



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

«ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΙ
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ
ΤΗΣ ΡΙΝΙΚΗΣ ΚΑΝΟΥΛΑΣ ΥΨΗΛΗΣ ΡΟΗΣ
(HIGH-FLOW NASAL CANNULA) ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕΘ
ΜΕ ΟΞΕΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ»

Αγγελική Κωνσταντινίδη

Νοσηλεύτρια ΤΕ

ΑΜ: 1130058

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2021



UNIVERSITY OF CRETE - SCHOOL OF MEDICINE



POSTGRADUATE STUDY PROGRAMME

Master of Science

Emergencies and Intensive Care in Children, Adolescents
and Young Adults

DIPLOMA THESIS

“INDICATIONS AND EFFECTIVENESS OF HIGH-FLOW
NASAL CANNULA IN ICU PATIENTS
WITH ACUTE RESPIRATORY FAILURE”

Angeliki Constantinidi

Registered Nurse

ID number: 1130058

Heraklion, February 2021

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ

Κονδύλη Ευμορφία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κονδύλη Ευμορφία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βαπορίδη Αικατερίνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα

Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Κονδύλη Ευμορφία

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Ιατρικής, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Βαπορίδη Αικατερίνη

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ηλία Σταυρούλα

Επίκουρη Καθηγήτρια Εντατικής Θεραπείας Παίδων, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

ΠΡΟΛΟΓΟΣ-ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια αποτελεί μια συχνή αιτία εισαγωγής στο νοσοκομείο καθώς και μια εξίσου συχνή επιπλοκή των ήδη νοσηλευομένων ασθενών, με ποικιλία παραγόντων να την προκαλούν. Η έγκαιρη, ιδανικά μη παρεμβατική, αντιμετώπισή της με την κατάλληλη μορφή οξυγονοθεραπείας, είναι ουσιαστική ώστε να προληφθεί η χρονοβόρα εξέλιξή της και η πληθώρα επιπλοκών που ενέχει ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Η απόφαση για την ενασχόληση με την αποτελεσματικότητα της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, είχε ως στόχο τη μελέτη των ενδείξεων και της αποτελεσματικότητας αυτής της μορφής οξυγονοθεραπείας στους βαρέως πάσχοντες. Η πανδημία COVID-19, συνετέλεσε στην ανάδειξη μιας ιδιαίτερης κατηγορίας ασθενών ΜΕΘ στους οποίους εφαρμόστηκε η ρινική κάνουλα υψηλής ροής προληπτικά της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ή κατόπιν αποσωλήνωσής τους.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια κα Κονδύλη, η οποία με ιδιαίτερο ενθουσιασμό και επαγγελματισμό, εμπνευσμένη καθοδήγηση και αφοσίωση, με βοήθησε σε όλη τη διαδικασία εκπόνησης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Επίσης, τα μέλη της συμβουλευτικής επιτροπής, κα Βαπορίδη και κα Ηλία για την αμέριστη συμπαράσταση σε κάθε βήμα μου. Ακόμη, τον κ. Μπριασούλη, ομότιμο καθηγητή Εντατικής Θεραπείας Παίδων, ο οποίος με εύστοχες παρατηρήσεις και προθυμία, παρέμεινε αρωγός σε όλη τη διαδικασία της έρευνας και την κα Ξηρουχάκη Ν. γιατί με ενέπνευσε και πίστεψε σε μένα στο θέμα της διπλωματικής.

Θα ήταν μεγάλη παράλειψη αν δεν αναφερόμουν στον καθηγητή Εντατικής Ιατρικής και διευθυντή της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ, κ. Γεωργόπουλο, ο οποίος δρα πάντα υποστηρικτικά σε κάθε εκπαιδευτική δραστηριότητα και θέληση για μάθηση, αλλά και σε όλους τους συνεργάτες και συναδέλφους μου, που μου συμπαραστάθηκαν στη χρονοβόρα και αγχωτική διαδικασία της εκπόνησης της διπλωματικής εργασίας, ειδικά εν μέσω καιρών πανδημίας COVID-19.

Τέλος, αλλά εξέχουσας σημασίας για μένα, ένα μεγάλο ευχαριστώ ανήκει στους δικούς μου ανθρώπους για την υπέροχα υποστηρικτική στάση τους. Την οικογένειά μου (Maisie και Μιχάλη) και τους φίλους μου Μπάμπη, Λευτέρη, Μαρία και Αρετή.

Περιεχόμενα

Συντομογραφίες.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	17
1. Εισαγωγή	19
1.1 Αναπνευστική ανεπάρκεια	19
1.1.1 Ορισμοί.....	19
1.1.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί	20
1.1.3 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας - ARDS	23
1.1.4 Παρόξυνση ΧΑΠ και άσθμα	24
1.2 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός	25
1.3 Ρινική κάνουλα υψηλής ροής.....	26
1.3.1 Γενικά.....	26
1.3.2 Μηχανισμοί δράσης HFNC (HIFLOW)	27
1.3.3 Ενδείξεις εφαρμογής HFNC για τους ενήλικες ασθενείς.....	30
1.3.4. Κλινικές εφαρμογές HFNC	34
1.4 Διαχείριση ασθενών με ΑΑ λόγω COVID-19.....	36
1.4.1 Γενικά.....	36
1.4.2 Δείκτης ROX.....	36
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	39
2. Σκοπός της μελέτης.....	41
3. Μεθοδολογία.....	43
3.1 Γενικά.....	43
3.2 Κριτήρια εισαγωγής.....	43
3.3 Κριτήρια αποκλεισμού.....	43
3.4 Καταγραφή στοιχείων.....	44
3.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων.....	45
4. Αποτελέσματα.....	47
4.1 Γενικά Στοιχεία.....	47
4.2 Δημογραφικά στοιχεία.....	48
4.3 Διάγνωση, ενδείξεις χρήσης και έκβαση HFNC.....	50
4.4 Αποτελεσματικότητα HFNC.....	54
4.5 Διαχρονικές μεταβολές σε OBI, οξυγόνωση, ROX και αναπνευστική συχνότητα... ..	55
4.5.1 Μεταβολές OBI και δεικτών οξυγόνωσης.....	56
4.5.2 Μεταβολές στις κλινικές παραμέτρους.....	59

4.5.3 Διαχρονικές μεταβολές παραμέτρων για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας θεραπείας με HFNC	60
4.6 Δείκτης ROX.....	62
5. Συζήτηση.....	67
5.1 Γενικά.....	67
5.2 Περιορισμοί της μελέτης.....	71
5.3 Προοπτική εξέλιξης της μελέτης.....	72
6. Συμπεράσματα.....	72
7. Βιβλιογραφία.....	73

Συντομογραφίες

AA	Αναπνευστική Ανεπάρκεια
CO₂	Διοξείδιο του άνθρακα
O₂	Οξυγόνο
PaO₂	Μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αέριο αίματος
PaCO₂	Μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αέριο αίματος
OAA	Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια
OBI	Οξεοβασική ισορροπία
FRC	Functional Residual Capacity / Λειτουργική Υπολειπόμενη Χωρητικότητα
ΕΤΣ	Ενδοτραχειακή Διασωλήνωση
TLC	Total Lung Capacity / Ολική Χωρητικότητα Πνευμόνων
VC	Vital Capacity / Ζωτική Χωρητικότητα
V_T	Tidal Volume / Αναπνεόμενος Όγκος
C	Compliance / Ευεन्दοτότητα ή ενδοτικότητα πνευμόνων
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome / Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας
R	Resistance / Αντίσταση
E	Elastance / Ελαστικότητα
V_D	Dead Space / Νεκρός χώρος (ανατομικός ή κυψελιδικός)
P/F	PaO ₂ /FiO ₂ ratio / λόγος που προσδιορίζει τη λειτουργικότητα των πνευμόνων (Horowitz Index)
V_E	Minute Ventilation / Κατά λεπτόν αερισμός
ΚΝΣ	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
WOB	Work Of Breathing / Έργο της αναπνοής
ΧΑΠ	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
PEEP	Positive End Expiratory Pressure/ Θετική τελοεκπνευστική πίεση
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure/ Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών
pH	Δείκτης που προσδιορίζει πόσο όξινο ή αλκαλικό είναι το αίμα
VILI	Ventilator Induced Lung Injury / Πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τη χρήση του αναπνευστήρα
VAE	Ventilator Associated Events / Συμβάματα που σχετίζονται με τη χρήση του αναπνευστήρα
VAP	Ventilator Associated Pneumonia / Πνευμονία που σχετίζεται με τη χρήση του αναπνευστήρα

ΟΠΟ	Οξύ Πνευμονικό Οίδημα
ΜΕΘ	Μονάδα Εντατικής Θεραπείας
ΤΕΠ	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
ΜΑΦ	Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας
ΜΕΜΑ/ΝΙΜV	Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός / Non Invasive Mechanical Ventilation
HFNC	High Flow Nasal Cannula / Ρινική Κάνουλα Υψηλής Ροής
IBW	Ideal Body Weight / Ιδανικό Βάρος Σώματος
PIF	Peak Inspiratory Flow / Μέγιστη Εισπνευστική Ροή
EELI	End-Expiratory Lung Impedance / Τελοεκπνευστικές αντιστάσεις
BiPAP	Bi Positive Airway Pressure / Μηχανικός Αερισμός Παροχής Δύο Επιπέδων Θετικής Πίεσης
EELV	End-Expiratory Lung Volume / Τελοεκπνευστικός όγκος
TEE	Trans Esophageal Echocardiogram / Δια-οισοφάγιος υπέρηχος
DNR	Do Not Resuscitate / Εντολή μη-ανάληψης
DNI	Do Not Intubate / Εντολή μη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης
APACHE II	Score που προσδιορίζει τη θνησιμότητα της ΜΕΘ
BMI	Body Mass Index / Δείκτης Μάζας Σώματος
PSV	Pressure Support Ventilation / Υποβοηθούμενο Μοντέλο Θετικής Πίεσης (Μηχανικός Αερισμός)
MV	Mechanical Ventilation / Μηχανικός αερισμός
SAPS II	Simplified Acute Physiology Score II / score που προσδιορίζει τη θνητότητα ασθενών και ομάδων ασθενών που εισάγονται στη ΜΕΘ. Από τον υπολογισμό της κλίμακας προκύπτει και % προβλεπόμενη θνησιμότητα, ένας καθαρά στατιστικός προσδιορισμός
A/Σ	Αναπνευστικό Σύστημα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή

Η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (HFNC) στην αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας έχει μελετηθεί ευρέως. Η εφαρμογή του HFNC στους βαρέως πάσχοντες είναι αμφιλεγόμενη ως προς την αποτελεσματικότητά του για την πρόληψη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και εφαρμογής επεμβατικού μηχανικού αερισμού, αναφορικά με κάθε τύπο αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η έγκαιρη διαπίστωση ανάγκης κλιμάκωσης της θεραπείας είναι σημαντική για την έκβαση των ασθενών. Ο δείκτης ROX [(SpO₂/FiO₂)/RR] αποτελεί ένα εύχρηστο εργαλείο για την καθημερινή κλινική πρακτική, αλλά χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση για την αξιοπιστία και τη δυνατότητα του να προβλέπει έγκαιρα την ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία με HFNC.

Σκοπός

Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (HFNC), σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (ΟΑΑ), που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενός Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου

Μεθοδολογία

Σχεδιασμός: Αναδρομική, μονοκεντρική μελέτη παρατήρησης. *Πληθυσμός μελέτης:* Βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ΟΑΑ που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας για το χρονικό διάστημα 01/01/2016 έως 31/12/2020 και στους οποίους εφαρμόστηκε HFNC. *Μετρήσεις:* Αναζητήθηκαν στοιχεία από το ηλεκτρονικό σύστημα της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ (CSPlus), που περιλάμβαναν τις παραμέτρους pH, PaO₂, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, SpO₂, RR και ROX index, πριν και 1-6-12-24 ώρες μετά την έναρξη χρήσης HFNC.

Αποτελέσματα

Συνολικά αναλύθηκαν 204 ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια, στους οποίους εφαρμόστηκε οξυγονοθεραπεία με HFNC. Από αυτούς, οι 22 είχαν διάγνωση εισαγωγής λοίμωξη από SARS CoV-2. Πραγματοποιήθηκε διάκριση των ασθενών σε δύο ομάδες ανάλογα με την έκβαση της θεραπείας, στην ομάδα επιτυχίας (N=126) και αποτυχίας (N=78) στην οποία η κλιμάκωση της θεραπείας ήταν αναγκαία. Από τις παραμέτρους που μελετήθηκαν δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων στις εργαστηριακές τιμές. Από τις κλινικές παραμέτρους παρατηρήθηκε μια μεταβολή στην αναπνευστική συχνότητα (Δ RR=2, p-value<0.05) για τις 6 και 24 ώρες HFNC. Σημαντικός διαπιστώθηκε ο λόγος PaO₂/FiO₂ ο οποίος φάνηκε να αυξάνεται προοδευτικά τις πρώτες 12 ώρες

της θεραπείας για την ομάδα επιτυχίας, ενώ μειώνεται τις πρώτες 6 ώρες θεραπείας για την ομάδα αποτυχίας. Ακόμα, προκύπτει ότι η χρονική περίοδος που καθορίζει την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία είναι μεταξύ 6^{ης} και 12^{ης} ώρας, όπου στην ομάδα επιτυχίας διαπιστώνεται προοδευτική αύξηση της τιμής του δείκτη ROX (όπου $ROX > 7,175$), σε αντίθεση με την ομάδα αποτυχίας όπου ο δείκτης παραμένει σταθερός ή ελαττώνεται (όπου $ROX_{max} 5,72 \pm 1,73$).

Συμπεράσματα

Ο HFNC κρίνεται αποτελεσματικός στη διαχείριση της αναπνευστικής ανεπάρκειας των βαρέως πασχόντων. Είναι σημαντικό να παρακολουθείται ο λόγος PaO_2/FiO_2 και ο δείκτης ROX τις πρώτες 12 ώρες θεραπείας, προκειμένου να διαπιστωθεί η ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία.

ABSTRACT

Background

The use of High Flow Nasal Cannula (HFNC) for the treatment of respiratory failure has been widely studied. The application of HFNC in the critically ill patients is controversial regarding its effectiveness in preventing Endotracheal Intubation and Invasive Mechanical Ventilation, in terms of treating any type of respiratory failure. It is important for the patients' outcome to detect early the need for treatment escalation. ROX index $[(SpO_2/FiO_2)/RR]$ is a handy bedside tool for everyday clinical practice, but further research is needed to determine its reliability and predictive ability for patients' response to HFNC treatment.

Objective

Study of the effectiveness of HFNC application in critically ill patients with ARF admitted in the Intensive Care Unit of a Regional University General Hospital.

Methods

Design: Retrospective, observational, single centre study. *Study population:* Consecutive critically ill patients with ARF admitted in the Intensive Care Unit from 01/01/2016 to 31/12/2020 and treated with HFNC. *Measurements:* Data were retrieved from the electronic medical files of ICU PaGNH (CSPlus) including parameters: pH, PaO₂, PaO₂/FiO₂, PaCO₂, SpO₂, RR and ROX index, before and 1-6-12-24 hours after initiation of HFNC use.

Results

A total of 204 critically ill patients with ARF with HFNOT were recorded. 22 were diagnosed with SARS CoV-2 infection. Patients were divided into two groups depending on the outcome of HFNC treatment: the success group (N=126) and failure group (N=78), in which treatment escalation was necessary. For the parameters studied, no statistically significant differences were found between the groups for the laboratory values. An alteration was observed in respiratory rate ($\Delta RR=2$, p-value<0.05) for 6 and 24h with HFNC. The PaO₂/FiO₂ ratio was found to be progressively increasing during the first 12 hours of treatment for the success group, while decreasing during the first 6 hours of treatment for the failure group. Furthermore, it seems that the time period that determines the patient's response to treatment is between 6-12 hours, where there was a progressive increase of the ROX index for the success group (ROX >7,175), in contrast to its stable or decreasing value for the failure group (ROX_{max} 5,72±1,73).

Conclusion

HFNC is considered effective in management of ARF in the critically ill. It is important to monitor the $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio and the ROX index during the first 12 hours of treatment to determine the patient's response to treatment.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή

1.1 Αναπνευστική ανεπάρκεια

1.1.1 Ορισμοί

Αναπνευστική Ανεπάρκεια (AA) καλείται η αδυναμία του αναπνευστικού συστήματος για αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων, δηλαδή την οξυγόνωση του αίματος και την αποβολή του παραγόμενου CO₂. Έχει εργαστηριακά κριτήρια διάγνωσης, όπου PaO₂ < 60mmHg σε συνθήκες ατμοσφαιρικού αέρα, ενώ δύναται να συνυπάρχει με αύξηση της PaCO₂ > 45mmHg. Στην πρώτη κατάσταση, η AA καλείται υποξυγοναιμική ή τύπου I και οφείλεται σε ανεπάρκεια των πνευμόνων για αποτελεσματική ανταλλαγή αερίων. Στη δεύτερη κατάσταση, η AA ονομάζεται υπερκαπνική ή τύπου II και οφείλεται σε ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας, δηλαδή το σύνολο των δομών που αποτελείται από το θωρακικό τοίχωμα, τους αναπνευστικούς μύες, το νευρικό σύστημα και το κέντρο της αναπνοής που ευθύνεται για τον αερισμό.

Η AA διακρίνεται σε οξεία, χρόνια και οξεία επί χρονίας. Στην οξεία (OAA), προκύπτουν αιφνιδίως διαταραχές της οξυγόνωσης και του αερισμού, δυνητικά απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς, ενώ στη χρόνια AA η κλινική εικόνα σταθεροποιείται με την εγκατάσταση αντιρροπιστικών μηχανισμών. Η οξεία επί χρονίας AA τέλος, αποτελεί μια οξεία μεταβολή της κλινικής ισορροπίας που οφείλεται σε παράγοντα ο οποίος επιδρά οξέως και αποσυντονίζει την χρόνια κατάσταση (π.χ. λοίμωξη αναπνευστικού συστήματος που επιδρά σε κατάσταση χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια).

Επιπλέον διάκριση της AA περιλαμβάνει την AA περιεγχειρητικής περιόδου, όπου παθολογικές μηχανικές ιδιότητες του κοιλιακού τοιχώματος οδηγούν σε ατελεκτασία και τελικά σε χαμηλή FRC, ενώ υπάρχει και η AA που συνοδεύει την καταπληξία, κατά την οποία οι ασθενείς χρειάζονται εξασφάλιση αεραγωγού με ΕΤΣ και μηχανικό αερισμό κατά τη φάση ανάταξης του shock, με σκοπό τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων. (1)

Ορισμένοι βασικοί ορισμοί που θα χρησιμοποιηθούν στην ανάλυση της αναπνευστικής ανεπάρκειας, είναι οι εξής (1,2):

- Ολική χωρητικότητα των πνευμόνων (TLC): ο όγκος αέρα που δύναται να εισέλθει στους πνεύμονες μετά το τέλος μιας βαθιάς εισπνοής
- Ζωτική χωρητικότητα (VC): ο μέγιστος όγκος αέρα που εκπνέεται μετά από μια βαθιά εισπνοή και μια παρατεταμένη εκπνοή

- Αναπνεόμενος όγκος (V_T): ο όγκος αέρα μιας κανονικής αναπνοής
- Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC): ο όγκος αέρα στους πνεύμονες, στο τέλος μιας κανονικής εκπνοής. Αντανακλά το σημείο χαλάρωσης του αναπνευστικού συστήματος.
- Στατική Ενδοτικότητα/ ευενδοτότητα (Compliance) πνευμόνων ή του αναπνευστικού συστήματος: η ικανότητα έκπτυξης των πνευμόνων στη φάση της εισπνοής και η μεταβολή του όγκου αέρα σε μια δεδομένη μεταβολή της πίεσης. Είναι στατική μέτρηση γιατί προσδιορίζει ένα χαρακτηριστικό των πνευμόνων ανεξάρτητα από την εισροή αέρα.
- Αντίσταση αεραγωγών (Resistance): η μεταβολή της πίεσης για μια δεδομένη μεταβολή της ροής.
- Ελαστικότητα (Elastance): το αντίστροφο της ευενδοτότητας. Για να εκπτυχθεί το αναπνευστικό σύστημα αυτόματα ή σε μηχανικό αερισμό, πρέπει να εφαρμοστεί πίεση αρκετή ώστε να υπερνικήσει την ελαστική, η οποία οφείλεται κυρίως στους πνεύμονες ή το θωρακικό κλωβό, συν την πίεση για να υπερκεράσει την αντίσταση στη ροή, η οποία οφείλεται κυρίως στον αεραγωγό και τον ενδοτραχειακό σωλήνα.
- Φυσιολογικός νεκρός χώρος (V_D): το μέρος μιας αναπνοής που δε συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων. Ο όγκος του νεκρού χώρου μπορεί να είναι ανατομικός (αεραγωγοί) ή κυψελιδικός (περιοχές αερισμού που δεν αιματώνονται). Ο αυξημένος νεκρός χώρος οδηγεί σε ελαττωμένη αποβολή του CO_2 . Ο κυψελιδικός αερισμός ισούται με τον ολικό αερισμό μείον τον αερισμό του νεκρού χώρου.
- Κατά λεπτόν όγκος αερισμού των κυψελίδων (V_E): το γινόμενο του όγκου αναπνοής (V_T) μείον τον όγκο του νεκρού χώρου (V_D), επί τη συχνότητα των αναπνοών (RR).

1.1.2 Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί

Οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί κάθε μορφής αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι οι εξής:

1. **Διαταραχή σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (Ventilation/Perfusion):** όπου παρατηρείται μειωμένος αερισμός σε περιοχές που έχουν φυσιολογική αιμάτωση ή διακρίνονται περιοχές που έχουν καλύτερη αιμάτωση από ότι τελικά αερίζουν
2. **Κυκλοφορική παράκαμψη (shunt):** όπου φλεβικό αίμα παρακάμπτει περιοχές του πνεύμονα που αερίζονται και εντάσσεται στην αρτηριακή κυκλοφορία μη οξυγονωμένο. Η χορήγηση O_2 δε διορθώνει την υποξυγοναιμία.
3. **Διαταραχές διάχυσης:** στην περίπτωση αυτή, δεν επισυμβαίνει εξισορρόπηση της συγκέντρωσης οξυγόνου μεταξύ της κυψελίδας και του πνευμονικού τριχοειδούς.
4. **Κυψελιδικός υποαερισμός:** η $PaCO_2$ αυξάνεται λόγω αδυναμίας αποβολής του CO_2 .

Η βαρύτητα της υποξυγοναιμίας εκτιμάται με την τιμή PaO_2/FiO_2 , η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες είναι 400-450. Ο λόγος αυτός αποτελεί διαγνωστικό κριτήριο για τη βαρύτητα της ΑΑ, αλλά αφορά και τη διάγνωση και τον καθορισμό της βαρύτητας του ARDS.

Τα συχνότερα αίτια οξείας υποξυγοναιμικής ΑΑ φαίνονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1. Αίτια υποξυγοναιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας

Πνευμονία
Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
<ul style="list-style-type: none"> • Ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας • Ισχαιμία μυοκαρδίου • Ανεπάρκεια ή στένωση μιτροειδούς • Υπερφόρτωση με υγρά
Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)
<ul style="list-style-type: none"> • Σήψη • Εισπνοή τοξικών ουσιών • Εισρόφηση • Λοιμώξεις • Πνιγμός • Παγκρεατίτιδα • Λιπώδης εμβολή
Ατελεκτασία
Πνευμονική θλάση
Πνευμονική εμβολή
Κυψελδική αιμορραγία
Ασθματική κρίση

Στην υπερκαπνική και υποξυγοναιμική ΑΑ υπάρχει μείωση του κυψελδικού αερισμού. Καταστάσεις όπως υπερθερμία, εργώδης αναπνοή, άσκηση, αύξηση του μυϊκού τόνου και ρίγος συντελούν στην αυξημένη παραγωγή CO_2 . Σε κανονικές συνθήκες, η κατάσταση αυτή αντirroπείται με την αύξηση του κατά λεπτό αερισμού (V_E) ώστε να επανέλθει το $PaCO_2$ σε φυσιολογικές τιμές.

Η υπερκαπνική ΑΑ μπορεί να οφείλεται σε:

- **Ανεπαρκείς αναπνευστικές προσπάθειες:** κατάσταση που παρατηρείται σε υπολειτουργία του αναπνευστικού κέντρου, μετά τη χορήγηση κατασταλτικών ή αναισθητικών φαρμάκων, σε βλάβες του ΚΝΣ, κ.α.
- **Τραυματική ή παθολογική βλάβη του θωρακικού κλωβού:** σε ασταθή θώρακα και νευρολογικά ή νευρομυϊκά νοσήματα.
- **Κόπωση αναπνευστικών μυών:** όπου υπάρχει αδυναμία διατήρησης του απαραίτητου κατά λεπτόν αερισμού. Η κόπωση αναστρέφεται με την ανάπαυση, σε αντίθεση με τη μυϊκή αδυναμία.

Η αύξηση των ενεργειακών απαιτήσεων ή/και η μείωση της παρεχόμενης ενέργειας μπορούν να οδηγήσουν σε κόπωση των αναπνευστικών μυών και υπερκαπνία. Οι ασθενείς με βλάβη της αναπνευστικής αντλίας έχουν ανεπαρκή βήχα και δεν παροχετεύουν επαρκώς τις εκκρίσεις τους, προκαλώντας ατελεκτασίες, διαταραχή στη σχέση αερισμού/ αιμάτωσης και υποξυγοναιμία.

Οι ενεργειακές ανάγκες καθορίζονται από το έργο της αναπνοής (WOB) και την ισχύ και απόδοση (strength & efficiency) των αναπνευστικών μυών. Υπάρχουν καταστάσεις που οδηγούν σε αυξημένο έργο της αναπνοής (πνευμονικό οίδημα, πνευμονική ίνωση, ατελεκτασία, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας, παχυσαρκία και διάταση κοιλίας), ενώ αύξηση του κατά λεπτό αερισμού μπορεί να παρατηρηθεί σε σήψη και πνευμονική εμβολή.

Η αυτόματη αναπνοή είναι αποτελεσματική όταν η δραστηριότητα των αναπνευστικών μυών είναι ικανή να υπερνικήσει την ελαστικότητα και τις αντιστάσεις του αναπνευστικού συστήματος. Αύξηση του ελαστικού φορτίου συμβαίνει σε μη ευένδοτους πνεύμονες (πνευμονικό οίδημα, πνευμονική ίνωση). Αύξηση του φορτίου αντιστάσεων συμβαίνει σε στένωση αεραγωγών (παρόξυνση ΧΑΠ, κρίση άσθματος, οίδημα, απόφραξη, βρογχόσπασμος). Τα συχνότερα αίτια της οξείας υπερκαπνίας φαίνονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Αίτια υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας

<p>Καταστολή ΚΝΣ</p> <ul style="list-style-type: none"> • Αναισθητικά φάρμακα • Ναρκωτικές ουσίες • Κρανιοεγκεφαλική κάκωση • Λοίμωξη ΚΝΣ
<p>Βλάβες νευρομυϊκής μετάδοσης και θωρακικού κλωβού</p> <ul style="list-style-type: none"> • Κακώσεις Σπονδυλικής στήλης • Νευρομυϊκά νοσήματα (σύνδρομο Guillain-Barré) • Παρατεταμένη μηχανική υποστήριξη και ατροφία μυών • Συλλογή υγρού στον πνεύμονα • Δηλητηρίαση (οργανοφωσφορικά) • Ασταθής θώρακας ή υπερδιάταση
<p>Νοσήματα πνεύμονα και αεραγωγών</p> <ul style="list-style-type: none"> • Οξεία κρίση άσθματος • Παρόξυνση ΧΑΠ • Απόφραξη ανώτερων αεραγωγών • Καρδιογενές ή μη πνευμονικό οίδημα
<p>Άλλα</p> <ul style="list-style-type: none"> • Σήψη • Πνευμονική εμβολή • Κυκλοφορική καταπληξία

Η οξεία επί χρονίας ΑΑ όπως προαναφέρθηκε, αφορά την επιδείνωση μιας γνωστής ΑΑ εξαιτίας αιφνίδιου αιτίου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα η παρόξυνση ΧΑΠ, μια κατάσταση με συχνή ανάγκη νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα. Στη ΧΑΠ υπάρχει αύξηση του φορτίου αντιστάσεων λόγω βρογχόσπασμου, φλεγμονής και απόφραξης των αεραγωγών, αλλά και του ελαστικού φορτίου της αναπνοής λόγω πνευμονικής υπερδιάτασης. Στην οξεία επί χρονίας ΑΑ υπάρχει επιδείνωση της υποξυγοναιμίας και της υπερκαπνίας, που τελικά οδηγεί σε αναπνευστική οξέωση.

1.1.3 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας - ARDS

Αιφνίδιας έναρξης και βαριάς κλινικής εικόνας ΑΑ. Μια φλεγμονώδης διαδικασία με επεκτάσεις στη δομική και λειτουργική αποτελεσματικότητα της μεμβράνης των κυψελίδων και των τριχοειδών. Υπάρχουν διαγνωστικά κριτήρια για τον ορισμό του ARDS:

1. Οξεία έναρξη ΑΑ που συνδέεται με ένα εκλυτικό αίτιο και χρονολογείται μία εβδομάδα πριν την εμφάνιση συμπτωμάτων.
2. Διάχυτες αμφοτερόπλευρες διηθήσεις κυψελίδων στην ακτινογραφία θώρακος.
3. $PaO_2/FiO_2 < 300$, με ταυτόχρονη $PEEP \geq 5$ cm H₂O
4. Χωρίς ενδείξεις ανεπάρκειας αριστερής καρδιάς που να συνδέεται με την ΑΑ.

Η επίπτωσή του στον γενικό πληθυσμό αφορά 5,9-76 περιπτώσεις/100.000 άτομα/έτος. Πυροδοτείται από πνευμονία, σήψη, πνευμονικές θλάσεις, εισρόφηση, τραύμα και πολλαπλές μεταγγίσεις. Επιβαρύνονται ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με συννοσηρότητα, ιστορικό καπνίσματος ή χρήσης αλκοόλ.

Προκαλεί αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων και επακόλουθη απώλεια των κυψελίδων που δύνανται να αεριστούν. Εκδηλώνεται με υποξαιμία και αμφοτερόπλευρες διηθήσεις πνευμόνων ακτινολογικά, 72 ώρες έως μια εβδομάδα μετά την επίδραση γνωστού παράγοντα κινδύνου (Berlin Definition, 2011). Ο βαθμός διαταραχής της ανταλλαγής αερίων διακρίνει το ARDS σε ήπιο, μέτριο και βαρύ:

Ήπιο $200 < PaO_2/FiO_2 < 300$, με $PEEP$ ή $CPAP \geq 5$ cmH₂O

Μέτριο $100 < PaO_2/FiO_2 < 200$, με $PEEP \geq 5$ cmH₂O

Βαρύ $PaO_2/FiO_2 < 100$, με $PEEP \geq 5$ cmH₂O

Στο ARDS υπάρχει διαταραχή της ευενδοτότητας του πνεύμονα ενώ χαρακτηριστική είναι η εμμένουσα υποξυγοναιμία με ή χωρίς υπερκαπνία. Αυτό συμβαίνει εξαιτίας ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt), μιας και οι κυψελίδες είναι πλήρεις εξιδρωματικού υγρού και οι ατελεκτατικές περιοχές εξακολουθούν να αιματώνονται χωρίς να αερίζονται.

Η κλινική εικόνα χαρακτηρίζεται από οξεία πνευμονική βλάβη με αιφνίδια έναρξη αναπνευστικής δυσχέρειας, δύσπνοια, ταχύπνοια, εργώδη αναπνοή και χρήση επικουρικών μυών. Η επιδείνωση είναι ταχύτατη και απαιτεί συχνά ενδοτραχειακή διασωλήνωση και εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού με εφαρμογή θετικών πιέσεων. Αυτή η βασική υποστηρικτική θεραπεία έχει ως σκοπό τη βελτίωση της οξυγόνωσης και της ανταλλαγής αερίων, ενώ χειρισμοί συστράτευσης κυψελίδων πραγματοποιούνται για τη διάνοιξή τους και την αύξηση του λειτουργικού πνευμονικού παρεγχύματος.

Ο μηχανικός αερισμός όμως, ενέχει πολλούς κινδύνους όπως η πρόκληση ή επιδείνωση πνευμονικής βλάβης αλλά και η τοξική επίδραση του O₂ σε υπερδιόρθωση της PaO₂, ενώ υπάρχουν σύγχρονες ερευνητικές ενδείξεις για επιθυμητή PaO₂ 55-80 mmHg ή κορεσμό 88-92% στη θεραπευτική προσέγγιση του ARDS. (3)

Η εφαρμογή μηχανικού αερισμού με μικρό αναπνεόμενο όγκο και ρυθμίσεις που περιορίζουν την υπερδιάταση των κυψελίδων, φαίνεται να συμβάλλει στη βελτίωση της επιβίωσης και αναφέρεται ως προστατευτικός αερισμός του πνεύμονα (*permissive hypercapnia*), με ανεκτό pH > 7.25 και αποδεκτό κόστος την αύξηση PaCO₂. Σύγχρονα ερευνητικά στοιχεία υποδεικνύουν αποτελεσματική την πρηνή θέση του ασθενούς με ARDS, η οποία μπορεί να συνδυαστεί με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ή συμπληρωματική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής, με αποδεδειγμένη τη βελτίωση οξυγόνωσης πριν την ανάγκη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. (4–6)

Η θνητότητα του συνδρόμου ARDS είναι υψηλή (40-60%). Οι επιπλοκές που εμφανίζονται στους ασθενείς σχετίζονται με την προκαλούμενη πνευμονική βλάβη από την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού (VILI – Ventilator Induced Lung Injury) και την παράταση στη χρήση του, με τα συνοδευόμενα σχετικά συμβάματα (VAE - Ventilator Associated Events) όπως η πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (VAP – Ventilator Associated Pneumonia). Οι ασθενείς συνήθως καταλήγουν από σήψη ή πολυοργανική ανεπάρκεια και όχι υποξυγοναιμία, υπερκαπνία ή αναπνευστική οξέωση.

1.1.4 Παρόξυνση ΧΑΠ και άσθμα

Αποτελούν δύο κλινικές αιτίες της ΑΑ αποφρακτικού τύπου, με παθοφυσιολογία που περιλαμβάνει βρογχόσπασμο, αύξηση αντιστάσεων, υπερδιάταση, αύξηση του έργου της αναπνοής, κόπωση των αναπνευστικών μυών και δυνητικά μη αντιρροπούμενη ΑΑ. Η θεραπεία περιλαμβάνει συχνά παρατεταμένο μηχανικό αερισμό (επεμβατικό ή μη) για τη διόρθωση της ανταλλαγής αερίων και την αντιστροφή της πρωτοπαθούς αιτιολογίας. Σε αυτή την παθοφυσιολογία δεν υπάρχει βιβλιογραφικά επαρκώς αποδεδειγμένη αποτελεσματικότητα της Ρινικής Κάνουλας Υψηλής Ροής (HFNC-High Flow Nasal

Cannula), μιας και η εφαρμογή του δεν ήταν αρχικά ενδεδειγμένη σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σύγχρονες μελέτες όμως υποδεικνύουν τη χρήση του HFNC αποτελεσματική και σε αυτή την κατηγορία, ενώ κρίνεται καλύτερη από τη χρήση της συμβατικής οξυγονοθεραπείας και ίσως και από την εφαρμογή MEMA, ως προς την αποφυγή ΕΤΣ και επεμβατικού μηχανικού αερισμού. (7,8)

1.2 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

Όπως προαναφέρθηκε, η εξασφάλιση αεραγωγού και η εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού αποτελεί σωτήρια παρέμβαση σε επιδείνωση της ΑΑ. Για κάποιους ασθενείς όμως, συνεπάγεται σημαντική αύξηση νοσηρότητας και θνητότητας (π.χ. σε ανοσοκαταστολή), γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη τεχνολογίας μηχανικού αερισμού που θα εφαρμόζεται μη παρεμβατικά, τον Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό (MEMA). Αποτελεί πρώτη θεραπευτική επιλογή για τη διαχείριση ΟΑΑ σε καρδιογενές ή μη ΟΠΟ, ΟΑΑ ΙΙ, παρόξυνση ΧΑΠ, ανοσοκαταστολή και ARDS, αλλά αντενδείκνυται σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή, αιμοδυναμική αστάθεια, διέγερση ή κώμα και πολυοργανική ανεπάρκεια.

Ο MEMA πρέπει να εφαρμόζεται υπό παρακολούθηση των ζωτικών σημείων του ασθενούς (monitoring) για έγκαιρη διαπίστωση πιθανής επιδείνωσής του. Έως πρόσφατα αυτό πραγματοποιούνταν αποκλειστικά στις ΜΕΘ, αλλά την τελευταία δεκαετία ο MEMA εφαρμόζεται με ασφάλεια σε ΤΕΠ, ΜΑΦ και περιεγχειρητικά.

Η αποτελεσματικότητά του έγκειται στο ότι εφαρμόζει θετικές πιέσεις στον αεραγωγό μέσω μάσκας με την καλύτερη δυνατή εφαρμογή στο πρόσωπο του ασθενούς. Επιδρά στο αναπνευστικό σύστημα ανακουφίζοντας τους αναπνευστικούς μύες από επιπλέον φορτίο, υποβοηθώντας τον κυψελιδικό αερισμό και βελτιώνοντας την ανταλλαγή αερίων. Ένα από τα βασικά του πλεονεκτήματα αποτελεί η αποφυγή της ΕΤΣ, η ελαχιστοποίηση χρήσης μηχανικού αερισμού και φαρμακευτικής καταστολής, η μείωση της ενδονοσοκομειακής πνευμονίας (VAP) και η ανακούφιση της δύσπνοιας, ενώ μειώνει τη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ και τη νοσοκομειακή θνητότητα. (1)

Βασικά μειονεκτήματα του MEMA είναι η παρατηρούμενη μειωμένη συνεργασία του ασθενούς με το μηχάνημα λόγω της ενοχλητικά πιεστικής εφαρμογής της μάσκας, τα έλκη πίεσης που μπορεί να αναπτυχθούν για τον ίδιο λόγο και η ενδεχόμενη καθυστέρηση στην κλιμάκωση της θεραπείας, όταν αυτό είναι απαραίτητο.

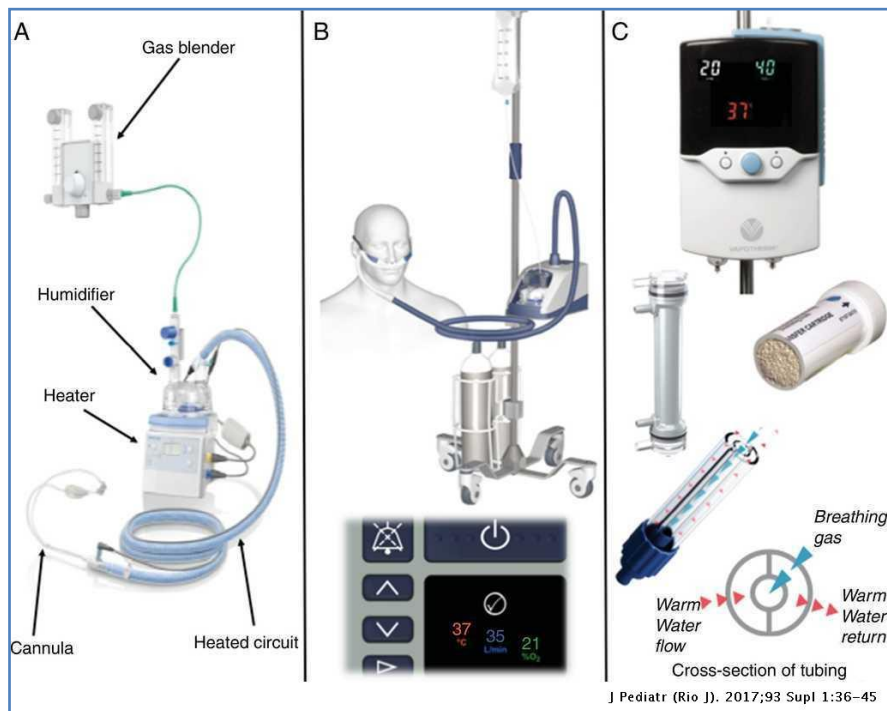
Παρά το γεγονός ότι είναι θεραπεία εκλογής για την υπερκαπνική ΟΑΑ ή την παρόξυνση ΧΑΠ, τελευταία δεδομένα υποδεικνύουν ότι μπορεί να αποτύχει σε ποσοστό 28.6% των ασθενών και να οδηγήσει σε καθυστερημένη ΕΤΣ (8).

1.3 Ρινική κάνουλα υψηλής ροής

1.3.1 Γενικά

Τα μειονεκτήματα εφαρμογής του MEMA και η ανάγκη υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας σε μεγαλύτερο βαθμό από τη συμβατική οξυγονοθεραπεία, ήταν οι συνθήκες που οδήγησαν στην αναζήτηση μιας ενδιάμεσης μορφής οξυγονοθεραπείας, τη ρινική κάνουλα υψηλής ροής ή High Flow Nasal Cannula (HFNC).

Αποτελείται από μια συσκευή μονού κυκλώματος που καταλήγει σε ευρείας διαμέτρου ρινική κάνουλα και παρέχει αέρα που θερμαίνεται στους 37° C με 100% σχετική υγρασία. Η ιδιαιτερότητα έγκειται στη γεννήτρια ροής του μηχανήματος που πολλαπλασιάζει με αυτοματοποιημένο λειτουργικό σύστημα τα λίτρα χορήγησης οξυγόνου του απλού ροόμετρου, έως 70 λίτρα ροής, ενώ παρέχει 21-100% συγκέντρωση οξυγόνου. Η ροή και η συγκέντρωση του οξυγόνου μπορούν να τιτλοποιηθούν ανεξάρτητα, ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Η σχηματική αναπαράσταση των εξαρτημάτων, του εξοπλισμού και της συνδεσμολογίας φαίνεται στην εικόνα 1. (10)



Εικόνα 1. Στο A φαίνεται ο απαραίτητος εξοπλισμός και η συνδεσμολογία της ρινικής κάνουλας, από τη συσκευή θέρμανσης και εφύγρανσης με το απλό ροόμετρο έως τις απολήξεις που εφαρμόζονται στους ρώθωνες του ασθενούς. Στο B φαίνεται η εφαρμογή της συσκευής στον ασθενή και οι τυπικές ελάχιστες παράμετροι στην οθόνη του μηχανήματος. Στο C φαίνονται εξαρτήματα της συσκευής, αλλά και η ροή του οξυγόνου και του θερμού αέρα σε μια κάθετη διατομή του κυκλώματος.

Ο HFNC εφαρμόστηκε αρχικά σε βαρέως πάσχοντα νεογνά (11,12) και λόγω της αποτελεσματικότητάς του στην πρόληψη κλιμάκωσης θεραπείας εν συνεχεία δοκιμάστηκε και στους ενήλικες ασθενείς προκειμένου να απεμπλακούν από τα μειονεκτήματα του MEMA και του επεμβατικού μηχανικού αερισμού.

1.3.2 Μηχανισμοί δράσης HFNC (HIFLOW) (13)

Η ευεργετική δράση του HFNC βασίζεται στη δυνατότητα χορήγησης υψηλών ροών αέρα που παρέχονται. Από μελέτες προκύπτει ότι για τα παιδιά η αποτελεσματική ροή αέρα είναι στα 1-2 L/kg/min (IBW, max 70L/min) ενώ για τους ενήλικες η μέγιστη ανεκτή και αποτελεσματική ροή είναι τα 60 L/min. Οι μηχανισμοί δράσεις του συνοψίζονται με το ακρωνύμιο HIFLOW:

Heated and Humidified (Θερμός αέρας με 100% σχετική υγρασία)

Με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία χορηγείται οξυγόνο χαμηλής, μέσης ή υψηλής ροής με τη μορφή κρύου και ξηρού αέρα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή και αυξημένες αντιστάσεις αεραγωγών ενώ μπορεί να μειώσει τη λειτουργικότητα των βλεννογόνων. Οι ασθενείς καταναλώνουν ενέργεια προκειμένου να θερμάνουν και να εφυγράνουν οι ίδιοι τον εισπνεόμενο αέρα, μια επιβαρυντική προσπάθεια για πιθανές συνυπάρχουσες καταστάσεις υψηλών ενεργειακών απαιτήσεων όπως η δύσπνοια και η ταχύπνοια. Ο HFNC παρέχει μίγμα οξυγόνου στη θερμοκρασία σώματος και με υψηλό ποσοστό υγρασίας, βελτιώνοντας την κάθαρση του αεραγωγού από τις εκκρίσεις, μειώνοντας τη φλεγμονή και ελαχιστοποιώντας τη σπατάλη ενέργειας. Ταυτόχρονα, οι συνθήκες αυτές φαίνεται να εξασφαλίζουν καλύτερη άνεση στον ασθενή κατά τη διάρκεια της οξυγονοθεραπείας, συγκριτικά με άλλες μεθόδους υψηλής ροής οξυγόνου.

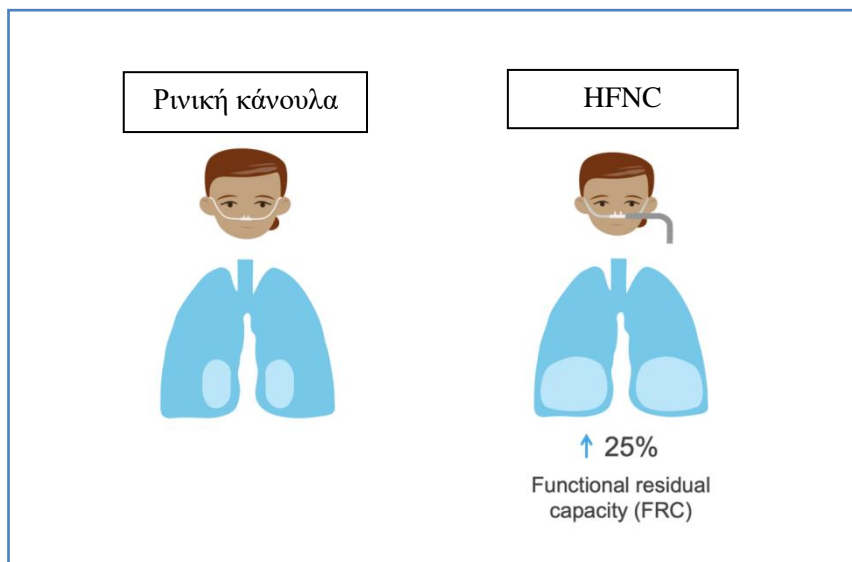
Inspiratory Demands (Εισπνευστικές απαιτήσεις)

Ο HFNC μπορεί να παρέχει πολύ υψηλές ροές για να ικανοποιήσει τις εισπνευστικές ανάγκες του ασθενούς. Ασθενείς με ΟΑΑ μπορεί να γίνουν ταχυπνοϊκοί με τη μέγιστη εισπνευστική ροή τους (PIF - Peak Inspiratory Flow), που σε κανονικές συνθήκες είναι 30 - 60 L/min, να αυξάνεται έως 120 L/min στην ΟΑΑ. Αν οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και PIF 60 - 120 L/min με κατά λεπτό αερισμό >20 L/min τεθούν σε HFNC, δύναται να ικανοποιηθεί η μέγιστη εισπνευστική ανάγκη τους.

Functional Residual Capacity – FRC (Υπολειπόμενη ζωτική χωρητικότητα)

Οι πιο αισιόδοξες ερευνητικές εκτιμήσεις προσδιορίζουν ότι αποδίδεται PEEP περίπου 1 cm H₂O για κάθε 10 L/min ροής με το HFNC, με την προϋπόθεση ότι το στόμα του ασθενούς θα

παραμένει κλειστό κατά την εισπνοή. (14) Άλλες μελέτες αμφισβητούν την ανάγκη διατήρησης αυτής της συνθήκης, ενώ κάποιες αμφιβάλλουν για την παραγωγή οποιασδήποτε PEEP. Ο HFNC όμως φαίνεται να αυξάνει την FRC, γεγονός που βελτιώνει εξ ορισμού την PEEP. Μελέτη των Riera et al. έδειξε ότι η χρήση του HFNC αύξησε τις τελοεκπνευστικές αντιστάσεις (EELI - End-Expiratory Lung Impedance) και μάλλον βελτίωσε την FRC.(5) Η τελική PEEP που παράγεται, φαίνεται να εξαρτάται από το μέγεθος του ασθενούς (παχύσαρκος, ενήλικας ή παιδί).(14–16)



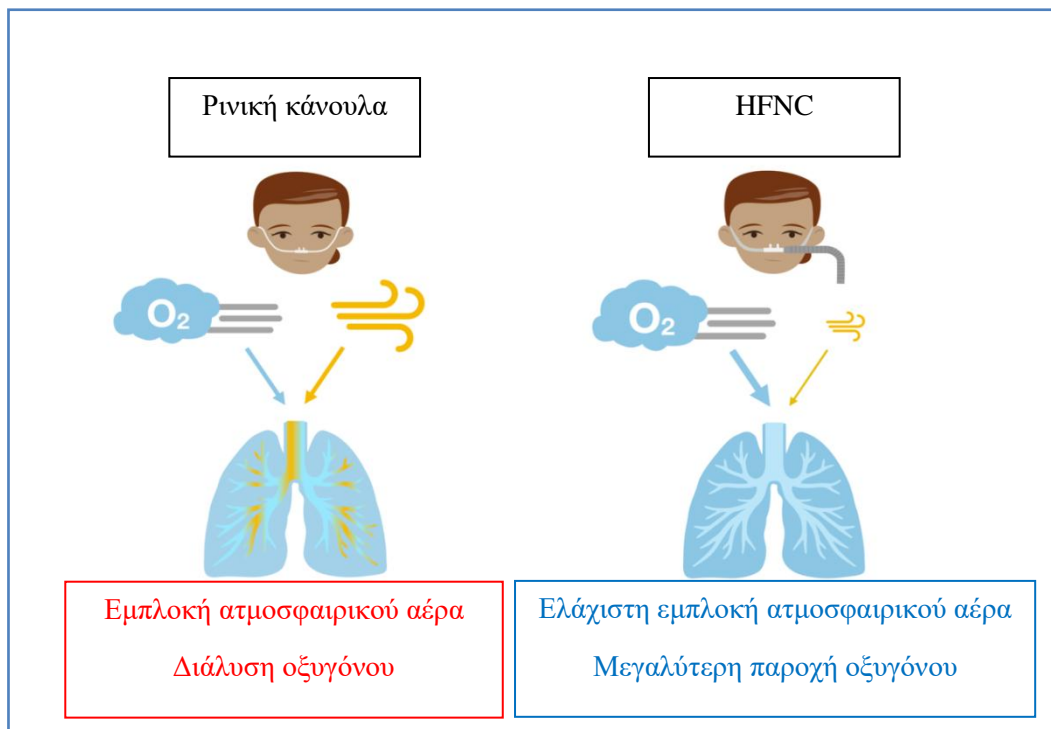
Εικόνα 2. Η παροχή συνεχούς και σταθερής θετικής πίεσης στον αεραγωγό μέσω της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής, αυξάνει τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα κατά 25% σε σχέση με την εφαρμογή της παραδοσιακής ρινικής κάνουλας (17)

Lighter (Πιο «ελαφρύς» αερισμός)

Οι ασθενείς συχνά προτιμούν τον HFNC από τον MEMA (CPAP ή BiPAP). Κάποιοι τον προτιμούν ακόμη και από την απλή ρινική κάνουλα εξαιτίας του ότι η θερμότητα και η υγρασία του HFNC δεν ξηραίνει τους βλεννογόνους όπως στη συμβατική οξυγονοθεραπεία.

O₂ Dilution (Διάλυση οξυγόνου)

Κατά τη δυσπνοϊκή και ταχυπνοϊκή φάση της ΑΑ, ο ασθενής έχει στην πραγματικότητα μεγαλύτερες εισπνευστικές ανάγκες από το παρεχόμενο οξυγόνο σε συνθήκες συμβατικής οξυγονοθεραπείας. Ο ασθενής προκειμένου να ικανοποιήσει τις εισπνευστικές του ανάγκες αντλεί κατ' ανάγκη αέρα από την ατμόσφαιρα (21% οξυγόνο), «αραιώνοντας» τελικά τη συγκέντρωσή του οξυγόνου που λαμβάνει. Αυτό δε συμβαίνει με τον HFNC, που παρέχει μέσω της ρινικής κάνουλας άμεσα μεγάλες ροές υψηλής συγκέντρωσης O₂.



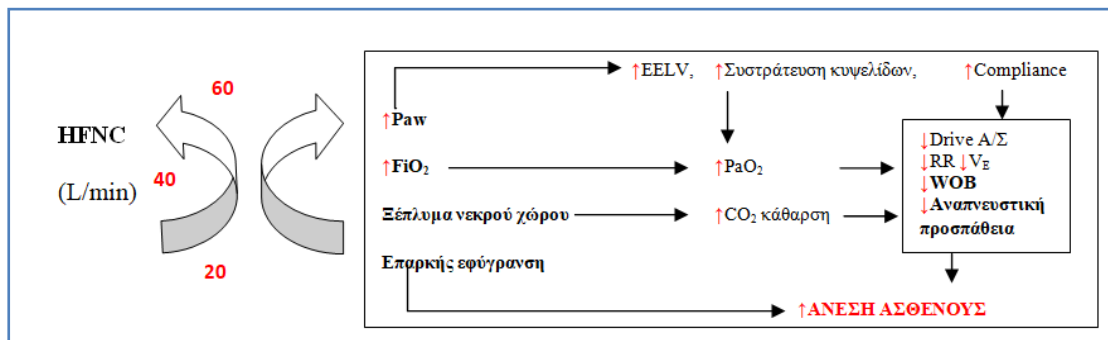
Εικόνα 3. Αν η εισπνευστική ανάγκη του ασθενούς είναι μεγαλύτερη από την παροχή ροής της συσκευής οξυγονοθεραπείας, ο ασθενής θα αντλήσει από τον ατμοσφαιρικό αέρα με αποτέλεσμα να «αραιωθεί» η συγκέντρωση οξυγόνου που προσλαμβάνει. Με τη ρινική κάνουλα υψηλής ροής, η ροή παροχής οξυγόνου είναι τέτοια, που παρέχεται μεγαλύτερη συγκέντρωση οξυγόνου στους πνεύμονες και ο ατμοσφαιρικός αέρας εμπλέκεται σε πολύ μικρότερο ποσοστό. (17)

Washout of Dead-space («Ξέπλυμα» του νεκρού χώρου)

Σε κανονικές συνθήκες, περίπου 1/3 του εκπνεόμενου αέρα επανεισπνέεται στην επόμενη αναπνοή, γεγονός που σημαίνει ότι μπορεί να καταλήγουμε να εισπνέουμε μόνο 15 - 16% O₂ και 5 - 6% CO₂. Αυτό γιατί η αμέσως προηγούμενη εκπνοή, που ήταν χαμηλή σε O₂ και περιείχε CO₂, δεν έχει πλήρως ολοκληρωθεί και ο ανώτερος αεραγωγός δεν έχει πλήρως αδειάσει (εκπλυθεί). (16) Ομοίως, με την οξυγόνωση μέσω μάσκας μη επανεισπνοής όπου δεν επανεισπνέεται CO₂, βελτιώνεται ο αερισμός του ασθενούς όπως υποδηλώνει η βελτίωση των κλινικών παραμέτρων (μείωση της συχνότητας των αναπνοών και της καρδιακής συχνότητας) καθώς και υποκειμενική αίσθηση μείωσης της δύσπνοιας που προκύπτει από τις μαρτυρίες των ασθενών. (18)

Ένα από τα μεγαλύτερα πλεονεκτήματα του HFNC (ίσως για κάποιους και το μόνο) είναι ότι παρέχει μια συνεχή ροή φρέσκου αέρα σε υψηλή ροή, που «ξεπλένει» το νεκρό ανατομικά χώρο του φάρυγγα, βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητα του αερισμού.

Η συνολική επίδραση του HFNC στη φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος φαίνεται στο σχήμα 1, όπως περιγράφεται από τους Ricard et al (19).



Σχήμα 1. Οι επιδράσεις του HFNC στο αναπνευστικό σύστημα. Υψηλή ροή και συγκέντρωση O₂, πιθανά επιδρούν στην αύξηση της πίεσης στον αεραγωγό και τη βελτίωση της οξυγόνωσης. Τα περισσότερα αποτελέσματα που συνδέονται με το ζέπλυμα του νεκρού χώρου (αυξημένη κάθαρση του CO₂ χαμηλή εισπνευστική προσπάθεια, χαμηλή αναπνευστική συχνότητα, μειωμένη αναπνευστική προσπάθεια) παρατηρούνται και σε χαμηλότερες ροές. Όλα τα παραπάνω μπορούν να εξηγήσουν την υποκειμενική αίσθηση άνεσης των ασθενών με ΑΑ υπό HFNC καθώς και τα αποτελέσματα της θεραπείας. (P_{aw}=πίεση αεραγωγών, FiO₂= % συγκέντρωση οξυγόνου, EELV=τελοεκπνευστικός όγκος, RR=αναπνευστική συχνότητα, V_E=κατά λεπτόν αερισμός, WOB=έργο της αναπνοής)

1.3.3 Ενδείξεις εφαρμογής HFNC για τους ενήλικες ασθενείς

1) ΟΑΑ τύπου I, πνευμονία της κοινότητας

Η ΑΑ που προκύπτει από πνευμονία της κοινότητας είναι ένδειξη για τη χρήση του HFNC. Ο θερμός αέρας με 100% σχετική υγρασία επιτρέπει καλύτερη κινητοποίηση των εκκρίσεων, ελαχιστοποιεί τη διάλυση του O₂ και ικανοποιεί τις εισπνευστικές ανάγκες του ασθενούς.

2) Μετά την αποσωλήνωση (σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο επαναδιασωλήνωσης)

Άλλη μια εφαρμογή του HFNC είναι μετά την αποσωλήνωση ασθενών με χαμηλό κίνδυνο επαναδιασωλήνωσης (Πίνακας 3).

Πίνακας 3. Χαρακτηριστικά ασθενών με χαμηλό κίνδυνο επαναδιασωλήνωσης

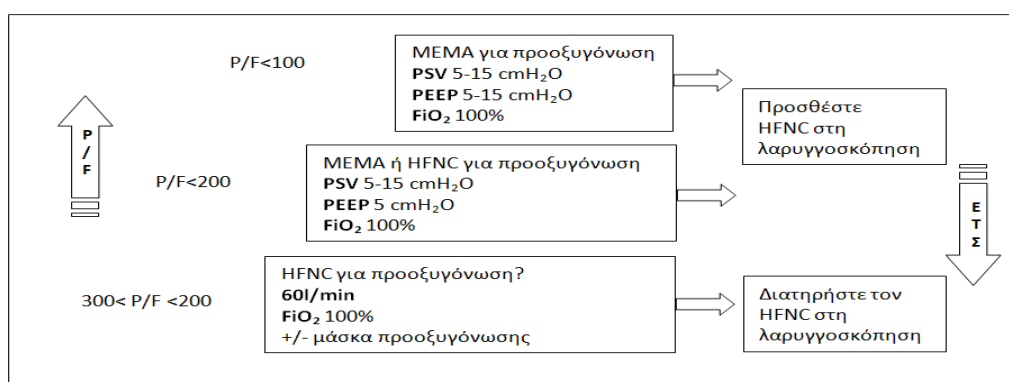
Ηλικία < 65 ετών
Η χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια δεν είναι ένδειξη ΕΤΣ
APACHE II < 12 την ημέρα αποσωλήνωσης
BMI < 30
Χωρίς ανατομικά προβλήματα αεραγωγού
Ασθενής ικανός να διαχειριστεί τις εκκρίσεις του
< 2 συννοσηρότητες
Μηχανικός αερισμός < 7 ημέρες

Οι Hernandez et al., σε έρευνά τους σε αυτούς τους ασθενείς, διέκριναν δύο υποομάδες και εφάρμοσαν είτε συμβατική οξυγονοθεραπεία ή HFNC. Η υποομάδα του HFNC εμφάνισε χαμηλότερη συχνότητα επαναδιασωλήνωσης (4.9% έναντι 12,2%) (20,21).

Σημειώνεται ότι πολλοί εντατικολόγοι δε θα εφάρμοζαν HFNC σε ασθενείς με χαμηλό κίνδυνο επαναδιασωλήνωσης αλλά σε εκείνους με μεγαλύτερο κίνδυνο (22,23), παρά το ότι δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις εφαρμογής της θεραπείας σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Ως επί το πλείστον μετεγχειρητικά και μετά αποσωλήνωσης εφαρμόζεται η συμβατική οξυγονοθεραπεία με συστήματα χαμηλής ροής οξυγόνου και όχι ο HFNC αν δεν υπάρχει λόγος.

3) Προοξυγόνωση πριν από ενδοτραχειακή διασωλήνωση

Η ΕΤΣ είναι μια παρέμβαση υψηλού κινδύνου με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών όπως η υποξαιμία, η υπόταση, ακόμη και η καρδιακή ανακοπή. Η συνήθης διαδικασία περιλαμβάνει προοξυγόνωση με επαναδιατεινόμενο ασκό, που χρειάζεται να διακοπεί προκειμένου να διασωληνωθεί ο ασθενής. Ο HFNC πλεονεκτεί γιατί μπορεί να παραμείνει συνδεδεμένος στον ασθενή και να συνεχίσει να παρέχει οξυγόνο με ελάχιστες θετικές πιέσεις κατά τη διάρκεια της απνοϊκής φάσης. Έρευνες υποδεικνύουν ότι ο HFNC είναι εξίσου αποτελεσματικός με τον MEMA και σίγουρα υπερτερεί της συμβατικής οξυγονοθεραπείας για την προοξυγόνωση πριν την ΕΤΣ των βαρέως πασχόντων. (23,24) Τελευταίες μελέτες υποδεικνύουν έναν προτεινόμενο αλγόριθμο για την προοξυγόνωση ανάλογα με τη σοβαρότητα της υποξαιμίας και τον λόγο αερισμού – αιμάτωσης. (Σχήμα 2) (19)



Σχήμα 2. Προτεινόμενος αλγόριθμος προοξυγόνωσης σε ασθενείς με OAA (I), που έχουν ανάγκη ΕΤΣ

4) Ασθενείς που υπόκεινται σε παρεμβατικές, διαγνωστικές ή θεραπευτικές παρεμβάσεις

Με τη χρήση του HFNC υπάρχει η δυνατότητα εξασφάλισης της οξυγόνωσης του ασθενούς κατά τη διενέργεια παρεμβατικών διαγνωστικών ή θεραπευτικών πράξεων, όπως ενδοσκοπήσεις (βρογχοσκόπηση), ΤΕΕ (δια-οισοφάγειο υπερηχογράφημα), κ.α. (25,26)

Ο HFNC επίσης, χρησιμοποιείται σε ασθενείς με υποξυγοναιμία κατά την εισαγωγή τους σε ΜΕΘ, ώστε να εξασφαλιστούν κεντρικές φλεβικές και αρτηριακές γραμμές πρόσβασης και να σταθεροποιηθεί ο ασθενής ώστε να διασωληνωθεί με ασφάλεια ή να ληφθούν θεραπευτικές αποφάσεις (Γέφυρα χρόνου). (27)

5) Ασθενείς με ΑΑ και οδηγία «Μη ανάταξης ή μη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης» (Do Not Resuscitate-DNR)/Do Not Intubate-DNI)

Οι Peters et al. έδειξαν ότι ο HFNC μπορεί να είναι μια θεραπευτική επιλογή για DNI ασθενείς με ΟΑΑ και ήπια υπερκαπνία (PaCO₂ έως 65mm Hg). Φαίνεται γενικά καλά ανεκτή θεραπεία που δεν απαιτεί κλιμάκωση σε ΜΕΜΑ για το 82% των ασθενών, ενώ παρέχει και ανακουφιστικά αποτελέσματα, επιτρέποντας τη νοσηλεία των ασθενών εκτός ΜΕΘ (28,29).

6) Καρδιογενές Πνευμονικό Οίδημα

Δεν υπάρχουν αρκετά ερευνητικά αποτελέσματα που να συστήνουν τον HFNC για τη διαχείριση ασθενών με καρδιογενές ΟΠΟ, παρά το ότι μπορεί να αυξήσει την ενδοθωρακική πίεση και να μειώσει το προφορτίο. Ωστόσο, οι Makdee et al. έδειξαν ότι η χρήση του βελτιώνει τη δύσπνοια σε ασθενείς με καρδιογενές ΟΠΟ, πρώιμα ενώσω βρίσκονται στο ΤΕΠ, συγκριτικά με τη χρήση άλλων συστημάτων οξυγονοθεραπείας (ρινικός καθετήρας ή μάσκα μη επανεισπνοής). (22)

7) Μετεγχειρητικά περιστατικά μετά την αποσωλήνωσή τους

Η μετεγχειρητική ΑΑ σχετίζεται με αυξημένη περιεγχειρητική θνητότητα και υψηλό κόστος στον τομέα της υγείας. Πρώιμη μετεγχειρητική ΑΑ μπορεί να εμφανιστεί σε υποξαιμία, δυσλειτουργία διαφράγματος, ατελεκτασία ή θετικό ισοζύγιο περιεγχειρητικά. Η εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού διεγχειρητικά, η φυσικοθεραπεία και η χρήση ΜΕΜΑ μετεγχειρητικά, φαίνεται να βελτιώνουν την έκβαση των ασθενών. Εναλλακτικά του ΜΕΜΑ, ο HFNC έχει βρεθεί εξίσου αποτελεσματικός στην πρόληψη της μετεγχειρητικής ΑΑ. (27)

Μετά-ανάλυση των Wu et al, έδειξε ότι ο HFNC σχετίζεται με χαμηλότερη συχνότητα επαναδιασωλήνωσης και κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης όταν συγκρίνεται με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία σε ενήλικες χειρουργημένους μετά την αποσωλήνωσή τους (30). Υπάρχουν εξειδικευμένες μελέτες σε καρδιοχειρουργημένους ασθενείς, θωρακοχειρουργικά περιστατικά, αλλά και χειρουργεία στην κοιλιακή χώρα, που υποδεικνύουν αποτελεσματικό τον HFNC για την πρόληψη ή θεραπεία της μετεγχειρητικής ΑΑ. (31,32) Η οποιαδήποτε αποτυχία που χρεώνεται στον HFNC, φαίνεται να οφείλεται στην καθυστερημένη επαναδιασωλήνωση, γεγονός που μπορεί να συμβεί και σε οποιαδήποτε άλλη μορφή μη επεμβατικής υποστήριξης του αναπνευστικού συστήματος. Στις παραπάνω

μελέτες, υπήρξε κοινό συμπέρασμα ότι όταν διατηρείται ο κορεσμός πάνω από 90-93%, ο HFNC μπορεί να είναι ευεργετικός σε σχέση με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία για τη μείωση ανάγκης περαιτέρω κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης, χωρίς όμως τελικά να μειώνει τη συχνότητα επαναδιασωλήνωσης. Σε περίπτωση που ο κορεσμός διατηρείται πάνω από 95% με τον HFNC, η συχνότητα επαναδιασωλήνωσης μειώνεται, αλλά όχι και η ανάγκη κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης, γεγονός που επιβεβαιώνεται και από την ευρύτερη καταγραφή των Lu et al (2019) για ασθενείς στη μετεγχειρητική περίοδο. (21,32,33)

8) Ανοσοκαταστολή και ΟΑΑ

Ανοσοκαταστολή είναι εκείνη η παθολογική κατάσταση κατά την οποία το ανοσοποιητικό σύστημα είναι ανεπαρκές έως πλήρως ανίκανο στην καταπολέμηση παθογόνων μικροβίων, παρασίτων και ιών. Προκύπτει πρωτογενώς από σπάνιες, συχνά κληρονομικές παθήσεις με χαρακτηριστική την ανεπάρκεια σε αριθμό ή δράση Β ή Τ-λεμφοκυττάρων, ανοσοσφαιρινών ή συμπληρώματος του πλάσματος, αλλά μπορεί να προκύψει και δευτερογενώς από παράγοντες που δρουν σε φυσιολογικό και μέχρι πρόσφατα λειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα, προσδίδοντας παροδική ή μόνιμη επίκτητη ανοσοανεπάρκεια. Γήρας, εγκυμοσύνη, υποθρεψία, κακοήθεια, αυτοάνοσα νοσήματα, χρήση φαρμάκων (κορτικοστεροειδή, χημειοθεραπευτικά και αμιγώς ανοσοκατασταλτικά), χειρουργικές επεμβάσεις, μεταμόσχευση οργάνων, βακτηριακές – παρασιτικές – μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις, είναι καταστάσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε επίκτητη ανοσοανεπάρκεια. Ανοσοκαταστολή, μπορεί επιπλέον να εμφανίσουν άτομα με ΧΑΠ, κυστική ίνωση, έγκαιμα, βλάβες της σπονδυλικής στήλης, ασπληνικοί και με σακχαρώδη διαβήτη, λόγω διαταραχής των αμυντικών αντανακλαστικών και δυσλειτουργίας των ουδετεροφίλων.

Η ανοσοπαράλυση είναι συχνή εξέλιξη στη νοσηλεία ενός βαρέως πάσχοντα. Η αναπνευστική ανεπάρκεια ουδετεροπενικού ασθενή είναι μια συχνή αιτία εισαγωγής σε ΜΕΘ. Σε σοβαρή υποξαιμία ανοσοκατεσταλμένου ασθενή, μπορεί να χρειαστεί η εφαρμογή ΜΕΜΑ, σε μια προσπάθεια να μειωθεί ο κίνδυνος λοιμώξεων που συνεπάγεται η ενδοτραχειακή διασωλήνωση για αυτή την κατηγορία ασθενών. Ωστόσο, η ΕΤΣ δε θα πρέπει να καθυστερεί σε μη ανταπόκριση σε ΜΕΜΑ. (34,35) Μελέτη των Azoulay et al. συνέκριναν τον HFNC με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία σε δείγμα ανοσοκατεσταλμένων ασθενών με ΟΑΑ. Ως προς τη θνητότητα 28 ημερών δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στις ομάδες, αλλά ως προς τη βελτίωση της οξυγόνωσης, τη συχνότητα και ανάγκη ΕΤΣ, τη νοσηλεία σε ΜΕΘ (με τη συχνότητα των ενδονοσοκομειακών λοιμώξεων), την παραμονή στο νοσοκομείο και την τελική άνεση των ασθενών, ο HFNC βρέθηκε να υπερτερεί σημαντικά της συμβατικής οξυγονοθεραπείας. (35,36)

9) Υπερκαπνική ΑΑ ή παθολογία που οδηγεί σε αυτήν

Η υπερκαπνική ΑΑ κάθε αιτιολογίας (παρόξυνση ΧΑΠ, ARDS, ΟΠΟ), δεν ήταν για πολλά χρόνια η παθολογία που θα στόχευε ένας κλινικός ιατρός να αντιμετωπίσει με τον HFNC. Η σταδιακή εφαρμογή του HFNC και η ταυτόχρονη έρευνα στα περιστατικά αυτά, έδωσε χρήσιμα συμπεράσματα για την αποτελεσματικότητά του στις παραπάνω περιπτώσεις.

Οι d' Espiney et al, μελέτησαν την εφαρμογή του HFNC σε υπνική άπνοια, ΧΑΠ και ΟΑΑ ΙΙ, με αφορμή τον δισταγμό των κλινικών ιατρών να τον εφαρμόσουν για να παρέχουν οξυγόνο σε ασθενείς που μπορεί να μειώσουν την αναπνευστική τους προσπάθεια σε συνθήκες υψηλής ροής οξυγονοθεραπείας. Ούτως ή άλλως τα στοιχεία των Hernandez et al. για υπερκαπνικούς ασθενείς μετά την αποσωλήνωσή τους ήταν ενθαρρυντικά ως προς την επιτυχή χρήση του αερισμού στη θεραπεία της ΟΑΑ ΙΙ. (20)

Από τη μελέτη των d' Espiney et al προκύπτει ότι ο HFNC δύναται να μειώσει σημαντικά τις ημέρες παρόξυνσης και τελικά να βελτιώσει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες. Συγκρινόμενος δε με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία, διαπιστώνεται μια μείωση των επιπέδων CO₂ κατά 7,3% και μια βελτίωση των πνευμονικών αντιστάσεων κατά 64,9%. (37)

Αυτή η έρευνα προσφέρει σημαντική εμπειρική γνώση στην εφαρμογή του HFNC στους υπερκαπνικούς ασθενείς. Η εφαρμογή του ήταν επιτυχής για το 51,3% των περιπτώσεων, με βελτίωση των ζωτικών σημείων και της ανταλλαγής αερίων όταν οι παρεχόμενες ροές υπερέβαιναν τη μέγιστη εισπνευστική ανάγκη των ασθενών. Τελικά, παρά την κλιμάκωση της θεραπείας που ήταν απαραίτητη σε ένα ποσοστό ασθενών, μόνο το 10% χρειάστηκε ΕΤΣ, ενώ το 90% έλαβε επιτυχώς εξιτήριο από τη ΜΕΘ.

1.3.4. Κλινικές εφαρμογές HFNC

Οι L. Spicuzza και M. Schisano παρουσίασαν συνοπτικά τις τρέχουσες εφαρμογές του HFNC, αλλά και τις προοπτικές του μέλλοντος για αυτή τη μορφή οξυγονοθεραπείας, όπως φαίνεται στους παρακάτω πίνακες (38). Στις μελλοντικές προοπτικές προστίθενται και πρωτοποριακές εφαρμογές όπως η επαναθέρμανση ασθενούς σε συμπτωματική ή σκόπιμη υποθερμία (39), αλλά και η διαχείριση του περιεγχειρητικού πνευμοεγκεφάλου που μπορεί να προκληθεί μετά από κρανιοεγκεφαλική κάκωση ή νευροχειρουργική επέμβαση. Σχετικές καταγραφές υποδεικνύουν ιδανικό τον HFNC μιας και βεβαιώνεται κλινική και ακτινοσκοπική βελτίωση με τη σταθερή χορήγηση υψηλού FiO₂ και θετικών πιέσεων, όσο δεν υπάρχουν σημαντικές επιπλοκές από τον αερισμό και εξασφαλίζεται η άνεση του ασθενούς. (40)

Πίνακας 4. Τρέχουσες κλινικές εφαρμογές του HFNC

Παθολογία	Κλινικές εφαρμογές
Υποξαιμική ΟΑΑ	Μειώνει την υποκείμενη δύσπνοια
	Βελτιώνει την οξυγόνωση
	Μειώνει την πιθανότητα κλιμάκωσης της θεραπείας σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό
Υποξαιμική ΑΑ & ανοσοκαταστολή	Μειώνει την υποκείμενη δύσπνοια
	Βελτιώνει την οξυγόνωση
	Μειώνει την πιθανότητα ενδοτραχειακής διασωλήνωσης
	Μειώνει τη θνητότητα (?)
Καρδιογενές Πνευμονικό Οίδημα	Βελτιώνει την οξυγόνωση
	Μειώνει το μεταφορτίο
Παρόξυνση ΧΑΠ	Βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων
	Μειώνει τη μερική πίεση του CO ₂
Μετά από αποσωλήνωση	Βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων
	Μειώνει τη συχνότητα επαναδιασωλήνωσης
Διαγνωστικές παρεμβάσεις Α/Σ	Βελτιώνει την οξυγόνωση κατά τη διάρκεια ενδοσκοπήσεων

Spicuzza L et al, Jan 2020, Sage Journals (38)

Πίνακας 5. Μελλοντικές κλινικές εφαρμογές του HFNC

Παθολογία	Κλινικές εφαρμογές
Κατ οίκον θεραπεία ΧΑΠ	Μειώνει τη μερική πίεση του CO ₂
	Μειώνει τα επεισόδια παρόξυνσης
	Βελτιώνει την ποιότητα ζωής
Άσκηση και ΧΑΠ	Μειώνει την υποκείμενη δύσπνοια
	Βελτιώνει την οξυγόνωση
	Αυξάνει τον χρόνο άσκησης (αντοχής)
Βρογχεκτασίες και κυστική ίνωση	Βελτιώνει την κάθαρση βλεννογόνων
	Βελτιώνει τον αερισμό
Ανακουφιστική φροντίδα σε πνευμονοπάθεια τελικού σταδίου	Βελτιώνει την υποκείμενη δύσπνοια
	Βελτιώνει την οξυγόνωση

Spicuzza L et al, Jan 2020, Sage Journals (38)

Η επέκταση εφαρμογής του HFNC σε περαιτέρω κλινικές περιπτώσεις και σε δομές εκτός ΜΕΘ κρίνεται απαραίτητη, δεδομένης της ολοένα αυξανόμενης απαίτησης για κλίνες εντατικής θεραπείας, ιδίως μετά την πανδημία COVID-19. Οι συνθήκες όμως αυτές, καθιστούν αναγκαίο έναν αλγόριθμο εφαρμογής και δείκτες ελέγχου της αποτελεσματικότητάς του, με τον καθορισμό ενδείξεων που θα επιβάλλουν έγκαιρα τη ζωτική κλιμάκωση της θεραπείας. (37,41)

1.4 Διαχείριση ασθενών με ΑΑ λόγω COVID-19

1.4.1 Γενικά

Ολοένα και περισσότερες έρευνες πραγματοποιούνται παγκοσμίως, με σκοπό την διερεύνηση της αποτελεσματικότητας εφαρμογής του HFNC στη διαχείριση της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκύπτει μετά από λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 (COVID-19). Η εφαρμογή του, παρά τις αρχικές ανησυχίες σε σχέση με το βαθμό διασποράς σε ασθενείς και υγειονομικό προσωπικό, φαίνεται από αρχικά στοιχεία να είναι αποτελεσματική ως προς την μη παρεμβατική αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας, ειδικά όταν συνδυάζεται με την αλλαγή θέσης του ασθενούς και την τοποθέτησή του σε πρινή. (6,42,43)

1.4.2 Δείκτης ROX

Οι παράγοντες που πιθανά σχετίζονται με αποτυχία οποιασδήποτε θεραπείας της ΑΑ ή καθυστερημένη ΕΤΣ, ίσως έχουν προσδιοριστεί αλλά δεν είχαν έως πρόσφατα την ευκαιρία να ερευνηθούν αρκετά ή σε μεγάλο πληθυσμό ασθενών. Η πληθώρα ασθενών που χρειάστηκαν θεραπεία της αναπνευστικής τους ανεπάρκειας λόγω SARS-CoV-2, έχει συντελέσει στην ανάπτυξη της γνώσης σε σχέση με τη χρήση και την αποτελεσματικότητα της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής, καθώς όπως προαναφέρθηκε χρησιμοποιείται προληπτικά της εφαρμογής επεμβατικού μηχανικού αερισμού, με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. (44,45)

Αρκετά νωρίτερα, οι Roca et al (2016) προέβησαν στη δημιουργία ενός δείκτη που μπορεί να υπολογιστεί παρά την κλίνη του ασθενούς, με παραμέτρους από το βασικό monitoring του ασθενούς. (44) Ο δείκτης ROX ορίζεται από την αναλογία του κορεσμού οξυγόνου όπως μετράται με το παλμικό οξύμετρο, προς τη συγκέντρωση οξυγόνου που παρέχεται και ο λόγος αυτός που προκύπτει διαιρείται με την αναπνευστική συχνότητα τη δεδομένη στιγμή. (41,43–45)

$$ROX = [(SpO_2/FiO_2)/RR]$$

Από τα ίδια ερευνητικά δεδομένα συμπεραίνεται ότι όταν $ROX \geq 4,88$ σε 2, 6 και 12 ώρες χρήσης του HFNC, αποφεύγεται η ΕΤΣ του ασθενούς και διαπιστώνεται επιτυχία του αερισμού. (44) Σε τιμές $ROX < 3,85$ θα πρέπει να αξιολογηθεί ο ασθενής για την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας. Λόγω της επαναληψιμότητας και της ευκολίας μέτρησης του δείκτη, η ίδια η μεταβολή του με την πάροδο του χρόνου, αποτελεί επίσης ένα δείκτη πρόβλεψης για την αποτελεσματικότητα του HFNC. Άρα, υποδεικνύεται ότι ο δείκτης μπορεί

να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πράξη και να βοηθήσει στην απόφαση για ΕΤΣ ενός βαρέως πάσχοντα με ΟΑΑ υπό οξυγονοθεραπεία με HFNC.

Η αποτυχία του αερισμού και η ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας αποτελεί μια εύλογη ανησυχία, μιας και υπάρχουν μελέτες σε MEMA που δείχνουν ότι όσοι ασθενείς αποτυγχάνουν έχουν χειρότερη έκβαση. (46) Λόγω του ότι δεν υπάρχουν σαφή κλινικά κριτήρια για την απόφαση της ΕΤΣ ενός ασθενούς σε αυτόματη αναπνοή με ΟΑΑ, υπάρχει περίπτωση η υποκειμενική κλινική απόφαση να διαφέρει για την κατάλληλη χρονική στιγμή, γεγονός που επηρεάζει το αποτέλεσμα και την έκβαση του ασθενούς. (47)

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον έχει το χρονικό εκείνο σημείο που θα καθορίσει τη στιγμή της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. (44) Για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικότητας του δείκτη, οι ερευνητές πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη κοορτής σε διάστημα δύο ετών που περιλάμβανε ασθενείς ΜΕΘ με πνευμονία, οι οποίοι είχαν τεθεί σε HFNC. Ως αποτυχία του HFNC ορίστηκε η ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καταλληλότερη στιγμή εκτίμησης της αποτελεσματικότητας του HFNC είναι οι 12 ώρες χρήσης. Προκύπτει ότι τιμή του δείκτη πάνω από 4,88 υποδηλώνει επιτυχία και κάτω του 3,85 αποτυχία του αερισμού και ανάγκη ΕΤΣ. (41) Ο δείκτης εφαρμόστηκε και στη μελέτη FLORALI, με τα ίδια αποτελέσματα. (48)

Η αρχική αδυναμία του δείκτη, κατά τους ίδιους τους ερευνητές, έγκειται στο ότι σχεδιάστηκε και εφαρμόστηκε σε ασθενείς με ΟΑΑ τύπου Ι που οφείλεται σε πνευμονία και μπορεί να οδηγήσει σε ARDS, ενώ σε κάποιες περιπτώσεις (π.χ. ανοσοκαταστολή) απαιτείται αναπροσαρμογή. Αυτό όμως φαίνεται να μην αποτελεί απόλυτη αντένδειξη στην εξακρίβωση της αποτελεσματικότητας του δείκτη σε οποιαδήποτε παθοφυσιολογία προκαλεί ΑΑ, μιας και εφαρμοζόμενος σε ασθενείς με ΑΑ λόγω COVID-19, έχει πολύ καλά προγνωστικά αποτελέσματα. Όμως, σε κάθε περίπτωση, δεν μπορεί παρά να αποτελεί πρόκληση για μελλοντική έρευνα.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2. Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της μελέτης είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (HFNC – High Flow Nasal Cannula), σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια (ΟΑΑ), που νοσηλεύθηκαν σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας ενός Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου.

Όπως ήδη προαναφέρθηκε, η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής αποτελεί την ενδιάμεση και πολλά υποσχόμενη λύση για την αποφυγή εφαρμογής επεμβατικού μηχανικού αερισμού την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας στους βαρέως πάσχοντες. Η ΜΕΘ ΠαΓΝΗ διαθέτει τον σχετικό εξοπλισμό από το 2016, όντας πρωτοποριακή για τον Ελλαδικό χώρο στον τομέα του αερισμού στους βαρέως πάσχοντες.

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η καταγραφή και αξιολόγηση όλων εκείνων των παραμέτρων που θα εκτιμήσουν την αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του HFNC στους βαρέως πάσχοντες με αναπνευστική ανεπάρκεια, σε αναδρομική ισχύ πενταετίας.

Με την έναρξη της καταγραφής αναδείχθηκαν επιπλέον και πιο ειδικά ερωτήματα, όπως:

Ερευνητικά Ερωτήματα και επιμέρους σκοποί

1. Είναι αποτελεσματικός ο HFNC στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς; Μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε τύπο αναπνευστικής ανεπάρκειας (υποξαιμική, υπερκαπνική, μετεγχειρητική) και πόσο αποτελεσματικός είναι;
2. Πως μεταβάλλονται εργαστηριακές τιμές (pH, PaO₂, PaCO₂) με την πάροδο του χρόνου εφαρμογής του (1-6-12-24 ώρες χρήσης);
3. Πως μεταβάλλονται τα ζωτικά σημεία (κορεσμός περιφέρειας από παλμικό οξύμετρο και αναπνευστική συχνότητα, πριν και 1-6-12-24 ώρες μετά τον HFNC);
4. Υπάρχει μεταβολή του λόγου PaO₂/FiO₂ και ποια η σύγκριση με την πρότερη τιμή (πραγματική σε μηχανικό αερισμό ή εικονική σε αυτόματη αναπνοή);
5. Υπολογισμός και αξιολόγηση του δείκτη ROX στις 1-6-12 και 24 ώρες χρήσης
6. Ποσοστό ασθενών που πιθανά χρειάστηκαν (επεμβατικό ή μη) μηχανικό αερισμό, στους οποίους κρίνεται η ανάγκη αυτή ως αποτυχία του HFNC. Υποπεριπτώσεις αφορούν την εναλλαγή του HFNC με MEMA ή συμβατική οξυγονοθεραπεία, αλλά και προοξυγόνωση του ασθενούς – περιπτώσεις «γέφυρας χρόνου», στις οποίες ο HFNC δε θεωρείται ότι απέτυχε.
7. Εξέλιξη αναγκών αερισμού για τους ασθενείς μέχρι το εξιτήριό τους από τη ΜΕΘ
8. Έκβαση ασθενών μέχρι το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο και χρονική συσχέτιση με τη χρήση του HFNC

3. Μεθοδολογία

3.1 Γενικά

Αφορά αναδρομική μελέτη παρατήρησης, ασθενών που εισήχθησαν στη ΜΕΘ Πα.Γ.Ν.Η το διάστημα 01/01/2016 – 31/12/2020 και στους οποίους εφαρμόστηκε οξυγονοθεραπεία με HFNC .

Η ΜΕΘ αυτή, αποτελεί μια μικτή κλειστή μονάδα που διαθέτει δυνατότητα 16 κλινών. Ανήκει σε τριτοβάθμιο πανεπιστημιακό νοσοκομείο που καλύπτει τις ανάγκες τόσο του ίδιου του νομού, όσο και της περιφέρειας Κρήτης και κάποιων νησιών της Ν. Ελλάδας. Στη ΜΕΘ νοσηλεύονται τακτικά και έκτακτα χειρουργικά και παθολογικά περιστατικά ευρείας παθολογίας και πολλαπλών διαγνώσεων.

Ηθική και Δεοντολογία

Έχει ακολουθηθεί όλη η προβλεπόμενη διαδικασία για τη διεξαγωγή της διπλωματικής ερευνητικής εργασίας για το μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Επείγουσα και Εντατική Θεραπεία Παιδών – Εφήβων και Νέων Ενηλίκων».

Έχει πραγματοποιηθεί κατάθεση του πρωτοκόλλου της μελέτης και έγγραφη αίτηση στο επιστημονικό συμβούλιο του Πα.Γ.Ν.Η (11222/23-7-2020) για άδεια συλλογής στοιχείων από τις βάσεις δεδομένων που λειτουργούν στο νοσοκομείο και τη ΜΕΘ. Το επιστημονικό συμβούλιο εισηγήθηκε θετικά με επιστολή (αριθμό πρωτοκόλλου 11222/18-11-2020) και τελικά το Δ.Σ. του νοσοκομείου ενέκρινε το σχετικό ερευνητικό πρωτόκολλο (Απόφαση 1002, Συνεδρίαση 33/02-12-2020).

Η διαδικασία της συλλογής των στοιχείων έγινε ανώνυμα και κωδικοποιημένα, από το ηλεκτρονικό σύστημα CSPlus που χρησιμοποιεί η ΜΕΘ ΠαΓΝΗ και το ενιαίο ηλεκτρονικό σύστημα ιατρικού φακέλου a-MED Line.

3.2 Κριτήρια εισαγωγής

Στην καταγραφή συμπεριλήφθηκαν όλοι οι ασθενείς που τέθηκαν σε HFNC για το χρονικό διάστημα της έρευνας.

3.3 Κριτήρια αποκλεισμού

Ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ο HFNC για λιγότερο από μία ώρα, θα εξαιρεθούν περαιτέρω ανάλυσης, αλλά θα συμπεριληφθούν στη μελέτη ως προς τις ενδείξεις εφαρμογής (π.χ. προοξυγόνωση για ενδοτραχειακή διασωλήνωση).

3.4 Καταγραφή στοιχείων

Για τη διεκπεραίωση της καταγραφής αναζητήθηκαν οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε ρινική κάνουλα υψηλής ροής (HFNC) στη ΜΕΘ Πα.Γ.Ν.Η., για το χρονικό διάστημα 01/01/2016 έως 31/12/2020, από το ηλεκτρονικό σύστημα της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ (CSPlus).

Πραγματοποιήθηκε συλλογή των απαιτούμενων στοιχείων σε φόρμα καταγραφής, ενώ τα στοιχεία που προέκυψαν εισήχθησαν σε ηλεκτρονικό φύλλο καταγραφής EXCEL για την περαιτέρω στατιστική τους ανάλυση.

Τα στοιχεία που συλλέχτηκαν αφορούσαν:

- Χαρακτηριστικά των ασθενών:
 - Ηλικία, φύλο, BMI εισαγωγής, έκβαση για τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, τμήμα εισαγωγής, ημέρες νοσηλείας ΜΕΘ – μετά ΜΕΘ και συνολικά έως το εξιτήριο
 - Συννοσηρότητα κατά την εισαγωγή. Έγινε διάκριση στις εξής κατηγορίες: Διαπιστωμένα προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα, το καρδιαγγειακό, ογκολογικό ή αιματολογικό νόσημα, συνδυασμός 2 ή 3 κατηγοριών και απουσία συννοσηρότητας.
- Αιτία εισαγωγής:
 - Κατηγοριοποίηση στις εξής μεγάλες κατηγορίες. Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια – Πνευμονία – Σήψη – Μετεγχειρητικά – Άλλος λόγος
- Κλινική κατάσταση του ασθενούς κατά την εισαγωγή:
 - SAPS II score εισαγωγής: Υπολογίζεται με βάση τις χειρότερες τιμές μεταβλητών κατά το πρώτο 24ωρο από την εισαγωγή του ασθενούς στη ΜΕΘ.
 - Ποσοστό % προβλεπόμενης θνησιμότητας που προκύπτει από τη συμπλήρωση του SAPS II score
- Ο λόγος για τον οποίο τέθηκε σε οξυγονοθεραπεία με HFNC. Διάκριση σε τρεις υποκατηγορίες με δυνατότητα να συμπληρώνονται και οι τρεις:
 - Υποξαιμική (Πνευμονία, Πνευμονική Εμβολή, Άσθμα, ARDS, Θωρακικό τραύμα, Οξύ Πνευμονικό Οίδημα, Μετεγχειρητικά, Μετά από αποσωλήνωση ή για άλλο λόγο)
 - Υπερκαπνική (Βρογχεκτασίες, Παραμόρφωση θωρακικού κλωβού, ΧΑΠ, Νευρομυϊκό νόσημα, Παχυσαρκία ή για άλλο λόγο)
 - Άλλος λόγος (Οδηγία DNR/DNI, για την εκτέλεση διαγνωστικών ή θεραπευτικών παρεμβάσεων, για προοξυγόνωση σε εκλεκτική ΕΤΣ, σε

ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ως γέφυρα χρόνου, εισαγωγή με HFNC από το τμήμα, σε διέγερση ή μη συνεργασία με άλλο τρόπο αερισμού. για άλλο λόγο όπως π.χ. διαλείμματα ανάπαυσης από MEMA)

- Καταγράφηκε η μέθοδος αερισμού πριν τη θεραπεία (μάσκα Venturi, MEMA, Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό σε συνθήκες CPAP/PS) καθώς και η έκβαση της θεραπείας με HFNC (αποτυχία και αερισμός με MEMA ή ΕΤΣ, επιτυχία και αερισμός με (μάσκα Venturi, Ρινικό καθετήρα, χωρίς εφαρμογή οξυγόνου αλλά και περιπτώσεις DNR/DNI ή περιπτώσεις που ο ασθενής έλαβε εξιτήριο από τη ΜΕΘ υπό HFNC).
- Καταγραφή αποτυχίας (μη προγραμματισμένη κλιμάκωση της θεραπείας με MEMA ή ανάγκη ΕΤΣ και εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού) με την αιτία που προσδιορίζεται αναδρομικά από την ανάγνωση των στοιχείων του φακέλου και επιλογή του ενδεικνυόμενου αερισμού. Οι λόγοι αποτυχίας αφορούν ανακοπή, οξέωση, επιδείνωση ΟΑΑ, βρογχική συμφόρηση, ανεπάρκεια κυκλοφορίας, διέγερση σε HFNC, διαταραχές συνείδησης, ανεπάρκεια άλλου οργάνου, απειρία επαγγελματιών υγείας στη διαχείριση του μηχανήματος και των ρυθμίσεων του HFNC. Συμπεριλαμβάνονται οι λόγοι εκτέλεσης χειρουργικής επέμβασης και της προγραμματισμένης ΕΤΣ, που όμως δεν κρίνονται ως λόγοι αποτυχίας
- Καταγραφή επιτυχίας και μετάβασης του αερισμού σε χαμηλότερης ισχύος οξυγονοθεραπεία.
- Σε κάθε περίπτωση καταγράφηκε ο συνολικός θεραπευτικός χρόνος HFNC και η θεραπευτική εναλλαγή με άλλο τρόπο οξυγονοθεραπείας.
- Καταγραφή πριν και 1-6-12-24 ώρες μετά τη χρήση HFNC των εξής παραμέτρων
 - pH,
 - PaO₂ και PaO₂/FiO₂
 - PaCO₂, από τα αρτηριακά αέρια αίματος στις αντίστοιχες ώρες λήψης
 - SpO₂ & RR, από την παρακολούθηση των ζωτικών σημείων όπως καταγράφονται στον ηλεκτρονικό φάκελο, στις αντίστοιχες ώρες των αρτηριακών αερίων αίματος που αναφέρθηκαν παραπάνω.
 - ROX index, όπου $ROX = [(SpO_2/FiO_2)/RR]$

3.5 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Για τη διερεύνηση και αξιολόγηση των μεταβλητών της μελέτης πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική.

Συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή και \pm σταθερή απόκλιση (mean, \pm SD) ή διάμεση τιμή και 25-75 ενδοτεταρτημοριακά εύρη (median, IQR 25-75) για μεταβλητές μιας κανονικής και μη κανονικής κατανομής αντίστοιχα.

Σύγκριση μεταξύ των μεταβλητών έγινε με μονόδρομη ανάλυση διακύμανσης (one way ANOVA, t-test, Wilcoxon ή Mann-Whitney), ανάλογα με την περίπτωση. Οι κατηγορικές μεταβλητές συγκρίθηκαν με τη μέθοδο chi-square ή Fisher exact test.

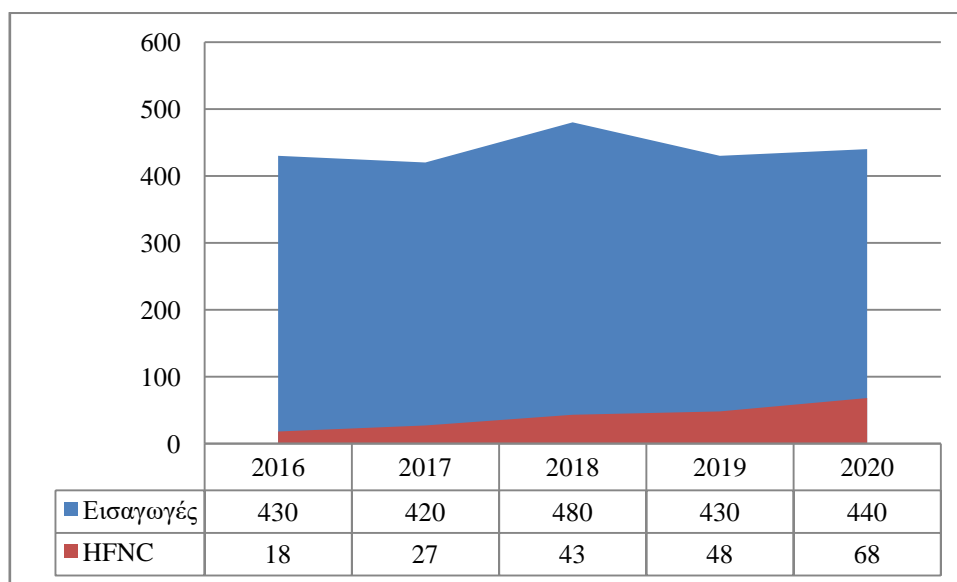
Η στατιστική επεξεργασία και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS 26.0, ενώ όριο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε $p\text{-value} < 0.05$.

4. Αποτελέσματα

4.1 Γενικά Στοιχεία

Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση όλων των ηλεκτρονικών φακέλων των ασθενών που εισήχθησαν στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ηρακλείου, για την πενταετία 01/01/2016 έως 31/12/2020. Ο συνολικός αφορούσε πάνω από 2200 ασθενείς και περιλάμβανε αρχικές εισαγωγές στη ΜΕΘ ή επανεισαγωγές. Ο σκοπός της μελέτης ήταν η ανεύρεση των ασθενών εκείνων στους οποίους εφαρμόστηκε οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής (HFNC) σε οποιαδήποτε φάση της νοσηλείας τους στη ΜΕΘ.

Από την παραπάνω έρευνα προέκυψαν 204 ασθενείς οι οποίοι έλαβαν οξυγονοθεραπεία με HFNC. Αναλυτικότερα, το 2016 από τις 430 εισαγωγές βρέθηκαν 18 ασθενείς, το 2017 από τις 420 βρέθηκαν 27, το 2018 από τις 480 βρέθηκαν 43, το 2019 από τις 430 βρέθηκαν 48 και το 2020 από τις 440 βρέθηκαν 68 (Διάγραμμα 4.1). Το τελευταίο έτος της μελέτης καταγράφηκε μεγαλύτερη χρήση στη θεραπεία λόγω έξαρσης της επιδημίας COVID-19 και δεδομένου ότι το συγκεκριμένο νοσοκομείο αποτέλεσε νοσοκομείο αναφοράς, μιας και στους ασθενείς με ΟΑΑ λόγω SARS CoV-2 εφαρμόστηκε σχεδόν αποκλειστικά HFNC.



Διάγραμμα 4.1. Η αναλογία των ασθενών στους οποίους εφαρμόστηκε οξυγονοθεραπεία με HFNC σε σχέση με τις εισαγωγές στη ΜΕΘ διαχρονικά την τελευταία πενταετία.

Εξαιτίας της ιδιαιτερότητας της νόσου και της χρήσης του HFNC, η υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2 (COVID-19) μελετάται ξεχωριστά. Επίσης, για τον προσδιορισμό της αποτελεσματικότητας της οξυγονοθεραπείας με HFNC, οι ασθενείς διακρίνονται σε δύο

ομάδες, επιτυχίας και αποτυχίας του HFNC, όπου στην αποτυχία περιλαμβάνονται εκείνοι στους οποίους απαιτήθηκε μη προγραμματισμένη κλιμάκωση της θεραπείας.

4.2 Δημογραφικά στοιχεία

Όπως φαίνεται και στον **πίνακα 6**, από τους 204 ασθενείς οι 143 ήταν άνδρες (70,1%) και οι 61 γυναίκες (29,9%). Η διάμεση τιμή ηλικίας του δείγματος ήταν 70 έτη (IQR 51-77). Η ηλικιακή κατανομή του συνόλου των ασθενών αφορά στο 7% ασθενείς κάτω των 30 ετών, 28% μεταξύ 31 και 59 ετών, 34% μεταξύ 60 και 75 ετών και 31% άνω των 76 ετών. Το BMI των ασθενών υπολογίστηκε στο 28,1 διάμεση τιμή (IQR 24,45-32,35).

Ως προς το ατομικό αναμνηστικό των ασθενών, 58 (28,4%) ήταν ελεύθερου ιστορικού, 14 (6,85%) είχαν γνωστό νόσημα από το αναπνευστικό σύστημα, 48 (23,5%) είχαν γνωστό καρδιαγγειακό νόσημα, 26 (12,75%) είχαν γνωστή κακοήθεια ή αιματολογικό νόσημα, ενώ 27 (13,2%) είχαν γνωστή παθολογία 2 οργανικών συστημάτων και 31 (15,2%) άνω των 2 οργανικών συστημάτων. Η κλίμακα SAPS II υπολογίστηκε για το 24ωρο εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ στο 43 (IQR 31-62,5), με προβλεπόμενη θνησιμότητα στο 30,6% (IQR 11,7-72,75%).

Η προέλευση εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ αφορούσε στο 25,5% το Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του νοσοκομείου, στο 51,5% κλινική του νοσοκομείου, στο 7,5% ΜΕΘ άλλου νοσοκομείου της υγειονομικής περιφέρειας που καλύπτει το ΠαΓΝΗ με σκοπό περαιτέρω εξειδικευμένη φροντίδα τριτοβάθμιου νοσοκομείου, στο 10,3% άμεσα μετεγχειρητικά, στο 2,5% επανεισαγωγή στη ΜΕΘ και στο 3% εισαγωγές από άλλα νοσοκομεία.

Από τους 22 ασθενείς που νόσησαν από SARS CoV-2 και χρειάστηκαν νοσηλεία στη ΜΕΘ, οι 15 ήταν άνδρες (68,2%) και οι 7 γυναίκες (31,8%). Η διάμεση τιμή ηλικίας ήταν 67 έτη (IQR 51-83) με ηλικιακή κατανομή 37,8% μεταξύ 31 και 59 ετών, 45,45% μεταξύ 60 και 75 ετών και 22,7% άνω των 76 ετών. Το BMI των ασθενών υπολογίστηκε στο 30,7 (IQR 24,7 – 39,1).

8 ασθενείς (36,35%) είχαν ελεύθερο ατομικό αναμνηστικό, 11 (50%) είχαν γνωστό καρδιαγγειακό νόσημα, 1 (4,55%) είχε γνωστή κακοήθεια και 2 (9,1%) είχαν γνωστή παθολογία σε άνω των 2 οργανικών συστημάτων. Σημειώνεται ότι κανένας από όσους νόσησαν με SARS CoV-2 δεν είχε γνωστά προβλήματα από το αναπνευστικό σύστημα. Ο SAPS II υπολογίστηκε στο 31 (IQR 13-70), με προβλεπόμενη θνησιμότητα 11,7% (IQR 8.8-83.8%).

Οι εισαγωγές των ασθενών στη ΜΕΘ έγιναν στην πλειονότητά τους (68%) από την κλινική – Μονάδα Αντιμετώπισης Κορωνοϊού που δημιουργήθηκε βάση του επιχειρησιακού σχεδίου

αντιμετώπισης της πανδημίας. Εξίσου σημαντικές ήταν και οι εισαγωγές που καταγράφηκαν από άλλα νοσοκομεία της Νότιας Ελλάδας (27,3%), μιας και το ΠαΓΝΗ ήταν νοσοκομείο αναφοράς στο ίδιο επιχειρησιακό σχέδιο.

Πίνακας 6. Δημογραφικά στοιχεία του συνολικού δείγματος ασθενών

Χαρακτηριστικά	Συνολικό δείγμα (204 ασθενείς)	Ασθενείς με SARS CoV2 (22 ασθενείς)
Φύλο		
	61 ♀ (29.9%) 143 ♂ (70.1%)	7 ♀ (31,8%) 15 ♂ (68.2%)
Ηλικία		
< 30 ετών	14 (7%)	-
31-59 ετών	57 (28%)	7 (37.8%)
60-75 ετών	69 (34%)	10 (45.45%)
>76 ετών	63 (31%)	5 (22.7%)
BMI		
	28.1 (IQR 24.450-32.350)	30.7 (IQR 24.7-39.1)
Συνοδά νοσήματα		
Ελεύθερο ιστορικό	58 (28.4%)	8 (36.36%)
Αναπνευστικά προβλήματα	14 (6.86%)	-
Καρδιολογικά προβλήματα	48 (23.53%)	11 (50%)
Κακοήθεια / αιματολογικό	26 (12.75%)	1 (4.54%)
Συνδυασμός 2 συστημάτων	27 (13.2%)	-
Συνδυασμός >2 συστημάτων	31 (15.2%)	2 (9.1%)
SAPS II & %		
	43 (IQR 31-62.5) 30.6% (IQR 11.7-72.75%)	31 (IQR 13-70) 11.7% (IQR 8.8-83.8%)
Εισαγωγή από		
ΤΕΠ	52 (25.5%)	1 (4.5%)
Τμήμα	105 (51.5%)	14 (63.6%)
Άλλο νοσοκομείο/ΜΕΘ	21 (10.5%)	6 (27.3%)
Μετεγχειρητικά	21 (7.45%)	-
Επανεισαγωγή	5 (2.5%)	1 (4.5%)

Ως προς τα δημογραφικά στοιχεία και τα γενικά χαρακτηριστικά των ασθενών, η σύγκριση των ασθενών κατόπιν διάκρισής τους σε ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας, δεν είχε αξιοσημειώτες και στατιστικά σημαντικές διαφορές (**Πίνακας 7**).

Μια επισήμανση ίσως μπορεί να γίνει ως προς τον λίγο πιο αυξημένο SAPS II εισαγωγής και την αναμενόμενη θνησιμότητα (%) στην ομάδα αποτυχίας του HFNC, που όμως δεν είναι αμιγώς καθοριστικοί δείκτες τελικά για την εξέλιξη της πορείας του βαρέως πάσχοντος.

Πίνακας 7 Δημογραφικά στοιχεία ασθενών και συσχετίσεις για την ομάδα επιτυχίας και αποτυχίας με οξυγονοθεραπεία με HFNC

Χαρακτηριστικά	Επιτυχία HFNC (126 ασθενείς)	Αποτυχία HFNC (78 ασθενείς)	p value
Φύλο	41 ♀ 85 ♂	20 ♀ 58 ♂	NS
Ηλικία	67.5 (IQR 47-76)	73 (IQR 57-79)	NS
BMI	28 (IQR 24.5-31.8)	28.4 (IQR 24.2-33)	NS
Συνοδά νοσήματα			
Ελεύθερο ιστορικό	38 (30.2%)	20 (25.6%)	NS
Αναπνευστικά προβλήματα	9 (7.1%)	5 (6.4%)	NS
Καρδιολογικά προβλήματα	31 (24.6%)	16 (20.5%)	NS
Κακοήθεια	15 (11.9%)	12 (15.4%)	NS
Συνδυασμός 2 συστημάτων	16 (12.7%)	11 (14.1%)	NS
Συνδυασμός >2 συστημάτων	17 (13.5%)	14 (17.9%)	NS
SAPS II & %	41 (IQR 31-61) & 26.6% (IQR 11.7-70)	45.5 (IQR 32-65) & 35.9% (IQR 12.8-76.9)	NS
Εισαγωγή από			
TEΠ	29 (23%)	21 (26.9%)	NS
Τμήμα	66 (52.4%)	42 (53.8%)	NS
Άλλο νοσοκομείο – ΜΕΘ	10 (7.9%)	11 (14.1%)	NS
Μετεγχειρητικά	17 (13.5%)	4 (5.1%)	NS
Επανεισαγωγή	4 (3.2%)	-	-

4.3 Διάγνωση, ενδείξεις χρήσης και έκβαση HFNC

Η συχνότερη διάγνωση εισαγωγής στη ΜΕΘ στην οποία εφαρμόστηκε οξυγονοθεραπεία με HFNC, ήταν η Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια με ποσοστό 38,7%. 8,8% των ασθενών εισήχθησαν στη ΜΕΘ με πνευμονία, 9,8% με σήψη, 19,6% άμεσα μετεγχειρητικά και 23% για άλλη αιτία (**Πίνακας 8**).

Το 100% των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω λοίμωξης με SARS CoV-2 εισήχθησαν στη ΜΕΘ με εικόνα βαριάς Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας και ARDS.

Αναζητήθηκαν αιτίες που οδηγούν σε υποξαιμική ή υπερκαπνική ΑΑ και άλλα πιο γενικά αίτια για τα οποία τέθηκε ο HFNC. Πιο αναλυτικά, η πρώτη κατηγορία της υποξαιμικής ΑΑ αφορά παθολογικές καταστάσεις όπως η πνευμονία, η πνευμονική εμβολή, το οξύ πνευμονικό οίδημα, το σοβαρό άσθμα, το ARDS, το θωρακικό τραύμα, η μετεγχειρητική ΑΑ και η υποστήριξη του αναπνευστικού συστήματος αμέσως μετά την αποσωλήνωση. Στη δεύτερη κατηγορία της υπερκαπνικής ΑΑ, ανήκουν οι βρογχεκτασίες, οι δυσμορφίες του θωρακικού τοιχώματος, η παρόξυνση ΧΑΠ, η νευρομυϊκή νόσος, το σύνδρομο παχυσαρκίας-υποαερισμού και η υπνική άπνοια. Μη ειδικά αίτια εφαρμογής του HFNC ήταν η ανοσοκαταστολή, η οδηγία DNR/DNI, οι παρεμβατικές διαγνωστικές διαδικασίες (π.χ. βρογχοσκόπηση), η χρήση HFNC ως γέφυρα χρόνου για την εξασφάλιση αγγειακής

προσπέλασης και ασφαλή ΕΤΣ ή τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων (π.χ. χειρουργικές επεμβάσεις) και η συνέχεια της θεραπείας με HFNC από την κλινική.

Πίνακας 8 Διάγνωση και ενδείξεις χρήσης HFNC

Χαρακτηριστικά	Αποτελέσματα καταγραφής	% Επί του συνόλου δείγματος
Διάγνωση εισόδου	ΟΑΑ (79)	38,7
	Πνευμονία (18)	8,8
	Σήψη (20)	9,8
	Μετεγχειρητικά (40)	19,6
	Άλλος λόγος (47)	23
Ένδειξη I Υποξαιμική ΟΑΑ (N=159)	Πνευμονία (46)	22,5
	Πνευμονική Εμβολή (2)	>1
	ARDS (13)	6,37
	Θωρακικό τραύμα (7)	3,43
	Οξύ πνευμονικό οίδημα (4)	1,96
	Μετεγχειρητική ΟΑΑ (23)	11,27
	Μετά αποσωλήνωσης ΟΑΑ (57)	27,95
	Άλλος λόγος (7)	3,43
Ένδειξη II Υπερκαπνική ΟΑΑ (N=23)	Βρογχεκτασίες (4)	1,96
	Παραμόρφωση θώρακα (8)	3,92
	ΧΑΠ (3)	1,47
	Νευρομυϊκό νόσημα (1)	>1
	Παχυσαρκία (7)	3,43
Ένδειξη III Μη ειδικά αίτια (N=72)	Προοξυγόνωση (1)	>1
	DNR (1)	>1
	Παρέμβαση (4)	1,96
	Ανοσοκαταστολή (12)	5,88
	Γέφυρα Χρόνου (14)	6,86
	Εισαγωγή με HFNC (26)	12,75
	Άλλος λόγος (π.χ. ξεκούραση από MEMA) (14)	6,86

Ως προς τη συσχέτιση των ενδείξεων εφαρμογής της οξυγονοθεραπείας με ρινική κάνουλα υψηλής ροής και τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας αερισμού, προκύπτει ο **πίνακας 9**.

Πίνακας 9 Διάγνωση και ενδείξεις χρήσης HFNC για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας

Αιτίες	Επιτυχία HFNC (N=126)	Αποτυχία HFNC (N=78)	p value
Πνευμονία	29 (23%)	16 (20,5%)	NS
ARDS	5 (4%)	8 (10,3%)	NS
Θωρακικό τραύμα	5 (4%)	2 (2,6%)	NS
Προοξυγόνωση	1 (0,8%)	2 (2,6%)	NS
Πνευμονική Εμβολή	-	2 (2,6%)	
Μετεγχειρητική ΑΑ	17 (13,5%)	6 (7,7%)	NS
Μετά αποσωλήνωσης	38 (30,2%)	19 (24,4%)	NS
Άλλος λόγος	3 (2,4%)	5 (6,4%)	NS
Ελλιπή στοιχεία	28 (22,2%)	18 (23,1%)	

Η έκβαση των ασθενών που μελετήθηκαν παρουσιάζεται στον **πίνακα 10**. Ποσοστό 59,3% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με HFNC βελτιώθηκαν και έλαβαν εξιτήριο από τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο. 22,5% των ασθενών απεβίωσαν κατά τη νοσηλεία τους στη ΜΕΘ, 9,3% απεβίωσαν σε κλινική του νοσοκομείου που μεταφέρθηκαν μετά τη νοσηλεία στη ΜΕΘ και 2,45% απεβίωσαν μετά το εξιτήριό τους από το νοσοκομείο. Για το 6,4% η έκβαση της πορείας τους είναι άγνωστη λόγω διακομιδής τους σε άλλο νοσοκομείο ή άλλη χώρα. Όσον αφορά τους ασθενείς με SARS CoV-2, 72,7% αυτών έλαβαν εξιτήριο από τη ΜΕΘ και το νοσοκομείο, 18,2% δεν υπάρχουν στοιχεία για την έκβασή τους μιας και διακομίσθηκαν σε χώρες του εξωτερικού από όπου κατάγονταν και το 9,1% των ασθενών απεβίωσαν στη ΜΕΘ του νοσοκομείου.

Ακόμη, παρατηρήθηκε ότι το 44% των ασθενών που απεβίωσαν στη ΜΕΘ είχαν ιστορικό κακοήθειας, το 40,75% είχε προϋπάρχουσα ανεπάρκεια 2 οργανικών συστημάτων και το 32,25% είχε προϋπάρχουσα ανεπάρκεια 2 και πλέον οργανικών συστημάτων.

Για το σύνολο του δείγματος, η διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΘ είχε διάμεση τιμή 8 ημέρες (IQR 5-15), η διάρκεια νοσηλείας τους σε κλινική μετά τη ΜΕΘ είχε διάμεση τιμή 8 ημέρες (IQR 4-16) και η συνολική τους διάρκεια νοσηλείας στο νοσοκομείο είχε διάμεση τιμή 22 ημέρες (IQR 14-35). Για τους ασθενείς με SARS CoV-2 η διάρκεια νοσηλείας τους στη ΜΕΘ υπολογίζεται στις 6 ημέρες (2-20), η νοσηλεία τους σε κλινική μετά τη ΜΕΘ σε 10 ημέρες (4-19) και η συνολική νοσηλεία στο νοσοκομείο υπολογίζεται σε 16 ημέρες (3-32).

Πίνακας 10 Έκβαση και διαχείριση θεραπείας με HFNC

Χαρακτηριστικά	Αποτελέσματα καταγραφής	%
Έκβαση ασθενούς (N=204)	Επιβίωση και εξιτήριο Νοσοκομείου	(121) 59,3%
	Θάνατος ΜΕΘ	(46) 22,5%
	Θάνατος κλινική	(19) 9,3%
	Θάνατος εκτός νοσοκομείου	(5) 2,45%
	Άγνωστη έκβαση (διακομιδή)	(13) 6,4%
Έκβαση SARS CoV-2 (N=22)	Επιβίωση και εξιτήριο Νοσοκομείου	(16) 72,7%
	Άγνωστη έκβαση	(4) 18,2%
	Απεβίωσαν στη ΜΕΘ	(2) 9,1%
Θνητότητα ΜΕΘ ανάλογα με συνοδά προβλήματα	11/25 κακοήθεια ή αιματολογικό νόσημα	44%
	11/27 συνδυασμός 2 συστημάτων	40,75%
	10/31 συνδυασμός >2 συστημάτων	32,25%
LOS ICU (μ)	8 d (5-15)	
LOS post ICU (μ)	8 d (4-16)	
LOS Hospital (μ)	22 d (14-35)	
Ώρες θεραπείας HFNC	5.407h συνολικά (μ)=14 (3-30)	

Συνολικά καταγράφηκαν 5.407 ώρες σε HFNC που αναλογούν σε μέση τιμή 14 ώρες ανά ασθενή (3-30 ώρες). Σε 78 ασθενείς (38,2%) απαιτήθηκε περαιτέρω κλιμάκωση της θεραπείας τους, οπότε κρίνεται ως αποτυχία του HFNC. Σημειώνεται ότι στο σύνολο των ΕΤΣ οι 12 ήταν προγραμματισμένες ή πραγματοποιήθηκαν εκτάκτως προεγχειρητικά, γεγονός που δεν τις κατατάσσει σε αποτυχία του αερισμού. 126 ασθενείς (61,8%) βελτιώθηκαν ή σταθεροποιήθηκαν με τη χρήση του HFNC.

Η ροή οξυγόνου που χορηγήθηκε ήταν 45-60 λίτρα χορήγησης και η συγκέντρωση οξυγόνου κυμαινόταν από 0,4 έως 1 (40-100%). Ως προς τον απογαλακτισμό των ασθενών από την οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής, αυτή πραγματοποιήθηκε με κλινικά κριτήρια και αναλόγως της ανταλλαγής αερίων. Στην πλειοψηφία των ασθενών ως κριτήριο απογαλακτισμού ήταν οι χαμηλές συγκεντρώσεις χορήγησης οξυγόνου 0,4 έως 0,5 (40-50%). Στην πρακτική εφαρμογή του HFNC, στο 50% των ασθενών της ομάδας επιτυχίας υπήρξε εναλλαγή με MEMA ή συμβατική οξυγονοθεραπεία χαμηλής ροής.

Στους ασθενείς με SARS CoV-2 η θεραπευτική προσέγγιση της λοίμωξής τους πραγματοποιήθηκε κυρίως με HFNC. 14/22 ασθενείς βελτιώθηκαν, ενώ 8/22 επιδεινώθηκαν και απαιτήθηκε ΕΤΣ. Σε 15 ασθενείς ο HFNC εφαρμόστηκε χωρίς εναλλαγή με συμβατική οξυγονοθεραπεία, ενώ MEMA δε χρησιμοποιήθηκε. Στους ασθενείς συστήθηκε η συχνή εναλλαγή θέσης τους (δεξιά ή αριστερά), ενώ όλοι τέθηκαν σε πρινή θέση τουλάχιστον για 4 ώρες.

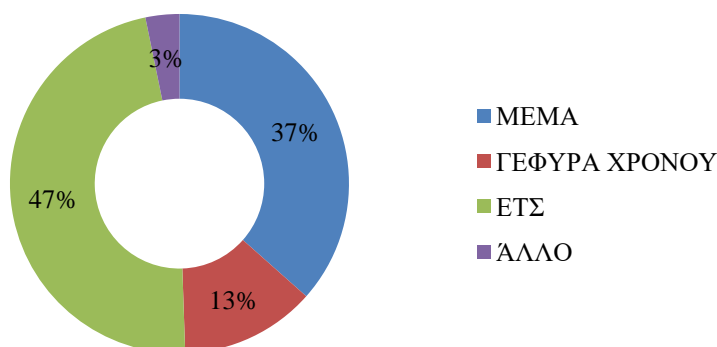
Η έκβαση των ασθενών κρίθηκε ανάλογα με την αποτυχία ή την αποτυχία της θεραπείας, οπότε και προέκυψαν δύο ομάδες. Στη σύγκριση αυτών των ομάδων, επιτυχίας και αποτυχίας, προκύπτουν τα κάτωθι αποτελέσματα (**Πίνακας 11**). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων, εκτός των ωρών θεραπείας.

Πίνακας 11 Έκβαση και διαχείριση θεραπείας HFNC για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας

Χαρακτηριστικά	Επιτυχία HFNC (N=126)	Αποτυχία HFNC (N=78)	p value
Έκβαση ασθενούς			
Επιβίωση και εξιτήριο	87 (69%)	32 (41%)	NS
Θάνατος ΜΕΘ	19 (15.1%)	27 (34.6%)	NS
Θάνατος κλινική	9 (7.1%)	10 (12.8%)	NS
Θάνατος εκτός νοσοκομείου	2 (1.6%)	3 (3.8%)	NS
Άγνωστη έκβαση (διακομιδή)	9 (7.1%)	6 (7.7%)	NS
LOS ICU (μ)	7 (4-12)	13 (7-22)	NS
LOS post ICU (μ)	8.5 (5-15)	8 (4-17)	NS
LOS Hospital (μ)	19.5 (13-32)	26 (15-39)	NS
Ώρες θεραπείας HFNC	19.5 (8-38)	6 (2-18)	<0,05

4.4 Αποτελεσματικότητα HFNC

Για τους 90 ασθενείς που χρειάστηκαν κλιμάκωση της θεραπείας τους, στο 13,3% αυτών χρησιμοποιήθηκε ο HFNC για αυτό το σκοπό. Η κλιμάκωση της θεραπείας για τους υπόλοιπους ασθενείς κατανέμεται σε 37% χρήση MEMA, 47% ΕΤΣ και 3% άλλη επιλογή (π.χ. επείγουσα διάνοιξη TPX). (Διάγραμμα 4.2)



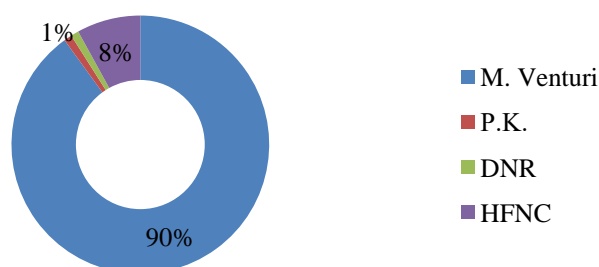
Διάγραμμα 4.2 Κλιμάκωση της θεραπείας με HFNC

Κυριότερη αιτία κλιμάκωσης της θεραπείας ήταν η επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας των ασθενών με βάση κλινικά ευρήματα και αναλόγως της ανταλλαγής αερίων (59%). Σε ένα ποσοστό όπως προαναφέρθηκε υπήρξε εξ αρχής προγραμματισμένη ΕΤΣ (8,9%) ή ανάγκη χειρουργικής επέμβασης (4,4%) οπότε και οι ασθενείς διασωληνώθηκαν για το λόγο αυτό.

Για τους 8 ασθενείς με SARS CoV-2 (36,3%), η αιτία κλιμάκωσης της οξυγονοθεραπείας αφορούσε αποκλειστικά την επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας με εργαστηριακά ευρήματα παρά κλινικά, μιας και απουσίαζε η δύσπνοια και η αναπνευστική δυσχέρεια. Η κλιμάκωση της οξυγονοθεραπείας για τους ασθενείς αυτούς πραγματοποιήθηκε μόνο με ΕΤΣ και εφαρμογή Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού και όχι με MEMA.

Ως προς την επιτυχία της οξυγονοθεραπείας, αυτή παρατίθεται στο διάγραμμα 4.3. Στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (90%) η θεραπεία αποκλιμακώθηκε σε συμβατική οξυγονοθεραπεία με M.Venturi. Καταγράφηκε επίσης ένας ογκολογικός ασθενής τελικού σταδίου στον οποίο επιλέχθηκε συντηρητική αντιμετώπιση κατόπιν πληροφορημένης συγκατάθεσης των συγγενών του. Τέλος, στο 8% των ασθενών η βελτίωσή τους σε HFNC ήταν αρκετή για το εξιτήριό τους από τη ΜΕΘ, αν και κρίθηκε σημαντικό να συνεχίσει διαλειπόντως η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής στο τμήμα (η επιλογή αυτή αφορούσε τους

ασθενείς με λοίμωξη από SARS CoV-2). Σημειώνεται ότι 14 ασθενείς με SARS CoV-2 (63,6%) βελτιώθηκαν με HFNC και 6 από αυτούς μεταφέρθηκαν σε τμήμα χωρίς HFNC.



Διάγραμμα 4.3 Επιτυχία HFNC

Ο HFNC τέθηκε σε 57 ασθενείς άμεσα μετά την αποσωλήνωσή τους. Από αυτούς στους 38 (66,67%) παρατηρήθηκε βελτίωση και αποκλιμάκωση της θεραπείας, ενώ στους 19 (33,33%) χρειάστηκαν κλιμάκωση της οξυγονοθεραπείας (15,79% χρειάστηκαν υποστήριξη με MEMA και στο 17,55% απαιτήθηκε 2^η ΕΤΣ και επεμβατικός μηχανικός αερισμός). Στους ασθενείς που εφαρμόστηκε HFNC μετά αποσωλήνωσή τους, δε σημειώθηκε κανένας θάνατος στη ΜΕΘ παρά την κλιμάκωση της θεραπείας με ΕΤΣ και IMV.

Ακόμα, ο HFNC τέθηκε σε 23 ασθενείς άμεσα μετεγχειρητικά, όπου παρατηρήθηκε βελτίωση και αποκλιμάκωση της θεραπείας σε 17 ασθενείς (73,9%).

4.5 Διαχρονικές μεταβολές σε OBI, οξυγόνωση, ROX και αναπνευστική συχνότητα

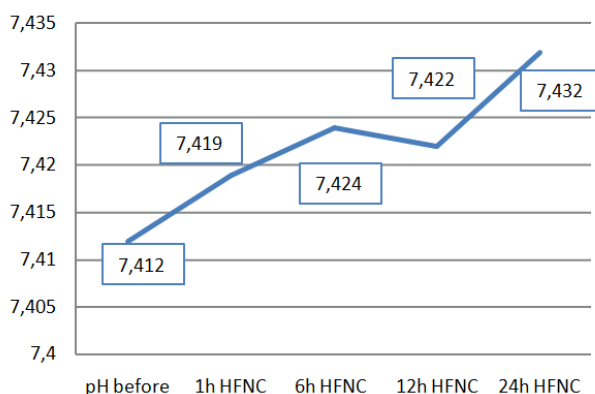
Παρατίθενται τα αποτελέσματα για τις βασικές παραμέτρους παρακολούθησης που καταγράφηκαν για το σύνολο των ασθενών, στις 1-6-12 και 24 ώρες χρήσης του HFNC.

Πίνακας 12 Διαχρονικές μεταβολές εργαστηριακών και κλινικών παραμέτρων

Παράμετροι	Baseline	1h	6h	12h	24h
pH	7.412±0,06	7.421±0,055	7.426±0,04	7.424±0.03	7.436±0.03
PaO ₂	74,6±20,86	84,2±32,16	84,7±29,1	89,3±25,6	78,2±19,9
PaO ₂ /FiO ₂	168,9±70,69	149,4±62,17	158,4±72,7	168,9±63,35	142,4±51,6
PaCO ₂	37,948±9	37,383±8,6	36,878±6,75	37,289±5,86	36,065±5,72
Sat	94.3 ±3.6	95,7±3,63	96±3,45	96,8±2,7	96,3±3,5
RR	26.5 ±7.4	26.2±7	25,3±7	24,7±6,6	24.7±6.6
ROX index	8,397±3,65	7,242±3,48	7,73±3,4	8,13±3,4	7,684±3,3

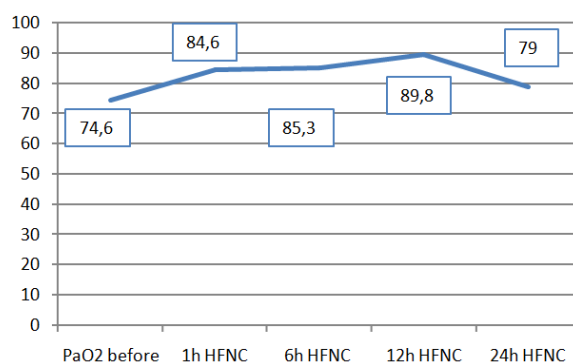
4.5.1 Μεταβολές ΟΒΙ και δεικτών οξυγόνωσης

Παρά το γεγονός ότι στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς στους οποίους τέθηκε HFNC δεν είχαν παθολογικές μεταβολές της οξεοβασικής ισορροπίας, καταγράφηκε μια σταδιακή θετική μεταβολή του pH από 7,412 σε 7,432 στο πρώτο 24ωρο της οξυγονοθεραπείας (Γράφημα 1).

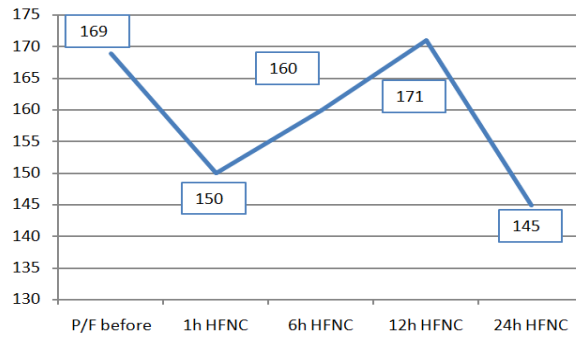


Γράφημα 1 Μεταβολές στο pH πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες σε HFNC

Όσον αφορά την οξυγόνωση του ασθενούς, καταγράφεται μια θετική μεταβολή του PaO₂ παρά το ότι συνηθίζεται σαν πρακτική η μείωση της παρεχόμενης συγκέντρωσης και όχι των λίτρων χορήγησης οξυγόνου με τη βελτίωση του ασθενούς στη διάρκεια του 24ώρου (Γράφημα 2). Κατά αντιστοιχία, ο δείκτης οξυγόνωσης PaO₂/FiO₂ μεμονωμένα για τη μεταβολή της οξυγόνωσης του ασθενούς κυμαίνεται ανάλογα με τη συγκέντρωση οξυγόνου που παρέχεται (Γράφημα 3).

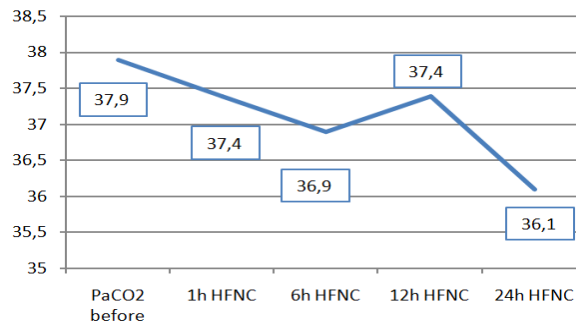


Γράφημα 2 Μεταβολές στο PaO₂ πριν και μετά από 1-6- 12 και 24 ώρες HFNC



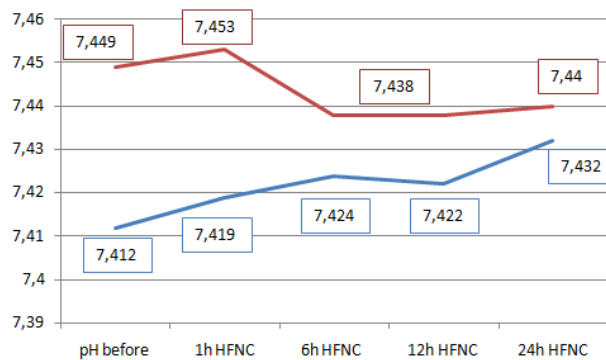
Γράφημα 3 Μεταβολές στο PaO₂/FiO₂ πριν και μετά από 1-6- 12 και 24 ώρες HFNC

Στο **γράφημα 4** περιγράφεται η διαχρονική μεταβολή του PaCO₂. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των διαφορετικών χρονικών σημείων.

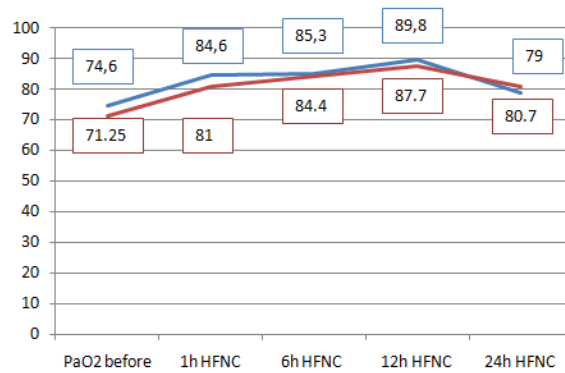


Γράφημα 4 Μεταβολές στο PaCO₂ πριν και μετά από 1-6- 12 και 24 ώρες HFNC

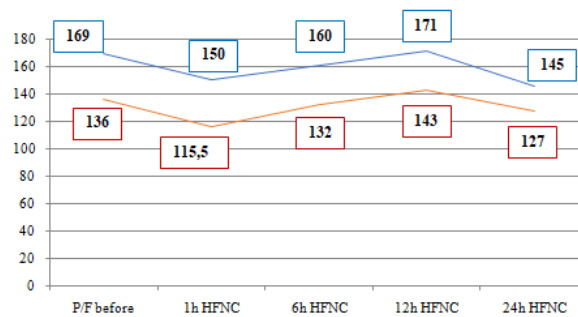
Στην προσπάθεια ανάλυσης της υποομάδας ασθενών με λοίμωξη SARS CoV-2, επιχειρήθηκε η συγκριτική καταγραφή των ως άνω μεταβολών, όπως φαίνεται στα **γραφήματα 5 έως 8**. Με την κόκκινη γραμμή φαίνονται οι τιμές των ασθενών με SARS CoV-2 και με μπλε οι τιμές του συνόλου των ασθενών.



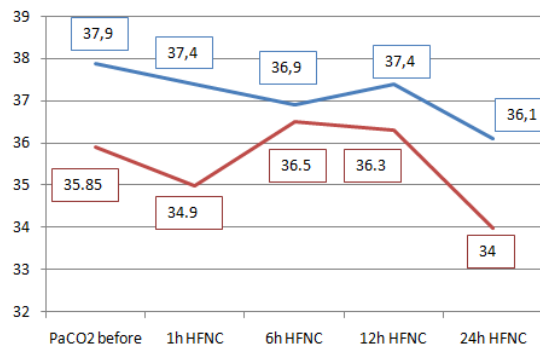
Γράφημα 5 Συγκριτικές μεταβολές στο pH πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες HFNC για το σύνολο του δείγματος και την υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2



Γράφημα 6 Συγκριτικές μεταβολές στο PaO₂ πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες HFNC για το σύνολο του δείγματος και την υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2



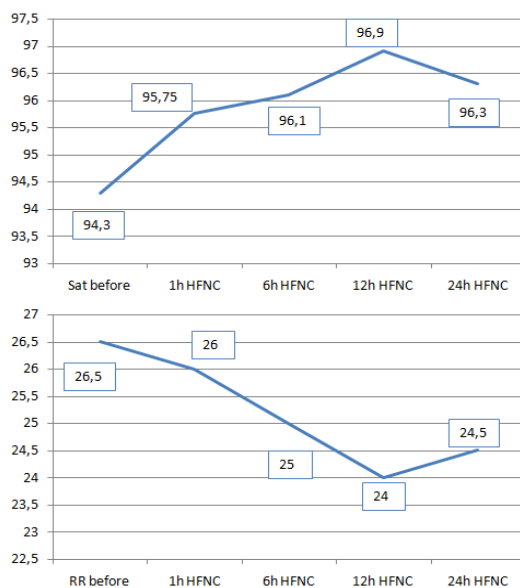
Γράφημα 7 Συγκριτικές μεταβολές στο PaO₂/FiO₂ πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες HFNC για το σύνολο του δείγματος και την υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2



Γράφημα 8 Συγκριτικές μεταβολές στο PaCO₂ πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες HFNC για το σύνολο του δείγματος και την υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2

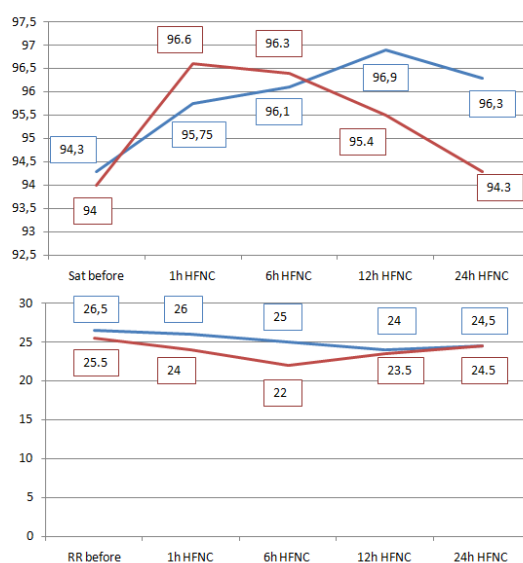
Στη συγκριτική καταγραφή των παραμέτρων για το σύνολο των ασθενών και τους ασθενείς με λοίμωξη SARS CoV-2, φαίνεται ότι υπάρχει ελάχιστη μεταβολή του pH, σταθερή και ανάλογη πορεία του PaO₂, αντίστοιχη πορεία στο λόγο PaO₂/FiO₂ με σαφώς χαμηλότερες τιμές λόγω της βαρύτητας του ARDS και χαμηλές τιμές για το PaCO₂.

4.5.2 Μεταβολές στις κλινικές παραμέτρους



Γράφημα 9 Μεταβολές στον κορεσμό και τη συχνότητα αναπνοών πριν και μετά από 1-6-12 και 24h HFNC

Φαίνεται μια άμεση θετική μεταβολή στον κορεσμό για όλους τους ασθενείς και εκείνους με SARS CoV-2, αν και στην τελευταία κατηγορία δε φαίνεται να διατηρείται. Από την παρατήρηση προκύπτει ότι η βελτίωση του κορεσμού ήταν περισσότερο αποτέλεσμα της πρηνούς θέσης. Η αναπνευστική συχνότητα είχε ίδιες μεταβολές με το κύριο δείγμα ασθενών (Γράφημα 9 – 10).



Γράφημα 10 Συγκριτικές μεταβολές στον κορεσμό και τη συχνότητα αναπνοών πριν και μετά από 1-6-12 και 24 ώρες HFNC για το σύνολο του δείγματος και την υποομάδα των ασθενών με SARS CoV-2

4.5.3 Διαχρονικές μεταβολές παραμέτρων για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας θεραπειάς με HFNC

Πραγματοποιήθηκε συγκριτική ανάλυση για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας του HFNC. Οι τιμές παρατίθενται στον Πίνακα 13.

Πίνακας 13 Διαχρονικές μεταβολές παραμέτρων ανταλλαγής αερίων και κλινικών ενδείξεων για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας HFNC

Παράμετροι	Baseline	1h	6h	12h	24h
pH					
Επιτυχία	7,42 (7,37-7,45)	7,43 (7,39-7,46)	7,42 (7,40-7,46)	7,42 (7,40-7,45)	7,44 (7,42-7,45)
Αποτυχία	7,42 (7,395-7,46)	7,43 (7,39-7,46)	7,44 (7,40-7,46)	7,44 (7,41-7,45)	7,45 (7,39-7,46)
p value	NS	NS	NS	NS	NS
PaO₂					
Επιτυχία	69 (62-82,25)	82 (70-98)	81 (71,125-96)	82,75 (75-96)	77 (67,25-87)
Αποτυχία	70 (60,75-81)	69 (61,875-83)	70 (63-78,5)	75 (70-106,75)	69,5 (57,75-85)
p value	NS	<0.05	<0.05	NS	NS
PaO₂/FiO₂					
Επιτυχία	152 (128-200)	148 (117-183)	153 (119-211,7)	161 (125-233)	141(114,7-171,7)
Αποτυχία	149 (127-194,5)	122 (98,2-160,2)	113 (92,2-146,5)	123 (99-160,25)	96,5 (85-138)
p value	NS	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
PaCO₂					
Επιτυχία	38 (32,375-42,625)	36 (32-39,75)	36 (33-40)	37 (34-40,625)	36 (32,125-39)
Αποτυχία	36 (32-41,625)	35 (31,375-41)	36 (31,5-39,5)	36,5 (33-40)	34,5 (32,25-38,8)
p value	NS	NS	NS	NS	NS
Sat					
Επιτυχία	94,5 (92-97)	97 (95-99)	97 (95,25-100)	98 (96-99)	98 (96-99)
Αποτυχία	94 (91-96,75)	95 (92-97)	95 (93-96,5)	96 (94-98)	96 (92,25-97)
p value	NS	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
RR					
Επιτυχία	26 (21-31,5)	25 (20,5-30,5)	24 (19,25-27)	23,5 (20-28)	24 (19,25-27)
Αποτυχία	26 (22-31,5)	28 (23-32)	28 (22,25-31)	25 (20,25-31)	27 (22,25-30,5)
p value	NS	NS	<0.05	NS	<0.05
ROX index					
Επιτυχία	7,8 (6,387-9,725)	7,175 (5,425-9,3)	7,3 (6,15-10,05)	8,22 (5,84-9,75)	8,22 (5,84-9,75)
Αποτυχία	7,5 (5,9-9,35)	5,475 (4,4-7,8)	5,8 (4,46-6,83)	5,43 (4,46-7,85)	5,75 (4,87-6,4)
p value	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Οι διαφορές στην οξεοβασική ισορροπία, την αναπνευστική συχνότητα και τους δείκτες οξυγόνωσης (PaO₂/FiO₂), μεταξύ της ομάδας των ασθενών με επιτυχία και της ομάδας ασθενών με αποτυχία, φαίνονται στον πίνακα.

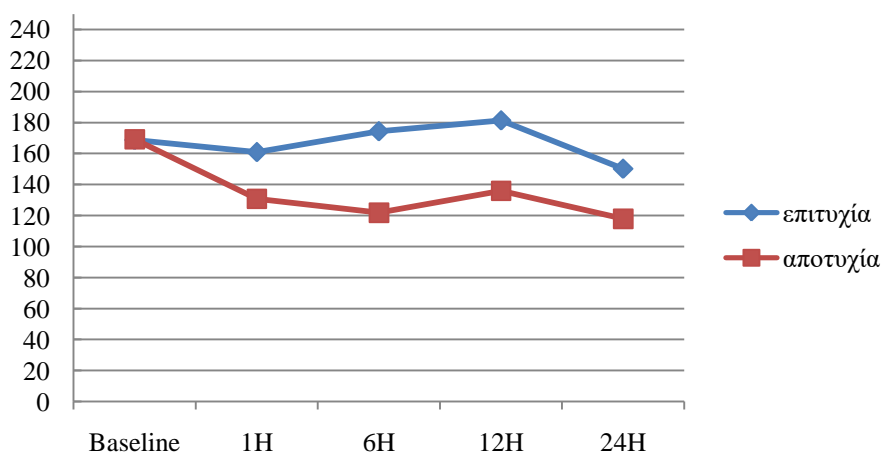
Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τις τιμές του pH και του PaCO₂ σε καμία χρονική στιγμή.

Το PaO₂ έχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη 1 και τις 6 ώρες χρήσης του HFNC για τις δύο ομάδες.

Ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης περιφέρειας έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων από τη στιγμή που εφαρμόζεται ο HFNC.

Τέλος, η αναπνευστική συχνότητα φαίνεται να είναι σημαντική στις 6 και τις 24 ώρες.

Στατιστικά σημαντική διαφορά βρέθηκε στο λόγο PaO₂/FiO₂, για όλες τις χρονικές στιγμές που εφαρμόζεται ο HFNC. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα επιτυχίας αυξάνεται προοδευτικά από την 1^η έως τη 12^η ώρα θεραπείας, ενώ για την ομάδα αποτυχίας μειώνεται από την 1^η έως την 6^η ώρα (**Γράφημα 11**).

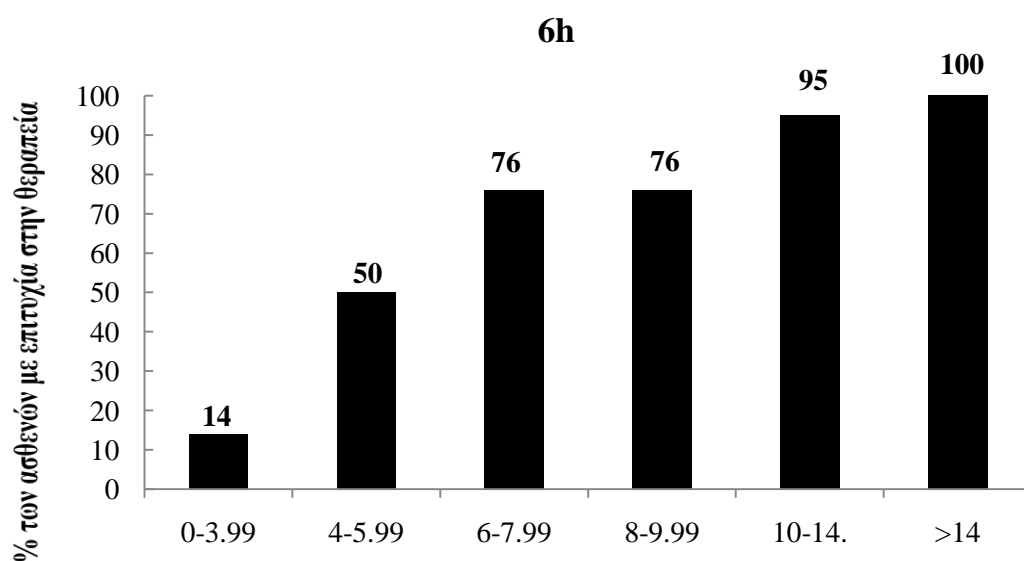


Γράφημα 11 Μεταβολή του P/F ratio στις 1-6-12 και 24 ώρες σε HFNC για τις ομάδες επιτυχίας ή αποτυχίας της θεραπείας. Στην ομάδα επιτυχίας ο P/F ratio αυξάνεται προοδευτικά από την 1-12h, ενώ μειώνεται από 1- 6 h στην ομάδα ασθενών με αποτυχία στην θεραπεία.

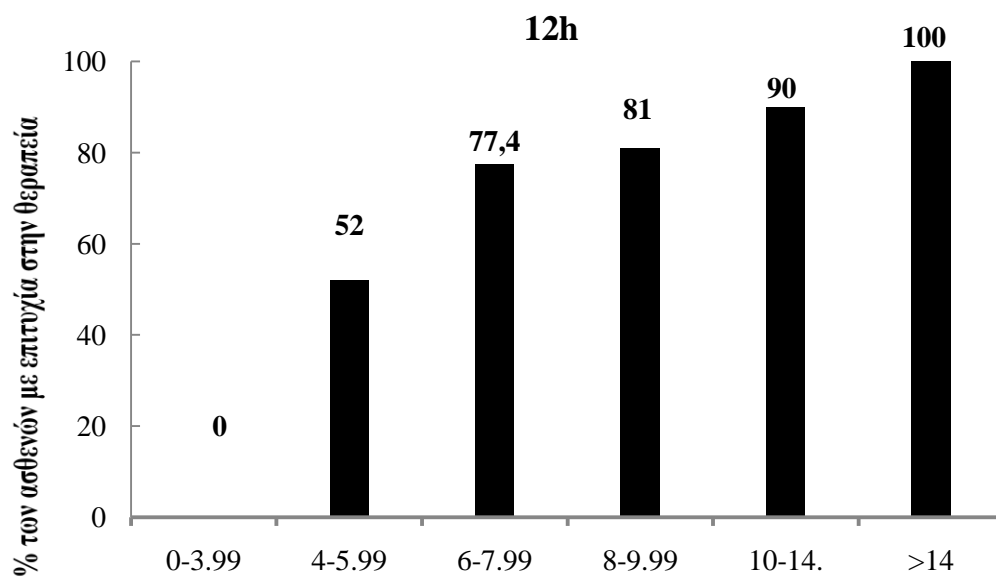
4.6 Δείκτης ROX

Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης ROX διαμορφώνεται σε υψηλότερες τιμές από τις προβλεπόμενες της βιβλιογραφίας (Πίνακας 13).

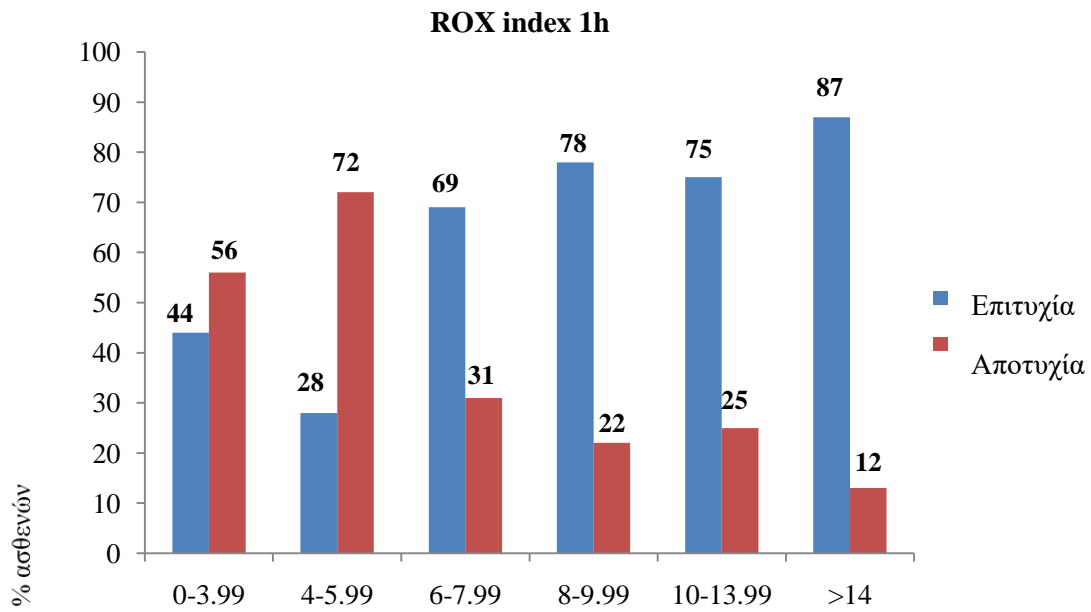
Από τη σύγκριση των τιμών ROX για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας του HFNC, προκύπτει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές μεταξύ των ασθενών, για όλες τις χρονικές στιγμές που καταγράφηκαν, με πιο ενδεικτικές της έκβασης της θεραπείας στις 6 έως 12 ώρες σε HFNC (Γραφήματα 12 – 17).



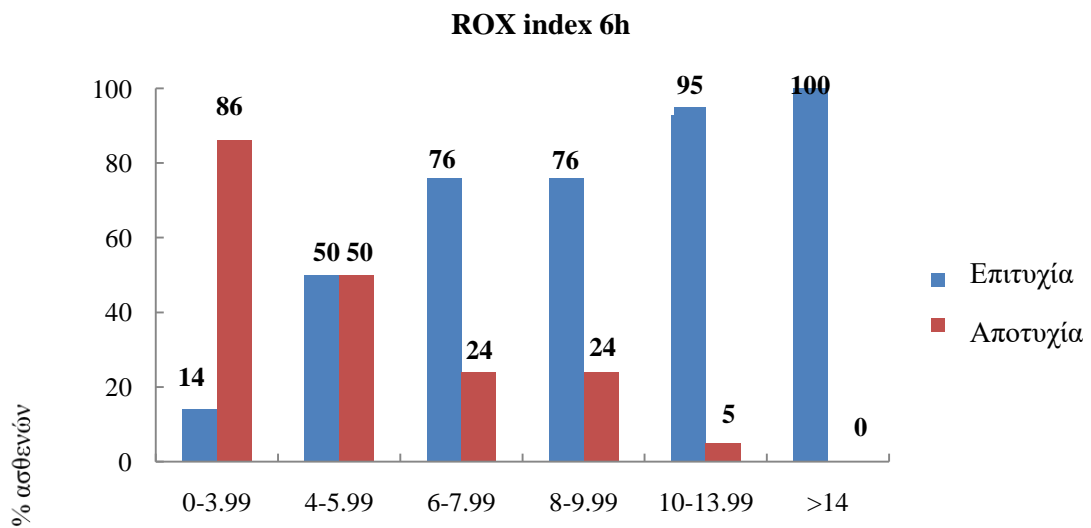
Γράφημα 12 Ποσοστό ασθενών με επιτυχή θεραπεία HFNC με βάση τον δείκτη ROX στις 6 ώρες



Γράφημα 13 Ποσοστό ασθενών με επιτυχή θεραπεία HFNC με βάση τον δείκτη ROX στις 12 ώρες

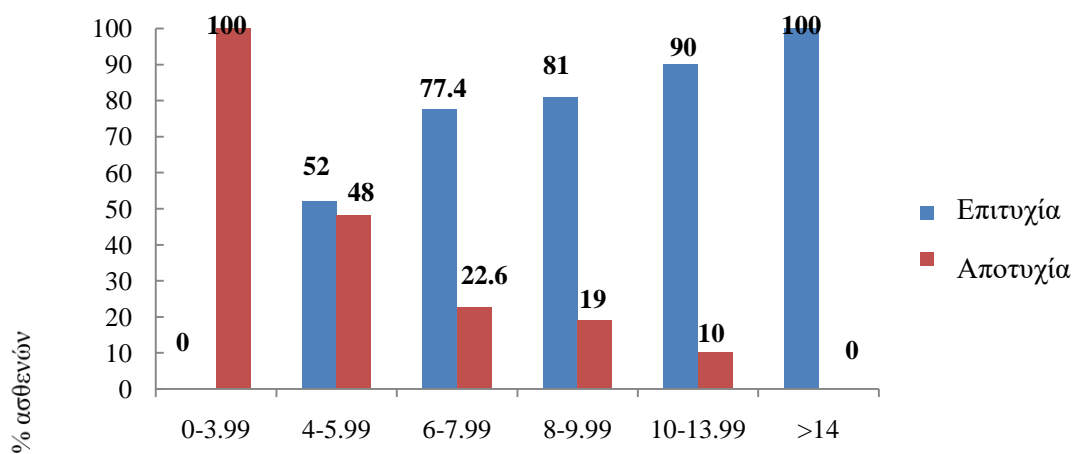


Γράφημα 14 Ποσοστό ασθενών με επιτυχία ή αποτυχία HFNC την 1η ώρα μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαφορετικά εύρη ROX index



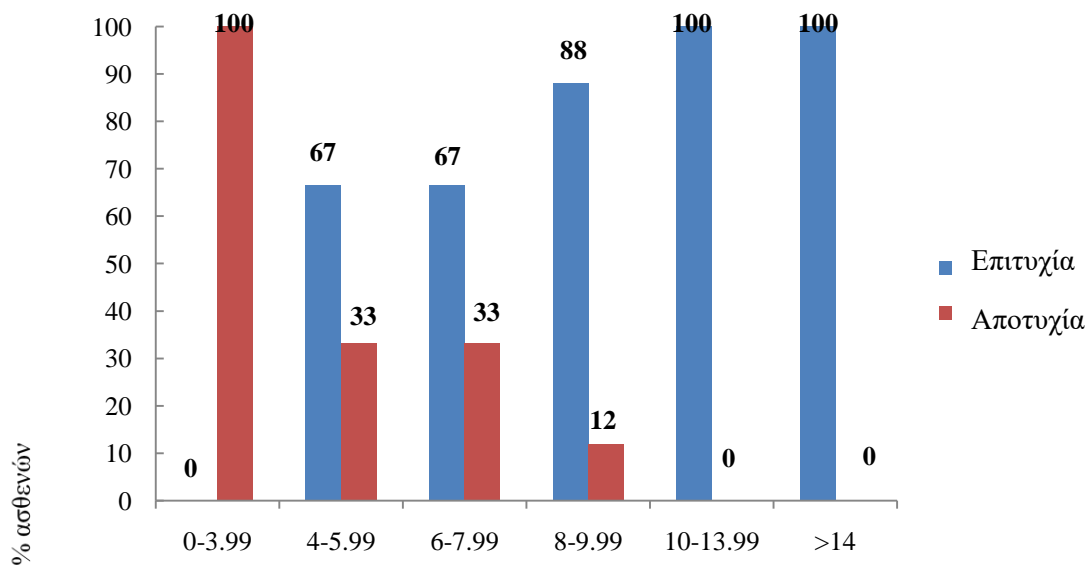
Γράφημα 15 Ποσοστό ασθενών με επιτυχία ή αποτυχία HFNC την 6η ώρα μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαφορετικά εύρη ROX index

ROX index 12h



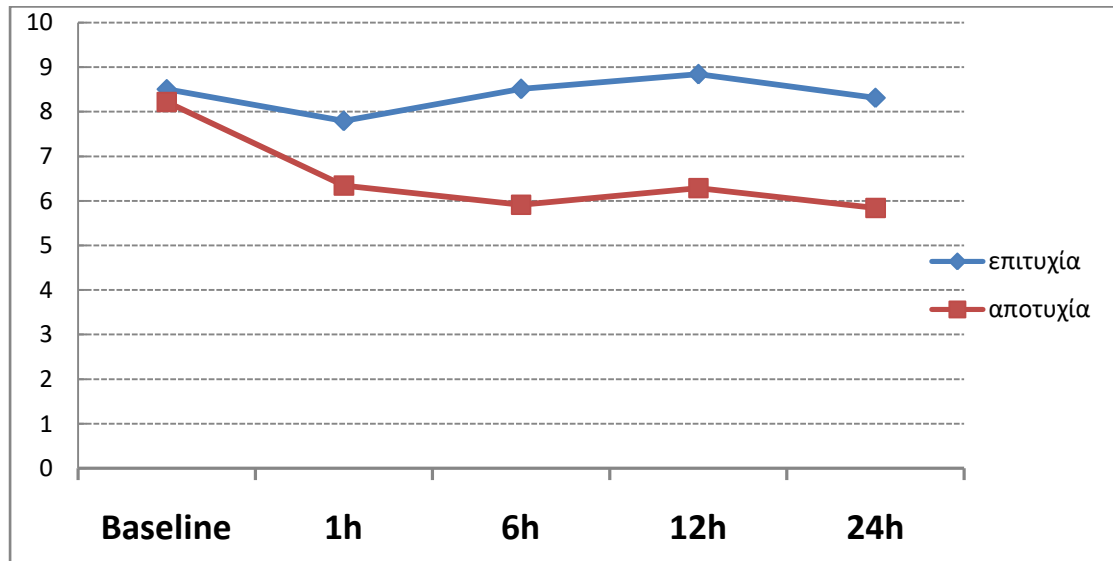
Γράφημα 16 Ποσοστό ασθενών με επιτυχία ή αποτυχία HFNC την 12η ώρα μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαφορετικά εύρη ROX index

ROX index 24h



Γράφημα 17 Ποσοστό ασθενών με επιτυχία ή αποτυχία HFNC την 24η ώρα μετά την έναρξη της θεραπείας σε διαφορετικά εύρη ROX index

Γενικά παρατηρείται ότι η χρονική περίοδος που καθορίζει την ανταπόκριση του ασθενούς στη θεραπεία με HFNC είναι μεταξύ της 6^{ης} και της 12^{ης} ώρας, όπου στην ομάδα επιτυχίας διαπιστώνεται προοδευτική αύξηση της τιμής του δείκτη σε αντίθεση με την ομάδα αποτυχίας που διαπιστώνεται σταθερή ή φθίνουσα τιμή του δείκτη.



Γράφημα 18 Μεταβολή του ROX index στις 1-6-12 και 24 ώρες σε HFNC για τις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας της θεραπείας. Για την ομάδα επιτυχίας στην θεραπεία ο ROX index αυξάνεται προοδευτικά από την 1-12 ώρα, ενώ παραμένει σταθερός στην ομάδα ασθενών με αποτυχία στην θεραπεία.

5. Συζήτηση

5.1 Γενικά

Η μελέτη αυτή είναι η πρώτη αναδρομική καταγραφή πενταετίας, που πραγματοποιήθηκε σε Πανελλήνιο επίπεδο για την αποτελεσματικότητα της χρήσης της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής στη θεραπεία της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Παράλληλα, προκύπτει να είναι και η πρώτη που ασχολήθηκε με τη χρήση αυτής της μορφής οξυγονοθεραπείας σε μεγάλο δείγμα ασθενών με λοίμωξη του αναπνευστικού από SARS CoV-2.

Ένας βασικός προβληματισμός στη θεραπεία των ασθενών με λοίμωξη αναπνευστικού λόγω SARS CoV-2 ήταν εξ αρχής και εξακολουθεί να είναι η διασπορά του ιού στο υγειονομικό προσωπικό και το περιβάλλον. Αυτό γιατί αναφέρονται στη βιβλιογραφία πάνω από 3300 μολύνσεις προσωπικού στην Κίνα και πάνω από 1116 στην Ιταλία κατά το πρώτο κύμα της επιδημίας. (49) Μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τους Leung et al έδειξε ότι με την τοποθέτηση απλής χειρουργικής μάσκας στο πρόσωπο του ασθενή που λαμβάνει οξυγονοθεραπεία με HFNC, προσδίδει τον ίδιο κίνδυνο επιμόλυνσης του περιβάλλοντος με τις απλές μεθόδους οξυγονοθεραπείας. Αυτό είναι εξαιρετικά χρήσιμο ως πληροφορία, μιας και φαίνεται ότι με τη χρήση του HFNC υπάρχει ισχυρή πιθανότητα αποφυγής της πρόωμης ΕΤΣ του ασθενούς, άρα και των επιπλοκών που αυτή επιφέρει δυνητικά (φαρμακευτική καταστολή, χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού, παράταση ΜΕΘ νοσηλείας). (50)

Στην παρούσα μελέτη κανένας από το υγειονομικό προσωπικό που ήρθε σε επαφή με ασθενή με SARS CoV-2 υπό HFNC, δε νόσησε, διατηρώντας τους κανόνες υγιεινής και προστασίας με τα Μέσα Ατομικής Προστασίας και την απλή χειρουργική μάσκα στο πρόσωπο του ασθενούς κατά την εφαρμογή HFNC.

Η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του HFNC σε ασθενείς με λοίμωξη αναπνευστικού από SARS CoV-2 έχει μελετηθεί αρκετά κατά το προηγούμενο έτος (2020), δεδομένου ότι αυτή η μορφή οξυγονοθεραπείας, σε αυτή την κατηγορία ασθενών, εφαρμόστηκε σχεδόν αποκλειστικά στην Κίνα, την Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Ο στόχος της οξυγονοθεραπείας ήταν να εφαρμόζεται πριν ο ασθενής χρειαστεί να εισαχθεί στη ΜΕΘ, όπως επίσης και σε συνθήκες περιορισμένων κλινών ΜΕΘ. Η εφαρμογή του ενδείκνυται σε τέτοιες συνθήκες και πάνω από τους μισούς ασθενείς στους οποίους τίθεται μπορούν να βελτιωθούν χωρίς τη χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού. (51) Η κατάλληλη χρονική στιγμή για την κλιμάκωση της οξυγονοθεραπείας κρίνεται γενικά σημαντική για τους ασθενείς με ΟΑΑ, πόσο μάλλον για ασθενείς με SARS CoV-2, αν και σύγχρονες μελέτες δε συσχετίζουν την καθυστέρηση της

εισαγωγής σε ΜΕΘ και τη χρήση ΗFNC με την ανάγκη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης και τη θνητότητα. (52)

Στη μελέτη μας υπήρξε σημαντική βελτίωση των ασθενών με ΑΑ λόγω λοίμωξης από SARS CoV-2, όπου σε 14/22 ασθενείς (63,6%) σημειώθηκε επιτυχία του ΗFNC και αποκλιμάκωση σε συμβατική οξυγονοθεραπεία.

Άλλες μελέτες συστήνουν τον ΗFNC ικανό να μειώσει σημαντικά την πιθανότητα ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, οπότε και τη χρήση επεμβατικού μηχανικού αερισμού, αν και δε φαίνεται να μειώνει τελικά τη θνητότητα. Αυτό ισχύει τόσο για κάθε μορφή αναπνευστικής ανεπάρκειας, αλλά αναφέρεται και για τη λοίμωξη από SARS CoV-2, γιατί η υποκείμενη παθολογία των πνευμόνων από τη συγκεκριμένη νόσο, δε διατηρεί τα τυπικά χαρακτηριστικά του ARDS. Παρόλ' αυτά ο ΗFNC κρίνεται ασφαλής όσο και η συμβατική οξυγονοθεραπεία για ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με COVID-19 (53).

Στη μελέτη αυτή σημειώθηκε επιδείνωση και ανάγκη ΕΤΣ στο 21,5% των ασθενών, ενώ επιδείνωση και ανάγκη χρήσης ΜΕΜΑ στο 16,7%, γεγονός που επιτρέπει να συμπεραίνουμε ότι για το υπολειπόμενο 61,2% των ασθενών ο ΗFNC ήταν αποτελεσματικός. Όσο για τους ασθενείς με COVID-19, όπως προαναφέρθηκε, το ποσοστό επιτυχίας ήταν 63,6% και η θνητότητα της συγκεκριμένης κατηγορίας περιορίστηκε στο 9,1%.

Η αποτελεσματικότητα του αερισμού φαίνεται να αυξάνεται σε περίπτωση που η εφαρμογή του ΗFNC συνδυάζεται με την κινητοποίηση του ασθενούς και την τοποθέτησή του σε πρηνή θέση. Αυτό έγινε σε πολλές Ευρωπαϊκές ΜΕΘ (συμπεριλαμβανομένης και της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ) προκειμένου να προληφθεί η επείγουσα ενδοτραχειακή διασωλήνωση που θα είχε ως σκοπό την εκπλήρωση των αυξημένων αναγκών για οξυγόνο αλλά θα είχε ως αποτέλεσμα την παρατεταμένη χρήση μηχανικού αερισμού, την παράταση νοσηλείας που παρατηρείται σε αυτούς τους ασθενείς και την αύξηση της θνητότητας (54). Υπάρχουν βέβαια και άλλες μελέτες όπως των Hallifax et al, στις οποίες δεν αποδεικνύεται η υπεροχή του ΗFNC σε συνδυασμό με την πρηνή θέση. Μια από αυτές υποδεικνύει περίπου 69% θνητότητα με τη χρήση του ΗFNC και πρηνή θέση ασθενούς, έναντι 36% με χρήση ΜΕΜΑ, αλλά οι ίδιοι οι ερευνητές συμπεραίνουν ότι περαιτέρω ανάλυση των στοιχείων τους υποδεικνύει συσχέτιση της θνητότητας με την προχωρημένη ηλικία των θανόντων και την ανικανότητα να κινητοποιηθούν σε πρηνή θέση (55).

Στη συγκεκριμένη μελέτη παρατηρήθηκε βελτίωση των κλινικών παραμέτρων (κορεσμός και συχνότητα αναπνοών) στην αλλαγή θέσης των ασθενών σε ΗFNC (ανεξάρτητα νόσου COVID-19) αλλά και κατά τη διάρκεια της φυσικοθεραπείας και ενεργητικής κινητοποίησης.

Αντίθετα με τη μελέτη των Halifax et al, στην παρούσα μελέτη διατηρήθηκε χαμηλή θνητότητα με τη μέση τιμή της ηλικίας των ασθενών να κυμαίνεται ανά κατηγορία 67-70 έτη και τη συμμόρφωσή τους με τις συστάσεις του υγειονομικού προσωπικού για κινητοποίηση σε πρηνή θέση να είναι αρκετά υψηλή.

Άλλη μελέτη στην οποία εφαρμόστηκε HFNC σε ασθενείς με υποξαιμική ΟΑΑ, υποδεικνύει ενδεικτική της επιτυχίας του HFNC τη συχνότητα αναπνοών στις δύο ώρες θεραπείας ($RR < 29$ /λεπτό, με ευαισθησία στο 75% και ειδικότητα στο 87%) και τον δείκτη ROX στις 8 ώρες θεραπείας σε συνδυασμό με την παρεχόμενη συγκέντρωση οξυγόνου ($ROX > 5,98$, $FiO_2 < 0,59$, με ευαισθησία στο 75% και ειδικότητα στο 93%). Οι ερευνητές προτείνουν την παρακολούθηση των παραπάνω παραμέτρων στις αναφερόμενες χρονικές στιγμές θεραπείας μιας και από την καταγραφή τους προκύπτει ότι σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο επεμβατικού μηχανικού αερισμού (56).

Στην αυτή τη μελέτη καταγράφηκαν και αναλύθηκαν ξεχωριστά οι κλινικές παράμετροι της αναπνευστικής συχνότητας και του κορεσμού, στις οποίες όμως δε φάνηκε κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά που να τις υποδηλώνει ικανές να προβλέψουν την επιτυχία του HFNC. Το ίδιο συμπέρασμα ισχύει και για τις μεταβολές του pH, PaO_2 , $PaCO_2$. Σημειώνεται ότι ο λόγος PaO_2/FiO_2 βρέθηκε να αυξάνεται προοδευτικά στην ομάδα επιτυχίας από την 1-12h, ενώ μειώνεται από 1-6h στην ομάδα ασθενών με αποτυχία στην θεραπεία, γεγονός που τον καθιστά απαραίτητο στην παρακολούθηση για την έγκαιρη κλιμάκωση της θεραπείας τις πρώτες 6-12 ώρες σε HFNC.

Ο δείκτης ROX προκύπτει εξαιρετικά χρήσιμος για την πρόβλεψη επιτυχίας ή αποτυχίας του HFNC, κυρίως για τον προσδιορισμό της κατάλληλης στιγμής για κλιμάκωση της θεραπείας και ενδοτραχειακή διασωλήνωση του ασθενούς και αφορά τόσο ασθενείς σε ΜΕΘ, όσο και σε τμήματα. Σε τελευταίες δε μελέτες, τιμές άνω του 3 έχουν 85% ευαισθησία για την επιτυχία του HFNC (57). Ταυτόχρονα, παρά την αρχική υπόδειξη των Roca et al να εκτιμάται η τιμή του δείκτη στις 12 ώρες χρήσης του HFNC, φαίνεται αυξημένης προβλεπτικής ικανότητας ο υπολογισμός του στις 6 ώρες, για τον προσδιορισμό επιτυχίας ή αποτυχίας του HFNC (58).

Στην παρούσα μελέτη, επιβεβαιώθηκε η χρησιμότητα του δείκτη τις πρώτες 6-12 ώρες εφαρμογής του HFNC με σαφή διαφοροποίηση των τιμών στις ομάδες επιτυχίας και αποτυχίας στον αερισμό. Από τη βιβλιογραφία, προκύπτει ότι οι τιμές άνω του 4,88 υποδηλώνουν επιτυχία του HFNC, ενώ οι τιμές κάτω του 3,85 υποδηλώνουν την ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας. Στην παρούσα μελέτη, ο δείκτης ROX διαμορφώνεται σε υψηλότερες τιμές σε σχέση με την αρχική εκτίμηση των Roca et al, γεγονός που παραπέμπει

στην ανάγκη διενέργειας περαιτέρω μελετών για τη διερεύνηση της διαφοροδιαγνωστικής αξίας των τιμών ή της τάσης μεταβολής του δείκτη ως προς την επιτυχία της θεραπείας με HFNC.

Αναδρομική μελέτη 49.853 ασθενών με ΟΑΑ που έλαβαν οξυγονοθεραπεία με HFNC ή MEMA και/ή επεμβατικό μηχανικό αερισμό έδειξε ότι σε όσους ασθενείς με διάγνωση ΧΑΠ ή καρδιακής ανεπάρκειας τέθηκε HFNC αρχικά και έπειτα χρειάστηκαν ΕΤΣ και μηχανικό αερισμό είχαν σημαντικά μεγαλύτερα ποσοστά θνητότητας σε σχέση με τους ασθενείς που τέθηκαν αρχικά σε MEMA ή όσους απαιτήσαν άμεσα ΕΤΣ και μηχανικό αερισμό. Αυτά τα αποτελέσματα δεν ίσχυαν για ασθενείς με διάγνωση εισαγωγής την πνευμονία (59).

Στη μελέτη αυτή, η εναλλαγή του HFNC με συμβατική οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της ημέρας και MEMA κατά τη διάρκεια της νύχτας, ήταν μια επιλογή για το 28% των ασθενών, με σκοπό την ανάπαυση από έναν τύπο οξυγονοθεραπείας ή αερισμού, που όμως δε συνετέλεσε σε σημαντική μεταβολή των αποτελεσμάτων.

Ακόμα, μετα-ανάλυση του 2017 με 2936 ασθενείς από 8 μελέτες, υποδεικνύει τον HFNC καλύτερο, συγκριτικά με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία και τον MEMA, ως προς την αποφυγή επαναδιασωλήνωσης, όταν εφαρμόζεται άμεσα μετά από την αποσωλήνωση των ασθενών (60).

Στην παρούσα μελέτη ο HFNC εφαρμόστηκε σε 57 ασθενείς άμεσα μετά την αποσωλήνωσή τους. Από αυτούς, στους 38 (66,67%) παρατηρήθηκε βελτίωση ενώ στους 19 χρειάστηκε κλιμάκωση της θεραπείας (9 είχαν ανάγκη MEMA και σε 10 απαιτήθηκε εκ νέου ΕΤΣ και μηχανικός αερισμός).

Όπως προαναφέρθηκε για τη χρήση του HFNC μετεγχειρητικά, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες που τον κρίνουν αποτελεσματικό σε διάφορων ειδών χειρουργικές επεμβάσεις και κυρίως για θωρακοχειρουργικές και καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις (30).

Στη μελέτη μας, ο HFNC εφαρμόστηκε σε 23 περιπτώσεις άμεσα μετεγχειρητικά (ανεξαρτήτως τύπου χειρουργικής επέμβασης), όπου παρατηρήθηκε βελτίωση σε 17 ασθενείς (73,9%) και επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε 6 ασθενείς.

Σε άλλη μελέτη με ασθενείς που η κύρια διάγνωση εισαγωγής τους σε ΜΕΘ ήταν η πνευμονία και έπειτα η πνευμονική υπέρταση, με υποκείμενη παθολογία διάμεση πνευμονοπάθεια, χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια και εμφύσημα, ο HFNC φάνηκε να είναι γενικά καλά ανεκτός από τους ασθενείς είτε σε συνεχή εφαρμογή ή σε εναλλαγή του με

MEMA, ενώ η αποτελεσματικότητά του ήταν μεγαλύτερη στην πνευμονία (68%), με ανάγκη για λιγότερες διασωληνώσεις (61).

Στην παρούσα μελέτη η πνευμονία ως κύρια διάγνωση εισαγωγής στη ΜΕΘ στην οποία τέθηκε HFNC, αφορούσε το 43,5% των ασθενών, με επιτυχία του αερισμού στο 23% και αποτυχία στο 20.5%, χωρίς όμως στατιστικά σημαντικές διαφορές. Κοινό σημείο σύγκρισης με την αναφερόμενη βιβλιογραφία δεν υπάρχει, λόγω του ότι δεν υπήρχε τόσο σημαντική υποκείμενη παθολογία στους ασθενείς της παρούσας μελέτης.

Ωστόσο, ο HFNC που χρησιμοποιείται ακόμη κατά την πανδημία COVID-19, έχει θετικά αποτελέσματα και συνεχώς πραγματοποιούνται μελέτες για την αποτελεσματικότητά του ως προς την πρόληψη κυρίως του επεμβατικού μηχανικού αερισμού (πρώτη ενδοτραχειακή διασωλήνωση ή επαναδιασωλήνωση) και της χρήσης κλινών ΜΕΘ (62,63). Αυτό γιατί έχει βρεθεί ότι σε αποτυχημένη αποσωλήνωση, η θνητότητα μπορεί να φτάσει στο 30-50%.

Αμιγώς σύγκριση με τα δεδομένα αυτών των μελετών δεν μπορεί να γίνει με την παρούσα μελέτη, όμως σημειώνεται ότι στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε HFNC μετά την αποσωλήνωσή τους, δε σημειώθηκε κανένας θάνατος ενόσω νοσηλεύονταν στη ΜΕΘ, παρά την κλιμάκωση της θεραπείας τους με ΕΤΣ και μηχανικό αερισμό.

5.2 Περιορισμοί της μελέτης

Αναγνωρίζονται κάποιοι βασικοί περιορισμοί της μελέτης.

Αρχικά, αφορά μονοκεντρική μελέτη με αναδρομική αναζήτηση στοιχείων, οπότε αφενός αφορά την εφαρμογή του HFNC αποκλειστικά σε ένα νοσοκομείο, αφετέρου χάνονται πολύτιμες πληροφορίες. Σημειώνεται βέβαια, ότι ο ηλεκτρονικός φάκελος CSPlus της ΜΕΘ ΠαΓΝΗ, αλλά και η ηλεκτρονική πλατφόρμα ιατρικού φακέλου ασθενών aMedline που χρησιμοποιείται στο νοσοκομείο και από τις οποίες αντλήθηκαν οι πληροφορίες της παρούσας μελέτης, είναι εξαιρετικά καλά ενημερωμένες βάσεις δεδομένων.

Επίσης, δεδομένης της αναδρομικής ισχύος της καταγραφής, δεν υπάρχει ενημέρωση από τον ίδιο τον ασθενή για υποκειμενικά στοιχεία αλληλεπίδρασης με το σύστημα οξυγονοθεραπείας, όπως η βελτίωση της δύσπνοιας.

Η έξαρση της πανδημίας COVID-19, είχε ως αποτέλεσμα να δυσχεράνουν οι συνθήκες καταγραφής, αλλά δεν είχε περαιτέρω επιρροή ως προς την παρακολούθηση των ασθενών. Αντίθετα, συνεισέφερε στην προσθήκη μιας πολύτιμης ομάδας ασθενών ως προς την εφαρμογή της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής για την αντιμετώπιση της λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος που προκαλείται από τον SARS CoV-2.

5.3 Προοπτική εξέλιξης της μελέτης

Η υποκειμενική αίσθηση της δύσπνοιας ως παράγοντας αλληλεπίδρασης και βελτίωσης υπό οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής φάνηκε σημαντικός δείκτης της αποτελεσματικότητας του HFNC κατά τη συλλογή των στοιχείων. Η χρήση του ως μέσο οξυγονοθεραπείας κατά την απνοϊκή φάση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης καθώς και η εφαρμογή του αερισμού σε περισσότερες παρεμβατικές διαδικασίες που απαιτούν μέθη, είναι περιπτώσεις που μπορούν να μελετηθούν μελλοντικά, ως προς την αποτελεσματικότητα του HFNC και την ελαχιστοποίηση των επιπλοκών που ενέχουν αυτές οι διαδικασίες για τους βαρέως πάσχοντες. Ακόμα, ενδιαφέρον έχει η διερεύνηση της χρήσης της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής σε χώρους εκτός της ΜΕΘ, ως προς την πρόληψη ανάγκης κλινών ΜΕΘ.

Πολύ ενδιαφέρον φαίνεται ο δείκτης ROX για την έγκαιρη πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας του HFNC, για κάθε αιτία αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η εκτίμησή του στις πρώτες ώρες θεραπείας φαίνεται πιο έγκυρη για τον καθορισμό ανάγκης κλιμάκωσης της θεραπείας. Σε αυτό προστίθεται από τη σύγχρονη βιβλιογραφία ο ROX-HR που συνυπολογίζει την καρδιακή συχνότητα του ασθενούς. Μελλοντική έρευνα θα μπορούσε να συμπεριλάβει τον ROX-HR ή και να συγκρίνει τους δύο δείκτες ως προς την αποτελεσματικότητα του HFNC.

6. Συμπεράσματα

Η ρινική κάνουλα υψηλής ροής αποτελεί μια σύγχρονη και αποτελεσματική σε πολλά επίπεδα μορφή οξυγονοθεραπείας υψηλής ροής. Συμβάλλει αποτελεσματικά στην πρόληψη επαναδιασωλήνωσης τόσο όταν εφαρμόζεται σε ασθενείς που μόλις απογαλακτίστηκαν από τον μηχανικό αερισμό, όσο και σε ασθενείς άμεσα μετεγχειρητικά. Μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε μορφή αναπνευστικής ανεπάρκειας, αν και φαίνεται περισσότερο αποτελεσματική στην ΑΑ τύπου I. Η αποτελεσματικότητα της εφαρμογής του HFNC στην αντιμετώπιση των ασθενών με λοίμωξη από SARS CoV-2 είναι σημαντική και ακόμα κι αν το δείγμα ασθενών με νόσο COVID-19 της παρούσας μελέτης είναι σχετικά μικρό, επιβεβαιώνει τα αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών της σύγχρονης βιβλιογραφίας.

Τόσο ο ROX index όσο και ο λόγος PaO₂/FiO₂ ήταν ενδεικτικοί στην παρούσα μελέτη για τον προσδιορισμό της επιτυχίας ή αποτυχίας των ασθενών, όταν υπολογίζονταν στις πρώτες 12 ώρες εφαρμογής του HFNC. Ο δείκτης ROX είναι εξαιρετικά εύχρηστος και αποτελεσματικός στην πρόβλεψη της έκβασης των ασθενών σε HFNC, όταν υπολογίζεται για αυτό το χρονικό διάστημα της θεραπείας. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται μεγάλης προγνωστικής αξίας όταν υπολογίζεται στις 1 – 6 και 12 ώρες εφαρμογής του HFNC, για την επιτυχία ή αποτυχία της οξυγονοθεραπείας.

7. Βιβλιογραφία

1. Koutsoukou A, Vasileiadis I, Rovina N, Pontikis K, Ntaganou M, Avgeropoulou S, et al. Βασικές αρχές εντατικής θεραπείας [Internet]. 2015 [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://repository.kallipos.gr/handle/11419/5941>
2. Γεωργόπουλος Δ. Ανταλλαγή Αερίων και παθοφυσιολογία αναπνευστικής ανεπάρκειας – Παθοφυσιολογία του σοκ. :40.
3. Pelosi P. Respiratory Management of ARDS: The 10 magic rules ! :57.
4. Early PP With HFNC Versus HFNC in COVID-19 Induced Moderate to Severe ARDS - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Apr 16]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04325906>
5. Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography - PubMed [Internet]. [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050520/>
6. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study | Critical Care | Full Text [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-020-2738-5>
7. Rochweg B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, et al. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2019;45(5):563–72.
8. Treatment Failure Less Likely With HFNC Than NIV Among Patients With COPD, Study Finds [Internet]. *AJMC.* [cited 2020 Aug 19]. Available from: <https://www.ajmc.com/view/treatment-failure-less-likely-with-hfnc-than-niv-among-patients-with-copd-study-finds>
9. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure: which recipe for success? | European Respiratory Society [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://err.ersjournals.com/content/27/149/180029.article-info>
10. Slain KN, Shein SL, Rotta AT. The use of high-flow nasal cannula in the pediatric emergency department. *J Pediatr (Rio J).* 2017 Dec;93 Suppl 1:36–45.
11. Saslow JG, Aghai ZH, Nakhla TA, Hart JJ, Lawrysh R, Stahl GE, et al. Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *J Perinatol.* 2006 Aug;26(8):476–80.
12. Shoemaker M, Pierce M, Yoder B, Digeronimo R. High flow nasal cannula versus nasal CPAP for neonatal respiratory disease: A retrospective study. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association.* 2007 Mar 1;27:85–91.

13. Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus* [Internet]. [cited 2020 Apr 15];10(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6358040/>
14. Endotracheal pressure during nasal high flow in patients after long-term mechanical ventilation | Request PDF [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/291159973_Endotracheal_pressure_during_nasal_high_flow_in_patients_after_long-term_mechanical_ventilation
15. Groves N, Tobin A. High flow nasal oxygen generates positive airway pressure in adult volunteers. *Aust Crit Care*. 2007 Nov;20(4):126–31.
16. Moore CP. Quantifying and Correlating the Positive Airway Pressure and Upper Airway Gas Clearance During High Flow Nasal Cannula Therapy in Adults [Internet]. ERA. 2019 [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://era.library.ualberta.ca/items/cb97c765-4ebb-4b1b-b53d-1841adb5bbe8>
17. How does high-flow nasal cannula (HFNC) work? [Internet]. Medmastery. 2020 [cited 2021 Feb 8]. Available from: <https://www.medmastery.com/guide/noninvasive-ventilation-clinical-guide/how-does-high-flow-nasal-cannula-hfnc-work>
18. Rittayamai N, Tscheikuna J, Rujiwit P. High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy after endotracheal extubation: a randomized crossover physiologic study. *Respir Care*. 2014 Apr;59(4):485–90.
19. Ricard J-D, Roca O, Lemiale V, Corley A, Braunlich J, Jones P, et al. Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Sep 8 [cited 2020 Nov 16]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06228-7>
20. Hernández G, Vaquero C, Colinas L, Cuenca R, González P, Canabal A, et al. Effect of Postextubation High-Flow Nasal Cannula vs Noninvasive Ventilation on Reintubation and Postextubation Respiratory Failure in High-Risk Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016 Oct 18;316(15):1565–74.
21. Lu Z, Chang W, Meng S-S, Zhang X, Xie J, Xu J-Y, et al. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy compared with conventional oxygen therapy in postoperative patients: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 02;9(8):e027523.
22. Di Mussi R, Spadaro S, Stripoli T, Volta CA, Trerotoli P, Pierucci P, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases postextubation neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care*. 2018 02;22(1):180.
23. High-flow nasal cannula therapy: clinical practice in intensive care units [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6726730/>

24. Parke RL, Eccleston ML, McGuinness SP. The effects of flow on airway pressure during nasal high-flow oxygen therapy. *Respir Care*. 2011 Aug;56(8):1151–5.
25. Sakazaki R, Suzuki T, Ikeda N. High-Flow Nasal Cannula Oxygen Supported–Transesophageal Echocardiography Under Sedation in a Respiratory Compromised Patient. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2019 Jan 1;33(1):255–6.
26. Chung SM, Choi JW, Lee YS, Choi JH, Oh JY, Min KH, et al. Clinical Effectiveness of High-Flow Nasal Cannula in Hypoxaemic Patients during Bronchoscopic Procedures. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2019 Jan;82(1):81–5.
27. Panadero C, Abad-Fernández A, Rio-Ramirez MT, Acosta Gutierrez CM, Calderon-Alcala M, Lopez-Riolobos C, et al. High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidiscip Respir Med [Internet]*. 2020 Sep 16 [cited 2020 Nov 17];15(1). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7512942/>
28. Peters SG, Holets SR, Gay PC. High-flow nasal cannula therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. *Respir Care*. 2013 Apr;58(4):597–600.
29. Wilson ME, Mittal A, Dobler CC, Curtis JR, Majzoub AM, Soleimani J, et al. High-Flow Nasal Cannula Oxygen in Patients with Acute Respiratory Failure and Do-Not-Intubate or Do-Not-Resuscitate Orders: A Systematic Review. *J Hosp Med*. 2020 01;15(2):101–6.
30. Wu X, Cao W, Zhang B, Wang S. Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on adult postcardiothoracic operation. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018 Oct 12 [cited 2020 Sep 7];97(41). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6203525/>
31. (PDF) Maintaining Oxygenation Successfully with High Flow Nasal Cannula during Diagnostic Bronchoscopy on a Postoperative Lung Transplant Patient in the Intensive Care [Internet]. ResearchGate. [cited 2020 Sep 8]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269186618_Maintaining_Oxygenation_Successfully_with_High_Flow_Nasal_Cannula_during_Diagnostic_Bronchoscopy_on_a_Postoperative_Lung_Transplant_Patient_in_the_Intensive_Care
32. Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21908497>
33. Ball L, Bos LD, Pelosi P. High-flow nasal cannula in the postoperative period: is positive pressure the phantom of the OPERA trial? *Intensive Care Med*. 2017 Jan 1;43(1):119–21.

34. Immunosuppression - an overview | ScienceDirect Topics [Internet]. [cited 2020 Nov 17]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/immunology-and-microbiology/immunosuppression>
35. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Pène F, Kouatchet A, Perez P, et al. Acute respiratory distress syndrome in patients with malignancies. *Intensive Care Med.* 2014 Aug;40(8):1106–14.
36. Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efrain multinational prospective cohort study - PubMed [Internet]. [cited 2020 Sep 7]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28948369/>
37. Humidified High Flow Nasal Cannula Algorithm for Primary Therapy in Hypercapnic Respiratory Failure [Internet]. [cited 2020 Apr 15]. Available from: <https://lupinepublishers.com/anesthesia-pain-medicine-journal/fulltext/humidified-high-flow-nasal-cannula-algorithm-for-primary-therapy-in-hypercapnic-respiratory-failure.ID.000120.php>
38. Spicuzza L, Schisano M. High-flow nasal cannula oxygen therapy as an emerging option for respiratory failure: the present and the future. *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2020 Jan 1;11:2040622320920106.
39. Gilardi E, Petrucci M, Sabia L, Wolde Sellasie K, Grieco DL, Pennisi MA. High-flow nasal cannula for body rewarming in hypothermia. *Crit Care.* 2020 Mar 30;24(1):122.
40. Siegel JL, Hampton K, Rabinstein AA, McLaughlin D, Diaz-Gomez JL. Oxygen Therapy with High-Flow Nasal Cannula as an Effective Treatment for Perioperative Pneumocephalus: Case Illustrations and Pathophysiological Review. *Neurocrit Care.* 2018 Dec;29(3):366–73.
41. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf B, Hernández G, et al. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 01;199(11):1368–76.
42. Blez D, Soulier A, Bonnet F, Gayat E, Garnier M. Monitoring of high-flow nasal cannula for SARS-CoV-2 severe pneumonia: less is more, better look at respiratory rate. *Intensive Care Med.* 2020 Jul 31;1–2.
43. Vianello A, Arcaro G, Molena B, Turato C, Sukthi A, Guarnieri G, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy to treat patients with hypoxemic acute respiratory failure consequent to SARS-CoV-2 infection. *Thorax.* 2020;75(11):998–1000.
44. Roca O, Messika J, Caralt B, García-de-Acilu M, Sztrymf B, Ricard J-D, et al. Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: The utility of the ROX index. *J Crit Care.* 2016;35:200–5.
45. Patel M, Chowdhury J, Mills N, Marron R, Gangemi A, Dorey-Stein Z, et al. ROX Index Predicts Intubation in Patients with COVID-19 Pneumonia and

- Moderate to Severe Hypoxemic Respiratory Failure Receiving High Flow Nasal Therapy. [Internet]. *Respiratory Medicine*; 2020 Jul [cited 2020 Nov 16]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.06.30.20143867>
46. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality - PubMed [Internet]. [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25691263/>
 47. A D, C D, Jf H, P A, N L. Impact of endotracheal intubation on septic shock outcome: A post hoc analysis of the SEPSISPAM trial [Internet]. Vol. 30, *Journal of critical care. J Crit Care*; 2015 [cited 2020 Sep 8]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26410680/>
 48. Frat J-P, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015 Jun 4;372(23):2185–96.
 49. Li J, Fink JB, Ehrmann S. High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2021 Jan 10];55(5). Available from: <https://erj.ersjournals.com/content/55/5/2000892>
 50. Leung CCH, Joynt GM, Gomersall CD, Wong WT, Lee A, Ling L, et al. Comparison of high-flow nasal cannula versus oxygen face mask for environmental bacterial contamination in critically ill pneumonia patients: a randomized controlled crossover trial. *J Hosp Infect*. 2019 Jan;101(1):84–7.
 51. Calligaro GL, Lalla U, Audley G, Gina P, Miller MG, Mendelson M, et al. The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Jan 15];28. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(20\)30314-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(20)30314-X/abstract)
 52. Timing of Intubation and Mortality Among Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Patients: A Single-Center Cohort Study - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32804790/>
 53. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Oct 1;202(7):1039–42.
 54. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-Flow, Noninvasive Ventilation and Awake (Nonintubation) Proning in Patients With Coronavirus Disease 2019 With Respiratory Failure. *Chest*. 2020 Nov;158(5):1992–2002.
 55. Hallifax RJ, Porter BM, Elder PJ, Evans SB, Turnbull CD, Hynes G, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience. *BMJ Open Respir Res*. 2020 Sep;7(1).

56. Artacho Ruiz R, Artacho Jurado B, Caballero Güeto F, Cano Yuste A, Durbán García I, García Delgado F, et al. Predictors of success of high-flow nasal cannula in the treatment of acute hypoxemic respiratory failure. *Medicina Intensiva (English Edition)* [Internet]. 2020 Dec 30 [cited 2021 Jan 24]; Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2173572720302125>
57. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, et al. High-flow nasal cannula in COVID-19: Outcomes of application and examination of the ROX index to predict success. *Respiratory Care* [Internet]. 2020 Dec 16 [cited 2021 Jan 15]; Available from: <http://rc.rcjournal.com/content/early/2020/12/16/respcare.08631>
58. Hu M, Zhou Q, Zheng R, Li X, Ling J, Chen Y, et al. Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020 Dec 24;20(1):324.
59. Miller DC, Pu J, Kukafka D, Bime C. Failure of High Flow Nasal Cannula and Subsequent Intubation Is Associated With Increased Mortality as Compared to Failure of Non-Invasive Ventilation and Mechanical Ventilation Alone: A Real-World Retrospective Analysis. *J Intensive Care Med*. 2020 Oct 29;0885066620968041.
60. Ni Y-N, Luo J, Yu H, Liu D, Liang B-M, Yao R, et al. Can high-flow nasal cannula reduce the rate of reintubation in adult patients after extubation? A meta-analysis. *BMC Pulm Med*. 2017 Nov 17;17(1):142.
61. Antunes C, Machado DO, Rodrigues L, Rodrigues D, Machado D, Paula F, et al. High-flow oxygen by nasal cannula: experience of an intensive care unit. *European Respiratory Journal* [Internet]. 2019 Sep 28 [cited 2021 Jan 22];54(suppl 63). Available from: https://erj.ersjournals.com/content/54/suppl_63/PA4032
62. Thille AW, Muller G, Gacouin A, Coudroy R, Demoule A, Sonnevile R, et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy alone or with non-invasive ventilation during the weaning period after extubation in ICU: the prospective randomised controlled HIGH-WEAN protocol. *BMJ Open*. 2018 Sep 5;8(9):e023772.
63. RECOVERY- Respiratory Support: Respiratory Strategies for patients with suspected or proven COVID-19 respiratory failure; Continuous Positive Airway Pressure, High-flow Nasal Oxygen, and standard care: A structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial - PubMed [Internet]. [cited 2021 Jan 22]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32727624/>