καθηγήτρια της Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, κα Βαπορίδη Αικατερίνη και την κα Ακουμιανάκη Ευαγγελία επιμελήτρια Α’ Εντατικής Θεραπείας για την επιστημονική καθοδήγηση και συμβουλευτική τους σε όλα τα στάδια της μελέτης.

Ευχαριστώ πολύ τον ομότιμο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων του Πανεπιστημίου Κρήτης κο Μπριασούλη Γεώργιο, μέλος της Τριμελούς Επιτροπής αξιολόγησης της παρούσας εργασίας.

Επίσης, ευχαριστώ θερμά τον καθηγητή Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημίου Κρήτης, κο Γεωργόπουλο Δημήτριο για την πολύτιμη βοήθειά του και την άδεια που μου παρείχε ώστε να διεκπεραιωθεί η παρούσα έρευνα στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πα.Γ.Ν.Η..

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και του φίλους μου για την στήριξή τους.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ 7
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ 11
ΠΕΡΙΛΗΨΗ 13
ABSTRACT 17
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 21
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ 23
1.1 ARDS: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ 23
1.2 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ 24
1.3 ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS 25
1.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ 26
1.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ 27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ 41
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 43
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ 45
3.1 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗ 46
3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ 47
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ 49
4.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 49
4.2 ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ECMO (CANDIDATES) 50
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ 59
5.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ 60
5.3 ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ 61
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ 63
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ 65

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome

ACURASYS: Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome

CaO_2 : Arterial oxygen content|

CvO_2 : Arterial oxygen content in the mixed blood

SaO_2 : Arterial oxygen saturation

CO_2 : Carbon dioxide

CO: Cardiac output

CESAR (study): Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure

EOLIA (study): ECMO to rescue Lung Injury in severe ARDS

ECBF: Extracorporeal blood flow

ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation

FiO_2 : Inspired fraction of oxygen

Hb: Hemoglobin

LUNG SAFE (study): Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory Failure

O_2: Oxygen

$CvO_{2native}$: Oxygen content of the native venous return

$CvO_{2outlet}$: Oxygen content in the venous blood after the membrane oxygenator

CvO_{2inlet}: Oxygen content in the venous blood before the membrane oxygenator

$V'O_{2ECMO}$: Oxygen delivery by extracorporeal membrane oxygenation

SvO_2 : Oxygen saturation in the pulmonary artery

MV: Mechanical ventilation

PO_2 : Partial pressure of oxygen

PEEP: Positive end-expiratory pressure

PROSEVA (study): Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[68]

PaO_2/FiO_2 : Ratio of partial pressure of oxygen to inspired fraction of oxygen

P_L : Transpulmonary pressures

v-v ECMO: Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation

VILI: Ventilator-induced lung injury

LIFEGARDS (study): VentiLatIon management oF patients with Extracorporeal membrane oxyGenation for Acute Respiratory Distress Syndrome

ΜΕΘ: Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

Πα.Γ.Ν.Η.: Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που χρήζουν εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή και ανθεκτική υποξυγοναιμία, η οποία εμμένει παρά την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Οι διάφορες στρατηγικές αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας έχουν μελετηθεί εκτενώς στην βιβλιογραφία. Το ECMO αποτελεί αδιαμφισβήτητα μια πολύ σημαντική στρατηγική αντιμετώπισης, είτε όταν αδύνατο να εξασφαλισθεί επαρκής οξυγόνωση μέσω του μηχανικού αερισμού ή / και όταν η εφαρμογή προστατευτικού – για το πνευμονικό παρέγχυμα – μηχανικού αερισμού, δεν είναι εφικτή. Παράλληλα όμως αποτελεί μια εξαιρετικά επεμβατική θεραπευτική επιλογή, με αρκετές και δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές και η εφαρμογή της είναι περίπλοκη και με υψηλό κόστος.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας αντιμετώπισης ανθεκτικής υποξαιμίας, που πληροί τα κριτήρια θεραπείας με ECMO, σε κέντρο χωρίς την διαθεσιμότητα ECMO. Στους επιμέρους στόχους, μελετήθηκε η έκβαση της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας και των ασθενών, καθώς επίσης και οι διάφορες παρεμβάσεις που πραγματοποιήθηκαν και η πιθανή επίδρασή τους στην ανθεκτική υποξυγοναιμία.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για μια μονοκεντρική, αναδρομική μελέτη παρατήρησης ασθενών με σοβαρή υποξυγοναιμία, η οποία πραγματοποιήθηκε στην ΜΕΘ του Πα. Γ.Ν.Η. κατά το χρονικό διάστημα Ιανουάριος 2017 – Μάρτιος 2021. Καταγράφηκαν δημογραφικά, κλινικά και φαρμακευτικές ή άλλες θεραπείες που έλαβαν οι ασθενείς, με σκοπό την συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την έκβαση των ασθενών. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με SPSS 26.

Αποτελέσματα: Κατά τη χρονική διάρκεια ενδιαφέροντος της μελέτης, νοσηλεύτηκαν συνολικά 2097 ασθενείς, εκ των οποίων οι 604 παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο με λόγο PaO_2/FiO_2 <150mmHg. Οι ασθενείς που τελικά πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και στους οποίους έγινε διαλογή για ανεύρεση δυνητικών υποψηφίων για εφαρμογή ECMO, ήταν 149. Από τους ασθενείς στους οποίους έγινε η τελική διαλογή, μόνο οι 47 φάνηκε πως θα μπορούσαν δυνητικά να λάβουν θεραπεία με ECMO. Από το σύνολο των ασθενών αυτών, αυτοί που τελικά επέζησαν και ολοκλήρωσαν την νοσηλείας τους (survivors) ήταν το 55.3%, ενώ αυτοί που κατέληξαν (non – survivors) ήταν 44.7%. Η συχνότερη αιτία υποξυγοναιμίας φάνηκε πως ήταν το ARDS σε έδαφος κυρίως κάποιας λοίμωξης αναπνευστικού ή στο πλαίσιο

σηπτικής καταπληξίας. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο αερισμού ήταν αυτό του ελεγχόμενου όγκου (Volume Control, VC), καθώς εφαρμόστηκε στο 57.6% των survivors και στο 71.4% των non-survivors. Το 70.2 % των υποψηφίων παρουσίαζαν κάποια αντένδειξη για θεραπεία με ECMO. Από το σύνολο των επιζώντων το 57.6% είχε αντένδειξη εφαρμογής ECMO, ενώ από τους ασθενείς που απεβίωσαν το αντίστοιχο ποσοστό ανερχόταν στο 85.7%. Οι κυριότερες αιτίες αντένδειξης εφαρμογής ECMO ήταν η ηλικία > 65 ετών (70%), αδυναμία λήψης αντιπηκτικής αγωγής (12%) σοβαρή και μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη (18%). Μελετήθηκαν διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η πρηνής θέση εφαρμόστηκε στο 36.1% των υποψηφίων για θεραπεία με ECMO, στο 42.3% των survivors και στο 28.5% των non – survivors. Βρογχοσκόπηση διενεργήθηκε στο 19% του συνόλου των υποψηφίων. Αξίζει να σημειωθεί πως οι χειρισμοί επιστράτευσης ατελεκτατικών κυψελίδων διενεργούνταν πάντα πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε άλλης παρέμβασης (πχ αύξηση της PEEP ή αλλαγή της θέσης του ασθενούς). Αύξηση της εφαρμοζόμενης PEEP, πραγματοποιήθηκε στο 28.5% των επιζώντων και στο 53.8% των ασθενών που τελικά κατέληξαν. Τέλος, παρατηρήθηκε πως νευρομυϊκός αποκλειστής χορηγήθηκε στο 46.8% των υποψηφίων για θεραπεία με ECMO. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις παραμέτρους που μελετήθηκαν, μεταξύ survivors και non – survivors.

Συμπεράσματα: Στην παρούσα μελέτη φάνηκε πως μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρή ανθεκτική υποξυγοναιμία θα ήταν τελικά υποψήφιοι για θεραπεία με ECMO και συγκεκριμένα το 29% των ασθενών που έγινε η τελική ανάλυση. Άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αποτελεί πως από το σύνολο των υποψηφίων, το ποσοστό που τελικά επιβίωσε με την εφαρμογή απλών και μη-επεμβατικών μέτρων αντιμετώπισης, ήταν 55.3%. Επίσης, από τους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν, το 85.7% αυτών δεν θα μπορούσε να λάβει έτσι κι αλλιώς θεραπεία με ECMO λόγω της ύπαρξης κάποιας αντένδειξης εφαρμογής. Τέλος, αξίζει να τονιστεί πως από τους 604 ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS, μόνο το 24.6% αυτών παρουσίασε σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία.

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, που έλαβε χώρα η συγκεκριμένη έρευνα, αποτελεί ένα κέντρο χωρίς τη διαθεσιμότητα ECMO. Στο πλαίσιο αυτό, ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS αντιμετωπίζονται με λιγότερο επεμβατικά και πιθανώς εξίσου αποτελεσματικά μέσα. Συγκεκριμένα γίνεται προσπάθεια εφαρμογής εξατομικευμένου και βασισμένου στην φυσιολογία του εκάστοτε ασθενούς, μηχανικού αερισμού. Η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής αυτών των μέτρων, πιστοποιείται από το σημαντικό ποσοστό ασθενών που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς, χωρίς την εφαρμογή ECMO.

ABSTRACT

Background: Patients with acute respiratory failure requiring admission to the ICU may develop severe and persistent hypoxia, despite the use of protective invasive mechanical ventilation. The various strategies for treating persistent hypoxia have been extensively studied. Veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is a helpful intervention in patients with severe refractory hypoxemia either because mechanical ventilation cannot ensure adequate oxygenation or because lung protective ventilation is not feasible. However, ECMO is a highly invasive procedure with several, potentially devastating complications and its implementation is complex and expensive

Objective: The aim of this study is to determine the efficacy of treating persistent hypoxemia, which meets criteria for ECMO, in a center without ECMO facilities. The sub-objectives included the outcome of patients with refractory hypoxemia, as well as the various interventions performed and their potential impact on persistent hypoxia.

Methods: This is a single-center, retrospective observational study in patients with severe refractory hypoxemia who were hospitalized in the ICU of PAGNI during the period January 2017 – March 2021. Demographic, clinical, medication or other treatments were recorded in, order to correlate these parameters with patient outcome. The data were entered in an electronic record sheet EXCEL and their statistical analysis was performed using SPSS 26.

Results: 2097 patients were hospitalized during this period in the ICU, of whom 604 had at least one episode with a PaO_2/FiO_2 ratio <150mmHg. The patients who finally met the inclusion criteria and were screened to find potential candidates for ECMO application were 149. The number of the final candidates was 47 and they could potentially be treated with ECMO. Of all these patients, those who finally survived and completed their treatment (survivors) were 55.3%, while non - survivors were 44.7%. The most common cause of hypoxia was ARDS, mainly due to a respiratory infection or septic shock. The most used ventilation mode was the Volume Control (VC), as it was applied to 57.6% of survivors and 71.4% of non-survivors. 70.2% of the candidates had a contraindication for treatment with ECMO. Of the total survivors, 57.6% had a contraindication to ECMO, while among non-survivors the corresponding percentage was 85.7%. Main causes of contraindication for ECMO treatment were, age> 65 years (70%), inability to receive anticoagulants (12%), severe or irreversible brain disease (18%). Various therapeutic interventions were studied. Prone position was applied to 36.1% of ECMO treatment candidates, 42.3% of survivors and 28.5% of non -

survivors. Bronchoscopy was performed on 19% of all candidates. Recruitment maneuvers were always performed before the application of any other intervention (e.g., increasing the PEEP or prone positioning). Increase in PEEP applied in 28.5% of the survivors and in 53.8% of non - survivors. Finally, neuromuscular blocking agent was administered to 46.8% of candidates for ECMO treatment. There were no statistically significant differences in the parameters studied, between survivors and non – survivors ($p > 0.05$).

Conclusion: In the present study it was shown that only a very small percentage of patients (29%) with severe refractory hypoxemia would eventually be candidates for treatment with ECMO. Of all the candidates, the percentage that finally survived with the implementation of simple and non-invasive therapeutic options, was 55.3%. Of all non - survivors, 85.7% were not eligible for ECMO anyway due to the existence of a contraindication. Finally, out of 604 patients with moderate to severe ARDS, only 24.6% of them developed severe and persistent hypoxia.

The ICU, where this research conducted, is a center without ECMO facilities. Thus, patients with moderate to severe ARDS are treated with less invasive and possibly equally effective strategies. Individualized mechanical ventilation is applied, based on the physiology of the respiratory system of each patient.

ECMO should be a therapeutic intervention in selected patients with severe ARDS and refractory hypoxemia to optimal ventilation, and these patients should be referred to specialized centers.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ARDS: ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΑΙ ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome,ARDS) είναι ένα σύνθετο σύνδρομο οξείας βλάβης του πνεύμονα, που οδηγεί σε μη-καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, προκαλείται από πολλές αιτίες που είναι ετερογενείς στην κλινική τους εμφάνιση και σχετίζεται με ποσοστό θνησιμότητας 40%. (1)

Αν και αποτελεί μια συχνά εμφανιζόμενη κλινική οντότητα, υπήρξαν αρκετές δυσκολίες μέχρι να συμφωνηθεί ένας ενιαίος, αντικειμενικός και κοινά αποδεκτός ορισμός.(2)

Με βάση τον αναθεωρημένο ορισμό του Βερολίνου το 2012 για το ARDS (3), στην ακτινογραφία θώρακος ή σε αξονική τομογραφία πρέπει να υπάρχουν εμφανείς αμφοτερόπλευρες κυψελιδικού τύπου σκιάσεις και τα αναπνευστικά συμπτώματα πρέπει να έχουν αιφνίδια έναρξη (<1 εβδομάδα), συνεπεία γνωστού παράγοντα κινδύνου. Επιπρόσθετα κριτήρια περιλαμβάνουν τον αποκλεισμό άλλων αιτιών οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση, χρόνια διάμεση πνευμονοπάθεια και διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία. Τέλος, η βαρύτητα μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε ήπια, μέτρια και σοβαρή. Το ήπιο ARDS απαιτεί ο λόγος PaO2 / FiO2 να είναι μεταξύ 200 και 300 mmHg στον αναπνευστήρα (PEEP ή CPAP να είναι ≥5 cmH2O). Μέτριο ARDS συμβαίνει όταν ο λόγος PaO2 / FiO2 είναι μεταξύ 100 και 200 mmHg και σοβαρό όταν ο λόγος αυτός είναι ≤100 mmHg στον αναπνευστήρα (PEEP ή CPAP να είναι ≥5 cmH2O). Στον παρακάτω πίνακα - 1, φαίνεται αναλυτικά ο ορισμός:

Πίνακας 1. Τα νέα κριτήρια διάγνωσης του ARDS (ορισμός του Βερολίνου) (3)

ARDS	
Χρόνος Έναρξης	Εντός 1 εβδομάδας από την έναρξη ενός γνωστού παράγοντα κινδύνου ή νέα επιδεινούμενα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα.
*Απεικόνιση θώρακα**	Αμφοτερόπλευρες σκιάσεις – που δεν ερμηνεύονται πλήρως ως συλλογές, λοβαίες/πνευμονικές ατελεκτασίες ή όζοι
Προέλευση οιδήματος	Αναπνευστική ανεπάρκεια που δεν ερμηνεύεται πλήρως από καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση με υγρά. Χρειάζεται αντικειμενική εκτίμηση (πχ ηχοκαρδιογραφία) για να αποκλειστεί το υδροστατικό οίδημα, αν δεν υπάρχει κανένας παράγοντας κινδύνου
*Οξυγόνωση***	
Ήπιο	200 mmHg < PaO_2/FiO_2 ≤ 300 mmHg, με PEEP ή CPAP ≥5 cm H_2O ***
Μέτριο	100 mmHg < PaO_2/FiO_2 ≤ 200 mmHg, με PEEPν≥5 cm H_2O
Σοβαρό	PaO_2/FiO_2 < 100 mmHg, με PEEP ≥5 cm H_2O

Πίνακας 1. ***CPAP: συνεχής θετική πίεση αεραγωγών,FiO2: κλάσμα εισπνεόμενου O2 (%),PaO2: μερική πίεση O2 στο αρτηριακό αίμα, PEEP: θετική τελοεκπνευστική πίεση.***
**** Με ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακα.***
*****Σε υψόμετρο>1000 m, ο διορθωτικός παράγοντας θα πρέπει να υπολογίζεται ως εξής: [PaO2/FiO2 × (βαρομετρική πίεση/760)].***
******Μπορεί να εφαρμοστεί και μη επεμβατικά στο ήπιο ARDS.***

Παθοφυσιολογικά, πρόκειται για διάχυτη φλεγμονώδη διαδικασία, που συνεπάγεται βαριά δομική και λειτουργική διαταραχή της ακεραιότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, με συνέπεια την πλήρωση του διάμεσου χώρου και των κυψελίδων με εξιδρωματικό υγρό. Το διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα που λαμβάνει χώρα, οδηγεί σε μείωση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος, το οποίο σε συνδυασμό με την ανάπτυξη ατελεκτασιών λόγω βλάβης του επιφανειοδραστικού παράγοντα, οδηγεί σε κατανομή του αναπνεόμενου όγκου σε μικρότερο αριθμό αεριζόμενων κυψελίδων. (4) Συγχρόνως, η ανάπτυξη υαλίνης μεμβράνης, περιβρογχικού οιδήματος και ίνωσης οδηγούν σε αυξημένες αντιστάσεις ροής. Έτσι, προκύπτει η δημιουργία πνευμονικών τμημάτων με διαφορετικές σταθερές χρόνου και ως εκ τούτου διαφορετική συμπεριφορά κατά την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού. (5)

Η επίπτωση του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας προσδιορίστηκε αρχικά σε μια πολυκεντρική, βασισμένη στον πληθυσμό, προοπτική μελέτη κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες και διαπιστώθηκε πως είναι 64 περιπτώσεις ανά 100.000 άτομα. (6) Στις ΜΕΘ, περίπου το 10 – 15% των εισαχθέντων ασθενών και πάνω από 23% των ασθενών σε μηχανικό αερισμό πληρούν τα κριτήρια για ARDS. (7–9) Συγκεκριμένα, επιδημιολογικά δεδομένα πρόσφατης πολυκεντρικής, προοπτικής μελέτης, που βασίστηκε στον ορισμό του Βερολίνου και αφορούσε περίπου 29000 ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), απέδειξε πως το ARDS αντιπροσώπευε το 10,4% των συνολικών εισαγωγών στη ΜΕΘ και το 23,4% όλων των ασθενών που απαιτούσαν μηχανικό αερισμό. (10) Από την ίδια μελέτη φάνηκε πως συχνότητα εμφάνισης του ARDS ποικίλλει γεωγραφικά και μπορεί να είναι υψηλότερη στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη από ό,τι σε άλλες χώρες.

Παρά την πρόοδο στις διαγνωστικές μεθόδους και την καθιέρωση λιγότερο υποκειμενικού ορισμού, η εκτίμηση της επίπτωσης του ARDS συνεχίζει να ποικίλει μεταξύ των διάφορων χωρών. Σε αυτό συμβάλλουν διάφοροι λόγοι, όπως οι διαφορές στη διαθεσιμότητα διαγνωστικών μεθοδολογιών, πόρων υγείας, πρακτικών εισαγωγής στο νοσοκομείο και δικτύων επείγουσας ιατρικής. Οι δυσαναλογίες αυτές φαίνεται πως επηρεάζουν τη δυνατότητα καταγραφής της πραγματικής επίπτωσης του ARDS, με αποτέλεσμα αυτή πολλές φορές να υποεκτιμάται. (11)

1.2 ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΠΡΟΔΙΑΘΕΣΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Τα αίτια που προκαλούν ARDS μπορούν να ταξινομηθούν σε αυτά που βλάπτουν απ' ευθείας (άμεσα) τους πνεύμονες (πρωτοπαθές ARDS) και σε εξωπνευμονικά, τα οποία αφορούν άλλο σύστημα αλλά προκαλούν δευτερογενή (έμμεση) πνευμονική βλάβη (δευτεροπαθές ARDS). (12) Στον παρακάτω πίνακα 2, αναγράφονται τα κύρια αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες του ARDS:

Πίνακας 2. Αίτια και προδιαθεσικοί παράγοντες ARDS

Άμεση βλάβη (πρωτοπαθές ARDS)

- Πνευμονία (ιογενής, βακτηριακή, από μύκητα ή παράσιτο)
- Εισρόφηση Γαστρικού υγρού
- Πνευμονική Θλάση / Τραύμα
- Πνιγμός
- Εισπνοή καπνού ή τοξικών αερίων
- Μη – προστατευτικός μηχανικός αερισμός (VILI, ventilator induced lung injury)

Έμμεση βλάβη (δευτεροπαθές ARDS)

- Σήψη (Εξωπνευμονική)
- Βαρύ εξωθωρακικό τραύμα (πολυτραυματίας)
- Μη – καρδιογενής κυκλοφορική καταπληξία
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Έγκαυμα (εκτεταμένο)
- Μεταγγίσεις αίματος (TRALI, transfusion related acute lung injury)
- Φάρμακα (σαλικυλικά, τρικυκλικά κ.α.)
- Κάρδιο-πνευμονική παράκαμψη (σπάνιο)

Ενώ η πνευμονία, η εξωπνευμονική σήψη και η εισρόφηση είναι από τα πιο συχνά αίτια ARDS (13), χρόνιες παθήσεις όπως η παχυσαρκία και ο διαβήτης έχουν συσχετιστεί με χαμηλότερη εμφάνιση ARDS. (14,15)

Τέλος, η εμφάνιση του ARDS φαίνεται να σχετίζεται με διάφορους δημογραφικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Συγκεκριμένα εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα μεγαλύτερης ηλικίας, μη- Καυκάσιας φυλής, ενώ έχει συσχετιστεί με καθορισμένες γενετικές παραλλαγές , καθώς και με την έκθεση στο όζον. (16–19)

1.3 ΕΚΒΑΣΗ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ARDS

Το ARDS σχετίζεται με αξιοσημείωτη θνησιμότητα και σύμφωνα με τις εκτιμήσεις μιας πολυκεντρικής, διεθνούς μελέτης κοόρτης 3022 ασθενών με ARDS, η θνητότητα των ασθενών αυτών ανέρχεται ακόμα και σε ποσοστά της τάξεως του 40%. (10,20,21) Η θνητότητα των ασθενών με ARDS, αυξάνεται όσο αυξάνεται και η σοβαρότητα του ARDS. Η ενδονοσοκομειακή θνητότητα έχει βρεθεί ότι είναι περίπου 35% σε ασθενείς με ήπιο ARDS,

40% σε ασθενείς με μέτριο ARDS και 46% σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ARDS. (10) Η υποκείμενη αιτία του ARDS φάνηκε να σχετίζεται με την έκβαση ασθενών με ARDS. (22)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με ARDS τα τελευταία χρόνια. Σε μια μελέτη παρατήρησης 2451 ασθενών με ARDS, βρέθηκε μείωση της θνησιμότητας από 35% σε 26% μεταξύ 1996 και 2005. (23)

Τέλος, υπάρχουν πολύ προγνωστικοί παράγοντες έκβασης των ασθενών με ARDS (σχετιζόμενοι με τους ασθενής, με την υποκείμενη νόσο ή την θεραπευτική αντιμετώπιση), η ανάλυση των οποίων δεν είναι εφικτή στα πλαίσια της συγκεκριμένης διπλωματικής.

1.4 ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑ: ΟΡΙΣΜΟΣ

Ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια που χρήζουν εισαγωγής στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή υποξυγοναιμία η οποία εμμένει και μετά την εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Το ARDS αποτελεί την πιο κοινή αιτία ανθεκτικής υποξυγοναιμίας. (24)

Στη βιβλιογραφία δεν έχει καθιερωθεί κάποιος ενιαίος ορισμός για την ανθεκτική υποξυγοναιμία, και σύμφωνα με μια πρόσφατη έρευνα υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις απόψεις των ιατρών των ΜΕΘ ανά τον κόσμο, σχετικά με τον ορισμό.(25) Το 68% των ιατρών, επέλεξε ως προτιμότερο ορισμό για την σοβαρή υποξυγοναιμία το “PaO_2/FiO_2 <100 mmHg”, ενώ το 55% αυτών επέλεξε τον “PaO_2 <60 mmHg, με χρήση FiO_2 ≥0.7 για τουλάχιστον 1 ώρα, εφαρμόζοντας παράλληλα PEEP ≥15 cmH_2O και έχοντας αποκλείσει αναστρέψιμες αιτίες”. Ενώ το OI (Oxygenation Index) >30, LIS (Lung Injury Score) ≥3 και η ανθεκτική αναπνευστική οξέωση, αποτέλεσαν την μειονότητα των απαντήσεων. Οι παράγοντες που φάνηκε να καθορίζουν την ανθεκτικότητα της υποξυγοναιμίας ήταν: η εφαρμογή υψηλής PEEP (15-20 cmH_2O), η αδυναμία εξασφάλισης ικανοποιητικής Pplat παρά την χορήγηση χαμηλών αναπνεόμενων όγκων, καθώς και η ανάγκη χρήσης προηγμένων μεθόδων αερισμού. Οι ορισμοί που προτιμήθηκαν από τους ερωτηθέντες τόσο για την σοβαρή, όσο και την ανθεκτική υποξυγοναιμία, συνοψίζονται στην *Εικόνα 1.*

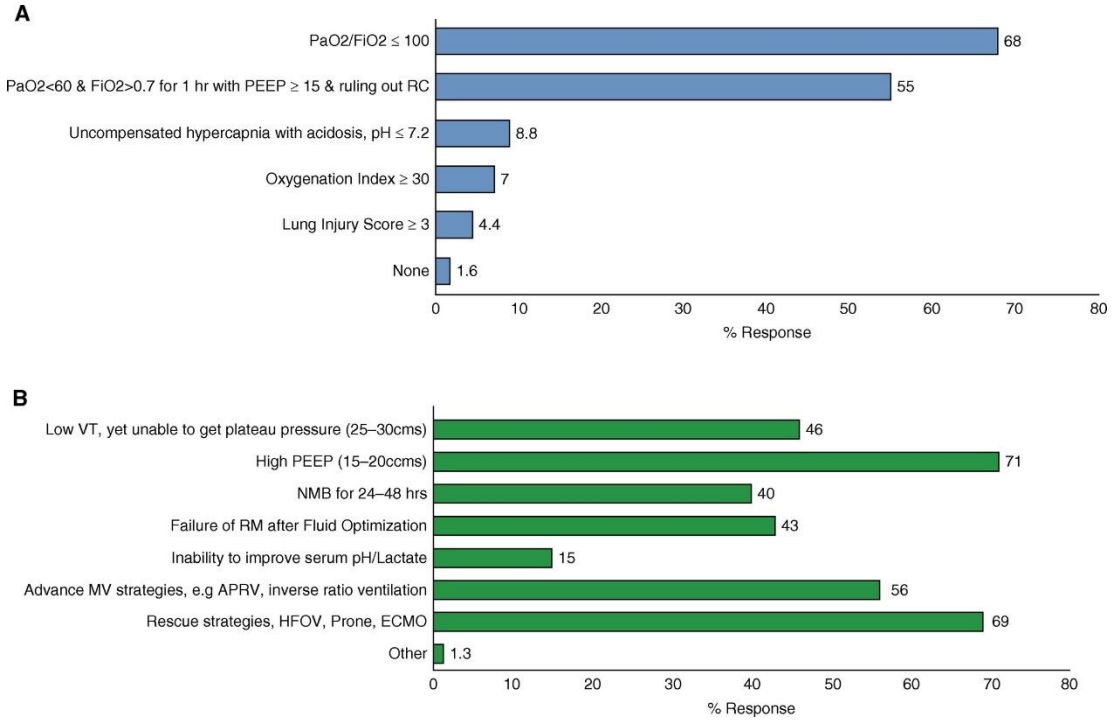
Άλλοι ορισμοί που έχουν αναφερθεί κατά καιρούς στη βιβλιογραφία, περιλαμβάνουν μερική πίεση οξυγόνου (PaO2) ≤60 mmHg με το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO2) να κυμαίνεται μεταξύ 0,8-1,0 ή PaO2/FiO2 ≤100 με θετική τελο-εκνευστική πίεση(PEEP) >15 cm H_2O ή με Plat >30 cm H2O για περισσότερες από 12 ώρες παρά τους χορηγούμενους χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (4-6 mL/kg)**.** (26)

Σε σπάνιες περιπτώσεις επιστρατεύεται ο δείκτης οξυγόνωσης (Oxygenation Index, OI), που ορίζεται ως:

OI = Mean Airway Pressure (MAP) × FiO2 × 100/PaO2.

Τιμές OI <40 υποδηλώνουν υποξυγοναιμία ανθεκτική στις συμβατικές μεθόδους μηχανικού αερισμού, ωστόσο η χρήση του ως δείκτης ανθεκτικότητας είναι περιορισμένος. (27)

Εικόνα 1. Οι προτιμότεροι ορισμοί της σοβαρής και ανθεκτικής υποξυγοναιμίας (25)



(A) Σοβαρή υποξυγοναιμία
(B) Ανθεκτική υποξυγοναιμία
APRV = airway pressure release ventilation; ECMO = extracorporeal membrane oxygenation; HFOV = high-frequency oscillatory ventilation; MV = mechanical ventilation; NMB = neuromuscular blocker; PEEP = positive end-expiratory pressure; RC = reversible

Η έλλειψη οικουμενικού ορισμού για την ανθεκτική υποξυγοναιμία, συντελεί στην αδυναμία καταγραφής του αληθινού επιπολασμού και της θνητότητας της, γεγονός που περιορίζει σημαντικά την δυνατότητα αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας των ήδη υπαρχουσών θεραπειών.

1.5 ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΕΣ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗΣ ΑΝΘΕΚΤΙΚΗΣ ΥΠΟΞΥΓΟΝΑΙΜΙΑΣ

Η σοβαρή υποξυγοναιμία μπορεί εμφανίζεται στο 20% - 30% των ασθενών με ARDS και σχετίζεται με υψηλή θνησιμότητα. Υπολογίζεται ότι το 10% έως 15% των θανάτων στο ARDS οφείλονται σε ανθεκτική υποξυγοναιμία. (28)

Οι στρατηγικές αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας στα πλαίσια σοβαρού ARDS περιλαμβάνουν: (29)

a) Την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού με χαμηλές πιέσεις και αναπνεόμενους όγκους, ώστε να αποτραπεί η επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης (VILI, ventilator induced lung injury).

b) Τη διάνοιξη κυψελίδων με χειρισμούς επιστράτευσης (recruitment maneuvers) και διατήρηση τους ανοικτών με εφαρμογή επαρκούς θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης (Positive End Expiratory Pressure,PEEP)

c) Την πρηνή θέση

d) Την χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών

e) Τη χρήση οισοφάγειων καθετήρων για την τιτλοποίηση της PEEP, την αποφυγή υψηλών διαπνευμονικών πιέσεων, την ακριβέστερη εκτίμηση του stress που ασκείται στο πνευμονικό παρέγχυμα

f) Το ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation)

Μέχρι σήμερα, φαίνεται πως υπάρχουν δύο παρεμβάσεις με αποδεδειγμένο όφελος επιβίωσης σε ασθενείς με ARDS, ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός των πνευμόνων με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους (6 ml/kg PBW) και η πρηνής θέση. (30–33)

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση εξετάστηκαν οι διάφορες αυτές παρεμβάσεις σε ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS, στους οποίους χορηγούνταν ήδη χαμηλοί αναπνεόμενοι όγκοι και πιστοποιήθηκε πως μόνο η πρηνής θέση και το ECMO σχετίζονται με χαμηλότερη θνησιμότητα. (34)

1.5.1 ΠΡΟΣΤΑΤΕΥΤΙΚΟΣ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού με χαμηλές πιέσεις και αναπνεόμενους όγκους, έχει δειχθεί πως μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης καθώς και αποτρέπει την επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης που προκαλείται από το μηχανικό αερισμό (ventilator induced lung injury, VILI). (35,36)

Παρακάτω θα αναλυθούν οι βασικές συνιστώσες ρύθμισης των βασικών παραμέτρων, που απαρτίζουν τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό.

1.5.1.1 ΜΟΝΤΕΛΟ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Σχετικά με την επιλογή του μοντέλου αερισμού σε ασθενείς με ARDS, δεν υπάρχει ουσιαστική διαφορά μεταξύ ελεγχόμενου όγκου (Volume Control, VC) και ελεγχόμενης πίεσης (Pressure Control, PC) σε ό,τι αφορά τις φυσιολογικές παραμέτρους ή την έκβαση.(37,38) Σύμφωνα με την ARDS Network, φαίνεται ότι μεγαλύτερη σημασία έχουν οι ρυθμίσεις, παρά το χρησιμοποιούμενο μοντέλο αερισμού.(30)

1.5.1.2 ΡΥΘΜΙΣΗ FiO2

Η αύξηση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO2) σε ασθενείς με ARDS που βρίσκονται σε μηχανικό αερισμό, στοχεύει στην διόρθωση της υποξυγοναιμίας, αν και ο βέλτιστος στόχος οξυγόνωσης παραμένει αμφιλεγόμενος.(39,40)

Το O_2 είναι ο τελικός αποδέκτης ηλεκτρονίων στην αναπνευστική αλυσίδα και αποτελεί ένα από τα ισχυρότερα οξειδωτικά μόρια.(41,42) Η συγκέντρωση O_2 φαίνεται να σχετίζεται γραμμικά με την παραγωγή δραστικών ριζών οξυγόνου (Reactive Oxygen Species, ROS). (43) Έτσι, η πρόκληση υπεροξίας μέσω της χορήγησης υψηλών συγκεντρώσεων εισπνεόμενου οξυγόνου, οδηγεί σε δωσοεξαρτώμενη αύξηση των ROS, με αποτέλεσμα την αυξημένη πιθανότητα πρόκλησης οξειδωτικού στρες. (44)

Λόγω έλλειψης καταληκτικών μελετών σχετικά με τα επιθυμητά επίπεδα οξυγόνωσης, σε ασθενείς με ARDS προτείνεται ένας «συντηρητικός» στόχος οξυγόνωσης αρτηριακού αίματος (PaO2 = 65–75 mmHg; SaO_2 = 90–95%), ώστε να αποφεύγονται οι δυνητικές επιπλοκές από την υποξία ή υπεροξία. (45)

1.5.1.3 ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΟΜΕΝΟΥ ΟΓΚΟΥ (Tidal Volume, VT)

Στη βάση της στρατηγικής του προστατευτικού μηχανικού αερισμού, από την μελέτη ARDS Network, ως κατάλληλο V_T προτείνεται η τιμή των 6 ml/kg ιδανικού βάρους σώματος (ΙΒΣ) με στόχο Pplat ≤ 30 cm H2O, με τάση αυτή να διατηρείται όσο το δυνατό χαμηλότερη. (30)

Ωστόσο, το ερώτημα που απασχολεί τη βιβλιογραφία είναι κατά πόσο οι προτεινόμενες τιμές αναπνεόμενου όγκου, μπορούν να εφαρμοσθούν σε όλους τους ασθενείς, δεδομένου πως οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος διαφέρουν από ασθενή σε ασθενή και η χορήγηση ίδιου όγκου αέρα, μπορεί να επιφέρει διαφορετικές παθοφυσιολογικές αλλαγές. Η ρύθμιση λοιπόν του αναπνεόμενου όγκου, θα πρέπει να γίνεται εξατομικευμένα και με γνώμονα τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος του κάθε ασθενούς.(46)

Το πηλίκου του αναπνεόμενου όγκου προς την ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (respiratory system compliance, Crs), ονομάζεται οδηγός πίεση (driving pressure, ΔP) και υπολογίζεται από τη διαφορά μεταξύ Pplat και PEEP. Η ρύθμιση V_T για την επίτευξη ΔP < 14 cmH2O, έχει συσχετιστεί με χαμηλότερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ARDS. (47,48)

Στην κλινική πρακτική λοιπόν, ως αρχική προσέγγιση, θα πρέπει να εφαρμόζεται αναπνεόμενος όγκος ≤6 mL/kg ΙΒΣ και στη συνέχεια να ρυθμίζεται, στοχεύοντας σε τιμές Pplat και ΔP, εντός των ορίων που περιγράφονται παραπάνω.

1.5.1.4 ΡΥΘΜΙΣΗ ΘΕΤΙΚΗΣ ΤΕΛΟΕΚΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ (PEEP)

Η εφαρμογή μιας τιμής PEEP, επαρκούς για να κρατήσει τις κυψελίδες των πνευμόνων ανοιχτές σε όλο τον αναπνευστικό κύκλο, είναι μια από τις κύριες ρυθμίσεις της στρατηγικής του προστατευτικού μηχανικού αερισμού στο ARDS. Η εφαρμογή PEEP μετριάζει τον κίνδυνο ατελεκτοτραύματος, αποτρέποντας το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο ασταθών κυψελίδων και βελτιώνοντας τη ενδοτικότητα και την ομοιογένεια των πνευμόνων.(49)

Η ανταπόκριση στην αύξηση της PEEP διαφέρει μεταξύ των ασθενών και εξαρτάται από την ικανότητα στράτευσης ατελεκτατικών κυψελίδων του εκάστοτε αναπνευστικού συστήματος. Στην κλινική πράξη, η πιο κοινή μέθοδος για την αξιολόγηση της στρατολόγησης, είναι η εφαρμογή διαφορετικών επιπέδων PEEP και η παρακολούθηση της οξυγόνωσης, της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος, της τελο-εισπνευστικής πίεσης (Pplat) και της οδηγού πίεσης (ΔP). Σε αναπνευστικό σύστημα με υψηλή δυνατότητα στρατολόγησης ατελεκτατικών κυψελίδων, η αύξηση της PEEP συνδέεται με βελτίωση της οξυγόνωσης και της ενδοτικότητας και μείωση της οδηγού πιέσεως. (50) Η πιο ακριβής μέθοδος για την αξιολόγηση της επίπτωσης της εφαρμοζόμενης PEEP, είναι η αξονική τομογραφία θώρακος.(51)

Συμβατικά, επιλέγεται μια αρχική PEEP > 8 cmH2O σε μέτριο έως σοβαρό ARDS και η περαιτέρω τιτλοποίηση βασίζεται στην δυνατότητα στρατολόγησης ατελεκτατικών κυψελίδων του αναπνευστικού συστήματος και τις πιθανές επιδράσεις της PEEP στη συστηματική και πνευμονική κυκλοφορία.

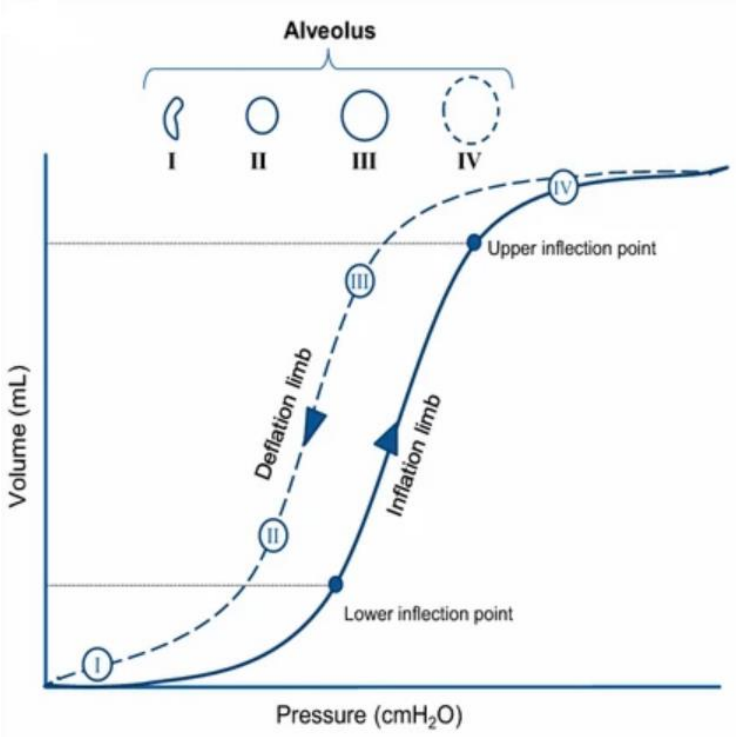
1.5.2 ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΕΠΙΣΤΡΑΤΕΥΣΗΣ (Recruitment Manoeuvre, RM)

Ο χειρισμός επιστράτευσης αποτελεί μια δυναμική, παροδική αύξηση της διαπνευμονικής πίεσης, που στοχεύει στην επαναδιάνοιξη μη αεριζόμενων ή φτωχά αεριζόμενων κυψελίδων.

Οι χειρισμοί επιστράτευσης θα πρέπει να εφαρμόζονται πριν την αύξηση τουPEEP, καθώς σε περίπτωση ατυχηματικής αποσύνδεσης του κυκλώματος του αναπνευστήρα. (52,53)

Παρατηρώντας τη καμπύλη πίεσης – όγκου του αναπνευστικού συστήματος (Σχ. 1) κατά το χειρισμό επιστράτευσης, διαπιστώνουμε ότι, κατά την εισπνοή, η διαπνευμονική πίεση υπερβαίνει το άνω σημείο καμπής (Upper Inflection Point, UIP) και ο πνεύμονας υπερδιατείνεται. Κατά την εκπνοή, για την ίδια πίεση, ο πνευμονικός όγκος είναι μεγαλύτερος, ενώ οι κυψελίδες παραμένουν ανοικτές με την εφαρμογή PEEP πάνω από το κάτω σημείο καμπής (Lower Inflection Point, LIP). (54)

Σχήμα 1. Καμπύλη Πίεσης – Όγκου του αναπνευστικού συστήματος(54)



<u>Σχήμα 1.</u> Καμπύλη Πίεσης – Όγκου του αναπνευστικού συστήματος
Μετά το RM, κατά τη διάρκεια του εκπνευστικού σκέλους (διακεκομμένη γραμμή), ο όγκος των πνευμόνων είναι μεγαλύτερος για ένα ορισμένο επίπεδο πίεσης και οι κυψελίδες παραμένουν ανοιχτές όσο η PEEP διατηρείται πάνω από ένα κρίσιμο σημείο (lower inflection point).

Διάφορες μελέτες έχουν αποδείξει το όφελος από την χρήση RM σε ασθενείς με ARDS. (55,56) Πέρα από τις ευεργετικές επιδράσεις των RM στην οξυγόνωση, εκφράζονται ανησυχίες σχετικά με τις επιπλοκές τους, ιδιαίτερα στην αιμοδυναμική κατάσταση του ασθενούς καθώς και για άλλες λιγότερο συχνές αλλά σοβαρές παρενέργειες, όπως η πρόκληση βαροτραύματος. (57,58)

1.5.3 ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ (prone position)

Σημαντική θέση στη θεραπεία του ARDS κατέχει και η πρηνής θέση. Μέσω της επιστράτευσης ατελεκτατικών κυψελίδων στην ραχιαία επιφάνεια των πνευμόνων αυξάνει την ομοιογένεια αερισμού του πνεύμονα. Με αυτό τον τρόπο, βελτιώνει την οξυγόνωση του πνεύμονα και την αντιστοιχία αερισμού-αιμάτωσης και παράλληλα βοηθά στην προστασία από το VILI με την καλύτερη κατανομή του stress και του strain. (59)

Στη μελέτη PROSEVA των Guerin και των συνεργατών του, που αφορούσε 466 ασθενείς με σοβαρό ARDS (PaO2/FiO2< 150 mmHg), διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στη θνητότητα 28 και 90 ημερών στην ομάδα που εφαρμόστηκε η πρηνής θέση, σε σύγκριση με την ύπτια (16.0% έναντι 32.8% και 23.6% έναντι 41.0% αντίστοιχα, p< 0.001).(60) Πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και μετα-ανάλυση 11 RCT, που περιελάμβανε 2341 ασθενείς, επιβεβαίωσε ότι ο μηχανικός αερισμός στην πρηνή θέση μείωσε σημαντικά

τη θνητότητα μεταξύ των ασθενών με ARDS, που έλαβαν προστατευτικό μηχανικό αερισμό. Αυτή η τεχνική ήταν ευεργετική, όταν χρησιμοποιούνταν στους ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS για παρατεταμένες περιόδους ≥ 16 ώρες κάθε μέρα.(61) Σε μεταγενέστερη Cochrane ανάλυση 9 RCT με 2165 ασθενείς δε βρέθηκε καμία πειστική απόδειξη οφέλους ή ζημίας από την καθολική εφαρμογή πρηνούς θέσης σε μηχανικά αεριζόμενους ενήλικες με υποξυγοναιμία στη ΜΕΘ. Παρ 'όλα αυτά, στατιστικά σημαντικό πλεονέκτημα θνητότητας φάνηκε ότι είχαν οι ασθενείς με σοβαρή υποξυγοναιμία, στους οποίους η πρηνής θέση εφαρμόστηκε έγκαιρα (εντός των πρώτων 48 ωρών) και παρατεταμένα (≥ 16 ώρες).(62) Συνεπώς, η πρηνής θέση θα πρέπει να εφαρμόζεται ως πρώτης γραμμής θεραπεία σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ARDS.

Η πιθανά μοναδική απόλυτη αντένδειξη πρηνούς θέσης είναι το ασταθές κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι άλλες αντενδείξεις είναι σχετικές και η σχέση οφέλους-κινδύνου θα πρέπει να ευνοεί την πρηνή θέση. Συγκεντρωτικά οι αντενδείξεις διενέργειας πρηνούς θέσης είναι οι εξής: (63)

- Εγκεφαλικό οίδημα, ενδοκράνια υπέρταση
- Κάταγμα σπονδυλικής στήλης, πυέλου ή μηριαίου οστού
- Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια
- Μαζική αιμόπτυση που απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση
- Χειρουργική επέμβαση στην τραχεία ή στερνοτομή τις τελευταίες 15 ημέρες, εκτός αν πρόκειται για εξασφάλιση αεραγωγού
- Σοβαρό τραύμα ή χειρουργείο στο πρόσωπο τις τελευταίες 15 ημέρες
- Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που αντιμετωπίζεται για λιγότερο από 2 ημέρες
- Καρδιακός βηματοδότης που εισήχθη τις τελευταίες 2 ημέρες
- Εγκυμοσύνη
- Πρόσθιος θωρακοσωλήνας με διαφυγές αέρα

Όσον αφορά τις ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος ελκών κατάκλισης, απόφραξης και μετακίνησης του τραχειοσωλήνα είναι μεγαλύτερος στην πρηνή σε σχέση με την ύπτια θέση.(61)

Η ακριβής και βέλτιστη διάρκεια εφαρμογής πρηνούς θέσης παραμένει άγνωστη. Σε ασθενείς με Covid – 19, έχουν εφαρμοστεί συνεδρίες 36 ωρών και έχουν συσχετισθεί με πιο ικανοποιητική βελτίωση της οξυγόνωσης των ασθενών, σε σύγκριση με τις αντίστοιχες συνεδρίες διάρκειας 16 ωρών. (64)

Παρά το γεγονός, πως πρόκειται για μια ασφαλή, χωρίς κόστος θεραπεία και με αποδεδειγμένο όφελος στην επιβίωση των ασθενών, σύμφωνα με την μελέτη LUNG SAFE, η πρηνής θέση εφαρμόστηκε μόνο σε 16.3% των ασθενών με σοβαρό ARDS. (10)

1.5.4 ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Στην οξεία φάση του ARDS, η έντονη αναπνευστική ώση και οι επακόλουθες έντονες αναπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς μπορεί να προκαλέσουν περαιτέρω πνευμονική βλάβη, μία κατάσταση η οποία έχει περιγραφεί ως “Patient self-inflicted lung injury, PSILI”.

(65,66) Η χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών μπορεί να βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών με σοβαρό ARDS στους οποίους ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός δεν μπορεί να εφαρμοσθεί λόγω έντονης αναπνευστικής ώσης, αναστέλλοντας την αυτόματη αναπνοή του ασθενούς. (67)

Στη μελέτη ACURASYS, που συμπεριέλαβε 340 ασθενείς, απεδείχθη ότι σε ασθενείς με σοβαρό ARDS (PaO2/FiO2< 120 mmHg), η πρώιμη (εντός των πρώτων 48 ωρών) συνεχής χορήγηση cis-ατρακούριου, σε σύγκριση με placebo, βελτίωσε την επιβίωση 90 ημερών και μείωσε τις ημέρες μηχανικού αερισμού. (68) Οι μη αποπολωτικοί νευρομυϊκοί αποκλειστές δεν φαίνεται να αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μυοπάθεια της ΜΕΘ, αν δεν συγχορηγούνται κορτικοστεροειδή ή δεν συνυπάρχει υπεργλυκαιμία.(69)

Συνεπώς, η χορήγηση των νευρομυϊκών αποκλειστών για 48 ώρες σε ασθενείς με πρώιμο και σοβαρό ARDS φαίνεται να είναι επωφελής και καλά ανεκτή, αλλά η βέλτιστη δοσολογία τους και η στρατηγική παρακολούθησής τους χρειάζονται περαιτέρω μελέτη.

1.5.5 ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ΟΙΣΟΦΑΓΕΙΟΥ ΚΑΘΕΤΗΡΑ

Η χρήση οισοφάγειου καθετήρα για την τιτλοποίηση της PEEP, την αποφυγή υψηλών διαπνευμονικών πιέσεων, την ακριβέστερη εκτίμηση του stress που ασκείται στο πνευμονικό παρέγχυμα, επιτρέπει τον εξατομικευμένο μηχανικό αερισμό με βάση τις μηχανικές ιδιότητες του εκάστοτε πνευμονικού συστήματος. (70–72)

Η χρήση αυτής της τεχνικής φαίνεται να έχει ιδιαίτερη αξία σε ασθενείς με παχυσαρκία και σε ασθενείς με αυξημένη ενδοκοιλιακή πίεση, καθώς φαίνεται βελτιώνει την πρόγνωση τους, σε σύγκριση με την εφαρμογή των συμβατικών μέτρων αντιμετώπισης. (73)

Παρά την σημασία της συγκεκριμένης τεχνικής, η χρήση της στην καθημερινή πράξη είναι περιορισμένοι, κυρίως για τεχνικούς λόγους.

1.5.6 EXTRACORPOREAL MEMBRANE OXYGENATION (ECMO)

1.5.6.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το κύκλωμα εξωσωματικής οξυγόνωσης της κυκλοφορίας (Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO), συνιστάται ως έσχατη θεραπεία διάσωσης σε ασθενείς με σοβαρή υποξυγοναιμία, όταν έχουν αποτύχει άλλα συμβατικά μέτρα αντιμετώπισης.

Βασική αρχή της τεχνικής ECMO είναι η οξυγόνωση –μέσω ενός εξωτερικού κυκλώματος - του φλεβικού αίματος εκτός των πνευμόνων και η επιστροφή του είτε στο φλεβικό είτε στο αρτηριακό σκέλος της κυκλοφορίας. (74) Οι δύο μορφές του ECMO είναι:

1. Το φλεβοφλεβικό (veno venous ECMO)
2. Το φλεβοαρτηριακό (veno arterial ECMO)

Και οι δύο παρέχουν αναπνευστική υποστήριξη, αλλά το φλεβοαρτηριακό παρέχει και αιμοδυναμική υποστήριξη. Στην παρούσα εργασία θα εστιάσουμε στην χρήση του

φλεβοφλεβικού ECMO, καθώς είναι αυτό που προτείνεται στην αντιμετώπιση της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας.

1.5.6.2 ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Κύρια ένδειξη για την εφαρμογή του ECMO είναι η οξεία σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια που είναι δυνητικά αναστρέψιμη όταν είναι αδύνατο να εξασφαλισθεί επαρκής οξυγόνωση μέσω του μηχανικού αερισμού ή / και όταν η εφαρμογή προστατευτικού – για το πνευμονικό παρέγχυμα – μηχανικού αερισμού, δεν είναι εφικτή. (75,76) Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί και ως γέφυρα για μεταμόσχευση πνεύμονα. (77) Τα αποτελέσματα του ECMO στην αναπνευστική ανεπάρκεια είναι πιο ενθαρρυντικά όταν το ECMO εφαρμόζεται εντός των 7 πρώτων ημερών μηχανικού αερισμού.(78)

Η χρήση του ECMO αντενδείκνυται σε ασθενείς με μη – αναστρέψιμα υποκείμενα νοσήματα (σοβαρή νευρολογική βλάβη, κακοήθεια τελικού σταδίου). (79) Σχετικές αντενδείξεις αποτελούν η μη καλά ελεγχόμενη αιμορραγία και η δυσχερής φλεβική πρόσβαση.

1.5.6.3 ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ

Το αίμα απάγεται από την κυκλοφορία μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα (συνήθως στην μηριαία ή την σφαγίτιδα φλέβα) και προωθείται μέσω μιας αντλίας σε μια συσκευή που ονομάζεται οξυγονωτής μεμβράνης (membrane oxygenator). Στην συγκεκριμένη συσκευή διοχετεύεται, μέσω ενός κυκλώματος, συνεχώς αέριο με συγκεκριμένη συγκέντρωση FiO_2 (sweep gas). Στον οξυγονωτή μεμβράνης ουσιαστικά συντελείται η ανταλλαγή αερίων: απομάκρυνση διοξειδίου του άνθρακα (CO2) από το φλεβικό αίμα και εμπλουτισμός του φλεβικού αίματος του ασθενή με οξυγόνο (οξυγόνωση). (80)

Α) Οξυγόνωση

Το φλεβοφλεβικό ECMO, επηρεάζει την περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (CaO_2).

Στον οξυγονωτή μεμβράνης, η μερική πίεση O_2 στο αίμα κυμαίνεται μεταξύ 100 και 500 mmHg και εξαρτάται από το χορηγούμενο FiO_2. Η καθαρή ποσότητα οξυγόνου που χορηγείται από το εξωσωματικό κύκλωμα του ECMO, ισούται με: (80)

$$\mathbf{V'O_{2ECMO} = ECBF \times (CvO_{2outlet} - CvO_{2inlet})},$$ *(εξίσωση 1)*

όπου ECBF (extracorporeal blood flow) είναι η ροή του αίματος στο εξωτερικό κύκλωμα μετρημένη σε dl/min και CvO_{2inlet}, $CvO_{2outlet}$ είναι η περιεκτικότητα του οξυγόνου πριν και μετά τον οξυγονωτή μεμβράνης αντίστοιχα, υπολογισμένη σε ml O_2 /dl συνολικού αίματος.

Από τη φυσιολογία είναι γνωστό πως το οξυγόνο υπάρχει στο αίμα σε 2 μορφές: είτε συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη (hemoglobin, Hb), είτε διαλυμένο σε αυτό. Ένα γραμμάριο αιμοσφαιρίνης μπορεί να συνδεθεί με 1.39 ml O_2. Σύμφωνα με το νόμο Henry, η διαλυτότητα ενός αερίου σε ένα διάλυμα είναι ευθέως ανάλογη με τη μερική πίεση του αερίου στο διάλυμα αυτό. Έτσι για κάθε 1 mmHg PO_2, υπάρχουν 0.003 ml O_2 διαλυμένα σε 100ml αίματος.

Οπότε, η περιεκτικότητα του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο που επιστρέφει στην κυκλοφορία του ασθενούς, υπολογίζεται από τον τύπο:

$$\mathbf{CvO_{2outlet} = (1.39 \times Hb \times SaO_2) + 0{,}003\ PaO_2},$$ *(εξίσωση 2)*

όπου Hb η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης σε g/dl.

Από την εξίσωση 1, φαίνεται πως υπάρχουν 2 τρόποι αύξησης της χορηγούμενης ποσότητας O_2 από το κύκλωμα του ECMO:

1. Αύξηση του ECBF
2. Αύξηση της διαφοράς της περιεκτικότητας του οξυγόνου πριν και μετά τον οξυγονωτή μεμβράνης

Αντιστάσεις στη ροή μπορούν να επηρεάσουν τη μέγιστη δυνατή τιμή της ECBF και μπορεί να σχετίζονται με το είδος (μήκος, διάμετρος) και την θέση του καθετήρα, με την καρδιακή παροχή, καθώς και τη λειτουργία του οξυγονωτή μεμβράνης. Το $CvO_{2outlet,}$ μπορεί να αυξηθεί είτε με την αύξηση του χορηγούμενου FiO_2 στον οξυγονωτή είτε μέσω αύξησης της αιμοσφαιρίνης στο φλεβικό αίμα.

Αφού πραγματοποιηθεί η οξυγόνωση του αίματος, το αίμα επιστρέφει στη συστηματική κυκλοφορία και συγκεκριμένα στον δεξιό κόλπο, όπου αναμειγνύεται με το αίμα που επιστρέφει από την περιφέρεια που δεν είχε εκτεθεί στο εξωσωματικό κύκλωμα. Η περιεκτικότητα σε οξυγόνο του αίματος που τελικά επιστρέφει στην συστηματική κυκλοφορία του ασθενούς, προκύπτει από το άθροισμα των περιεκτικοτήτων οξυγόνου στο φλεβικό σύστημα και στο εξωτερικό κύκλωμα του ECMO και υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση: (81)

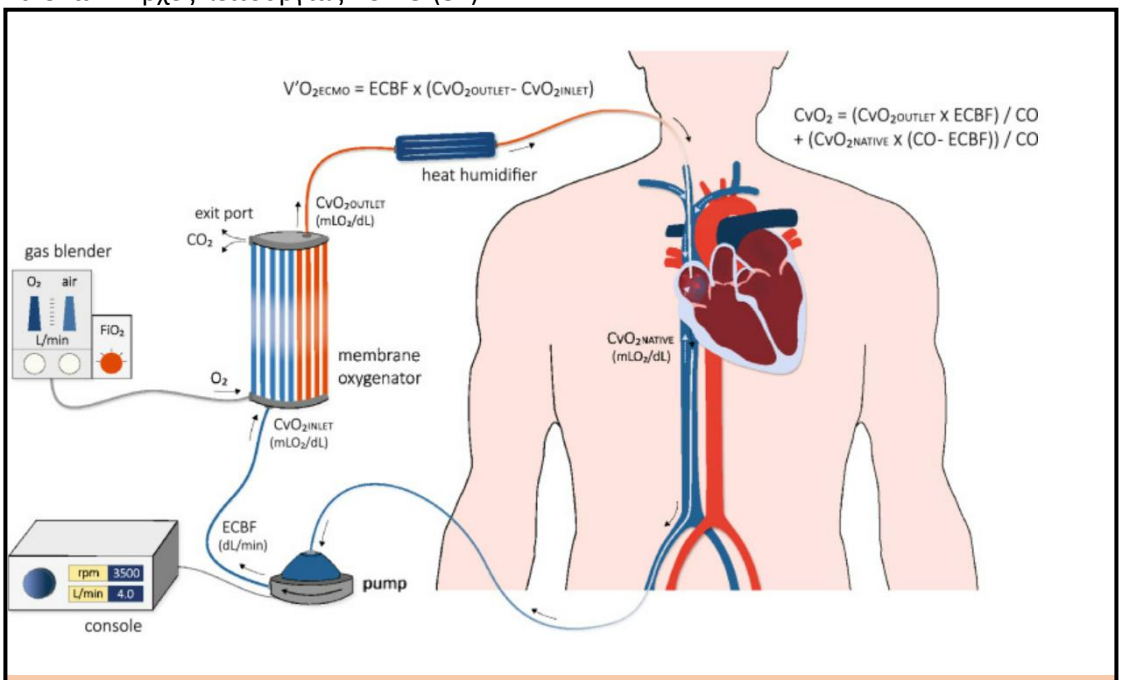
$$\mathbf{CvO_2} = \frac{CvO2\ outlet\ x\ ECBF}{CO} + \frac{CvO2\ native\ x\ (CO - ECBF)}{CO}, \textit{(εξίσωση 3)}$$

όπου CO (cardiac output) είναι η καρδιακή παροχή και CvO_2 native, η περιεκτικότητα οξυγόνου στο φλεβικό σκέλος της κυκλοφορίας.

Από την εξίσωση 3, διαπιστώνεται η σημασία του λόγου ECBF / CO, καθώς όσο υψηλότερος είναι ο λόγος, τόσο μεγαλύτερη είναι η περιεκτικότητα σε οξυγόνο και η μερική πίεση του οξυγόνου στο μεικτό φλεβικό αίμα που εισέρχεται στην πνευμονική κυκλοφορία.

Στην εικόνα 2, απεικονίζονται τα βασικά στοιχεία του κυκλώματος ECMO και αποτυπώνονται οι βασικές αρχές φυσιολογίας που αναλύθηκαν: (82)

Εικόνα 2. Αρχές λειτουργίας ECMO (82)



Αναπαράσταση των βασικών αρχών λειτουργίας του ECMO.
"Το αίμα απάγεται από την κυκλοφορία μέσω ενός κεντρικού φλεβικού καθετήρα στην μηριαία φλέβα και προωθείται μέσω μιας αντλίας στον οξυγονωτή μεμβράνης, όπου συμβαίνει η ανταλλαγή αερίων. Στον οξυγονωτή, διοχετεύεται συνεχώς αέριο με συγκεκριμένη συγκέντρωση FiO_2 που καθορίζεται από το χειριστή. Αφού γίνει ο εμπλουτισμός του αίματος με O_2 και αφαιρεθεί η περίσσεια CO_2, το αίμα επιστρέφει στο δεξί κόλπο."

Β) Απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα (CO_2)

Οι κύριοι καθοριστικοί παράγοντες της μεταφοράς του CO_2 διαμέσου της τεχνιτής μεμβράνης του οξυγονωτή είναι: (83)

- Η ECBF
- Η ροή του sweep gas (sweep gas flow, SGF)
- Το μέγεθος της μεμβράνης και τα χαρακτηριστικά αυτής
- Η διαφορά συγκέντρωσης του CO_2 εκατέρωθεν της τεχνιτής μεμβράνης

Όσο υψηλότερη είναι η SGF, τόσο υψηλότερη είναι και η απομάκρυνση του CO_2 από το αίμα.

Αξίζει να τονιστεί πως η οξυγόνωση του αίματος και η απομάκρυνση του CO_2 είναι δύο αλληλένδετες διαδικασίες. Η απομάκρυσνη του CO_2 και η επακόλουθη αλκαλοποίηση του αίματος διεγείρει την πρόσληψη οξυγόνου από τα ερυθρά αιμοσφαίρια (φαινόμενο Bohr), ενώ από την άλλη η οξυγόνωση του αίματος επιταχύνει την απομάκρυνση CO_2 καθώς η κορεσμένη με οξυγόνο αιμοσφαιρίνη έχει μειωμένη ικανότητα σύνδεσης με το CO_2 (φαινόμενο Haldane). (84)

1.5.6.4 ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Παρά την ύπαρξη σύγχρονων κυκλωμάτων ECMO, οι επιπλοκές από την χρήση του είναι πολλές και δυνητικά καταστροφικές για τον ασθενή. Η ακριβής συχνότητα εμφάνισής τους δεν είναι γνωστή και είναι πολύ πιθανό να υποεκτιμούνται.

Αιμορραγία

Η αιμορραγία εμφανίζεται στο 30 – 50% των ασθενών που λαμβάνουν ECMO και μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. (85,86) Η αιτιολογία της αιμορραγίας είναι πολυπαραγοντική και σχετίζεται με το κύκλωμα, τους μηχανισμούς πήξης και τον ασθενή. Τα κυριότερα σημεία αιμορραγίας είναι: (87)

- Στο σημείο παρακέντησης (13.2%)
- Στους πνεύμονες (6.1%)
- Στο γαστρεντερικό σύστημα (5.5%)
- Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (3.9%)

Η αιμορραγία είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς που υποβάλλονται σε ECMO. (88)

Θρομβοεμβολικά φαινόμενα

Η πραγματική επίπτωση των θρομβοεμβολικών φαινομένων που σχετίζονται με τη χρήση ECMO είναι άγνωστη. Η εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση εμφανίζεται σε ποσοστό >70% των ασθενών που υποβάλλονται σε συνεδρίες ECMO και σε ποσοστό 16% μπορεί να εμφανιστεί πνευμονική εμβολή. (89–91) Η χρήση αντιπηκτικής αγωγής δεν μηδενίζει την πιθανότητα εμφάνισης θρομβώσεων.

Αιμόλυση

Η ενδαγγειακή αιμόλυση εμφανίζεται σε ένα ποσοστό 5-18% των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία με ECMO. (92) Ουσιαστικά προκαλείται από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων, εξαιτίας της στροβιλώδους ροής που δημιουργείται εντός του κυκλώματος, από την ύπαρξη θρόμβων.

Σήψη

Η θεραπεία με ECMO φαίνεται πως σε ποσοστό που αγγίζει το 50% επιπλέκεται με κάποια ενδονοσοκομειακή λοίμωξη, κυρίως πνευμονία που σχετίζεται με αναπνευστήρα (35%) και 26% αναπτύσσουν σήψη με σημαντική αύξηση της θνησιμότητας. (93)

Νευρολογικές επιπλοκές

Εμφανίζονται σε ποσοστό που προσεγγίζει το 10% των ασθενών. (94) Ξαφνικές αλλαγές στην μερική πίεση του CO_2 (partial pressure of CO_2, $PaCO_2$), αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα συσχέτισης για εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών. Συγκεκριμένα, η μείωση του $PaCO_2$ σε ποσοστό >50% το πρώτο 24ωρο μετά τη έναρξη θεραπείας με ECMO, συντελεί στην

μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης νευρολογικών επιπλοκών, οι οποίες μπορούν να εκδηλωθούν με ένα ευρύ φάσμα κλινικών διαταραχών: (95)

- Κρίσεις επιληψίας (1.1%)
- Ισχαιμικό Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο (1.9%)
- Ενδοκρανιακή αιμορραγία (3.5%)
- Εγκεφαλικός θάνατος (1.6%)

Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία αναφέρθηκε ως η συχνότερη αιτία θανάτου σε ασθενείς με γρίπη H1N1, οι οποίοι αντιμετωπίστηκαν με τη χρήση v-v ECMO. (96)

Νεφρική Ανεπάρκεια

Περισσότερα από τα 2/3 των ασθενών εμφανίζουν οξεία νεφρική βλάβη κατά την διάρκεια θεραπείας με ECMO και το 50-65% αυτών θα χρειαστεί θεραπεία νεφρικής υποκατάστασης). (97)

Οι μηχανισμοί με τους οποίους μπορεί να προκληθεί η νεφρική βλάβη, είναι: (82)

- Μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου σε περιπτώσεις αιμορραγίας, αιμόλυσης
- Υπερφόρτωση με υγρά
- Παροδική υποαιμάτωση των νεφρών εξαιτίας αιμοδυναμικών διακυμάνσεων και δυσλειτουργία του άξονα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης – Αλδοστερόνης
- Συστηματικό φλεγμονώδες σύνδρομο
- Διαταραχές της πήξης και λοιμώξεις σχετιζόμενες με κεντρικό φλεβικό καθετήρα

Επιπλοκές σχετιζόμενες με την συσκευή

Οι συχνότερες επιπλοκές είναι η αιμορραγία στο σημεία φλεβικής παρακέντησης, αγγειακός τραυματισμός, η ισχαιμία του άκρου και η εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση. Αυτές οι επιπλοκές είναι σπάνιες και απαντώνται σε ποσοστό <5%. (98)

Επιπλοκές επίσης προκύπτουν σε πιθανή δυσλειτουργία του κυκλώματος ECMO, είτε λόγω δημιουργίας θρόμβων εντός αυτού, είτε λόγω δυσλειτουργίας του οξυγονωτή μεμβράνης ή της αντλίας. Οι πιο επείγουσες επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν από αστοχίες του κυκλώματος είναι η μαζική εμβολή αέρα καθώς και η μαζική αιμορραγία (πχ από ρήξη σε κάποιο σημείο του κυκλώματος). Έτσι σε πολλές συνεδρίες ECMO, είναι συχνό να απαιτείται αλλαγή του κυκλώματος και πολλές φορές αυτό να γίνεται σε επείγουσα βάση.

1.5.6.5 ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΟΥ ECMO

Η αποτελεσματικότητα του ECMO, σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, έχει μελετηθεί εκτενώς.

Μεταξύ 1966 και 1979, το ECMO είχε εφαρμοσθεί σε πληθώρα ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. (99,100) Η πρώτη τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, δεν ανέδειξε κάποιο όφελος από τη χρήση του ECMO, αντίθετα έγινε συσχέτιση με σοβαρές επιπλοκές

και κυρίως με αιμορραγίες. (101) Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, συντέλεσαν στον περιορισμό της εφαρμογής του για αρκετά χρόνια.

Σταδιακά και με την βελτίωση των γνώσεων της επιστημονικής κοινότητας, σχετικά με την ασφαλέστερη χρήση των μηχανών ECMO, αναθεωρήθηκε εκ νέου η χρήση του ECMO, με αποκορύφωμα της χρήση του σε ασθενείς με ARDS κατά την διάρκεια της επιδημίας της γρίπης από τον ιό H_1N_1, το 2009. (102)

Την ίδια χρονική περίοδο δημοσιευτήκαν τα αποτελέσματα της πρώτης μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, που έφερε τα αρχικά "CESAR", η οποία επικεντρώθηκε στη χρήση ECMO σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ARDS.(103) Στην προκειμένη μελέτη, 180 ασθενείς με σοβαρό ARDS τυχαιοποιήθηκαν ώστε είτε να μεταβούν σε ένα εξειδικευμένο κέντρο με διαθεσιμότητα εγκαταστάσεων ECMO, είτε να συνεχίσουν να αντιμετωπίζονται με τα συμβατικά μέτρα αντιμετώπισης, στα νοσοκομεία που απευθύνθηκαν αρχικά. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν, ο θάνατος ή η σοβαρού βαθμού αναπηρία 6 μήνες μετά την τυχαιοποίηση και διαπιστώθηκε σημαντικά χαμηλότερο σε ασθενείς οι οποίοι τελικά τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν ECMO (37% έναντι 53%, $p = 0.03$), με μια μείωση του απόλυτου κινδύνου της τάξεως του 16%. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι ενήλικες με σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια θα πρέπει να παραπέμπονται σε ένα κέντρο ECMO, για να λάβουν θεραπεία με ECMO. Ωστόσο, αυτή η μελέτη δέχθηκε έντονη κριτική για την μεγάλη ετερογένεια στις στρατηγικές αερισμού στην ομάδα που δεν έλαβε ECMO και τον μεγάλο αριθμό ασθενών που ενώ μεταφέρθηκαν σε κέντρο ECMO δεν έλαβαν ποτέ θεραπεία, λόγω βελτίωσης με τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό με χαμηλές πιέσεις και αναπνεόμενους όγκους.(104) Έτσι, από τη μελέτη CESAR δεν πιστοποιήθηκε τελικά η αποτελεσματικότητα του ECMO σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, αλλά αντιθέτως τονίστηκε η σημασία της σωστής εφαρμογής προστατευτικού για το πνευμονικό παρέγχυμα μηχανικού αερισμού σε αυτούς τους ασθενείς.

Σε μια πρόσφατη, διεθνή τυχαιοποιημένη μελέτη με τα αρχικά "EOLIA", έγινε σύγκριση μεταξύ της έγκαιρης έναρξης θεραπείας με ECMO και της εφαρμογής προστατευτικού αερισμού, σε ασθενείς με σοβαρό ARDS. (105) Συγκεκριμένα 249 ασθενείς με σοβαρό ARDS (με λόγο PaO_2 / FiO_2 <50 mmHg για >3 ώρες ή PaO_2 / FiO_2 <80 mmHg για >6 ώρες), τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν ECMO εντός 7 ημερών από την ημέρα διασωλήνωσης, είτε να αντιμετωπιστούν με τα συμβατικά μέτρα αντιμετώπισης τα οποία στηρίζονται σε σύγχρονες μεθόδους μηχανικού αερισμού και ρυθμίσεις αερισμού και οξυγόνωσης σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Από την μελέτη ωστόσο δεν κατέστη δυνατή η επίτευξη του στόχου της μείωσης κατά 20% της θνητότητας εντός 60 ημερών και αυτό συντέλεσε στον πρόωρο τερματισμό της μελέτης. Παρά το γεγονός πως η διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων, ως προς την θνησιμότητα (11%), δεν ήταν στατιστικά σημαντική, πολλοί κλινικοί ιατροί θεώρησαν σημαντική ακόμα και αυτή τη διαφορά.

Συγκεντρωτική μελέτη, η οποία συνδύασε τα αποτελέσματα των δυο παραπάνω ερευνών, μαζί με άλλες 3 μελέτες παρατήρησης, κατέληξε πως η χρήση ECMO σχετίζεται με στατιστικά σημαντική μείωση της θνησιμότητας εντός 60 ημερών, σε σχέση με τις συμβατικές μεθόδους αντιμετώπισης (σχετικός κίνδυνος 0.69). (106)

1.5.6.6 ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΧΡΗΣΗ ECMO

Παρά την ευρεία και με αυξητικές τάσεις χρήση του ECMO σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, υπάρχει μια σειρά προβληματισμών σχετικά με την χρήση του.

Η θεραπεία με ECMO, απαιτεί ειδικό τεχνολογικό εξοπλισμό ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος σε πολλά νοσοκομεία. Απαιτεί επίσης ομάδα ιατρών, νοσηλευτών και τεχνικών οι οποίοι να είναι εξοικειωμένοι με τη χρήση του και την αντιμετώπιση τεχνικών προβλημάτων και οι οποίοι να είναι διαθέσιμοι σε 24ωρη βάση. (107)

Αποτελεί αναμφισβήτητα μια δαπανηρή θεραπεία, καθώς από οικονομικές αναλύσεις που έχουν διεξαχθεί κατά καιρούς φάνηκε ότι το κόστος μπορεί να αγγίζει τα 70.000 δολάρια ανά ασθενή. (108)

Το ECMO είναι μια επεμβατική τεχνική με ένα ευρύ φάσμα επιπλοκών που συνδέεται με την χρήση του και κάποιες από αυτές είναι δυνητικά μη -αναστρέψιμες για τον ασθενή (αναλύθηκαν παραπάνω).

Τέλος, ο κύριος προβληματισμός σχετικά με την χρήση του ECMO, είναι το γεγονός πως πριν την εφαρμογή του δεν εξαντλούνται όλες οι υπόλοιπες, απλούστερες και λιγότερο επεμβατικές τεχνικές, με αποδεδειγμένο κλινικό όφελος για τους ασθενείς. Αυτό πιστοποιείται από πολλές έρευνες, όπως η LUNG SAFE, που αναφέρθηκε παραπάνω και σύμφωνα με την οποία προέκυψε πως η πρηνής θέση εφαρμόστηκε σε ποσοστό <20% των ασθενών με μέτριο προς σοβαρό ARDS. (10)

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα τελευταία χρόνια, το ECMO χρησιμοποιείται όλο και περισσότερο για τη θεραπεία ασθενών με σοβαρό ARDS. Αυτή η τεχνική, παρέχει την δυνατότητα τροποποίησης των παραμέτρων του μηχανικού αερισμού, σε ασθενείς με σοβαρό ARDS, μειώνοντας τους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση βλάβης του πνευμονικού παρεγχύματος που σχετίζεται με τον μηχανικό αερισμό (Ventilator Induced Lung Injury,VILI) και της τοξικότητας από την χορήγηση μειγμάτων αυξημένης συγκέντρωσης οξυγόνου. Ωστόσο, όπως αναλύθηκε παραπάνω το ECMO συνεχίζει να αποτελεί μια περίπλοκη, επεμβατική τεχνική, με δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές για την υγεία του ασθενούς.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, πολλές μελέτες έχουν ασχοληθεί με την επίπτωση της εφαρμογής ECMO στην έκβαση ασθενών με σοβαρού βαθμού ARDS. Αντιθέτως, λιγότερες σε αριθμό μελέτες έχουν αναλύσει την έκβαση ασθενών ARDS, στους οποίους δεν έχει εφαρμοστεί ECMO, αλλά αντιθέτως έχουν εξαντληθεί όλες οι υπόλοιπες διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές. Σε μια πρόσφατη αναδρομική μελέτη παρατήρησης, βρέθηκε πως το ποσοστό επιβίωσης χωρίς ECMO ήταν παρόμοιο με τα προβλεπόμενα ποσοστά επιβίωσης με ECMO. (109)

Λόγω των περιορισμό των μελετών που μελέτησαν την επίπτωση του ECMO σε ασθενείς με ARDS και στον περιορισμένο αριθμό μελετών που αναλύουν την έκβαση ασθενών με σοβαρή υποξυγοναιμία χωρίς την εφαρμογή ECMO, δεν είναι γνωστό με ακρίβεια το ποσοστό ασθενών με σοβαρή υποξυγοναιμία οι οποίοι δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν χωρίς ECMO.

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μελέτη της αποτελεσματικότητας αντιμετώπισης ανθεκτικής υποξαιμίας, που πληροί τα κριτήρια θεραπείας με ECMO, σε κέντρο χωρίς την διαθεσιμότητα ECMO.

Ο πρωτεύων καταληκτικός στόχος είναι η έκβαση της εμμένουσας σοβαρής υποξυγοναιμίας, η οποία ορίστηκε ως: PaO2/FiO2 <100mmHg για τουλάχιστον 4 ώρες.

Δευτερεύοντες καταληκτικοί στόχοι είναι η τελική έκβαση (θνητότητα) των ασθενών, καθώς και οι παρεμβάσεις που χρησιμοποιήθηκαν καθώς και η επίδραση τους στην υποξυγοναιμία.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Πρόκειται για μια μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης (retrospective cross sectional observational study), η οποία διεκπεραιώθηκε σε ένα τριτοβάθμιο νοσοκομείο της Ελλάδας, το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου (Πα.Γ.Ν.Η.). Η συγκεκριμένη μελέτη έλαβε την έγκριση διεξαγωγής τόσο από το Επιστημονικό και Διοικητικό Συμβούλιο του Πα.Γ.Ν.Η. , όσο και από την επιτροπή Βιοηθικής. Διενεργήθη καταγραφή δημογραφικών, κλινικών καθώς και γνωρισμάτων φαρμακευτικής ή άλλης θεραπείας των ασθενών, με σκοπό την συσχέτιση αυτών των παραμέτρων με την έκβαση των ασθενών. Πραγματοποιήθηκε έλεγχος για δυνητικά επιλέξιμους ασθενείς, ελέγχοντας τα ηλεκτρονικά ιατρικά αρχεία ασθενών οι οποίοι εισήχθησαν στην ΜΕΘ του Πα.Γ.Ν.Η. από τον Ιανουάριο του 2017 έως και το Μάρτιο του 2021 (1/1/2017 έως 16/3/2021).

Από το σύνολο των ασθενών που νοσηλεύτηκαν την συγκεκριμένη χρονική περίοδο, αυτοί που τελικά επιλέχθηκαν ως δυνητικοί υποψήφιοι ήταν αυτοί που πληρούσαν τα εξής κριτήρια αναζήτησης:

- Να βρίσκονται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό
- Να παρουσιάζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο PaO_2/FiO_2 <100, διάρκειας τουλάχιστον 4 ωρών
- Με εφαρμογή PEEP τουλάχιστον 7 mmHg.

Από το σύνολο των ασθενών απορρίφθηκαν όσοι δεν πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής σε αυτή, ενώ σε περαιτέρω ανάλυση των χαρακτηριστικών και του ατομικού αναμνηστικού των candidates, εντοπίστηκαν όσοι παρουσίαζαν κάποια αντένδειξη για την εφαρμογή ECMO, όπως η αδυναμία λήψης αντιπηκτικής αγωγής (πχ λόγω ύπαρξης ενεργού αιμορραγίας σε κάποιο από τα επιμέρους συστήματα), καθώς οποιαδήποτε κατάσταση θα μπορούσε να μετριάσει την πιθανότητα επιτυχούς εφαρμογής ECMO (σοβαρή νευρολογική διαταραχή, ογκολογική νόσος τελικού σταδίου κ.α.).

Για την διεκπεραίωση της καταγραφής, επιλέχθηκαν όλοι οι ασθενείς οι οποίοι παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο υποξυγοναιμίας, με λόγο PaO_2/FiO_2 <100, οι οποίοι νοσηλευόταν διασωληνωμένοι σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του ΠΑΓΝΗ από 1/1/2017 έως 16/3/2021. Τα απαραίτητα δεδομένα συγκεντρώθηκαν από το ηλεκτρονικό σύστημα CRITIS που χρησιμοποιείται τα τελευταία χρόνια στην συγκεκριμένη Μονάδα Εντατικής θεραπείας. Συγκεκριμένα, τα αρχικά κριτήρια αναζήτησης.

Η καταγραφή των δεδομένων πραγματοποιήθηκε ανώνυμα και αυστηρά στους χώρους της ΜΕΘ του Πα.Γ.Ν.Η. Τα στοιχεία ανά ασθενή επισημάνθηκαν αποκλειστικά με έναν μοναδικό αύξοντα αριθμό, γνωστό μόνο στον ερευνητή και καταχωρήθηκαν σε ηλεκτρονικό φύλλο καταγραφής EXCEL. Η εξαγωγή, επεξεργασία και στατιστική ανάλυση των δεδομένων ήταν πλήρως κωδικοποιημένες.

Για κάθε ασθενή που πληρούσε τα κριτήρια εισαγωγής στην έρευνα, καταγράφηκαν οι εξής παράμετροι:

- Ηλικία, φύλο
- PaO2/FiO2
- PEEP (Positive end-expiratory pressure)
- ICD – 10
- Διάγνωση εισόδου
- Διάγνωση εξόδου από τη ΜΕΘ
- Ιδανικό βάρος σώματος

- $PaCO_2$
- pH
- Ημέρες σε μηχανικό αερισμό
- Μοντέλο μηχανικού αερισμού
- Αναπνεόμενος όγκος (tidal volume, Vt)
- Αναπνευστική συχνότητα (Respiratory Rate, RR)
- FiO2 (Fraction of inspired oxygen)
- Ppeak (peak pressure)
- Respiratory system compliance (CRrs)
- Respiratory system resistance (Rrs)
- Pplat (plateau pressure)
- Driving Pressure (DP)
- Recruitment manoeuvre (RM) – αν διενεργήθηκε
- Νέα PEEP (μετά το επεισόδιο με P/F <100)
- Χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών
- Εάν εφαρμόσθηκε πρηνής θέση και η διάρκεια εφαρμογής αυτής
- Εάν διενεργήθηκε βρογχοσκόπηση
- Η δόση της νοραδρεναλίνης σε mcg/kg/min
- Τα επίπεδα του γαλακτικού οξέος στο αρτηριακό αίμα
- Το ισοζύγιο υγρών την προηγούμενη και την μέρα του επεισοδίου
- Εάν έγινε κλιμάκωση αντιβιοτικής αγωγής
- Ημέρα αποσωλήνωσης (day of extubation / T-piece)
- Ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ (ICU stay)
- Έκβαση (εξιτήριο ή θάνατος)
- Αιτία θανάτου (όπου ήταν δυνατό να προσδιοριστεί με ακρίβεια)

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν δεν περιείχαν προσωπικά στοιχεία των ασθενών από τα οποία θα μπορούσε να αποκαλυφθεί με οποιοδήποτε τρόπο η ταυτότητα τους , ήταν απόλυτα εμπιστευτικά και μόνο τα μέλη της ερευνητικής ομάδας, είχαν πρόσβαση σε αυτά. Τα δεδομένα αυτά επεξεργάστηκαν ποιοτικά και ποσοτικά και χρησιμοποιήθηκαν αποκλειστικά για ερευνητικούς σκοπούς. Καμία μεμονωμένη πληροφορία σχετικά με οποιοδήποτε φυσικό πρόσωπο δεν θα δημοσιευθεί, παρά μόνο τα τελικά αποτελέσματα της έρευνας.

3.1 ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΗΘΙΚΗ

Η συλλογή πραγματοποιήθηκε μετά από έγγραφη άδεια από το Διοικητικό Συμβούλιο, Επιστημονικό Συμβούλιο ΠΑΓΝΗ και την Επιτροπή Βιοηθικής (ΑΠ: 10711, 18/8/2021). Η ενυπόγραφη συγκατάθεση των ασθενών δεν κρίθηκε απαραίτητη, εφόσον πρόκειται για ανώνυμη αναδρομική μελέτη καταγραφής, όπως ορίζει ο γενικός κανονισμός προστασίας προσωπικών δεδομένων. Η μελέτη είναι σύμφωνη με τις αρχές Γενικού Κανονισμού για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και τις ισχύουσες κανονιστικές απαιτήσεις.

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν, αποθηκεύτηκαν και φυλάχθηκαν ανώνυμα, κωδικοποιημένα σε ασφαλές μέρος με εχεμύθεια και ευθύνη του κύριου ερευνητή. Κατά την υλοποίηση της παρούσας μελέτης παρατήρησης δεν υπήρξε καμία παρέμβαση στο έργο του ιατρονοσηλευτικού προσωπικού της ΜΕΘ. Η πρόσβαση σε αυτά έγινε με τρόπο που διασφάλιζε το απόρρητο και τη συμμόρφωση με τη νομοθεσία για την προστασία των

προσωπικών δεδομένων και μόνο από εξουσιοδοτημένα άτομα και χωρίς καμία δυνατότητα να μπορεί να γίνει ταυτοποίηση με φυσικά πρόσωπα.

3.2 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 26. Οι ποσοτικές μεταβλητές με κανονική κατανομή περιεγράφηκαν με τη μέση τιμή (mean ±Standard Error) και οι μη κανονικής κατανομής με τη διάμεση τιμή (median, IQR 25-75%). Οι απόλυτες (n) και σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκαν δοκιμασίες ANOVA (παραμετρικές), Mann-Whitney και Kruskal-Wallis (μη παραμετρικές). Το επίπεδο της στατιστικής σημαντικότητας σε όλες τις περιπτώσεις ορίστηκε σε τιμή κριτηρίου p μικρότερη του 0.05 (p-value<0,05). Για τη διερεύνηση και αξιολόγηση των μεταβλητών της μελέτης θα χρησιμοποιηθούν οι ενδεδειγμένες στατιστικές δοκιμασίες ανάλογα με το αν πρόκειται για παραμετρικά ή μη παραμετρικά δεδομένα.

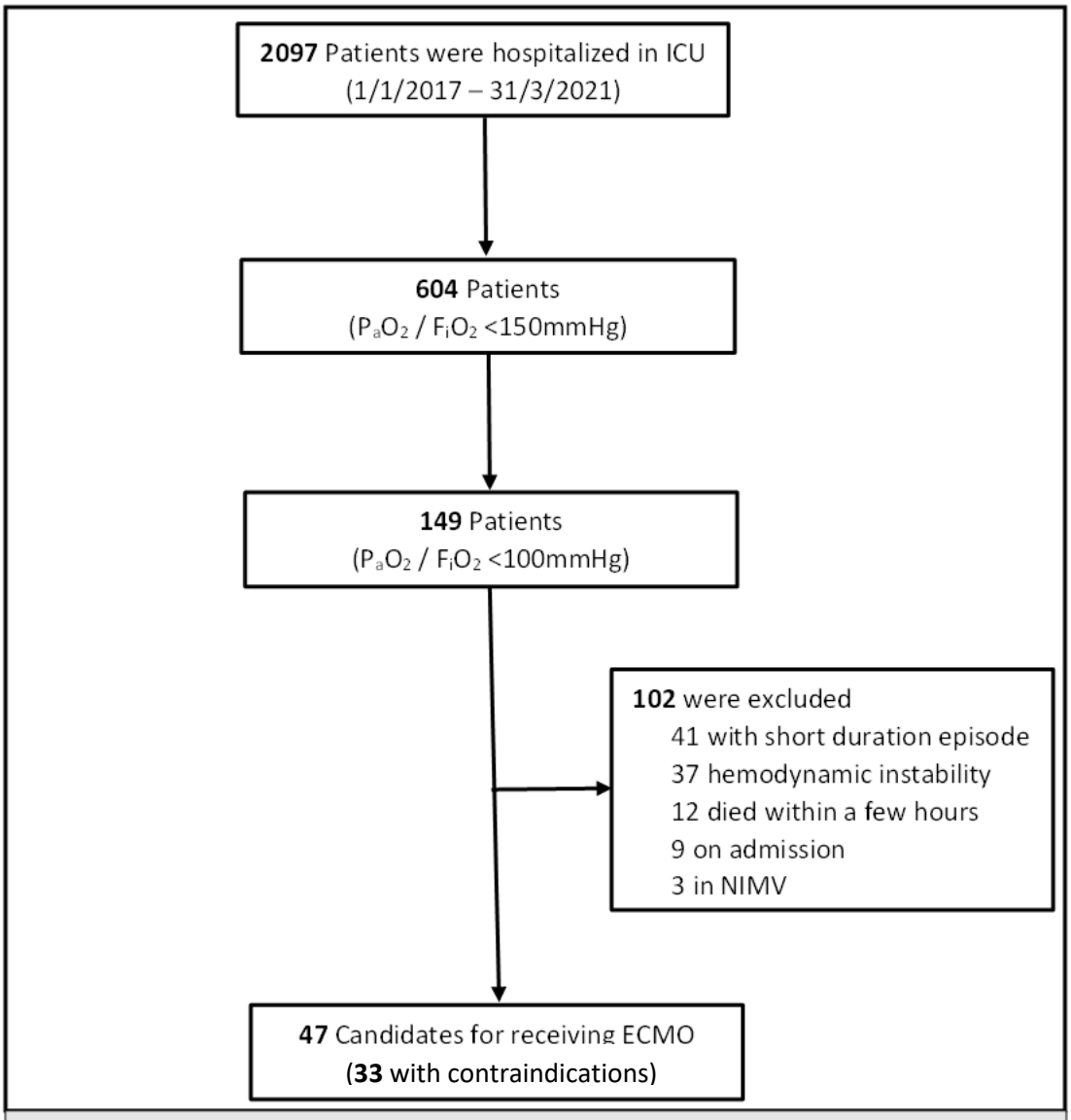
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης, επικεντρώθηκε σε ασθενείς με σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στην ΜΕΘ του Π.α.Γ.Ν.Η από 1/1/2017 έως και 31/3/2021.

Σε αυτή τη χρονική περίοδο νοσηλεύτηκαν συνολικά 2097 ασθενείς, εκ των οποίων οι 604 παρουσίασαν τουλάχιστον ένα επεισόδιο με λόγο (PaO2 / FiO2 <150mmHg). Οι ασθενείς που τελικά πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής και στους οποίους έγινε διαλογή για ανεύρεση δυνητικών υποψηφίων για εφαρμογή ECMO, ήταν 149. Από αυτούς τους ασθενείς απορρίφθηκαν για διάφορους λόγους συνολικά 102 άτομα. Συγκεκριμένα, σε 41 ασθενείς τα επεισόδια υποξυγοναιμίας ήταν βραχείας διάρκειας (< 4 ώρες), σε 37 ασθενείς το αίτιο της υποξυγοναιμίας ήταν η σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, 12 ασθενείς απεβίωσαν λίγες ώρες μετά την εισαγωγή τους, ενώ σε 9 άτομα τα επεισόδια υποξυγοναιμίας παρατηρήθηκαν μόνο κατά την εισαγωγή τους στην ΜΕΘ και υποχώρησαν σε λιγότερο από 1 ώρα. Οπότε από τους 149 ασθενείς στους οποίους έγινε το τελικό screening, μόνο οι 47 φάνηκε πως θα μπορούσαν δυνητικά να λάβουν θεραπεία με ECMO (εικόνα 1).

Εικόνα 1. *Σχεδιασμός μελέτης*



Εικόνα 1. *Σχεδιασμός μελέτης*
Από τους 2097 συνολικά νοσηλευόμενους ασθενείς στην ΜΕΘ, οι ασθενείς που τελικά πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής σε αυτή ήταν 149. Από αυτούς απορρίφθηκαν οι 102 (41 διότι παρουσίασαν επεισόδια υποξυγοναιμίας βραχείας διάρκειας, 12 επειδή απεβίωσαν λίγες ώρες μετά την εισαγωγή, 37 διότι το αίτιο της υποξυγοναιμίας ήταν η αιμοδυναμική αστάθεια, 9 καθώς τα επεισόδια παρατηρήθηκαν μόνο κατά την εισαγωγή του ασθενούς και 3 διότι τα επεισόδια υποξυγοναιμίας ήταν όταν εφαρμοζόταν ΜΕΜΑ). Οι υποψήφιοι που δυνητικά θα μπορούσε να εφαρμοστεί ECMO ήταν 47.

4.2 ΥΠΟΨΗΦΙΟΙ ΓΙΑ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΜΕ ECMO (CANDIDATES)

4.2.1 ΒΑΣΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Οι ασθενείς που τελικά επιλέχθηκαν ως δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία με ECMO, ήταν αυτοί που πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη και σε αυτούς τελικά επικεντρώθηκε η ανάλυση των δεδομένων. Από το σύνολο των ασθενών αυτών, αυτοί που τελικά επέζησαν και ολοκλήρωσαν την νοσηλείας τους (survivors) ήταν 26/47 (55.3%), ενώ

αυτοί που κατέληξαν (non – survivors) ήταν 21/47 (44.7%). Τα βασικά χαρακτηριστικά των ασθενών αυτών αναγράφονται στο Table 1. Η διάμεση ηλικία των ασθενών ήταν 71 έτη. Το ποσοστό των ανδρών ήταν 70.2%, ενώ το αντίστοιχο των γυναικών ανερχόταν στο 29.8% του συνόλου. Η συχνότερη αιτία υποξυγοναιμίας φάνηκε πως ήταν το ARDS σε έδαφος κυρίως κάποιας λοίμωξης αναπνευστικού ή στο πλαίσιο σηπτικής καταπληξίας.

Table 1. Demographic and baseline characteristics*

Characteristic	Survivors (N = 26)	Non – survivors (N = 21)	All patients (N = 47)
Age			
Median (IQR) - yr.	67.5 (44 –74.75)	76 (62 – 83)	71 (46 – 81)
Sex			
Male sex – no. (%)	18 (69.3)	15 (71.5)	33 (70.2)
Female sex- no (%)	8 (30.7)	6 (28.5)	14 (29.8)
IBW **			
Median (IQR) - kg.	62.3 (48.5- 72.5)	61.4 (51.5 – 65)	61.4 (49.2 – 69.1)
Causes of hypoxemia – no. (%)			
Sepsis	4 (19.2)	6 (23.1)	10 (21.3)
Pneumonia	11 (52.4)	9 (34.6)	20 (42.5)
Aspiration	3 (14.2)	7 (26.9)	10 (21.3)
COPD exacerbation	3 (14.2)	4 (15.4)	7 (14.9)

**** p value >0.05***

4.2.2 ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο μοντέλο αερισμού ήταν αυτό του ελεγχόμενου όγκου (Volume Control, VC), καθώς εφαρμόστηκε στο 57.6% των survivors και στο 71.4% των non-survivors. Η μέση εφαρμοζόμενη PEEP ήταν 11.5mmHg για τους survivors και 11mmHg για τους non-survivors, ενώ τα αντίστοιχα ποσοστά του λόγου PaO2 / FiO2, ήταν 84.7% και 88.7%. Τέλος, η μέση διάρκεια της υποξυγοναιμίας υπολογίστηκε στις 7 ώρες για τους ασθενείς που επιβίωσαν και 9 για τους ασθενείς που τελικά κατέληξαν. Οι διάφορες αναπνευστικές παράμετροι του μηχανικού αερισμού στις δύο ομάδες ασθενών, συγκεντρώνονται στο table 2.

Table 2. Ventilatory Parameters			
Parameter	**Survivors (N = 26)**	**Non – survivors (N = 21)**	**p value**
PEEP			
Mean ± SD	11.5 ± 2.58	11 ± 3.16	p > 0.05
VT (ml/IBW)			
Mean ± SD	6,1 ± 1,1326	6,68 ± 2,11	p > 0.05
Respiratory rate			
Median (IQR) - breaths/min	28.5 (26 – 30)	28 (26 – 32)	p > 0.05
FiO_2			
Mean ± SD	0,74 ± 0,13	0,69 ± 0,19	p > 0.05
PaO_2 / FiO_2			
Mean ± SD	84,7 ± 10,9	88,7 ± 7,8	p > 0.05
Duration of hypoxemia			
Median (IQR) - hours	7 (5.25 – 7.25)	9 (7 – 18)	p > 0.05
IMV Mode - no. (%)			
VC	15 (57.6)	22 (71.4)	
BiLevel	5 (19.2)	3 (23.8)	
PS	1 (3.8)	1 (4.7)	

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά σε καμία από τις αναπνευστικές παραμέτρους του μηχανικού αερισμού μεταξύ survivors και non – survivors.

4.2.3 ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

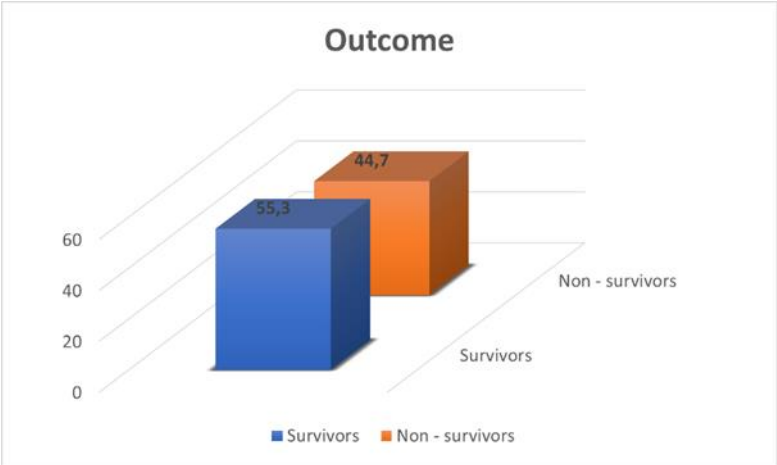
Στους ασθενείς που δυνητικά θα ήταν υποψήφιοι για ECMO, έγινε επίσης σύγκριση διάφορων αιμοδυναμικών παραμέτρων, όπως η συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος, καθώς και η συγκέντρωση της νοραδρεναλίνης (σε mcg/kg/min), κατά την διάρκεια του καταγεγραμμένου υποξαιμικού επεισοδίου. Μετρήθηκε επίσης το ισοζύγιο υγρών τόσο την προηγούμενη, όσο και την ημέρα που παρουσιάστηκε το επεισόδιο σοβαρής υποξυγοναιμίας. Σε καμία από τις παραπάνω μεταβλητές δεν παρουσιάστηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Η μέση συγκέντρωση του γαλακτικού οξέος ήταν 19 στους επιζώντες και 18 στους ασθενείς που απεβίωσαν. Αντίστοιχα, η μέση δόση χορηγούμενης νοραδρεναλίνης, ήταν 24 mcg/kg/min στους survivors και 15 mcg/kg/min, στους non survivors. Στο Table 3, συγκεντρώνονται τα βασικά χαρακτηριστικά των αιμοδυναμικών παραμέτρων που αναλύθηκαν παραπάνω.

Table 3. Hemodynamic parameters			
Characteristic	**Survivors (N = 26)**	**Non – survivors (N = 21)**	**p value**
Lactate			
Median (IQR) – mg/dl	19 (11,9 - 25,7)	18 (13,1 -39,7)	p > 0.05
Noradrenaline			
Median (IQR) – mcg/kg/min	24 (13,5 - 47,5)	15 (8 – 65)	p > 0.05
Fluid Balance (ml / 24h)			
a. Previous day (Mean ± SD)	936,7 ± 2314	1439 ± 2393	p > 0.05
b. That day (Mean ± SD)	1903 ± 3101	2428 ± 3206	p > 0.05

4.2.4 ΕΚΒΑΣΗ

Σχετικά με την έκβαση των ασθενών που δυνητικά θα ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ECMO, διαπιστώθηκε πως από το σύνολο των 47 ατόμων οι 21 επέζησαν (44.7%), ενώ οι 26 από αυτούς τελικά απεβίωσαν (55.3%). Τα δεδομένα σχετικά με την έκβαση των ασθενών φαίνονται στην εικόνα 2:

Εικόνα 2. Έκβαση ασθενών



4.2.5 ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ECMO

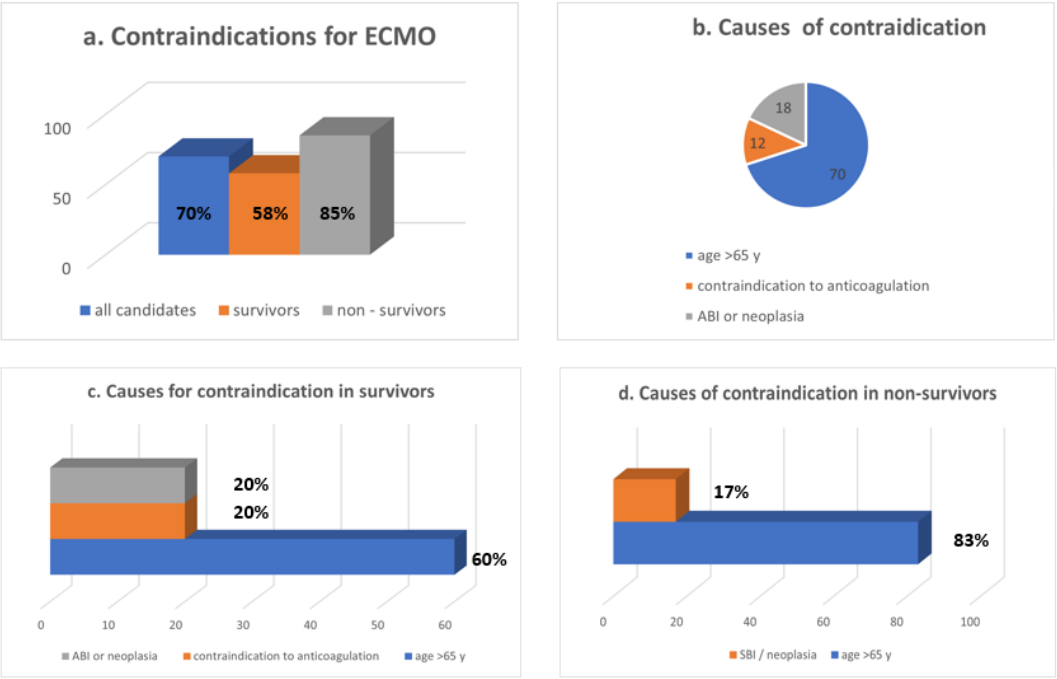
Από την ανάλυση των βασικών κλινικοεργαστηριακών δεδομένων, καθώς και από την ανασκόπηση του ιστορικού των ασθενών που δυνητικά θα αποτελούσαν υποψήφιους για θεραπεία με ECMO, προέκυψε πως πολλοί από αυτούς τελικά δεν θα μπορούσαν να λάβουν αυτή τη θεραπεία λόγω ύπαρξης σημαντικών αντενδείξεων. Στην εικόνα 3, συγκεντρώνονται τα ποσοστά των ασθενών με κάποια αντένδειξη, καθώς και τα κύρια αίτια αντενδείξεων, στις δύο ομάδες ασθενών.

Συγκεκριμένα, οι 33 από τους 47 υποψήφιους (70.2%) παρουσίαζαν κάποια αντένδειξη για θεραπεία με ECMO. Από το σύνολο των επιζώντων το 57.6% είχε αντένδειξη εφαρμογής ECMO, ενώ από τους ασθενείς που απεβίωσαν το αντίστοιχο ποσοστό ανερχόταν στο 85.7%.

Οι κυριότερες αιτίες αντένδειξης εφαρμογής ECMO ήταν:

- Ηλικία > 65 ετών (23 άτομα, 70%)
- Αδυναμία λήψης αντιπηκτικής αγωγής (4 άτομα, 12%)
- Σοβαρή και μη αναστρέψιμη εγκεφαλική βλάβη (6 άτομα, 18%)

Εικόνα 3. Αντενδείξεις εφαρμογής ECMO



Εικόνα 3. Αντενδείξεις για εφαρμογή ECMO
a. Ποσοστά ασθενών με κάποια αντένδειξη για εφαρμογή ECMO
b. Κύριες αιτίες αντενδείξεων στους δυνητικά υποψήφιους για θεραπεία με ECMO
c. Κύριες αιτίες αντενδείξεων στους survivors
d. Κύριες αιτίες αντενδείξεων στους non – survivors
*ABI = Acute Brain Injury

4.2.6 ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

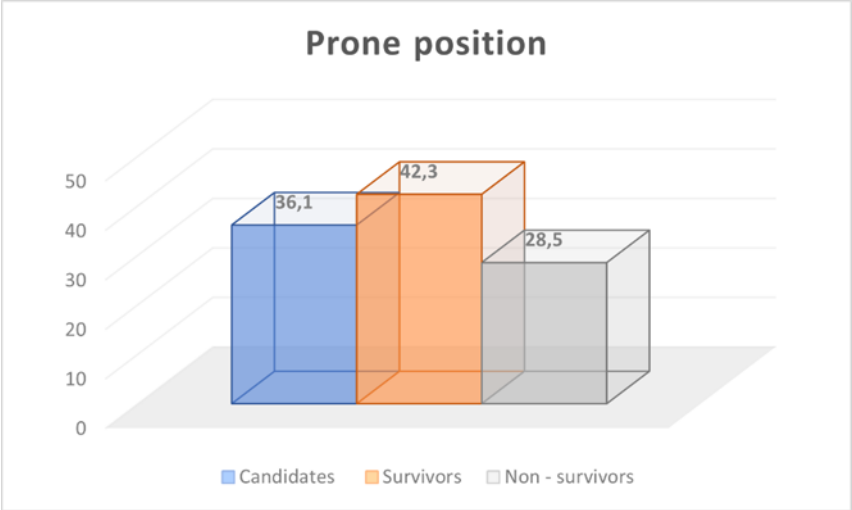
Με δεδομένη την έλλειψη διαθεσιμότητας εγκαταστάσεων ECMO στην ΜΕΘ που διεξήχθη η συγκεκριμένη έρευνα, οι κύριες παρεμβάσεις που εφαρμόστηκαν στους ασθενείς τις μελέτης ήταν οι εξής:

1. Πρηνής θέση (prone position)
2. Διενέργεια βρογχοσκόπησης (Bronchoscopy)
3. Αύξηση της χορηγούμενης PEEP (increase in PEEP)
4. Χειρισμοί επιστράτευσης (recruitment)
5. Χρήση νευρομυϊκών αποκλειστώ (NMBA, Neuro Muscular Blocking Agents)

4.2.6.1 ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ

Η πρηνής θέση εφαρμόστηκε σε 17 από τους συνολικά 47 (36.1%) δυνητικά υποψήφιους για θεραπεία με ECMO. Το αντίστοιχο ποσοστό για τους survivors ήταν 42.3% και για τους non – survivors 28.5%. Στην εικόνα 4, φαίνονται αναλυτικά τα παραπάνω ποσοστά στις διάφορες ομάδες.

Εικόνα 4. Εφαρμογή πρηνούς θέσης, στις διάφορες ομάδες ασθενών (%)

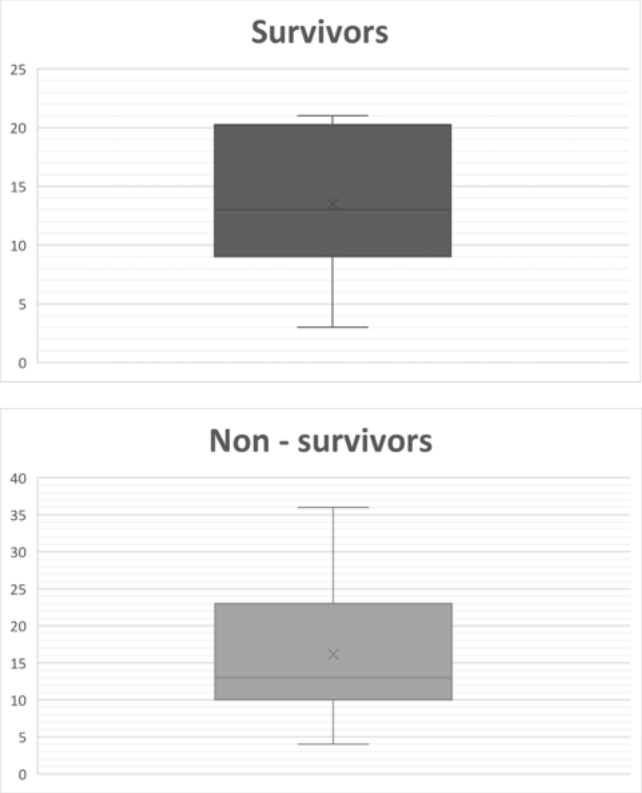


Η μέση διάρκεια εφαρμογής πρηνούς θέσης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ της ομάδας των επιζώντων και των ατόμων που απεβίωσαν. Συγκεκριμένα η διάμεση διάρκεια αυτής ήταν (Median (IQR) – hours):

- 13 (11 – 18.5)
- 13 (10 – 22)

Στην εικόνα 5, αναπαρίσταται η μέση διάρκεια εφαρμογής πρηνούς θέσης στις δύο ομάδες μελέτης:

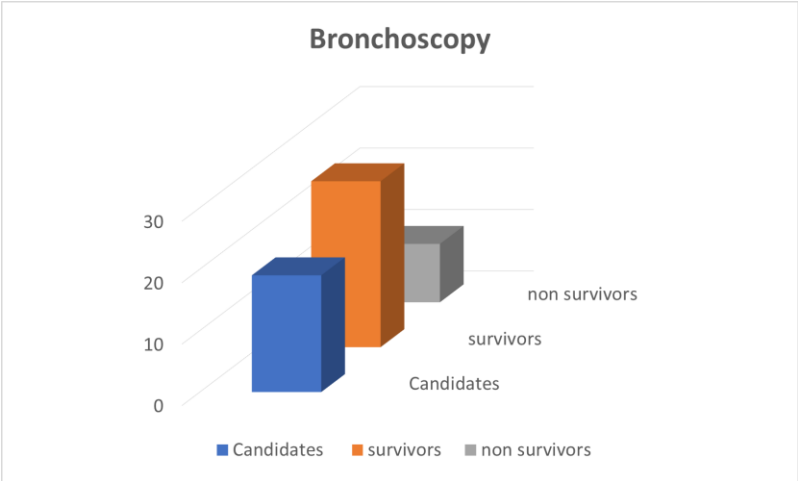
Εικόνα 5. Διάρκεια συνεδριών πρηνούς θέσης (duration of prone sessions – hours)



4.2.6.2 ΒΡΟΓΧΟΣΚΟΠΗΣΗ

Βρογχοσκόπηση διενεργήθηκε σε 9 από τους συνολικά 47 υποψήφιους (19%). Τα αντίστοιχα ποσοστά για την ομάδα των non - survivors ήταν 9.5% (2/21) και 27% (7/26) για την ομάδα των ατόμων που τελικά επιβίωσαν (εικόνα 6).

Εικόνα 6. Ποσοστά διενέργεια βρογχοσκόπησης



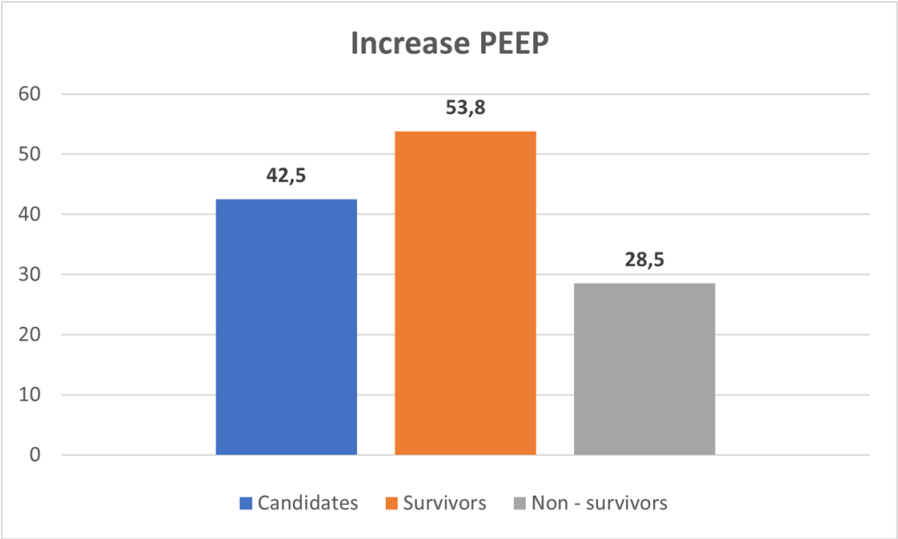
4.2.6.3 ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ ΣΤΡΑΤΕΥΣΗΣ

Αξίζει να σημειωθεί πως οι χειρισμοί στράτευσης ατελεκτατικών κυψελίδων διενεργούνταν πάντα πριν την εφαρμογή οποιασδήποτε άλλης παρέμβασης (πχ αύξηση της PEEP ή αλλαγή της θέσης του ασθενούς). Οπότε σε όσους ασθενείς έγινε είτε αύξηση της PEEP, είτε εφαρμογή συνεδριών πρηνούς θέσης, θεωρείται δεδομένο πως αρχικά έγινε κάποιος χειρισμός επιστράτευσης.

4.2.6.4 ΑΥΞΗΣΗ PEEP

Αύξηση της εφαρμοζόμενης PEEP, πραγματοποιήθηκε στο 28.5% των non- survivors και στο 53.8% των survivors (εικόνα 7).

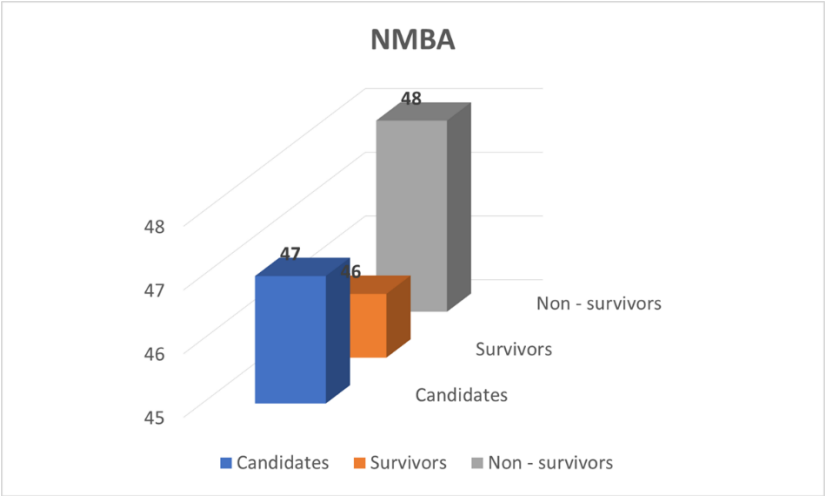
Εικόνα 7. Ποσοστά ασθενών στους οποίους έγινε αύξηση της εφαρμοζόμενης PEEP



4.2.6.5 ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ

Σε πολλούς από τους ασθενείς της μελέτης, παρατηρήθηκε πως κατά την διάρκεια του επεισοδίου σοβαρής υποξυγοναιμίας, χορηγήθηκε κάποιος νευρομυϊκός αποκλειστής και συνήθως cisatracurium. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε πως νευρομυϊκός αποκλειστής χορηγήθηκε σε 22 από τους 47 (46.8%) υποψήφιους για θεραπεία με ECMO, σε 10 από τους 21 (47.6%) ασθενείς που τελικά απεβίωσαν και σε 12 από τους 26 (46.1%) ασθενείς που επέζησαν (εικόνα 8).

Εικόνα 8. Ποσοστό χορήγησης νευρομυϊκών αποκλειστών



Σε καμία από τις παρεμβάσεις που αναλύθηκαν, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ survivors και non – survivors.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην συγκεκριμένη μονοκεντρική αναδρομική μελέτη παρατήρησης, διαπιστώθηκε πως μόνο ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρή ανθεκτική υποξυγοναιμία θα ήταν υποψήφιοι για θεραπεία με ECMO. Συγκεκριμένα, από το σύνολο των ασθενών με σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία που νοσηλεύτηκαν στη ΜΕΘ του Πα.Γ.Ν.Η. τα τελευταία 5 έτη, μόνο το 29% (14/47) θα ήταν τελικά δυνητικά υποψήφιοι για θεραπεία με ECMO, σε κάποιο κέντρο που θα διέθετε τις ανάλογες εγκαταστάσεις. Άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης αποτελεί πως από το σύνολο των υποψηφίων, το ποσοστό που τελικά επιβίωσε με την εφαρμογή απλών και μη-επεμβατικών μέτρων αντιμετώπισης, ήταν 55.3%. Επίσης, από τους ασθενείς που τελικά απεβίωσαν, το 85.7% αυτών δεν θα μπορούσε να λάβει έτσι κι αλλιώς θεραπεία με ECMO λόγω της ύπαρξης αντενδείξεων εφαρμογής. Τέλος, αξίζει να τονιστεί πως από τους 604 ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS, μόνο το 24.6% αυτών παρουσίασε σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία.

Το ECMO αποτελεί αδιαμφισβήτητα μια πολύτιμη στρατηγική αντιμετώπισης της ανθεκτικής υποξυγοναιμίας, στις περιπτώσεις που δεν είναι επαρκής η εφαρμογή προστατευτικού για το αναπνευστικό παρέγχυμα μηχανικού αερισμού. Από τις τρέχουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις, προκύπτει πως ίσως συμβάλει στην βελτίωση της θνητότητας ασθενών με σοβαρού βαθμού υποξυγοναιμία (PaO2 / FiO2 <80mmHg), στους οποίους έχουν αποτύχει όλα τα συμβατικά μέτρα αντιμετώπισης, όπως ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός, η εφαρμογή πρηνούς θέσης και η χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών. Αποτελεί όμως παράλληλα και μια περίπλοκη, επεμβατική, με εξαιρετικά υψηλό κόστος θεραπεία, με δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές για τον ασθενή.

Στην συγκεκριμένη μελέτη φάνηκε πως η θεραπεία με ECMO, θα μπορούσε τελικά να εφαρμοστεί μόνο σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρή υποξυγοναιμία, εύρημα το οποίο είναι ασύμβατο με τα εξαιρετικά υψηλά ποσοστά χρήσης αυτής της θεραπείας, που παρουσιάζονται σε διάφορες άλλες μελέτες. Στην μελέτη CESAR, το ποσοστό των ασθενών που τελικά έλαβε θεραπεία μετά την τυχαιοποίηση των ασθενών , ήταν 68% των υποψηφίων για θεραπεία με ECMO. Το αντίστοιχο ποσοστό στην μελέτη EOLIA, ήταν 62.7% του συνόλου των ασθενών στους οποίους έγινε η τυχαιοποίηση. Παρά την πληθώρα προβληματισμών σχετικά με τη χρήση του ECMO φαίνεται πως η χρήση αυτού εξαπλώνεται ραγδαία τα τελευταία έτη. Σύμφωνα με τη βάση δεδομένων μητρώου του ECLO (Extracorporeal Life Support Organization), μεταξύ 2010 και 2019, ο αριθμός των κέντρων που παρέχουν ECMO (σε διεθνές επίπεδο) αυξήθηκε από 183 σε 4637 καθώς και ο αριθμός των εφαρμοζόμενων συνεδριών με ECMO ανά έτος παρουσίασε εκτόξευση, από 3445 σε 12.850. Αναλύοντας δεδομένα του γραφείου ομοσπονδιακής στατιστικής υπηρεσίας Γερμανίας, ο Καραγιαννίδης και οι συνεργάτες του, βρήκαν πως η χρήση ECMO σχεδόν τριπλασιάστηκε από το 2007 έως και το 2014. (109)

Από το σύνολο των ασθενών με σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία που πληρούσαν τα κριτήρια θεραπείας με ECMO, ένα σημαντικό ποσοστό αυτών και συγκεκριμένα παραπάνω από το 1/3 των ασθενών, δεν θα μπορούσε τελικά να λάβει θεραπεία με ECMO, λόγω της ύπαρξης κάποιας αντένδειξης εφαρμογής. Οι κύριες αντενδείξεις αφορούσαν την ηλικία, την αδυναμία λήψης αντιπηκτικής αγωγής, καθώς και την ύπαρξη κάποιας συννοσηρότητας που θα μετρίαζε την πιθανότητα επιτυχούς και ασφαλούς εφαρμογής του ECMO, όπως η ανοξαιμική εγκεφαλοπάθεια και η μεταστατική νόσος του εγκεφάλου. Αυτό αποτελεί σημαντικό εύρημα καθώς πιστοποιεί πως ασθενείς με σοβαρό ARDS, μπορεί τελικά να μην

μπορούν να λάβουν θεραπεία με ECMO. Είναι άξιο αναφοράς, πως από το σύνολο των ασθενών που λόγω ύπαρξης αντενδείξεων, δεν θα μπορούσε να λάβει θεραπεία με ECMO το μεγαλύτερο ποσοστό απεβίωσε, σε αντίθεση με αυτούς που δεν είχαν κάποια αντένδειξη για θεραπεία με ECMO (85%). Το χαμηλότερο ποσοστό επιβίωσης αυτών των ασθενών, δεν προκαλεί έκπληξη, καθώς η κατάσταση που κάνει του ασθενείς μη-επιλέξιμους, χαρακτηρίζεται από βαριά πρόγνωση ανεξαρτήτως της θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Η Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, που έλαβε χώρα η συγκεκριμένη έρευνα, αποτελεί ένα κέντρο χωρίς τη διαθεσιμότητα εγκαταστάσεων ECMO. Στο πλαίσιο αυτό, ασθενείς με μέτριο προς σοβαρό ARDS αντιμετωπίζονται με λιγότερο επεμβατικά και πιθανώς εξίσου αποτελεσματικά μέσα. Συγκεκριμένα γίνεται προσπάθεια εφαρμογής εξατομικευμένου και βασισμένου στην φυσιολογία του εκάστοτε ασθενούς, μηχανικού αερισμού. Η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής αυτών των μέτρων, πιστοποιείται από το σημαντικό ποσοστό ασθενών που αντιμετωπίστηκε επιτυχώς, χωρίς την εφαρμογή ECMO (55.3%). Επίσης, σημαντικό εύρημα είναι το ότι από το σύνολο των ασθενών με λόγο PaO2 / FiO2 <150mmHg, μόνο το 24.6% ανέπτυξε σοβαρό ARDS, γεγονός που τονώνει την σημασία της εξάντλησης όλο των διαθέσιμων μη-επεμβατικών θεραπευτικών επιλογών, πριν την εφαρμογή ECMO.

Το ECMO αποτελεί μια θεραπεία επεμβατική, αρκετά περίπλοκη και με δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές για τον ασθενή. Παρά τους προβληματισμούς που απορρέουν από την χρήση του, πολλοί κλινικοί ιατροί καταφεύγουν εύκολα σε μια τόσο περίπλοκη θεραπεία. Σε αυτό πιθανά να συμβάλλει το άμεσο αποτέλεσμα που επιτυγχάνεται μέσω αυτής της θεραπείας και το γεγονός πως είναι λιγότερο χρονοβόρα, σε σύγκριση με την εφαρμογή μηχανικού αερισμού σύμφωνα με τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος. Τέλος, δεν μπορεί να αποκλειστεί το ενδεχόμενο οικονομικά κριτήρια να συνδράμουν στην αυξανόμενη χρήση της συγκεκριμένης θεραπείας τα τελευταία έτη.

5.2 ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συγκεκριμένη μελέτη, όπως και κάθε μελέτη έχει αρκετούς περιορισμούς. Αρχικά πρόκειται για μελέτη παρατήρησης, σε ένα μόνο κέντρο και το δείγμα που τελικά έγινε η στατιστική ανάλυση ήταν σχετικά περιορισμένο. Λόγω της φύσης του σχεδιασμού της συγκεκριμένης μελέτης, ήταν αδύνατη η σύγκριση των αποτελεσμάτων με άλλες διεθνείς μελέτες. Επίσης λόγω της έλλειψης εγκαταστάσεων ECMO, αλλά και αδυναμίας διακομιδής ασθενών σε ειδικά κέντρα αναφοράς για θεραπεία με ECMO, ήταν αδύνατο να προσδιοριστεί η έκβαση ασθενών οι οποίοι τελικά θα ελάμβαναν θεραπεία με ECMO και να γίνει σύγκριση με αυτούς που αντιμετωπίστηκαν επιτυχώς χωρίς αυτό.

5.3 ΜΕΛΛΟΝ, ΠΡΟΟΠΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σχετικά με την προοπτική της συγκεκριμένης μελέτης. Θα μπορούσε να αποτελέσει τη βάση για τη δημιουργία πολυκεντρικής βάσης δεδομένων, ώστε να πραγματοποιηθεί μια μεγαλύτερη προδρομική μελέτη. Θα μπορούσε επίσης να συνεχιστεί η καταγραφή ασθενών τα επόμενα έτη, ώστε να αυξηθεί το μητρώο των ασθενών και να ενταχθούν σε αυτή και ασθενείς με σοβαρό ARDS στο πλαίσιο της νόσου covid-19 και να γίνει σύγκριση covid και non-covid ασθενών. Αυτό ίσως συντελέσει στην επιλογή των πλέον κατάλληλων ασθενών για την θεραπεία με ECMO, ώστε να αποφευχθούν οι δυνητικά επικίνδυνες επιπλοκές από τη χρήση του.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού με χαμηλές πιέσεις και αναπνεόμενους όγκους, η χρήση νευρομυϊκών αποκλειστών, η εφαρμογή πρηνούς θέσης και εξατομικευμένος μηχανικός αερισμός σύμφωνα με τις μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος είναι αποτελεσματικοί στην πλειοψηφία των ασθενών με σοβαρή και εμμένουσα υποξυγοναιμία. Η χρήση ECMO φαίνεται να έχει θέση σε ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρό ARDS στο οποίο οι συμβατικές μέθοδοι αντιμετώπισης, έχουν αποτύχει να αναστρέψουν την υποξυγοναιμία. Η θεραπεία θα πρέπει να εφαρμόζεται, εφόσον έχουν εξαντληθεί όλα τα υπόλοιπα μέτρα αντιμετώπισης, καθώς σε διαφορετική περίπτωση η ζωή του ασθενούς μπορεί να τεθεί σε κίνδυνο.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Villar J, Blanco J, Kacmarek RM. Current incidence and outcome of the acute respiratory distress syndrome. Curr Opin Crit Care. 2016 Feb;22(1):1–6.

2. McCormack V, Tolhurst-Cleaver S. Acute respiratory distress syndrome. BJA Education. 2017 Feb 1;17(5):161–5.

3. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 2012 Mar 20;307(23):2526–33.

4. Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 Lung Injury. Crit Care Clin. 2021 Oct;37(4):749–76.

5. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. Am Rev Respir Dis. 1987 Sep;136(3):730–6.

6. Rubenfeld GD, Caldwell E, Peabody E, Weaver J, Martin DP, Neff M, et al. Incidence and outcomes of acute lung injury. N Engl J Med. 2005 Oct 20;353(16):1685–93.

7. Frutos-Vivar F, Nin N, Esteban A. Epidemiology of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Current Opinion in Critical Care. 2004 Feb;10(1):1–6.

8. Esteban A, Anzueto A, Frutos F, Alía I, Brochard L, Stewart TE, et al. Characteristics and Outcomes in Adult Patients Receiving Mechanical VentilationA 28-Day International Study. JAMA. 2002 Jan 16;287(3):345–55.

9. Zaccardelli DS, Pattishall EN. Clinical diagnostic criteria of the adult respiratory distress syndrome in the intensive care unit. Critical Care Medicine. 1996 Feb;24(2):247–51.

10. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. JAMA. 2016 Oct 23;315(8):788–800.

11. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1339–46.

12. Pelosi P, D'Onofrio D, Chiumello D, Paolo S, Chiara G, Capelozzi VL, et al. Pulmonary and extrapulmonary acute respiratory distress syndrome are different. European Respiratory Journal. 2003 Aug 1;22(42 suppl):48s–56s.

13. Cochi SE, Kempker JA, Annangi S, Kramer MR, Martin GS. Mortality Trends of Acute Respiratory Distress Syndrome in the United States from 1999 to 2013. Ann Am Thorac Soc. 2016 Oct;13(10):1742–51.

14. Zhi G, Xin W, Ying W, Guohong X, Shuying L. "Obesity Paradox" in Acute Respiratory Distress Syndrome: Asystematic Review and Meta-Analysis. PLOS ONE. 2016;11(9):e0163677.

15. Moss M, Guidot DM, Steinberg KP, Duhon GF, Treece P, Wolken R, et al. Diabetic patients have a decreased incidence of acute respiratory distress syndrome. Critical Care Medicine. 2000 Jul;28(7):2187–92.

16. Manzano F, Yuste E, Colmenero M, Aranda A, García-Horcajadas A, Rivera R, et al. Incidence of acute respiratory distress syndrome and its relation to age. Journal of Critical Care. 2005 Jun 1;20(3):274–80.

17. Erickson SE, Shlipak MG, Martin GS, Wheeler AP, Ancukiewicz M, Matthay MA, et al. Racial and ethnic disparities in mortality from acute lung injury. Crit Care Med. 2009 Jan;37(1):1–6.

18. Meyer NJ, Christie JD. Genetic Heterogeneity and Risk of Acute Respiratory Distress Syndrome. Semin Respir Crit Care Med. 2013 Aug;34(4):459–74.

19. Ware LB, Zhao Z, Koyama T, May AK, Matthay MA, Lurmann FW, et al. Long-Term Ozone Exposure Increases the Risk of Developing the Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 15;193(10):1143–50.

20. Villar J, Blanco J, Añón JM, Santos-Bouza A, Blanch L, Ambrós A, et al. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med. 2011 Dec;37(12):1932–41.

21. Esteban A, Frutos-Vivar F, Muriel A, Ferguson ND, Peñuelas O, Abraira V, et al. Evolution of mortality over time in patients receiving mechanical ventilation. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Jul 15;188(2):220–30.

22. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. Am Rev Respir Dis. 1985 Sep;132(3):485–9.

23. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, Matthay MA, Eisner MD, NIH NHLBI ARDS Network. Recent trends in acute lung injury mortality: 1996-2005. Crit Care Med. 2009 Dec;37(5):1574–9.

24. Ambati S, Yandrapalli S. Refractory Hypoxemia and Venovenous ECMO. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cited 2022 Jan 14]. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560516/

25. Alhurani RE, Oeckler RA, Franco PM, Jenkins SM, Gajic O, Pannu SR. Refractory Hypoxemia and Use of Rescue Strategies. A U.S. National Survey of Adult Intensivists. Annals ATS. 2016 Apr 1;13(7):1105–14.

26. Kollengode R. Treatment of Refractory Hypoxemia in Adults With Acute Respiratory Distress Syndrome-What Is the Available Evidence? J Cardiothorac Vasc Anesth. 2016 Jun;30(3):791–9.

27. Collins SR, Blank RS. Approaches to Refractory Hypoxemia in Acute Respiratory Distress Syndrome: Current Understanding, Evidence, and Debate. Respiratory Care. 2011 Oct 1;56(10):1573–82.

28. Pipeling MR, Fan E. Therapies for Refractory Hypoxemia in Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA. 2010 Sep 8;304(22):2521–7.

29. Cherian SV, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. Respiratory Medicine. 2018 Aug 1;141:150–8.

30. Acute Respiratory Distress Syndrome Network, Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, et al. 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.

31. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. Am J Respir Crit Care Med. 1998 Jan;157(1):294–323.

32. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. N Engl J Med. 2001 Aug 23;345(8):568–73.

33. Gattinoni L, Tonetti T, Cressoni M, Cadringher P, Herrmann P, Moerer O, et al. Ventilator-related causes of lung injury: the mechanical power. Intensive Care Med. 2016 Jul 1;42(10):1567–75.

34. Aoyama H, Uchida K, Aoyama K, Pechlivanoglou P, Englesakis M, Yamada Y, et al. Assessment of Therapeutic Interventions and Lung Protective Ventilation in Patients With Moderate to Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-analysis. JAMA Network Open. 2019 Apr 31;2(7):e198116.

35. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747–55.

36. Urner M, Jüni P, Hansen B, Wettstein MS, Ferguson ND, Fan E. Time-varying intensity of mechanical ventilation and mortality in patients with acute respiratory failure: a registry-based, prospective cohort study. Lancet Respir Med. 2020 Sep;8(9):905–13.

37. Chacko B, Peter JV, Tharyan P, John G, Jeyaseelan L. Pressure-controlled versus volume-controlled ventilation for acute respiratory failure due to acute lung injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS). Cochrane Database Syst Rev. 2015 Jan 14;1:CD008807.

38. Rittayamai N, Katsios CM, Beloncle F, Friedrich JO, Mancebo J, Brochard L. Pressure-Controlled vs Volume-Controlled Ventilation in Acute Respiratory Failure: A Physiology-Based Narrative and Systematic Review. Chest. 2015 Aug;148(2):340–55.

39. Barbateskovic M, Schjørring OL, Russo Krauss S, Jakobsen JC, Meyhoff CS, Dahl RM, et al. Higher versus lower fraction of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. Cochrane Database Syst Rev. 2019 Nov 27;2019(11).

40. Kallet RH, Branson RD. Should Oxygen Therapy Be Tightly Regulated to Minimize Hyperoxia in Critically Ill Patients? Respir Care. 2016 Jun;61(6):801–17.

41. Asfar P, Singer M, Radermacher P. Understanding the benefits and harms of oxygen therapy. Intensive Care Med. 2015 Jun;41(6):1118–21.

42. Leverve XM. To cope with oxygen: a long and still tumultuous story for life. Crit Care Med. 2008 Feb;36(2):637–8.

43. Hafner S, Beloncle F, Koch A, Radermacher P, Asfar P. Hyperoxia in intensive care, emergency, and peri-operative medicine: Dr. Jekyll or Mr. Hyde? A 2015 update. Ann Intensive Care. 2015 Dec;5(1):42.

44. Magder S. Reactive oxygen species: toxic molecules or spark of life? Crit Care. 2006 Feb;10(1):208.

45. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. Intensive Care Med. 2016 Dec;42(5):699–711.

46. Chiumello D, Carlesso E, Cadringher P, Caironi P, Valenza F, Polli F, et al. Lung stress and strain during mechanical ventilation for acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2008 Aug 15;178(4):346–55.

47. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa ELV, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2015 Feb 19;372(8):747–55.

48. Pereira Romano ML, Maia IS, Laranjeira LN, Damiani LP, Paisani D de M, Borges M de C, et al. Driving Pressure-limited Strategy for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. A Pilot Randomized Clinical Trial. Ann Am Thorac Soc. 2020 May;17(5):596–604.

49. Sahetya SK, Goligher EC, Brower RG. Fifty Years of Research in ARDS. Setting Positive End-Expiratory Pressure in Acute Respiratory Distress Syndrome. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Jun 1;195(11):1429–38.

50. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. JAMA. 2010 Mar 3;303(9):865–73.

51. 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.

52. Hess DR. Recruitment Maneuvers and PEEP Titration. Respir Care. 2015 Nov;60(11):1688–704.

53. Hess DR, Bigatello LM. Lung recruitment: the role of recruitment maneuvers. Respir Care. 2002 Mar;47(3):308–17; discussion 317-318.

54. Suzumura EA, Amato MBP, Cavalcanti AB. Understanding recruitment maneuvers. Intensive Care Med. 2016 Feb 1;42(5):908–11.

55. Pensier J, de Jong A, Hajjej Z, Molinari N, Carr J, Belafia F, et al. Effect of lung recruitment maneuver on oxygenation, physiological parameters and mortality in acute respiratory distress syndrome patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2019 Dec;45(12):1691–702.

56. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D, Montiel R, Ferrando C, Blanco J, et al. Open Lung Approach for the Acute Respiratory Distress Syndrome: A Pilot, Randomized Controlled Trial. Crit Care Med. 2016 Jan;44(1):32–42.

57. Fan E, Checkley W, Stewart TE, Muscedere J, Lesur O, Granton JT, et al. Complications from recruitment maneuvers in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. Respir Care. 2012 Nov;57(11):1842–9.

58. Hodgson C, Goligher EC, Young ME, Keating JL, Holland AE, Romero L, et al. Recruitment manoeuvres for adults with acute respiratory distress syndrome receiving mechanical ventilation. Cochrane Database Syst Rev. 2016 Nov 17;11:CD006667.

59. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marini JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. Am J Respir Crit Care Med. 2013 Dec 1;188(11):1286–93.

60. Guérin C, Reignier J, Richard J-C, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2013 Jun 6;368(23):2159–68.

61. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, Taccone P, Mancebo J, Polli F, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. CMAJ. 2014 Jul 8;186(10):E381-390.

62. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Nov 13;(11):CD008095.

63. Guérin C, Albert RK, Beitler J, Gattinoni L, Jaber S, Marini JJ, et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2385–96.

64. Carsetti A, Damia Paciarini A, Marini B, Pantanetti S, Adrario E, Donati A. Prolonged prone position ventilation for SARS-CoV-2 patients is feasible and effective. Crit Care. 2020 May 15;24(1):225.

65. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical Ventilation to Minimize Progression of Lung Injury in Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Feb 15;195(4):438–42.

66. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model: high transpulmonary pressure associated with strong spontaneous breathing effort may worsen lung injury. Crit Care Med. 2012 Dec;40(5):1578–85.

67. Slutsky AS, Villar J. Early Paralytic Agents for ARDS? Yes, No, and Sometimes. N Engl J Med. 2019 May 23;380(21):2061–3.

68. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2010 Sep 16;363(12):1107–16.

69. Hraiech S, Forel J-M, Papazian L. The role of neuromuscular blockers in ARDS: benefits and risks. Curr Opin Crit Care. 2012 Oct;18(5):495–502.

70. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Mar 1;189(5):520–31.

71. 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.

72. Baedorf Kassis E, Loring SH, Talmor D. Recruitment maneuvers: using transpulmonary pressure to help Goldilocks. Intensive Care Med. 2017 Aug;43(8):1162–3.

73. Florio G, Ferrari M, Bittner EA, De Santis Santiago R, Pirrone M, Fumagalli J, et al. A lung rescue team improves survival in obesity with acute respiratory distress syndrome. Crit Care. 2020 Jan 15;24(1):4.

74. Combes A, Schmidt M, Hodgson CL, Fan E, Ferguson ND, Fraser JF, et al. Extracorporeal life support for adults with acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 2020 Dec;46(12):2464–76.

75. Tsai H-C, Chang C-H, Tsai F-C, Fan P-C, Juan K-C, Lin C-Y, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome With and Without Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Score Matched Study. Ann Thorac Surg. 2015 Aug;100(2):458–64.

76. Shekar K, Badulak J, Peek G, Boeken U, Dalton HJ, Arora L, et al. Extracorporeal Life Support Organization Coronavirus Disease 2019 Interim Guidelines: A Consensus Document from an International Group of Interdisciplinary Extracorporeal Membrane Oxygenation Providers. ASAIO J. 2020 Jul;66(7):707–21.

77. Tipograf Y, Salna M, Minko E, Grogan EL, Agerstrand C, Sonett J, et al. Outcomes of Extracorporeal Membrane Oxygenation as a Bridge to Lung Transplantation. Ann Thorac Surg. 2019 May;107(5):1456–63.

78. Shaefi S, Brenner SK, Gupta S, O'Gara BP, Krajewski ML, Charytan DM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in patients with severe respiratory failure from COVID-19. Intensive Care Med. 2021 Feb;47(2):208–21.

79. Zakhary B, Oppenheimer BW. ECMO for all? Challenging traditional ECMO contraindications. J Crit Care. 2018 Dec;48:451–2.

80. Quintel M, Bartlett RH, Grocott MPW, Combes A, Ranieri MV, Baiocchi M, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. Anesthesiology. 2020 May;132(5):1257–76.

81. Bartlett RH. Physiology of Gas Exchange During ECMO for Respiratory Failure. J Intensive Care Med. 2017 Dec;32(4):243–8.

82. Akoumianaki E, Jonkman A, Sklar MC, Georgopoulos D, Brochard L. A rational approach on the use of extracorporeal membrane oxygenation in severe hypoxemia: advanced technology is not a panacea. Ann Intensive Care. 2021 Jul 12;11(1):107.

83. Ficial B, Vasques F, Zhang J, Whebell S, Slattery M, Lamas T, et al. Physiological Basis of Extracorporeal Membrane Oxygenation and Extracorporeal Carbon Dioxide Removal in Respiratory Failure. Membranes (Basel). 2021 Mar 22;11(3):225.

84. Christiansen J, Douglas CG, Haldane JS. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J Physiol. 1914 Jul 14;48(4):244–71.

85. Sklar MC, Sy E, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation Practices during Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation for Respiratory Failure. A Systematic Review. Ann Am Thorac Soc. 2016 Dec;13(12):2242–50.

86. Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, Transfusion, and Mortality on Extracorporeal Life Support: ECLS Working Group on Thrombosis and Hemostasis. Ann Thorac Surg. 2016 Feb;101(2):682–9.

87. Thiagarajan RR, Barbaro RP, Rycus PT, Mcmullan DM, Conrad SA, Fortenberry JD, et al. Extracorporeal Life Support Organization Registry International Report 2016. ASAIO J. 2017 Feb;63(1):60–7.

88. Ried M, Sommerauer L, Lubnow M, Müller T, Philipp A, Lunz D, et al. Thoracic Bleeding Complications in Patients With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. Ann Thorac Surg. 2018 Dec;106(6):1668–74.

89. Menaker J, Tabatabai A, Rector R, Dolly K, Kufera J, Lee E, et al. Incidence of Cannula-Associated Deep Vein Thrombosis After Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. ASAIO J. 2017 Oct;63(5):588–91.

90. Parzy G, Daviet F, Persico N, Rambaud R, Scemama U, Adda M, et al. Prevalence and Risk Factors for Thrombotic Complications Following Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation: A CT Scan Study. Crit Care Med. 2020 Feb;48(2):192–9.

91. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroroberto P, et al. Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med. 2020 Jun;46(6):1154–69.

92. Zangrillo A, Landoni G, Biondi-Zoccai G, Greco M, Greco T, Frati G, et al. A meta-analysis of complications and mortality of extracorporeal membrane oxygenation. Crit Care Resusc. 2013 Sep;15(3):172–8.

93. Grasselli G, Scaravilli V, Di Bella S, Biffi S, Bombino M, Patroniti N, et al. Nosocomial Infections During Extracorporeal Membrane Oxygenation: Incidence, Etiology, and Impact on Patients' Outcome. Crit Care Med. 2017 Oct;45(10):1726–33.

94. Chapman JT, Breeding J, Kerr SJ, Bajic M, Nair P, Buscher H. CNS Complications in Adult Patients Treated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. Crit Care Med. 2021 Feb 1;49(2):282–91.

95. Cavayas YA, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E. The Early Change in PaCO2 after Extracorporeal Membrane Oxygenation Initiation Is Associated with Neurological Complications. Am J Respir Crit Care Med. 2020 Jun 15;201(12):1525–35.

96. Luyt C-E, Bréchot N, Demondion P, Jovanovic T, Hékimian G, Lebreton G, et al. Brain injury during venovenous extracorporeal membrane oxygenation. Intensive Care Med. 2016 Dec;42(5):897–907.

97. Kielstein JT, Heiden AM, Beutel G, Gottlieb J, Wiesner O, Hafer C, et al. Renal function and survival in 200 patients undergoing ECMO therapy. Nephrol Dial Transplant. 2013 Jan;28(1):86–90.

98. Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Bull Enger T, Lunz D, Bein T, et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange--retrospective analysis of 265 cases. PLoS One. 2014;9(12):e112316.

99. Gille JP, Bagniewski AM. Ten years of use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the treatment of acute respiratory insufficiency (ARI). Trans Am Soc Artif Intern Organs. 1976;22:102–9.

100. Hill JD, O'Brien TG, Murray JJ, Dontigny L, Bramson ML, Osborn JJ, et al. Prolonged extracorporeal oxygenation for acute post-traumatic respiratory failure (shock-lung syndrome). Use of the Bramson membrane lung. N Engl J Med. 1972 Mar 23;286(12):629–34.

101. Zapol WM, Snider MT, Hill JD, Fallat RJ, Bartlett RH, Edmunds LH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation in severe acute respiratory failure. A randomized prospective study. JAMA. 1979 Nov 16;242(20):2193–6.

102. Australia and New Zealand Extracorporeal Membrane Oxygenation (ANZ ECMO) Influenza Investigators, Davies A, Jones D, Bailey M, Beca J, Bellomo R, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for 2009 Influenza A(H1N1) Acute Respiratory Distress Syndrome. JAMA. 2009 Nov 4;302(17):1888–95.

103. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, Wilson A, Allen E, Thalanany MM, et al. 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.

104. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, Hodgson CL, Munshi L, Walkey AJ, et al. 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):1253–63.

105. Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. N Engl J Med. 2018 Dec 24;378(21):1965–75.

106. Munshi L, Walkey A, Goligher E, Pham T, Uleryk EM, Fan E. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2019 Feb;7(2):163–72.

107. Combes A, Brodie D, Bartlett R, Brochard L, Brower R, Conrad S, et al. Position paper for the organization of extracorporeal membrane oxygenation programs for acute

respiratory failure in adult patients. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Sep 1;190(5):488–96.

108. Mishra V, Svennevig JL, Bugge JF, Andresen S, Mathisen A, Karlsen H, et al. Cost of extracorporeal membrane oxygenation: evidence from the Rikshospitalet University Hospital, Oslo, Norway. Eur J Cardiothorac Surg. 2010 Feb;37(2):339–42.