



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αποφυγή ύπτιας θέσης, ως συμπληρωματική θεραπεία σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, που νοσηλεύονται στην Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στην Β΄ Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Μπαλατσός Βασίλειος

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος. Επ. Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ζακυνθινός Επαμεινώντας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Δ/ντης Μ.Ε.Θ. Π.Γ.Ν.Λ.

Μακρής Δημοσθένης, Αν. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επ. Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος.



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



MSC THESIS

Avoidance of supine position in non-intubated patients with COVID-19, which are hospitalized at the Pulmonary Clinic of the University General Hospital of Larissa and at B Pathological Clinic of General Hospital of Larissa.

Περιεχόμενα

Εξώφυλλο.....	1
Τίτλος Μελέτης στα Αγγλικά.....	2
Περιεχόμενα.....	3
Ευχαριστίες.....	4
Εισαγωγή.....	5
Γενικό Μέρος.....	9
Ειδικό Μέρος.....	41
Σκοπός της Έρευνας.....	42
Επιλογή του Δείγματος-Μεθοδολογία της Έρευνας.....	42
Δεοντολογία της Έρευνας-Προστασία Προσωπικών Δεδομένων.....	43
Στατιστική Ανάλυση.....	44
Αποτελέσματα.....	44
Συζήτηση.....	57
Συμπέρασμα.....	59
Παράρτημα Πινάκων-Γραφημάτων.....	61
Παράρτημα Πρωτόκολλο Έρευνας-...Εγγράφων Συγκατάθεσης.....	72
Βιβλιογραφικές Αναφορές.....	78

Ευχαριστίες

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς με COVID-19, που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα Λοιμώξεων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.), με επιστημονικά υπεύθυνο τον κο. Ιωάννη Πανταζόπουλο, Επ. Καθηγητή Επείγουσας Ιατρικής στο τμήμα Ιατρικής, των σχολών Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, και στην Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) της Β' Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Γ.Ν.Λ.) με επιστημονικά υπεύθυνο τον κο. Δημήτριο Μπαμπαλή, Παθολόγο-Εντατικολόγο, Διευθυντή Τμ. Επειγόντων Περιστατικών Γ.Ν.Λ. κατά την διάρκεια της άνοιξης του 2021. Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Ι. Πανταζόπουλο και τον κο Δ. Μπαμπαλή, για τη συνεργασία και την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Μ. Σπανό, τόσο για την οργάνωση των μαθημάτων και την τεχνολογική υποστήριξη στα δύσκολα χρόνια της πανδημίας, όσο και για την πολύτιμη βοήθεια του στη στατιστική ανάλυση της παρούσας μελέτης.

Εισαγωγή

Τα τελευταία 3 χρόνια η ανθρωπότητα βρέθηκε αντιμέτωπη με τη χειρότερη υγειονομική κρίση της σύγχρονης ιστορίας της. Τον Δεκέμβριο του 2019 πρωτοεμφανίστηκε ένας ιός στην πόλη Wuhan της Λαϊκής Δημοκρατίας της Κίνας, ο οποίος προκαλούσε ποικίλη συμπτωματολογία, αλλά κυρίως σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Σύντομα προσδιορίστηκε πως πρόκειται για ένα καινούργιο είδος κορωνοϊού, που ονομάστηκε εν τέλει κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου 2 (SARS-CoV-2) και η ασθένεια που προκαλεί νόσος του κορωνοϊού (COVID-19).

Σε λιγότερο από 3 μήνες ο ιός είχε επεκταθεί σε πάνω από 200 χώρες, προσβάλλοντας εκατομμύρια ασθενείς και προκαλώντας εκατοντάδες χιλιάδες θανάτους, αναγκάζοντας τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) να κηρύξει την υφήλιο σε κατάσταση πανδημίας στα τέλη Μαρτίου του 2020. Ο Π.Ο.Υ. ανακήρυξε το τέλος της πανδημίας-αλλά όχι το τέλος του COVID-19, τον Μάρτιο του 2023, μετρώντας μέχρι στιγμής 700 εκατομμύρια κρούσματα και 7 εκατομμύρια επίσημα καταγεγραμμένους θανάτους. Οι εμπορικές, οικονομικές αλλά κυρίως οι κοινωνικές και ανθρωπιστικές επιπτώσεις της πανδημίας ήταν τόσο δραματικές, που άλλαξαν άρδην τον μέχρι πρότινος τρόπο λειτουργίας της ανθρωπότητας, κάνοντας πολλούς να μιλούν για προ COVID και μετά COVID εποχή.

Τα πρώτα 2 χρόνια της πανδημίας, χιλιάδες ασθενείς συρρέαν στα νοσοκομεία των εθνικών συστημάτων υγείας. Ο μεγάλος όγκος των ασθενών, η βαρεία συμπτωματολογία και κλινική εικόνα πολλών από αυτών, αλλά και η έλλειψη κλινών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.), οδήγησε τους επιστήμονες σε αναζήτηση επιπρόσθετων μεθόδων θεραπείας. Ένας

από αυτούς είναι η τοποθέτηση των ασθενών που εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια σε πρηνή θέση. Η πρηνής θέση χρησιμοποιείται κατά κόρον σε διασωληνωμένους ασθενείς, δεκαετίες τώρα σε Μ.Ε.Θ. κυρίως ανατολικών χωρών. Υπάρχουν πολλές μελέτες που έχουν αναδείξει την θεραπευτική αξία της πρηνής θέσης, προσδιορίζοντας τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τις παθοφυσιολογικές αλλαγές, αλλά και τις επιπλοκές σε διασωληνωμένους ασθενείς. Λιγότερες είναι οι μελέτες σε μη διασωληνωμένους ασθενείς, που μπορούν να νοσηλευτούν είτε σε Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (Μ.Α.Φ.), είτε ακόμα και σε απλές κλινικές. Η παρούσα μελέτη αποτελεί πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης, ασθενών μαρτύρων και αφορά σε μη διασωληνωμένους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα Λοιμώξεων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στη Μ.Α.Φ. της Β' Παθολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας την άνοιξη του 2021.

Οι κύριοι στόχοι της μελέτης, είναι η διερεύνηση της επίδρασης της πρηνής τοποθέτησης στην επιβίωση των ασθενών στις 28 ημέρες και στην αποφυγή ή μη της διασωλήνωσης.

Στις επόμενες ενότητες, θα εμβαθύνουμε στην υπάρχουσα βιβλιογραφία, θα παρουσιαστεί ο σχεδιασμός της μεθοδολογίας για τη συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων, θα παρουσιάσουμε τα αποτελέσματα και θα συμμετάσχουμε σε μια περιεκτική συζήτηση σχετικά με τις επιπτώσεις των ευρημάτων μας. Επιπλέον, στις επόμενες ενότητες, θα προσδιοριστούν συγκεκριμένες μεταβλητές ενδιαφέροντος, όπως η χρονική στιγμή της θεραπείας με τοποθέτηση σε πρηνή θέση (πρώιμη ή όψιμη), και τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Οι φυσιολογικές αναπνευστικές παράμετροι, συμπεριλαμβανομένου του SpO_2 και του λόγου $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, θα καταγράφονται πριν και μετά τις συνεδρίες τοποθέτησης σε πρηνή θέση. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με κατάκλιση στη πρηνή θέση, είναι μια άλλη κρίσιμη πτυχή αυτής της έρευνας. Θα αξιολογήσουμε την παρουσία συννοσηροτήτων, τις τρέχουσες φαρμακολογικές θεραπείες, τον τύπο του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής

δυσχέρειας (ARDS), τα μέτρα αναπνευστικής υποστήριξης και τις παραμέτρους των αερίων του αίματος για να αποκτήσουμε πληροφορίες σχετικά με το προφίλ του ασθενούς που επωφελείται περισσότερο από αυτή τη θεραπεία. Θα καταγραφούν επίσης επιπλοκές που σχετίζονται με τη θεραπεία, όπως έλκη πίεσης, επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και αφαίρεση των φλεβικών γραμμών. Είναι σημαντικό να προσδιοριστούν οι πρωταρχικοί λόγοι για το χαμηλό ποσοστό εφαρμογής της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση παρά την αποτελεσματικότητα και την ασφάλειά της. Προηγούμενες μελέτες, έχουν αναδείξει την κρίση των ιατρών ως σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει την απόφαση για τη χρήση αυτής της θεραπείας. Έχουν επίσης επισημανθεί ο σκεπτικισμός των ασθενών, σχετικά με την άγνωστη και φαινομενικά αντισυμβατική φύση της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση, καθώς και οι ανησυχίες του νοσηλευτικού προσωπικού λόγω περιορισμένης εμπειρίας με αυτή την τεχνική. Κατά συνέπεια, η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο να ρίξει φως σε παρόμοια εμπόδια και να διερευνήσει στρατηγικές για την υπέρβαση αυτών των επιφυλάξεων. Τελικά, η παρούσα διατριβή αποσκοπεί στην ενίσχυση των γνώσεων μας σχετικά με τη θεραπεία πρηνής θέσης και το ρόλο της στη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο έχει υποβληθεί για δεοντολογική έγκριση από τις αντίστοιχες επιτροπές των νοσοκομείων και θα παρουσιαστεί στην αντίστοιχη ενότητα. Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τον Κανονισμό Αρχών και Λειτουργίας της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας και του Κώδικα Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Ευρωπαϊκού Κανονισμού 679/2016 General Data Protection Regulation (GDPR) της 27/04/2016.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με τη χρήση κατάλληλων στατιστικών μεθόδων, όπως έλεγχος των συσχετίσεων (Pearson correlation) σε επίπεδο σημαντικότητας

< 0,05. Διενεργήθηκαν τα στατιστικά τεστ Chi-Square (χ^2) για τον έλεγχο εξάρτησης μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών και Independent T-test, Mann Whitney U test και One way ANOVA για τον έλεγχο διαφοράς ποσοτικών μεταβλητών για δύο ή περισσότερες ομάδες αντίστοιχα.. Τα αποτελέσματα θα παρουσιαστούν με τη μορφή πινάκων, γραφημάτων και περιγραφικών στατιστικών. Θα διενεργηθεί στατιστική ανάλυση για τον προσδιορισμό της συσχέτισης μεταξύ του COVID-19 και συγκεκριμένων συννοσηροτήτων, καθώς και της σοβαρότητας του ARDS σε σχέση με αυτές τις συννοσηρότητες. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας με τοποθέτηση σε πρηνή θέση θα αξιολογηθεί με την ανάλυση των μεταβολών στις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας.

Τέλος, τα ευρήματα της μελέτης θα συζητηθούν στο πλαίσιο της υπάρχουσας βιβλιογραφίας και της κλινικής πρακτικής. Θα αναγνωριστούν οι περιορισμοί της μελέτης και θα δοθούν συστάσεις για τη μελλοντική έρευνα και την κλινική εφαρμογή της θεραπείας της πρηνής θέσης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Α. Επισκόπηση του COVID-19 και των αναπνευστικών επιπλοκών του

Α.1 Εισαγωγή

Στα τέλη του Δεκεμβρίου του 2019 η Εθνική Επιτροπή Υγείας της Λαϊκής Δημοκρατίας της Κίνας, ενημέρωσε τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) πως στην πόλη Wuhan της επαρχίας Hubei, εμφανίζονταν όλοι και περισσότεροι ασθενείς με βαρεία συμπτώματα και κλινικά σημεία οξείας λοίμωξης του αναπνευστικού, από έναν άγνωστο μέχρι πρότινος ιό. Ο ταχέως αυξανόμενος αριθμός των ασθενών καθώς και η σοβαρότητα της λοίμωξης που προκαλούσε, θορύβησε έντονα τους Κινέζους συναδέλφους, οι οποίοι προειδοποιούσαν τον Π.Ο.Υ. για το ενδεχόμενο μιας πρωτοφανούς παγκόσμιας υγειονομικής κρίσης. Η διεθνής επιστημονική κοινότητα παρακολουθούσε με ανησυχία τα γεγονότα, αλλά τα αντιμετώπιζε με συγκρατημένη επιφύλαξη. Λίγο αργότερα η Κινεζική Ακαδημία Ιατρικής ταυτοποίησε τον πρωτοεμφανιζόμενο ιό, ο οποίος αποδείχθηκε πως είναι ένας νέου τύπου κορωνοϊός και ονομάστηκε νέος κορωνοϊός 2019 από τον Π.Ο.Υ. Στα μέσα του Φεβρουαρίου του 2020 ονομάστηκε επίσημα κορωνοϊός σοβαρού οξέος αναπνευστικού συνδρόμου τύπου δύο (Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus 2, SARS-CoV-2), ενώ η νόσος που προκαλούσε ονομάστηκε νόσος κορωνοϊού 2019 (Coronavirus Disease, COVID-19). Σε λιγότερο από 3 μήνες ο ιός είχε εξαπλωθεί σε πάνω από 200 χώρες, προσβάλλοντας εκατομμύρια ασθενείς και προκαλώντας δεκάδες χιλιάδες θανάτους, αναγκάζοντας τον Π.Ο.Υ. στις 20 Μαρτίου του 2020 να κηρύξει τη νόσο COVID-19 ως πανδημία[23].

A.2 Προέλευση

Ο τρόπος με τον οποίο δημιουργήθηκε, πρόσβαλλε τον άνθρωπο και έγινε μεταδοτικός ο SARS-CoV-2 αποτελεί ακόμα και τώρα, 3 χρόνια μετά από την εμφάνιση του, αντικείμενο διαμάχης της ανθρωπότητας, κυρίως στα μέσα κοινωνικής δικτύωσης, αλλά και στην επιστημονική κοινότητα, καθώς δεν κατέστη δυνατόν να προσδιοριστεί επακριβώς η προέλευση και η εξέλιξη του.

Δύο είναι οι επικρατέστερες επιστημονικές θεωρίες. Η πρώτη-και η πιο πιθανή-αφορά σε τυχαίες μεταλλάξεις, ευνοϊκές για τη φυσική επιλογή σε ένα ζώο-ξενιστή και τη μετέπειτά μόλυνση του ανθρώπου, και η δεύτερη που υποστηρίζει πως τυχαίες μεταλλάξεις θα μπορούσαν να έχουν συμβεί σε έναν άνθρωπο-ξενιστή μετά τη ζωνόσο μετάδοση[25].

Η πρώτη χρησιμοποιεί ως παράδειγμα τον ιό RATG13 που προσβάλλει τις νυχτερίδες και ο οποίος έχει 96% γενετική ομοιότητα με τον SARS CoV-2. Θα μπορούσε είτε με τυχαίες μεταλλάξεις, είτε μέσω ανταλλαγών γονιδίων από άλλους κορωνοϊούς που εξίσου προσβάλλουν τις νυχτερίδες, να δημιουργούν πρωτεΐνες επιφανείας πιο ειδικές για τους υποδοχείς των ανθρώπινων κυττάρων.

Η δεύτερη υποστηρίζει το σενάριο της μεταπήδησης ενός μη παθογόνου στελέχους από ένα ζώο-ξενιστή-όπως οι μυρμηγκοφάγοι, που προσβάλλονται από έναν κορωνοϊό, οι πρωτεΐνες επιφανείας του οποίου έχουν μεγάλη συγγένεια με ανθρώπινους υποδοχείς- στον άνθρωπο. Μια σειρά τυχαίων μεταλλάξεων θα μπορούσε να αυξήσει την συγγένεια αυτών των υποδοχέων με αποτέλεσμα, την αύξηση της μολυσματικότητας και της μεταδοτικότητας των καινούργιων αυτών στελεχών.

Τέλος μια αιρετική θεωρία έχει επεκταθεί ευρέως μέσω των μέσων κοινωνικής δικτύωσης. Σύμφωνα με αυτή ο SARS CoV-2 δημιουργήθηκε στο Ινστιτούτο Ιολογίας της Wuhan, στο οποίο

λειτουργεί ένα εργαστήριο που ερευνά τους κορωνοϊούς που προσβάλλουν τις νυχτερίδες. Έπειτα είτε από κακόβουλη πρόθεση, είτε λόγω ατυχήματος μεταδόθηκε ο ιός στην κοινότητα. Η ασαφής προέλευση του νέου κορωνοϊού αλλά και η πληθώρα εργαστηρίων που μελετάνε κορωνοϊούς, καθιστά πρωταρχικό μέλημα της επιστημονικής κοινότητας, την δημιουργία και την τήρηση αυστηρότατων πρωτοκόλλων λειτουργίας και ασφάλειας αφενός, και την πλήρη συνεργασία και διαφάνεια σε όλους τους τομείς έρευνας αφετέρου.

A.3 Παθοφυσιολογία του COVID-19

Η νόσος COVID-19, που προκαλείται από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, έχει αναδειχθεί σε παγκόσμια κρίση δημόσιας υγείας. Η εν λόγω λοιμώδης νόσος, έχει πολυοργανική προσβολή και πολυσυστημική συμπτωματολογία. Έχοντας όμως ως κύρια πύλη εισόδου και προσβολής το αναπνευστικό σύστημα, προκαλεί σοβαρές λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, οδηγώντας μεγάλο μέρος ασθενών σε αναπνευστική δυσχέρεια, που χρειάζεται νοσηλεία και δη αυξημένη φροντίδα και υποστήριξη. Η κατανόηση των αναπνευστικών εκδηλώσεων του COVID-19 είναι ζωτικής σημασίας για την αποτελεσματική διαχείριση και τις στρατηγικές θεραπείας.

3.1 Είσοδος και αναπαραγωγή του ιού.

Ο SARS-CoV-2 εισέρχεται στον οργανισμό μέσω αναπνευστικών σταγονιδίων και αποκτά πρόσβαση στην αναπνευστική οδό. Η περίοδος επώασης ποικίλλει από 1 έως 15 ημέρες, με διάμεσο χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων της νόσου COVID-19 5 με 7 ημέρες.

Ο ιός στοχεύει κυρίως το επιθήλιο του ανώτερου και κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Μελέτες έχουν διευκρινίσει ότι ο SARS-CoV-2 προσκολλάται στους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης ACE-2 που υπάρχουν στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων του αναπνευστικού συστήματος, διευκολύνοντας την είσοδο του ιού και τον επακόλουθο πολλαπλασιασμό εντός των κυττάρων του ξενιστή. Υπεύθυνη για την προσκόλληση είναι η πρωτεΐνη της ακίδας (S), η οποία λειτουργικά διαχωρίζεται στη S1 υποομάδα-η οποία είναι υπεύθυνη για την προσκόλληση στον ACE-2 υποδοχέα-και στην S2 υποομάδα-που είναι υπεύθυνη για την συγχώνευση με την κυτταρική μεμβράνη. Οι υποδοχείς ACE-2 υπάρχουν σε πολλά είδη ανθρωπίνων κυττάρων όπως στους πνεύμονες, καρδιά, αγγεία, νεφροί, έντερο, ήπαρ, λιπώδη ιστό κ.α., γεγονός που εξηγεί την πολυοργανική προσβολή και την πληθώρα των συμπτωμάτων από όλα τα ανατομικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Η διαδικασία αντιγραφής του ιού έχει ως αποτέλεσμα την καταστροφή των μολυσμένων κυττάρων και πυροδοτεί ανοσολογική απόκριση. [1,24]

3.2 Φλεγμονώδης αντίδραση και τραυματισμός των πνευμόνων

Η ανοσολογική απόκριση στη λοίμωξη SARS-CoV-2 διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη αναπνευστικών επιπλοκών. Κατά τη μόλυνση, το ανοσοποιητικό σύστημα αναγνωρίζει τα αντιγόνα του ιού και πυροδοτεί μια φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η ανοσολογική απόκριση περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ανοσοποιητικών κυττάρων, όπως τα μακροφάγα και τα Τ-λεμφοκύτταρα, και την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών. Έρευνες αναφέρουν ότι η φλεγμονώδης απόκριση που πυροδοτείται από τον ιό οδηγεί σε πνευμονική βλάβη, η οποία χαρακτηρίζεται από τη στρατολόγηση ανοσοποιητικών κυττάρων και την απελευθέρωση

προφλεγμονωδών κυτταροκινών όπως των ιντερλευκινών IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, καθώς και του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α (TNF-α) [2]. Αυτός ο φλεγμονώδης καταρράκτης συμβάλλει στην ανάπτυξη συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σε σοβαρές περιπτώσεις COVID-19. Εικ.1

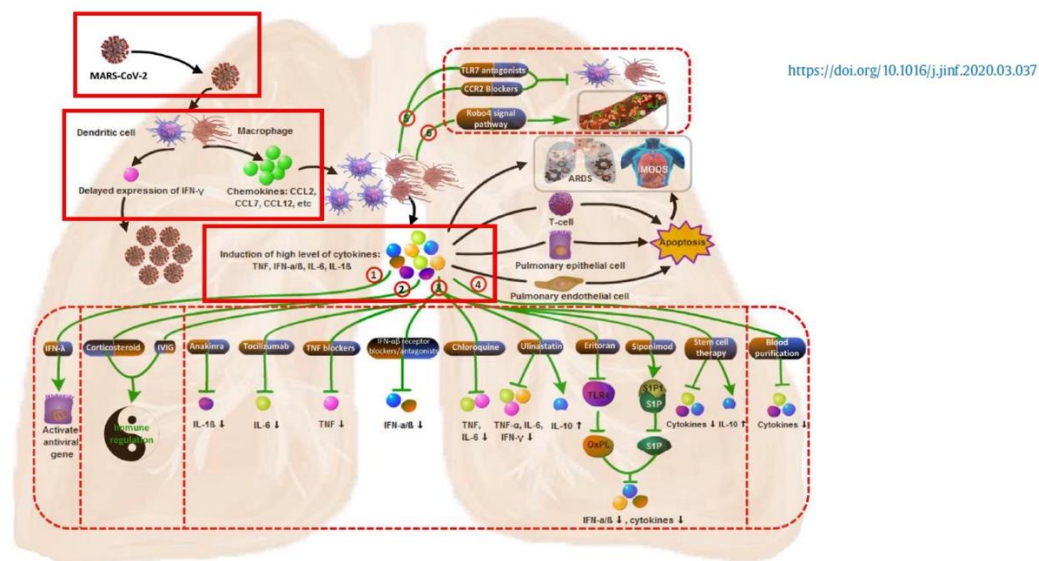


Fig. 1. Mechanism of cytokine storm in COVID-19 and potential therapy.
① Supplement with IFN-λ to activate the innate immunity; ② Using immunomodulator to restore immune balance; ③ Inhibiting the production of cytokines; ④ Scavenging cytokines; ⑤ Inhibiting mononuclear macrophage recruitment and function; ⑥ Strengthening the vascular barrier by activating of the endothelial Slit-Robo4 signal pathway.

The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. Qing Ye, Bili Wang, Jianhua Mao. Journal of Infection
Volume 80, Issue 6, June 2020, Pages 607-613

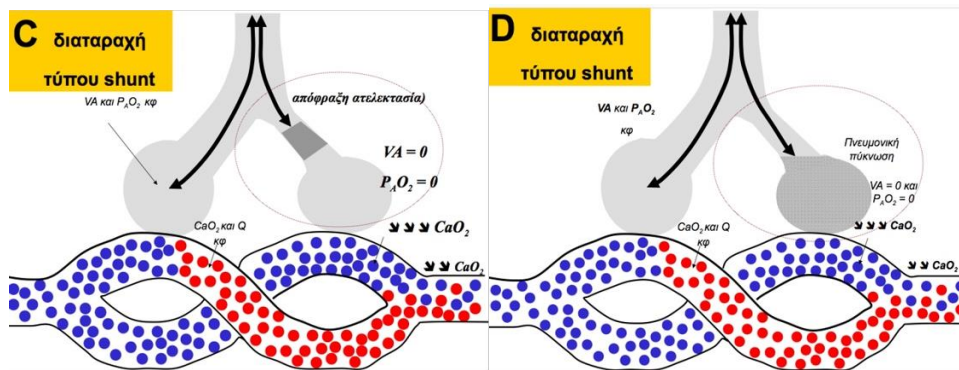
Εικ.1 Ανοσολογική υπερδιδέγερση-Καταρράκτης Κυτταροκινών-Πιθανές φαρμακολογικές παρεμβάσεις

3.3 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)

Το ARDS είναι μια σοβαρή αναπνευστική επιπλοκή που μπορεί να εμφανιστεί σε ασθενείς με COVID-19 η οποία οδηγεί σε διαταραχή της ανταλλαγής αερίων και αναπνευστική ανεπάρκεια. Πρωτοπεριγράφηκε το 1967 και χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη φλεγμονή στους πνεύμονες, οίδημα στον διάμεσο πνευμονικό ιστό και μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα, ανάγκη νοσηλείας στη ΜΕΘ με χρήση επεμβατικού ή μη μηχανικού αερισμού [48]. Το 2012 η

επιστημονική κοινότητα κατέληξε στα κριτήρια του Βερολίνου για το ARDS (Berlin definition criteria of ARDS), τα οποία άλλαξαν ελάχιστα με την τροποποίηση του Kingali το 2016 [49,50]. Η επίπτωση του ARDS σε ασθενείς με COVID-19 είναι σχετικά υψηλή σε σύγκριση με άλλες αναπνευστικές ιογενείς λοιμώξεις. Σύμφωνα με αξιολόγηση της επίπτωσης και των αποτελεσμάτων του ARDS σε ασθενείς με COVID-19 διαπιστώθηκε ότι το ARDS αναπτύχθηκε σε σημαντικό ποσοστό των σοβαρών περιπτώσεων COVID-19 και σχετιζόταν με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας [3,30]. Ιδίως στους νοσούντες από τις πρώτες μεταλλάξεις Άλφα και Δέλτα, που χαρακτηρίζονταν από υψηλή μεταδοτικότητα και μολυσματικότητα, υπολογίστηκε πως 1 στους 5 εμφάνισε ARDS[26]. Η ανάπτυξη του ARDS σε ασθενείς με COVID-19 είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει πνευμονική βλάβη που προκαλείται από τον ιό, απορυθμισμένη ανοσολογική απόκριση και αγγειακή δυσλειτουργία. Ο ίδιος ο ιός συνδεόμενος με τους υποδοχείς ACE-2 των επιθηλιακών κυψελιδικών κυττάρων και αφού προκαλέσει την λύση αυτών, δημιουργεί μικροφλεγμονές και οίδημα στον διάμεσο χώρο, μειώνοντας την ευενδοτότητα του πνεύμονα και προκαλώντας σύμπτυξη των κυψελίδων. Το διάμεσο οίδημα αλλά και οι μικροθρομβώσεις και βλάβες στο επιθήλιο των πνευμονικών τριχοειδών που προκαλεί ο SARS-CoV-2, επιφέρουν επιδείνωση της υποξυγοναιμίας, η οποία οδηγεί σε υπέρπνοια. Αυξάνεται έτσι η αρνητική ενδοθωρακική πίεση, με σκοπό τη διάνοιξη των ατελεκτατικών κυψελίδες. Η αύξηση αυτή όμως δημιουργεί περαιτέρω βλάβη στο ήδη τραυματισμένο επιθήλιο, με αποτέλεσμα την είσοδο υγρού από τον διάμεσο χώρο και τη δημιουργία πνευμονικού οιδήματος. Αυτή η αυτοδημιουργούμενη πνευμονική βλάβη από τον ίδιο τον ασθενή (Patient Self-Inflicted Lung Injury-PSILI) περιεγράφηκε πρώτη φορά από τον Barach το 1938 και επιβεβαιώθηκε πειραματικά από τον Mascheroni το 1988 [46,47]. Όλες οι προαναφερθείσες παθοφυσιολογικές διαταραχές οδηγούν στην αύξηση των ατελεκτασιών και κατά συνέπεια αύξηση του πνευμονικού νεκρού χώρου, που σε συνδυασμό με τη δυσλειτουργία του αγγειακού δικτύου

επιφέρουν αύξηση της ενδοπνευμονικής διαφυγής (shunt) και κατά συνέπεια σημαντική διαταραχή του λόγου αερισμού / αιμάτωσης. (Εικ.2)



Εικ.2 Δημ. Μακρής. Πνευμονολόγος Εντατικολόγος. Επ. Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας- ΜΕΘ. Π.Γ.Ν.Λ.

ΠΜΣ- Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρύως Πάσχοντος- Αναπνευστική Ανεπάρκεια.

3.4 Πνευμονική θρόμβωση και μικροαγγειακή δυσλειτουργία

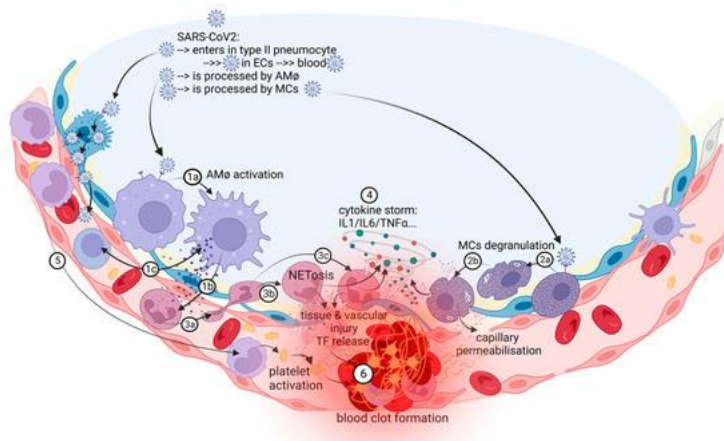
Μια άλλη αξιοσημείωτη αναπνευστική επιπλοκή που παρατηρείται σε ασθενείς με COVID-19, είναι η ανάπτυξη πνευμονικής θρόμβωσης και μικροαγγειακής δυσλειτουργίας. Η λοίμωξη με τον ιό SARS-CoV-2 μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού θρόμβων αίματος στους πνεύμονες, προκαλώντας πνευμονική εμβολή και μειώνοντας την πνευμονική λειτουργία [4]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί αυτής της υπερπηκτικής κατάστασης στον COVID-19 είναι σύνθετοι και περιλαμβάνουν ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και απορρύθμιση του καταρράκτη της πήξης. Εκτός από τα θρομβωτικά συμβάντα, η μικροαγγειακή δυσλειτουργία, που χαρακτηρίζεται από τη βλάβη των μικρών αιμοφόρων αγγείων στους πνεύμονες, συμβάλλει περαιτέρω στην αναπνευστική δυσλειτουργία στους ασθενείς με COVID-19, επιδεινώνοντας την ήδη υπάρχουσα διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης (V/Q mismatch).

Η κατάσταση υπερπηκτικότητας μπορεί να οφείλεται είτε στην ενεργοποίηση του συστήματος

του συμπληρώματος, όπως συμβαίνει σε καταστάσεις θρομβωτικής μικροαγγειοπάθειας (thrombotic microangiopathy-TMA), είτε από την αναστολή ενεργοποίησης του πλασμινογόνου και της ινωδογονόλυσης, λόγω της αυξημένης δραστηριότητας του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου (Plasminogen Activator Inhibitor-PAI-1, PAI-2) [29-31]. Έρευνες απόδειξαν πως ασθενείς με βαρεία νόσο COVID-19, παρουσιάζουν συχνά Διάχυτη Ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ) (Diffuse Intravascular Coagulation-DIC), λόγω απελευθέρωσης από το ενδοθήλιο παραγόντων που ενεργοποιούν τους παράγοντες VII και XI του καταρράκτη της πήξης, που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία μικροθρόμβων και κατά συνέπεια την αύξηση των D-dimers. Η ΔΕΠ εμφανίζεται στο 71% των ασθενών με μη ευνοϊκή πρόγνωση, ενώ συναντάται μόνο στο 0,6% των επιζήσαντων ασθενών. Τα D-dimers χρησιμοποιούνται στους ασθενείς με COVID-19 ως προγνωστικός δείκτης ενδονοσοκομειακής θνητότητας, δείκτης βαρύτητας της νόσου αλλά και ως δείκτης ανταπόκρισης στη θεραπεία [32-35]. Νεκροτομικές μελέτες σε θανώντες από COVID-19 απέδειξαν διάχυτη καταστροφή των πνευμονικών κυψελίδων, εναπόθεση ινικής και πάχυνση των αγγειακών τοιχωμάτων, μικροθρόμβους πλούσιους σε παράγοντες του συμπληρώματος στα πνευμονικά τριχοειδή, καθώς και μεγαλύτερους θρόμβους και έμβολα σε μεγαλύτερα αγγεία των πνευμόνων αλλά και εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση και ισχαιμία των άκρων [36,37].

Άλλες έρευνες κατέδειξαν τη μικροαγγειακή δυσλειτουργία σε επίπεδο ορμονών. Η προκαλούμενη κυψελιδική υποξία, προκαλεί ενεργοποίηση του αγγειοσυσπαστικού μηχανισμού των πνευμονικών τριχοειδών, με αποτέλεσμα την αγγειοσύσπαση αγγείων σε περιοχές με φυσιολογικό αερισμό, μικρότερη αιματική ροή και ως εκ τούτου αρτηριακή υποξία. Απεναντίας σε ατελεκτατικές περιοχές με ελλιπή ή και μηδενικό αερισμό- λόγω βλάβης του ενδοθηλίου, φλεγμονής, καθώς και διάμεσου και πνευμονικού οιδήματος-απελευθερώνονται αγγειοδιασταλτικές προφλεγμονώδεις ουσίες όπως η βραδυκινίνη και προσταγλαδίνες, με αποτέλεσμα αυξημένη ροή αίματος σε περιοχές που δεν αερίζονται. Αυτή η μικροαγγειακή

δυσλειτουργία αυξάνει έτι περαιτέρω την ενδοπνευμονική διαφυγή (shunt) και κατ' επέκταση αυξάνει την ήδη υπάρχουσα διαταραχή αερισμού / αιμάτωσης (ventilation/ perfusion mismatch, V/Q) [51,52]. Εικ.3



Εικ.3 Mechanisms of COVID-19 Associated Pulmonary Thrombosis: A Narrative Review

by Cristian-Mihail Niculae, Adriana Hristea, and Ruxandra Moroti

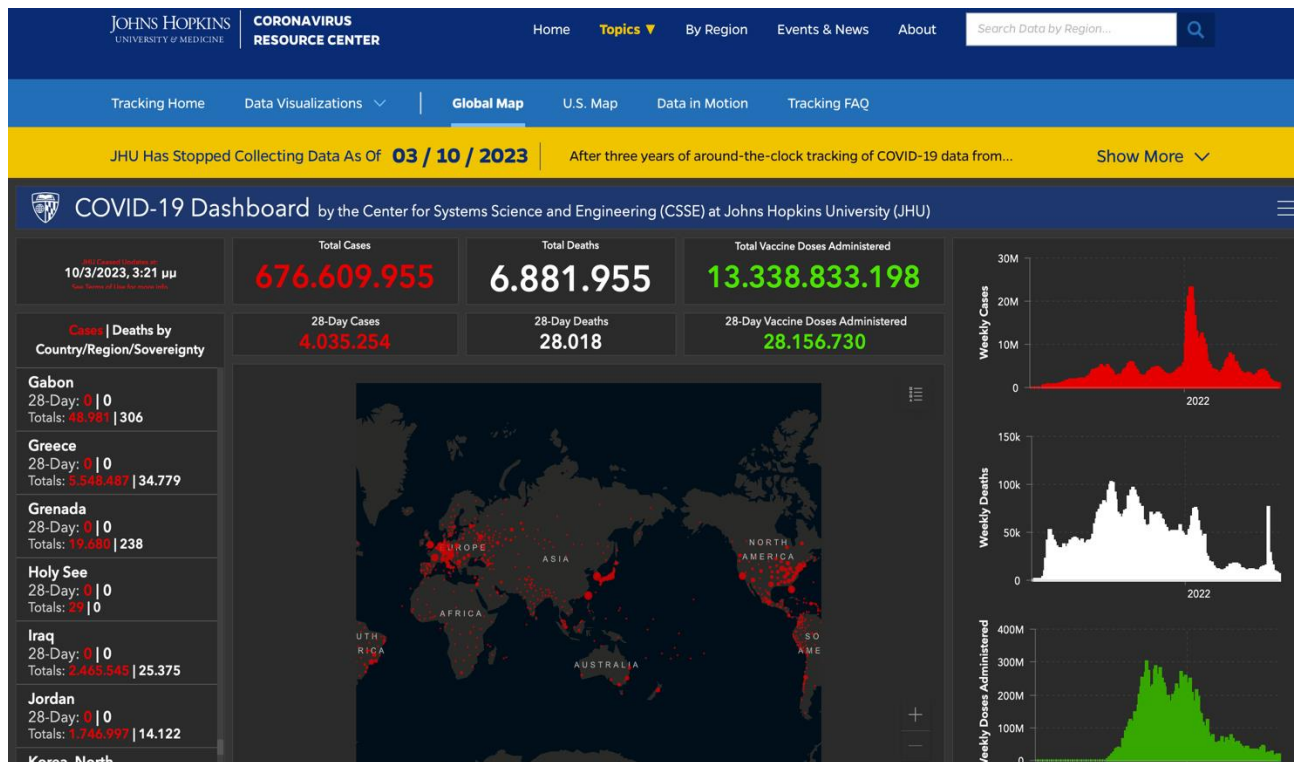
<https://www.mdpi.com/2227-9059/11/3/929#>

A.4 Επιδημιολογία

Περισσότερα από 700 εκατομμύρια κρούσματα και περίπου 7 εκατομμύρια επίσημα καταγεγραμμένους θανάτους είχε η ανθρωπότητα από την νόσο COVID-19, μέχρι τον Οκτώβριο του 2022, οπότε και το Johns Hopkins University σταμάτησε να συλλέγει και να παρουσιάζει τα δεδομένα από όλη την υφήλιο [27]. (Εικ.4)

Στην Ελλάδα τα τελευταία 3 χρόνια είχαμε πάνω από 5,5 εκατομμύρια κρούσματα, με πάνω από 36.000 θανάτους, ενώ ακόμα και τώρα την 20^η εβδομάδα του 2023 έχουμε 52 θανάτους εβδομαδιαίως με διάμεση ηλικία τα 85 έτη (εύρος 65 με 106). Η θνητότητα τον πρώτο 1,5 χρόνο, οπότε και επικρατούσαν οι μεταλλάξεις Άλφα και Δέλτα άγγιζε το 5%-με διακύμανση από 10% στην Ιταλία έως 0,7% στη Γερμανία, ενώ στη συνέχεια έφθινε σταδιακά, για να φτάσουμε στις

μέρες μας, όπου και επικρατούν οι μεταλλάξεις του τύπου Όμικρον και συγκεκριμένα οι παραλλαγές BA.2 και B.A.5 με θνητότητα κάτω του 0,1%. [28,38,39]



coronavirus.jhu.edu.

Εικ.4

A.5 Κλινική εικόνα της νόσου COVID-19

Οι νοσούντες με COVID-19 παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων, που κυμαίνονται από ήπια αναπνευστικά συμπτώματα έως σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια λόγω πολυεστιακής πνευμονίας. Τα συνήθη αναπνευστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν ξηρό βήχα, δύσπνοια και πόνο στο στήθος. Άλλα συμπτώματα μπορεί να είναι πυρετός, αδυναμία, μυαλγίες, αρθραλγίες, φρίκια, απώλεια όσφρησης και γεύσης, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, κεφαλαλγία, δερματικά εξανθήματα, διαταραχές του επιπέδου συνείδησης, αταξία, επιληπτικές

κρίσεις, διαταραχές κινητικότητας και αισθητικότητας καθώς και ψυχιατρικές διαταραχές, όπως κατάθλιψη αλλά και φοβίες και άγχος (κορωνοφοβικό άγχος). Από το καρδιαγγειακό μπορούν να παρουσιαστούν μυοκαρδιακή βλάβη, αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια. Η κατάσταση υπερπηκτικότητας σε συνδυασμό με την αγγειακή δυσλειτουργία που προαναφέρθηκαν, μπορούν να επιφέρουν μικροέμφρακτα στους νεφρούς, προκαλώντας οξεία σωληναριακή νέκρωση και εν τέλει οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Η πλειονότητα των ασθενών περίπου 4 στους 5 τα πρώτα 2 χρόνια της πανδημίας, περάσανε μια ήπια έως μέτρια λοίμωξη, ενώ 15% των ασθενών χρειάστηκε νοσηλεία και οξυγονοθεραπεία, ενώ τέλος το 5% που αποτελούσαν σοβαρές περιπτώσεις, εξελίχθηκαν σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, που απαιτούσε μηχανικό αερισμό και υποστήριξη εντατικής θεραπείας. [38, 39] Ένα άλλο κλινικό χαρακτηριστικό που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με COVID-19, ήταν η λεγόμενη σιωπηλή υποξία ή χαρούμενη υποξία όπως την ονόμασαν τα μέσα μαζικής ενημέρωσης (Silent or Happy Hypoxia). Πολλοί ασθενείς παρουσιάζονταν στα τμήματα επειγόντων περιστατικών, με συμπτώματα λοίμωξης του αναπνευστικού, χωρίς να αισθάνονται δύσπνοια, ενώ ο κορεσμός οξυγόνου (SaO_2) τόσο στο οξύμετρο, όσο και στο αρτηριακό αίμα κυμαίνονταν από 60% έως 80%. Ακόμα μεγαλύτερη ήταν η μείωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) που κυμαίνονταν από 40%-ή και λιγότερο-έως 60%. Σε φυσιολογικές συνθήκες τέτοιος κορεσμός και μερική πίεση οξυγόνου θα προκαλούσαν έντονο αίσθημα δύσπνοιας στους ασθενείς [40,41]. Πολύπλοκοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί ευθύνονται για αυτό το φαινόμενο. Καταρχάς η αρχόμενη υποξία προκαλεί την ενεργοποίηση των αναπνευστικών κέντρων του στελέχους, με αποτέλεσμα την ταχύπνοια (πιο πολλές αναπνοές) και την υπέρπνοια (βαθύτερες αναπνοές). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στις κυψελίδες (PAO_2) και κατά συνέπεια την αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2). Συγχρόνως μειώνεται η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στις

κυψελίδες (PACO₂) και κατ' επέκταση στο αρτηριακό αίμα(PaO₂) [42]. Η δημιουργούμενη αναπνευστική αλκάλωση αυξάνει τη συγγένεια της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο, μετατοπίζοντας τη σιγμοειδή καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης προς στα αριστερά με αποτέλεσμα σχετική διατήρηση του SaO₂ σε συνθήκες υποξαιμίας και υποκαπνίας [43,44]. Σύμφωνα με τα ανωτέρω η μέτρηση του κορεσμού του οξυγόνου μέσω οξύμετρων αποδείχθηκε επισφαλής και κατέστη αναγκαία αφενός η μέτρηση των αερίων του αίματος μέσω παρακέντησης, και αφετέρου η προσεκτική επισκόπηση και καταγραφή της πιθανής ταχύπνοιας των ασθενών, παρά τη μη ύπαρξη του υποκειμενικού αισθήματος της δύσπνοιας [45]. Η σοβαρότητα και η εξέλιξη των αναπνευστικών επιπλοκών ποικίλλουν μεταξύ των ατόμων, επηρεαζόμενες από παράγοντες όπως η ηλικία (>65 έτη), η παχυσαρκία (BMI>30) οι συννοσηρότητες (σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, αρτηριακή υπέρταση, χρόνιες πνευμονικές-νεφρικές-ηπατικές νόσοι, οι αιματολογικοί ή οι καρκίνοι συμπαγών οργάνων, κ.α.) και η ανοσολογική απόκριση.

A.6 Εργαστηριακά και απεικονιστικά ευρήματα

Από την εργαστηριακή διερεύνηση μπορούμε να διαπιστώσουμε κατά συχνότητα εμφάνισης λεμφοπενία, παράταση του χρόνου προθρομβίνης, αύξηση της CRP,θρομβοπενία, αύξηση της LDH και των τρανσαμινασών SGOT και SGPT. Τα D-dimers όπως προαναφέρθηκε, αποτελούν προγνωστικό δείκτη ενδονοσοκομειακής θνητότητας, αλλά και γενικότερα δείκτη βαρύτητας της νόσου, ιδίως όταν αυξάνονται πάνω από > 1000 ng/ml, μαζί με την αύξηση της LDH > 250 IU/L,

της φερριτίνης > 300 µg/L, της τροπονίνης καθώς και της μείωσης των λεμφοκυττάρων < 800 και των αιμοπεταλίων < 35.000/µL.

Απεικονιστικά στην ακτινογραφία θώρακα και στην αξονική τομογραφία παρατηρούμε μια εικόνα διάχυτης πνευμονίας με αμφοτερόπλευρα διηθήματα διάμεσου ή και κυψελιδικού τύπου, οζώδεις σκιάσεις, εικόνα θολής υάλου και δίκην πλακόστρωτου με περιφερική κατανομή [53].

A.7 Συμπέρασμα

Η νόσος COVID-19 επηρεάζει το σύνολο των οργάνων και των συστημάτων του ανθρώπινου οργανισμού προεξάρχοντος του αναπνευστικού συστήματος.

Η διαδικασία εισόδου και αναπαραγωγής του ιού, η φλεγμονώδης αντίδραση, η ανάπτυξη ARDS και η πνευμονική θρόμβωση είναι μεταξύ των βασικών παραγόντων που συμβάλλουν στις αναπνευστικές εκδηλώσεις του COVID-19. Η κατανόηση αυτών των μηχανισμών είναι ζωτικής σημασίας για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών θεραπείας και τον μετριασμό της αναπνευστικής επιβάρυνσης που επιφέρει η νόσος.

B. Ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη θεραπεία της πρηγής θέσης σε μη

διασωληνωμένους ασθενείς με τη νόσο COVID-19.

B.1 Εισαγωγή

Η τοποθέτηση ασθενών με λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, ιδίως αυτών με μέτριο ή σοβαρό ARDS- όπως προσδιορίστηκε με τα κριτήρια του Βερολίνου το 2012, σε πρηνή θέση, έχει αναδειχθεί ως μια πιθανή θεραπευτική παρέμβαση στη διαχείριση ασθενών με COVID-19 με αναπνευστικές επιπλοκές [48]. Λίγο μετά το 1967 που περιεγράφηκε και προσδιορίστηκε παθοφυσιολογικά το ARDS πρώτη φορά, το 1976 προτάθηκε η εφαρμογή της πρηνής θέσης ως θεραπεία σε διασωληνωμένους ασθενείς με ARDS [54,55]. Έκτοτε πάρα πολλές έρευνες – όπως η PROSEVA trial, LUNG SAFE STUDY, ARDS Prone Position Network (APRONET) κ.α., έχουν αναδείξει την θεραπευτική αξία της πρηνής θέσης, προσδιορίζοντας επακριβώς τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις, τις παθοφυσιολογικές αλλαγές αλλά και τις επιπλοκές στους διασωληνωμένους ασθενείς [19,56,60,62,63,64]. Όπως ήταν αναμενόμενο πολλές μελέτες διενεργήθηκαν και δημοσιεύτηκαν από την έναρξη της πανδημίας και έπειτα, που αφορούσαν την χρήση πρηνής θέσης σε διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19. Ο τεράστιος αριθμός των ασθενών, η βαρύτητα της νόσου καθώς και η έλλειψη υλικοτεχνολογικής υποδομής (κυρίως κλίνες ΜΕΘ – ΜΑΦ) και προσωπικού, ώθησαν τους κλινικούς ιατρούς στην εφαρμογή της πρηνής θέσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς και τους ερευνητές στην επεξεργασία των δεδομένων που προέκυψαν από αυτή την χρήση. Η παρούσα ενότητα αποσκοπεί στην παροχή μιας ολοκληρωμένης ανασκόπησης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τη θεραπεία της πρηνής θέσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, επισημαίνοντας τα οφέλη, τις προκλήσεις και τις επιπτώσεις της στη φροντίδα των ασθενών.

B.2 Οφέλη της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση

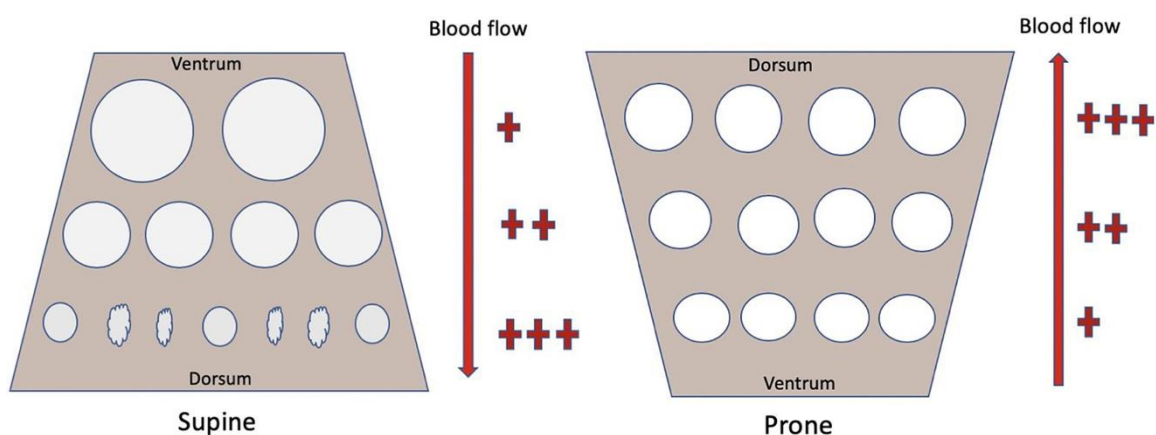
2.1 Βελτιωμένη οξυγόνωση

Αρκετές μελέτες έχουν καταδείξει την αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση, στη βελτίωση της οξυγόνωσης σε ασθενείς με COVID-19. Σε μια από τις πρώτες μελέτες από Καναδούς επιστήμονες, επισημάνθηκε η βελτίωση της οξυγόνωσης σε μη διασωληνωμένο ασθενή, ο οποίος τέθηκε σε πρηνή θέση και του χορηγήθηκε οξυγόνο μέσω ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (High Flow Nasal Canula- HFNC) [66]. Μια άλλη μελέτη- αναφορά δύο περιστατικών (Proning in non- Intubated- PINI), ανέδειξε τις φυσιολογικές μεταβολές που δημιουργούνται τοποθετώντας τους ασθενείς σε πρηνή θέση, όπως μείωση της ραχιαίας διαπνευμονικής πίεσης (Trans- Pneumonal Pressure- TPP), η οποία οδηγεί σε διάνοιξη των ατελεκτασιών και άρα καλύτερη οξυγόνωση. Αξίζει να σημειωθεί πως ένας από τους δύο ασθενείς είχε BMI 65 Kg/m², γεγονός που αποδεικνύει πως η πρηνής θέση μπορεί να εφαρμοστεί και στους παθολογικά παχύσαρκους ασθενείς [59]. Επίσης σε μια τυχαioποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) που περιελάμβανε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 με σοβαρή οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ανέφεραν σημαντική βελτίωση των επιπέδων οξυγόνωσης μεταξύ των ασθενών που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση [5]. Η μελέτη αποκάλυψε ότι η κατάκλιση σε πρηνή θέση, οδήγησε σε καλύτερη αντιστοίχιση αερισμού-αιμάτωσης και βελτιωμένη πρόσληψη οξυγόνου από τους πνεύμονες, με αποτέλεσμα την ενίσχυση της ανταλλαγής οξυγόνου. Παρομοίως σε μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση μελετών, που επικεντρώθηκαν σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, διαπίστωσαν ότι η θεραπεία με κατάκλιση σε πρηνή θέση, συσχετίστηκε με βελτιωμένο κορεσμό οξυγόνου και

μειωμένη ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό [6]. Σε μια άλλη έρευνα που διεξήχθη στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ενός νοσοκομείου της Νέας Υόρκης και αφορούσε 50 ασθενείς, οι οποίοι τέθηκαν αυτοβούλως σε πρηνή θέση ενώ βρίσκονταν ακόμη στα επείγοντα, αποδείχθηκε βελτίωση της οξυγόνωσης στους 36 (76%) από αυτούς [65]. Σε έρευνα του τμήματος της Πνευμονολογικής και ΜΕΘ, του Ινστιτούτου Πνευμονολογικής του Πεκίνου σε δύο Πανεπιστημιακά Νοσοκομεία αποδείχθηκε βελτίωση της οξυγόνωσης στους ασθενείς με μετρίου βαθμού ARDS, ενώ δεν παρατηρήθηκε βελτίωση στους νοσούντες με σοβαρού βαθμού ARDS [58]. Επίσης σε μια έρευνα από το τμήμα επειγόντων του νοσοκομείου San Gerardo της Μόντσα στην Ιταλία, διαπιστώθηκε βελτίωση της οξυγόνωσης στο σύνολο των ασθενών που τέθηκαν σε πρηνή θέση, αλλά μόνο το 50% αυτών διατηρούσε αυτή τη βελτίωση κατά την επαναφορά στην ύπτια θέση και αυτή η βελτίωση ήταν μη στατιστικά σημαντική [8]. Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη που περιελάμβανε 150 βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, διαπιστώθηκε ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση, οδήγησε σε σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης, με μέση αύξηση του λόγου P_{aO_2}/F_{iO_2} από 150 mm Hg σε 250 mm Hg ($p < 0,001$). Τα επίπεδα κορεσμού του οξυγόνου αυξήθηκαν επίσης από 88% σε 94% ($p < 0,001$), υποδεικνύοντας βελτιωμένη οξυγόνωση [7]. Παράλληλα, άλλη μελέτη στην οποία συμμετείχαν 80 ασθενείς με COVID-19 παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της αναπνευστικής μηχανικής στην πρηνή θέση, με μέση αύξηση της πνευμονικής οξυγόνωσης κατά 30% ($p < 0,05$) και μείωση της αντίστασης των αεραγωγών κατά 20% ($p < 0,05$) [2]. Τέλος μια βιβλιογραφική ανασκόπηση από το πανεπιστήμιο της Άγκυρας κατέληξε και αυτή στο συμπέρασμα της βελτίωσης της οξυγόνωσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 [68]. Τα ευρήματα αυτά αναδεικνύουν τη θετική επίδραση της κατάκλισης σε πρηνή θέση στην ανταλλαγή αερίων και την αναπνευστική λειτουργία.

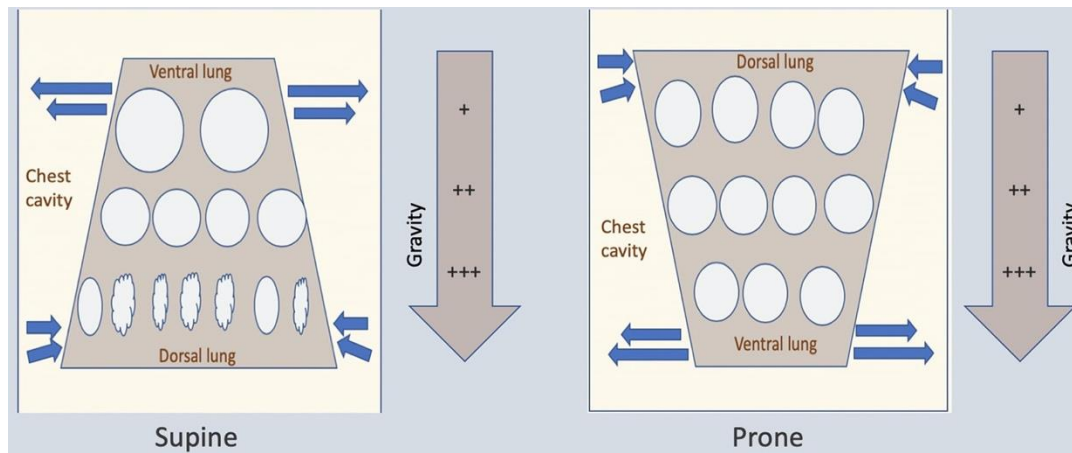
2.2 Βελτίωση του λόγου αερισμού-αιμάτωσης

Η αναντιστοιχία αερισμού-αιμάτωσης (Ventilation/ perfusion mismatch, V/Q) είναι ένα συχνό πρόβλημα στους ασθενείς με COVID-19, που συμβάλλει στη μειωμένη οξυγόνωση. Έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία σε πρηνή θέση βελτιώνει το λόγο V/Q με την ανακατανομή τόσο της πνευμονικής αιμάτωσης όσο και του αερισμού με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων. Έρευνες ανέφεραν σημαντική βελτίωση της οξυγόνωσης και μείωση της κλίσης κυψελιδικού-αρτηριακού οξυγόνου σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 [8]. Η προαναφερόμενη μελέτη PINI, πέρα από τη μείωση της ραχιαίας διαπνευμονικής πίεσης (Trans Pneumonal Pressure- TPP), προκαλεί επίσης μείωση της μετωπιαίας TPP. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την διάνοιξη των ραχιαίων ατελεκτατικών περιοχών καθώς και την ελάττωση της υπερδιάτασης του μετωπιαίου τμήματος του θώρακα και επομένως του αυξημένου έργου αναπνοής που προκαλεί. Αυτό σε συνδυασμό με την ανακατανομή της αιμάτωσης λόγω βαρύτητας, οδηγεί σε βελτίωση της αντιστοιχίας αερισμού – αιμάτωσης με αποτέλεσμα την βελτιωμένη ανταλλαγή αερίων [59]. Εικ. (5,6)



Εικ.5 Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review Vishesh Paul, MD , Shawn Patel, DO , Michelle Royse, APRN, Mazen Odish, MD

AtulMalhotra, MD, and Seth Koenig, MD ; Journal of Intensive Care Medicine 2020, Vol. 35(8) 818-824



Εικ.6 Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review Vishesh Paul, MD , Shawn Patel, DO , Michelle Royse, APRN, Mazen Odish, MD , Atul

Malhotra, MD, and Seth Koenig, MD ; Journal of Intensive Care Medicine 2020, Vol. 35(8) 818-824

2.3 Μειωμένη ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό

Η θεραπεία τοποθέτησης ασθενών με COVID-19 σε πρηνή θέση, έχει επιδείξει δυνατότητες μείωσης της ανάγκης για επεμβατικό μηχανικό αερισμό σε ασθενείς με COVID-19. Η πρηνή τοποθέτηση είναι μια καθιερωμένη τεχνική που χρησιμοποιείται για τη βελτίωση της οξυγόνωσης σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) που χρειάζονται μηχανικό αερισμό [19]. Μελέτες έχουν δείξει ότι η οξυγόνωση βελτιώνεται σημαντικά όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε πρηνή θέση σε σύγκριση με την ύπτια θέση. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η κατάκλιση σε πρηνή θέση συμβάλλει στην πρόληψη των πνευμονικών τραυματισμών που προκαλούνται από τους αναπνευστήρες [19][20]. Στην ύπτια θέση, η καρδιά και οι παρακείμενες δομές μπορούν να συμπίεσουν τα κεντρικά οπίσθια τμήματα του πνεύμονα, ενώ στην πρηνή θέση η συμπίεση λαμβάνει χώρα στα κεντρικά πρόσθια τμήματα. Αυτή η αλλαγή μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της καρδιακής παροχής και βελτίωση της πνευμονικής αναπνοής, μεταξύ άλλων πλεονεκτημάτων [21]. Η θεωρία υποδηλώνει ότι η πρηνή θέση μειώνει τις

διαφορές στον αερισμό μεταξύ των ραχιαίων και κοιλιακών περιοχών των πνευμόνων, με αποτέλεσμα πιο ομοιογενή αερισμό. Αυτό, με τη σειρά του, μειώνει τη διαφορά στις διαπνευμονικές πιέσεις, ανακουφίζει τη συμπίεση των πνευμόνων και βελτιώνει την αιμάτωση [22]. Οι ασθενείς με ARDS και σοβαρή υποξαιμία (λόγος Pao₂: Fio₂<150 mm Hg, Fio₂=0,6, PEEP=5 cmH₂O) μπορούν να ωφεληθούν από την πρηνή τοποθέτηση, εάν εφαρμοστεί νωρίς και για μεγαλύτερη διάρκεια [19]. Όσον αφορά το COVID-19, η θεραπεία με οξυγόνο με ρινική κάνουλα υψηλής ροής και ο μη επεμβατικός αερισμός μπορούν να μειώσουν την ανάγκη ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, να μειώσουν τις επιπλοκές που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα και να μειώσουν τη θνησιμότητα. Ο μη επεμβατικός αερισμός, αν και ωφέλιμος για τους ασθενείς, ενέχει κινδύνους για το υγειονομικό προσωπικό λόγω της πιθανής παρουσίας μολυσμένων αερολυμάτων. Ως εκ τούτου, ο μη επεμβατικός αερισμός μπορεί να είναι κατάλληλος για επιλεγμένους ασθενείς με ηπιότερη οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που προκαλείται από COVID-19 [18]. Σε αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε μια συστηματική μελέτη, η οποία συνέκρινε μελέτες παρατήρησης και κατά την οποία η πρηνή θέση βελτίωσε μεν την οξυγόνωση των ασθενών, δεν μείωσε δε τα ποσοστά διασωλήνωσης και επεμβατικού αερισμού[69].

2.4 Μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει στατιστικά σημαντική μείωση, των ποσοστών θνησιμότητας που σχετίζονται με τη θεραπεία τοποθέτησης σε πρηνή θέση σε ασθενείς με COVID-19. Πολλές μάλιστα συνδέουν τα οφέλη της θεραπείας της πρηνής θέσης με την εγκυρότερη τοποθέτηση

των ασθενών σε αυτή, ακόμα και από τα τμήματα των επειγόντων [65,71]. Σε μελέτη στην οποία συμμετείχαν 500 βαρέως πάσχοντες ασθενείς, με σοβαρό σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) λόγω COVID-19, παρατηρήθηκε σημαντική μείωση της θνησιμότητας στις 28 ημέρες στους ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή θέση (16%), σε σύγκριση με εκείνους που παρέμειναν σε ύπτια θέση (32%) ($p < 0,001$) [5]. Επιπλέον, μια έρευνα ανέλυσε δεδομένα από 10 μελέτες που περιλάμβαναν 2.000 ασθενείς με COVID-19 και διαπιστώθηκε ότι η πρόιμη τοποθέτηση σε πρηνή θέση συσχετίστηκε με στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου θνησιμότητας (αναλογία πιθανοτήτων: 0,55, 95% διάστημα εμπιστοσύνης: 0,42-0,72)[9]. Σε παρόμοια συμπεράσματα κατέληξε ακόμη μία αναδρομική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης, που περιλάμβανε 827 μη διασωληνωμένους ασθενείς και βρέθηκε πως εκείνοι που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση είχαν καλύτερη επιβίωση (37,9% vs 20,0%; $p < 0,0001$) καθώς και μειωμένη πιθανότητα διασωλήνωσης (23,6% vs 40,4%; $p < 0,0001$) [70]. Τα ευρήματα αυτά παρέχουν ισχυρές αποδείξεις για τον σωτήριο αντίκτυπο της θεραπείας πρηνής τοποθέτησης, ιδίως εάν αυτή επιτελείται πρόιμα.

2.5 Θεραπεία πρηνής θέσης σε έγκυες γυναίκες

Η πρηνή θέση φαίνεται να είναι μια ασφαλής και αποτελεσματική θεραπευτική τεχνική για τη διαχείριση των εγκύων γυναικών, είτε έχουν ARDS σχετιζόμενο με COVID-19 είτε απαιτούν χειρουργικές επεμβάσεις. Προσφέρει αρκετά πλεονεκτήματα, όπως βελτιωμένη αναπνευστική λειτουργία, καλύτερο αερισμό και ανταλλαγή αερίων, μειωμένη πίεση στα μητρικά αγγεία και μειωμένη αρτηριακή πίεση σε γυναίκες με προεκλαμψία. Θα πρέπει να λαμβάνονται ειδικά μέτρα φροντίδας για τις έγκυες γυναίκες, όπως η παραμόρφωση της κοιλιάς και η

παρακολούθηση της ευημερίας του εμβρύου. Είναι σημαντικό να ακολουθούνται πρωτόκολλα, κατευθυντήριες γραμμές και λίστες ελέγχου για να διασφαλίζεται η ασφάλεια τόσο των επαγγελματιών υγείας όσο και των ασθενών. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κάλυψη των υφιστάμενων κενών γνώσης και την απόκτηση μιας πιο ολοκληρωμένης κατανόησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της πρηνή θέσης σε έγκυες γυναίκες, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές εβδομάδες κύησης και κλινικές καταστάσεις[10].

B.3 Προκλήσεις, μειονεκτήματα και περιορισμοί της θεραπείας σε πρηνή θέση

Η πρηνή τοποθέτηση, συνιστώμενη παρέμβαση για τη σοβαρή αναπνευστική δυσχέρεια COVID-19, έχει αποδεδειγμένα οφέλη στη βελτίωση της οξυγόνωσης, τη μείωση της χρήσης επεμβατικού αερισμού και διασωλήνωσης και στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας. Ωστόσο, είναι ζωτικής σημασίας να ληφθούν υπόψη τα πιθανά μειονεκτήματα που σχετίζονται με την κατάκλιση σε πρηνή θέση στη θεραπεία του COVID-19. Η παρούσα υποενότητα αναλύει τα βασικά μειονεκτήματα, αναφέροντας σχετικές μελέτες και στατιστικά στοιχεία.

Παρά τα πολλά υποσχόμενα οφέλη της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση, πρέπει να ληφθούν υπόψη διάφορες προκλήσεις και περιορισμοί. Πρώτον, η υλικοτεχνική υποδομή και οι πόροι που απαιτούνται για την ασφαλή και αποτελεσματική εφαρμογή της τοποθέτησης σε πρηνή θέση. Η κατάλληλη εκπαίδευση των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, η διαθεσιμότητα του κατάλληλου εξοπλισμού και η προσεκτική επιλογή των ασθενών είναι ζωτικής σημασίας για την επιτυχή εφαρμογή. Δεύτερον, η κατάκλιση σε πρηνή θέση μπορεί να μην είναι κατάλληλη για όλους τους ασθενείς, ιδίως για εκείνους με αντενδείξεις όπως σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, τραυματισμούς στο πρόσωπο ή νοσογόνο παχυσαρκία. Τρίτον, η

διάρκεια και η συχνότητα των συνεδριών κατάκλισης πρέπει να βελτιστοποιούνται ώστε να επιτυγχάνεται το μέγιστο όφελος χωρίς να προκαλείται αδικαιολόγητη δυσφορία ή επιπλοκές στον ασθενή.

3.1 Στελέχωση και περιορισμοί πόρων

Μία από τις σημαντικές προκλήσεις της θεραπείας πρηγής τοποθέτησης είναι η απαίτηση για επαρκή στελέχωση και πόρους. Η ορθή εφαρμογή της πρηγής τοποθέτησης απαιτεί εκπαιδευμένο υγειονομικό προσωπικό, ικανό να τοποθετεί και να παρακολουθεί τους ασθενείς με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Επιπλέον, η διαθεσιμότητα εξειδικευμένου εξοπλισμού, όπως κρεβάτια, ειδικά μαξιλάρια κατάκλισης, κ.α. είναι ζωτικής σημασίας. Ωστόσο, τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης ενδέχεται να αντιμετωπίζουν περιορισμούς όσον αφορά τη στελέχωση και τους πόρους, ιδίως κατά τη διάρκεια υψηλής προσέλευσης με κρούσματα COVID-19. Αυτοί οι περιορισμοί μπορεί να εμποδίσουν την ευρεία υιοθέτηση και εφαρμογή της θεραπείας πρηγής τοποθέτησης. (Εικ.7)



Εικ.5 <https://twitter.com/CriticalCareNow> <https://twitter.com/airwaycam>

3.2. Ανοχή και συνεργασία των ασθενών και ψυχολογικές επιπτώσεις της πρηνής θέσης

Η ανοχή και η συνεργασία των ασθενών αποτελούν προκλήσεις, για τη διατήρηση της πρηνής θέσης για παρατεταμένες περιόδους. Η δυσφορία, το άγχος και οι πιθανές επιπλοκές, όπως τα έλκη πίεσης ή η μετατόπιση ιατρικών συσκευών ή αγγειακών καθετήρων, μπορούν να επηρεάσουν τη συνεργασία των ασθενών. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων απαιτεί μια πολύπλευρη προσέγγιση, που περιλαμβάνει συχνή αξιολόγηση της άνεσης του ασθενούς, παροχή ψυχολογικής υποστήριξης και εφαρμογή προληπτικών μέτρων για τον μετριασμό των επιπλοκών. Η εκπαίδευση των ασθενών και των οικογενειών τους σχετικά με τα οφέλη και τη σημασία της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση, μπορεί επίσης να βελτιώσει τη συνεργασία. Η παρατεταμένη ακινητοποίηση σε πρηνή θέση μπορεί να προκαλέσει σημαντική ψυχολογική δυσφορία στους ασθενείς. Σύμφωνα με έρευνες, ασθενείς ανέφεραν ότι βίωσαν σωματική καταπόνηση, περιορισμένη κινητικότητα και μειωμένη ικανότητα επικοινωνίας, συμβάλλοντας στη δυσφορία [13]. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν αρνητικά την ευημερία των ασθενών και τη συνεργασία με τη θεραπεία σε πρηνή θέση. Άλλη μελέτη αποκάλυψε ότι το 28,6 % των ασθενών ανέφεραν άγχος και το 14,3 % κατάθλιψη κατά τη διάρκεια της πρηνής τοποθέτησης [14]. Ωστόσο, η κατάλληλη επικοινωνία, η συναισθηματική υποστήριξη και η διαβεβαίωση από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης παίζουν καθοριστικό ρόλο στην άμβλυνση αυτών των ανησυχιών. Η εκπαίδευση των ασθενών και η ψυχολογική υποστήριξη μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση των πιθανών ψυχολογικών επιπτώσεων και να ενισχύσουν την αποδοχή της θεραπείας.

3.3 Αυξημένος κίνδυνος τραυματισμών από πίεση:

Η κατάκλιση σε πρηνή θέση ενέχει αυξημένο κίνδυνο τραυματισμών από πίεση, ιδίως μεταξύ των βαρέως πασχόντων ασθενών. Η παρατεταμένη πίεση σε ευάλωτες περιοχές, όπως το πρόσωπο, ο θώρακας, η κοιλιά και τα άκρα, μπορεί να οδηγήσει σε έλκη πίεσης ή δερματικούς τραυματισμούς. Η τακτική επανατοποθέτηση και οι κατάλληλες επιφάνειες στήριξης για τον μετριασμό του κινδύνου τραυματισμών από πίεση, είναι μεγάλης σημασίας [15]. Σύμφωνα με μελέτη, το 15% των ασθενών στην ομάδα της πρηνής τοποθέτησης εμφάνισε τραυματισμούς πίεσης σε σύγκριση με το 4% στην ομάδα της ύπτιας θέσης [16]. Η εφαρμογή κατάλληλων πρωτοκόλλων και προληπτικών μέτρων μπορεί να ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση τραυματισμών πίεσης και να ενισχύσει την ασφάλεια και την άνεση των ασθενών.

3.4 Χρόνος και υλικοτεχνική υποδομή

Η κατάκλιση σε πρηνή θέση εισάγει πολυπλοκότητες στην παρακολούθηση του ασθενούς και την παροχή φροντίδας και απαιτεί προσεκτικό συντονισμό και αποτελεσματική κατανομή των ανθρωπίνων πόρων. Η ασφαλής επανατοποθέτηση των ασθενών, η εξασφάλιση επαρκούς παρακολούθησης και επιτήρησης και η διαχείριση άλλων βασικών καθηκόντων φροντίδας μπορεί να είναι χρονοβόρες. Η συνεχής παρακολούθηση των ζωτικών σημείων, όπως η αρτηριακή πίεση, ο καρδιακός ρυθμός και ο κορεσμός οξυγόνου, παρεμβάσεις όπως η χορήγηση φαρμάκων και οι αναπνευστικών φυσικοθεραπειών, καθίσταται πιο δύσκολη όταν οι ασθενείς βρίσκονται σε πρηνή θέση. Σύμφωνα με τα παραπάνω, προκύπτει μεγάλη ανάγκη προσαρμογής του εξοπλισμού παρακολούθησης και προσεκτικού συντονισμού των ιατρικών πράξεων και θεραπευτικών παρεμβάσεων [17]. Σε πολυσύχναστες κλινικές με μεγάλο όγκο ασθενών, οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης συχνά αντιμετωπίζουν χρονικούς περιορισμούς. Για να ξεπεραστούν αυτές οι υλικοτεχνικές προκλήσεις, ο αποτελεσματικός σχεδιασμός, οι

εξορθολογισμένες ροές εργασίας και η σαφής επικοινωνία μεταξύ της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης είναι ζωτικής σημασίας. Η ανάλυση του αντίκτυπου αυτών των προκλήσεων στα αποτελέσματα των ασθενών και η διερεύνηση καινοτόμων στρατηγικών παρακολούθησης και φροντίδας μπορεί να συμβάλει στη βελτιστοποιημένη διαχείριση των ασθενών. (Εικ.5)



Εικ.5 NYU Langone Hospital—Long Island Prone Team in action

Patrizio Petrone et al. Prone ventilation as treatment of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19

Eur J Trauma Emerg Surg. 2021; 47(4): 1017–1022.

Published online 2020 Nov 17. doi: 10.1007/s00068-020-01542-7

3.5 Εξατομικευμένη προσέγγιση και λήψη κλινικών αποφάσεων

Η λήψη κλινικών αποφάσεων σχετικά με την έναρξη και τη συνέχιση της θεραπείας πρηνής τοποθέτησης, θα πρέπει να λαμβάνει υπόψη τους ατομικούς παράγοντες του ασθενούς. Η σοβαρότητα της νόσου, η σταθερότητα του ασθενούς και η παρουσία αντενδείξεων ή επιπλοκών πρέπει να αξιολογούνται για να διασφαλίζεται η καταλληλότητα της θεραπείας. Μια εξατομικευμένη προσέγγιση απαιτεί προσεκτική κλινική αξιολόγηση, συνεχή παρακολούθηση και τακτική επανεκτίμηση της ανταπόκρισης του ασθενούς, για τη βελτιστοποίηση των οφελών και την ελαχιστοποίηση των κινδύνων. Συμπερασματικά, παρόλο που τα συγκεκριμένα στατιστικά δεδομένα σχετικά με τα μειονεκτήματα της πρηνής θέσης στη θεραπεία του COVID-

19 μπορεί να είναι περιορισμένα, αυτές οι αναλυτικές γνώσεις ρίχνουν φως στους πιθανούς προβληματικούς τομείς. Περαιτέρω έρευνα και συλλογή δεδομένων σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών, θα μπορούσαν να παράσχουν ακριβέστερη ποσοτική ανάλυση αυτών των μειονεκτημάτων και να βοηθήσουν στην ανάπτυξη κατευθυντήριων γραμμών, βασισμένων σε στοιχεία για την κατάκλιση σε πρηνή θέση κατά τη θεραπεία με COVID-19.

B.4 Συνέπειες για την κλινική πρακτική

Ο αυξανόμενος όγκος στοιχείων που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση, στη βελτίωση της οξυγόνωσης και της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με COVID-19, έχει σημαντικές επιπτώσεις στην κλινική πρακτική. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να είναι ενήμεροι για τα πιθανά οφέλη της κατάκλισης σε πρηνή θέση και να εξετάζουν το ενδεχόμενο συμπερίληψής της στα πρωτόκολλα διαχείρισης ασθενών με COVID-19 με αναπνευστικές επιπλοκές. Η διεπιστημονική συνεργασία μεταξύ εντατικολόγων, αναπνευστικών θεραπειών και νοσηλευτών είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της ασφαλούς και αποτελεσματικής εφαρμογής της θεραπείας με κατάκλιση σε πρηνή θέση. Μελλοντικές έρευνες θα πρέπει να επικεντρωθούν στη βελτιστοποίηση των πρωτοκόλλων και στον εντοπισμό υποομάδων ασθενών που μπορεί να επωφεληθούν περισσότερο από αυτή την παρέμβαση.

B.5 Συμπέρασμα

Η ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας αναδεικνύει τον θετικό αντίκτυπο της θεραπείας κατάκλισης σε ασθενείς με COVID-19, ιδίως όσον αφορά στη βελτίωση της οξυγόνωσης, τη μειωμένη ανάγκη για επεμβατικό μηχανικό αερισμό και διασωλήνωση, τα μειωμένα ποσοστά θνησιμότητας, τη μείωση του κινδύνου PSILI και την ανακούφιση και βελτίωση του λόγου αερισμού/αιμάτωσης (V/Q). Παρά τις προκλήσεις και τους περιορισμούς- που σχετίζονται με τη στελέχωση και τους πόρους, την ανοχή και τη συμμόρφωση των ασθενών, την υλικοτεχνική υποδομή και την εξατομικευμένη κλινική λήψη αποφάσεων, η τοποθέτηση σε πρηνή θέση έχει αναδειχθεί ως πολύτιμη συμπληρωματική θεραπεία για τη διαχείριση των αναπνευστικών επιπλοκών που σχετίζονται με τη νόσο COVID-19. Η κατανόηση τόσο των πλεονεκτημάτων όσο και των προκλήσεων που σχετίζονται με αυτή τη θεραπεία είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών και τη βελτίωση της διαχείρισης των αναπνευστικών επιπλοκών της νόσου. Περαιτέρω έρευνα και κλινική εμπειρία θα συμβάλουν στην τελειοποίηση των πρωτοκόλλων, στη βελτίωση των κριτηρίων επιλογής ασθενών και στην προώθηση της ευρείας υιοθέτησης της θεραπείας της κατάκλισης σε πρηνή θέση στη φροντίδα των ασθενών με COVID-19.

Γ. Το χαμηλό ποσοστό εφαρμογής της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση

Παρά τα τεκμηριωμένα οφέλη της θεραπείας κατάκλισης σε ασθενείς με COVID-19, το ποσοστό εφαρμογής της είναι σχετικά χαμηλό. Αυτή η ενότητα έχει ως στόχο να συζητήσει τις πιθανές λογικές πίσω από αυτό το φαινόμενο, διερευνώντας τη σχετική βιβλιογραφία και μελέτες.

Γ.1 Έλλειψη ευαισθητοποίησης και γνώσης

Ένας πιθανός λόγος για το χαμηλό ποσοστό εφαρμογής της θεραπείας με κατάκλιση είναι η έλλειψη ευαισθητοποίησης και γνώσης μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης. Μελέτες έδειξαν ότι ένα σημαντικό ποσοστό επαγγελματιών, του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης, είχε περιορισμένες γνώσεις σχετικά με τη θεραπεία κατάκλισης σε πρηνή θέση και τα οφέλη της σε ασθενείς με COVID-19. Πολλοί πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης δεν ήταν εξοικειωμένοι με τις κατάλληλες τεχνικές, τις ενδείξεις και τις αντενδείξεις της πρηνή τοποθέτησης. Αυτή η έλλειψη ενημέρωσης μπορεί να συμβάλει στην ελλιπή χρήση της θεραπείας τοποθέτησης σε πρηνή θέση στην κλινική πρακτική [11]

Γ.2 Περιορισμένοι πόρων

Η έλλειψη πόρων, όπως προαναφέρθηκε, παίζει σημαντικό ρόλο στο χαμηλό ποσοστό εφαρμογής της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση. Η αποτελεσματική τοποθέτηση σε πρηνή θέση απαιτεί κατάλληλο εξοπλισμό, συμπεριλαμβανομένων εξειδικευμένων κρεβατιών, μαξιλαριών και συσκευών παρακολούθησης. Ωστόσο, οι εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, ιδίως εκείνες που αντιμετωπίζουν περιορισμένους πόρους, ενδέχεται να δυσκολεύονται να προμηθεύονται και να κατανέμουν επαρκώς αυτούς τους πόρους. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα κατάλληλων κρεβατιών, στρωμάτων, μαξιλαριών, κ.α., μπορεί να εμποδίσει την ευρεία υιοθέτηση αυτής της θεραπείας.

Γ.3 Προκλήσεις όσον αφορά το προσωπικό

Η θεραπεία κατάκλισης σε πρηνή θέση απαιτεί εκπαιδευμένο υγειονομικό προσωπικό που μπορεί να τοποθετεί και να παρακολουθεί τους ασθενείς με ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, οι προκλήσεις όσον αφορά το προσωπικό, ιδίως κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, μπορούν να περιορίσουν την εφαρμογή της θεραπείας κατάκλισης. Ο αυξημένος όγκος ασθενών, τα υπερφορτωμένα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και οι ελλείψεις προσωπικού μπορεί να δυσχεράνουν τη διάθεση επαρκούς προσωπικού για την τοποθέτηση σε ύπτια θέση. Μελέτες έχουν αναδείξει τις προκλήσεις όσον αφορά την υποστελέχωση με προσωπικό ως εμπόδιο για την εφαρμογή της κατάκλισης σε ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με COVID-19 [5]. Η αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων στελέχωσης και η εξασφάλιση επαρκών αναλογιών προσωπικού είναι ουσιώδους σημασίας, για την επιτυχή εφαρμογή της θεραπείας της κατάκλισης σε πρηνή θέση. (Εικ.6)



Εικ.6 NYU Langone Hospital—Long Island Prone Team in action

Patrizio Petrone et al. Prone ventilation as treatment of acute respiratory distress syndrome related to COVID-19

Eur J Trauma Emerg Surg. 2021; 47(4): 1017–1022.

Published online 2020 Nov 17. doi: 10.1007/s00068-020-01542-7

Γ.4 Φόβος επιπλοκών και έλλειψη εμπιστοσύνης

Ο φόβος των επιπλοκών που σχετίζονται με την κατάκλιση και η έλλειψη εμπιστοσύνης στην εφαρμογή της θεραπείας μπορεί να συμβάλλουν στο χαμηλό ποσοστό εφαρμογής. Οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να ανησυχούν για πιθανά ανεπιθύμητα συμβάντα, όπως έλκη πίεσης, μετατόπιση ιατρικών συσκευών ή επιπλοκές που σχετίζονται με την επανατοποθέτηση ασθενών σε κρίσιμη κατάσταση. Η ενίσχυση των γνώσεων των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, η παροχή κατάρτισης και η παροχή υποστήριξης και καθοδήγησης μπορούν να συμβάλουν στην άμβλυνση αυτών των ανησυχιών και στη βελτίωση της εμπιστοσύνης στην εφαρμογή της κατάκλισης σε πρηνή θέση.

Γ.5 Περιορισμένη έρευνα και κατευθυντήριες γραμμές

Ένας άλλος παράγοντας που συμβάλλει στο χαμηλό ποσοστό εφαρμογής είναι η περιορισμένη διαθεσιμότητα έρευνας και κατευθυντήριων γραμμών που αφορούν ειδικά τη θεραπεία κατάκλισης σε ασθενείς με COVID-19. Ενώ τα αναδυόμενα στοιχεία υποστηρίζουν τα οφέλη της, υπάρχει σχετική έλλειψη έρευνας ολοκληρωμένων κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τον βέλτιστο χρόνο, τη διάρκεια και την επιλογή των ασθενών για τη θεραπεία κατάκλισης. Η έλλειψη τυποποιημένων πρωτοκόλλων και κατευθυντήριων γραμμών μπορεί να εμποδίσει την εμπιστοσύνη των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης στην υιοθέτηση και εφαρμογή αυτής της θεραπείας. Η αύξηση των ερευνητικών προσπαθειών και η ανάπτυξη κατευθυντήριων οδηγιών βασισμένων σε στοιχεία είναι ζωτικής σημασίας, για την αντιμετώπιση αυτού του κενού και την προώθηση της ευρύτερης υιοθέτησης της θεραπείας κατάκλισης σε πρηνή θέση.

Γ.6. Πολύπλοκες προκλήσεις όσον αφορά την υλικοτεχνική υποδομή και τη ροή εργασιών

Η εφαρμογή της θεραπείας τοποθέτησης σε πρηνή θέση σε ένα πολυάσχολο κλινικό περιβάλλον μπορεί να δημιουργήσει υλικοτεχνικές προκλήσεις. Η ασφαλής επανατοποθέτηση των ασθενών, η εξασφάλιση επαρκούς παρακολούθησης και η διαχείριση άλλων βασικών καθηκόντων περίθαλψης απαιτούν αποτελεσματικό συντονισμό και εξορθολογισμένες ροές εργασίας. Οι χρονικοί περιορισμοί, οι ανταγωνιστικές προτεραιότητες και η ανάγκη για συνεχή παρακολούθηση μπορούν να καταστήσουν την εφαρμογή της πρηνής τοποθέτησης προκλητική. Μελέτες έχουν εντοπίσει τις υλικοτεχνικές προκλήσεις ως εμπόδιο στην εφαρμογή της τοποθέτησης σε πρηνή θέση σε ασθενείς με COVID-19[12]. Η ανάπτυξη σαφών πρωτοκόλλων, η βελτίωση της αποτελεσματικότητας της ροής εργασίας και η προώθηση της διεπιστημονικής συνεργασίας μπορούν να βοηθήσουν στην αντιμετώπιση αυτών των προκλήσεων.

Γ.7 Συμπέρασμα

Διάφοροι λόγοι συμβάλλουν στο χαμηλό ποσοστό εφαρμογής της θεραπείας με τοποθέτηση σε πρηνή θέση σε ασθενείς με COVID-19. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η έλλειψη ευαισθητοποίησης και γνώσης μεταξύ των παρόχων υγειονομικής περίθαλψης, οι περιορισμοί πόρων, η υποστελέχωση, ο φόβος επιπλοκών, η περιορισμένη έρευνα και οι κατευθυντήριες γραμμές, καθώς και οι πολύπλοκες προκλήσεις υλικοτεχνικής υποδομής και ροής εργασιών. Η αντιμετώπιση αυτών των εμποδίων μέσω της εκπαίδευσης, της κατανομής πόρων, της κατάρτισης, της ανάπτυξης κατευθυντήριων γραμμών και της βελτιστοποίησης της ροής εργασίας είναι ζωτικής σημασίας για την προώθηση της ευρύτερης υιοθέτησης της θεραπείας κατάκλισης και τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων των ασθενών κατά τη διαχείριση του COVID-19

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Σκοπός έρευνας

Ο σκοπός της μελέτης ήταν να εξετάσει εάν η πρηνής θέση σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, επιδρά θετικά στην έκβαση της νοσηλείας τους. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη εξέτασε την επίδραση της τοποθέτησης των ασθενών σε πρηνή θέση, στην επιβίωση στις 28 ημέρες και την αποφυγή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Επίσης αναζητήθηκαν τυχόν υπάρχουσες συσχετίσεις, όπως της διασωλήνωσης με τη θνητότητα, της θνητότητας με την ηλικία των ασθενών, την επίδραση στη πρόγνωση των ασθενών του χρόνου έναρξης της πρηνής θέσης σε σχέση με το χρόνο έναρξης των συμπτωμάτων ή της νοσηλείας, την επίδραση των συννοσηροτήτων στην πρόγνωση, την επίδραση της πρηνής θέσης στη διάρκεια νοσηλείας, καθώς και η διάρκεια και ο μέσος χρόνος που τέθηκαν σε πρηνή θέση οι ασθενείς.

Επιλογή δείγματος-Μεθοδολογία της έρευνας

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στους ασθενείς με COVID-19, που νοσηλεύτηκαν στο τμήμα Λοιμώξεων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Π.Γ.Ν.Λ.), και στην Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας (ΜΑΦ) της Β' Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας (Γ.Ν.Λ.) κατά την διάρκεια της άνοιξης του 2021.

Πρόκειται για προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών – μαρτύρων. Το σύνολο του δείγματος ήταν 39 ασθενείς, από τους οποίους 21 τέθηκαν σε πρηνή θέση κατάκλισης και 18 παρέμειναν σε ύπτια, και αποτέλεσαν την ομάδα μαρτύρων της μελέτης. Κριτήρια ένταξης στη μελέτη είναι: η δυνατότητα λήψης συγκατάθεσης, η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη με PCR νόσος από τον SARS-CoV-2, η ηλικία άνω των 18

ετών και το μέτριο ή σοβαρό ARDS σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου [49.]Ο κύριος λόγος για τον οποίο οι ασθενείς δεν τέθηκαν σε πρηνή θέση ήταν η έντονη δυσφορία και η μη συνεργασία αυτών, παρά τις επίμονες προσπάθειες ενημέρωσης, επεξήγησης, κατευνασμού – ακόμα και με ήπια κατασταλτική αγωγή και ψυχολογικής υποστήριξης από το σύνολο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού. Καταγράφηκαν καθημερινά παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας όπως SpO_2 , PO_2 , $PaCO_2$, FiO_2 , οι ώρες που κάθε ασθενείς βρίσκεται σε πρηνή θέση, η φαρμακευτική αγωγή που αφορά τη νόσο COVID-19 καθώς και το μοντέλο υποβοήθησης του αερισμού του ασθενούς(NC,MV,HFNC,NIMV).

Δεοντολογία της έρευνας – Προστασία Προσωπικών Δεδομένων

Η μελέτη διενεργήθηκε σύμφωνα με τον Κανονισμό Αρχών και Λειτουργίας της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας και του Κώδικα Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Ευρωπαϊκού Κανονισμού 679/2016 General Data Protection Regulation (GDPR) της 27/04/2016.

Το ερευνητικό πρωτόκολλο κατατέθηκε για έγκριση στην επιτροπή δεοντολογίας των δυο νοσοκομείων (Αρ. πρωτ. 11133, 22/03/2021) και ζητήθηκε επίσης έγγραφη συγκατάθεση των ασθενών για τη συμμετοχή στην εν λόγω μελέτη, ή των οικείων τους όπου αυτό ήταν ανέφικτο.

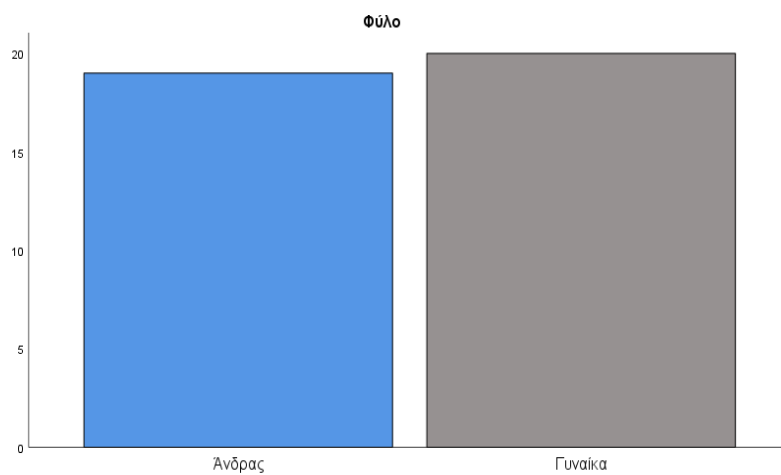
Στατιστική ανάλυση

Η ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε πρώτα στο περιβάλλον του Microsoft Excel και έπειτα τα δεδομένα καταχωρήθηκαν στο περιβάλλον του στατιστικού

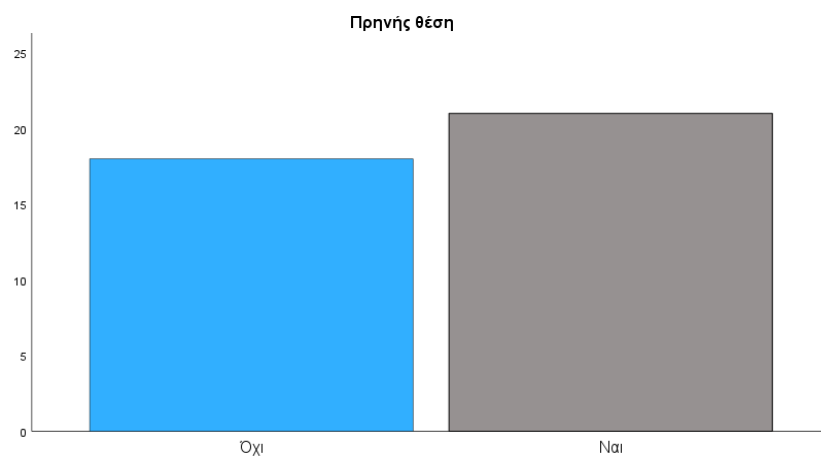
πακέτου IBM SPSS statistics. Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάστηκαν σε πίνακες με την μορφή (n,%), ενώ οι ποσοτικές με την μορφή μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση (mean $\pm$ std). Πραγματοποιήθηκε επίσης έλεγχος των συσχετίσεων (Pearson correlation) σε επίπεδο σημαντικότητας $< 0,05$. Διενεργήθηκαν τα στατιστικά τεστ Chi-Square (χ^2) για τον έλεγχο εξάρτησης μεταξύ των ποιοτικών μεταβλητών και Independent T-test, Mann Whitney U test και One way ANOVA για τον έλεγχο διαφοράς ποσοτικών μεταβλητών για δύο ή περισσότερες ομάδες αντίστοιχα.

Αποτελέσματα

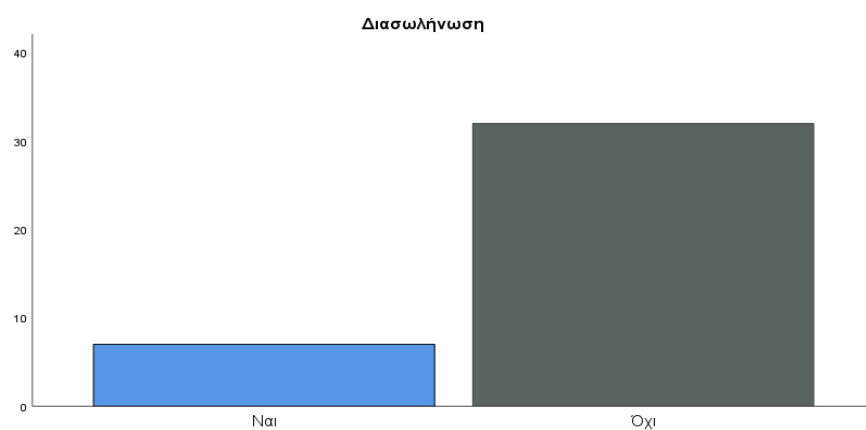
Από το σύνολο του δείγματος (n=39), με μέσο όρο ηλικίας τα 68,8 έτη, παρατηρούμε πως 20 ήταν γυναίκες και 19 άνδρες (51,3% και 48,7% αντίστοιχα), ενώ εξίσου σχεδόν ισόποσα μοιρασμένο, ήταν το ποσοστό των ασθενών που τέθηκαν σε πρηνή θέση (21 ασθενείς, 53,8%) με 18 ασθενείς να παραμένουν σε ύπτια (46,2%). Μία χρόνια νόσο είχαν 16 ασθενείς, 9 ασθενείς είχαν 2 χρόνιες νόσους, 8 είχαν ελεύθερο ιατρικό ιστορικό και 6 είχαν 3 και παραπάνω συννοσηρότητες (41%, 23,1%, 20,%, 15%, αντίστοιχα). Από τους 39 ασθενείς του συνόλου του δείγματος διασωληνώθηκαν οι 7 (17,9%) και οι 32 δεν τέθηκαν σε μηχανικό επεμβατικό αερισμό (82,1%), ενώ στο σύνολο του δείγματος επιβίωσαν οι 24 και απεβίωσαν οι 15 (61,5% και 38,5% αντίστοιχα). Από τους 21 ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή θέση διασωληνώθηκαν οι 3, ενώ από τους 18 που ήταν σε ύπτια θέση διασωληνώθηκαν οι 4 (14,2% και 22,2% αντίστοιχα, pvalue=0,520.), ενώ απεβίωσαν 4 από αυτούς που ήταν σε πρηνή και 11 από τους ασθενείς που ήταν σε ύπτια (19% και 61,1% επί του συνόλου αντίστοιχα). (Πίνακες 1-3, Γραφήματα 1-6)



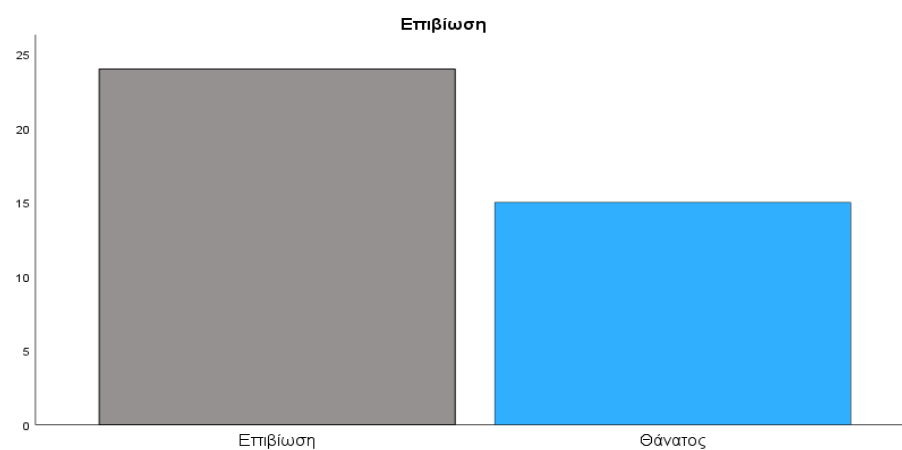
Γράφημα 1. Φύλο συμμετεχόντων



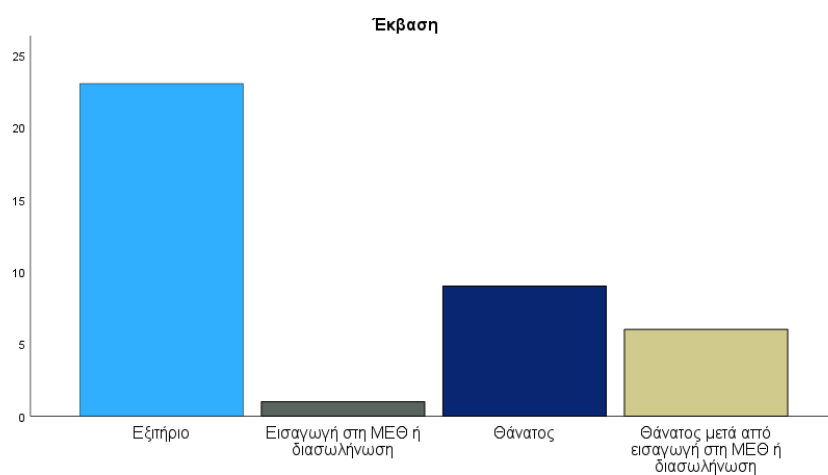
Γράφημα 2. Απεικόνιση θέσης ασθενών



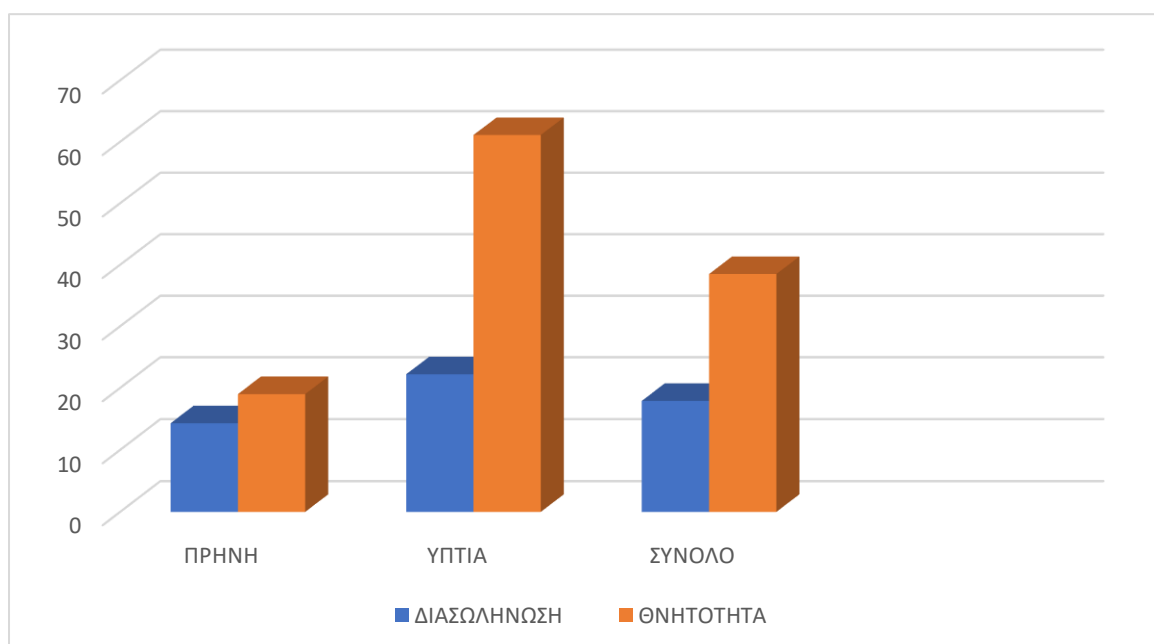
Γράφημα 3. Απεικόνιση διασωλήνωσης ασθενών



Γράφημα 4. Επιβίωση ασθενών



Γράφημα 5. Αναλυτική έκβαση ασθενών



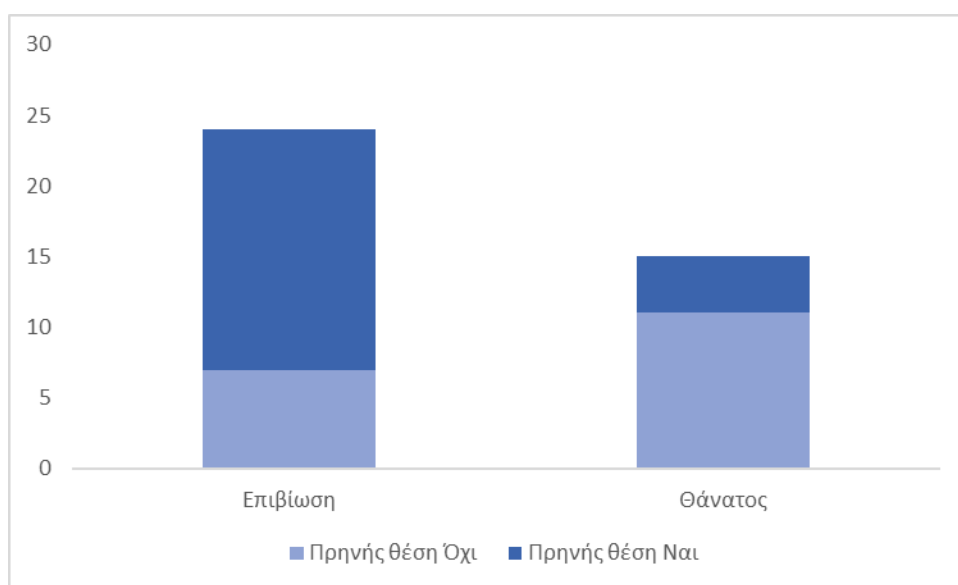
Γράφημα 6. Διασωλήνωση και θνητότητα σε πρηνή, ύπτια θέση και στο σύνολο των ασθενών.

Από τους 15 ασθενείς που απεβίωσαν είδαμε πως 4 ήταν σε πρηνή θέση και 11 σε ύπτια (26,6% και 73,4% αντίστοιχα, $p\text{-value}=0,007$). (Πίνακας 4, Γράφημα 7)

Επιβίωση	Πρηγής θέση		Σύνολο
	Όχι	Ναι	
Σύνολο	18	21	39
Επιβίωση	7	17	24
Θάνατος	11	4	15

pvalue=0,007

Πίνακας 4. Chi square test Επιβίωση – Πρηγής θέση



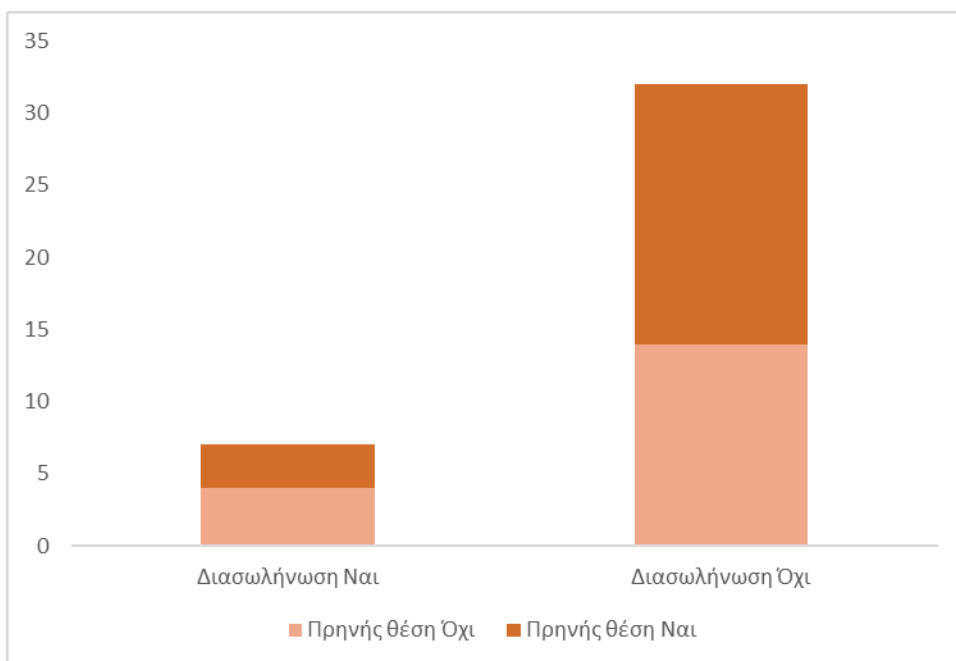
Γράφημα 7. Ποσοστά επιβίωσης ασθενών σε πρηγή θέση

Στον έλεγχο συσχέτισης της διασωλήνωσης με την πρηγή θέση, βρέθηκε ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική εξάρτηση ανάμεσα στην διασωλήνωση και την πρηγή θέση. Πιο συγκεκριμένα: $\chi^2(1,39):0,415$, pvalue=0,520. (Πίνακας 6, Γράφημα 9)

Διασωλήνωση	Πρηγής θέση		Σύνολο
	Όχι	Ναι	
Ναι	4	3	7
Όχι	14	18	32
Total	18	21	39

pvalue=0,520

Πίνακας 6. Chi square test Διασωλήνωση – Πρηγής θέση

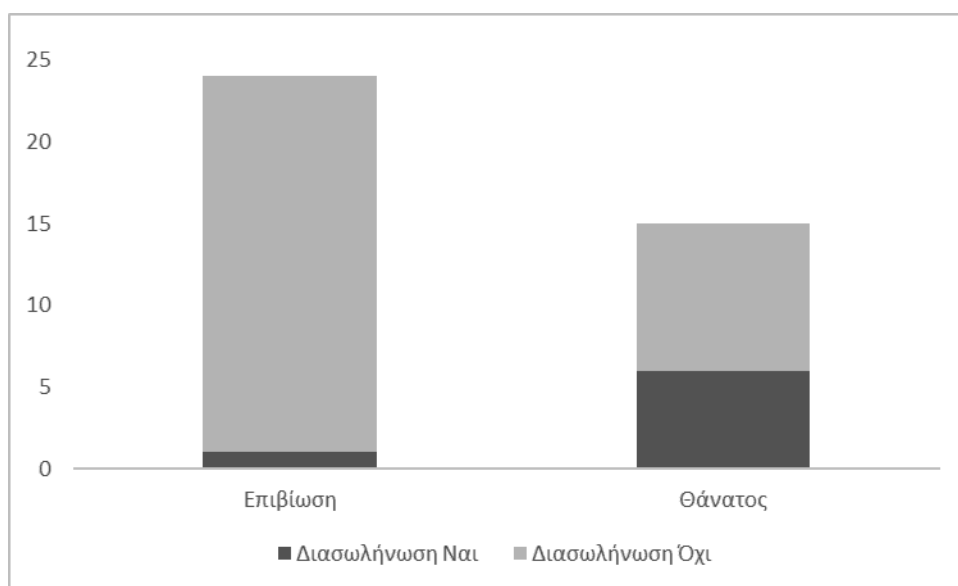


Γράφημα 9. Ποσοστά διασωλήνωσης ασθενών σε πρηνή ή όχι θέση

Επίσης παρατηρήθηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική εξάρτηση ανάμεσα στην επιβίωση και την διασωλήνωση, $\chi^2(1,39):8,048$, $pvalue=0,005$. Στο σύνολο των 15 ασθενών που απεβίωσαν, οι 6/15 είχαν διασωληνωθεί (40,0%) και μόλις ένας στους 7 που διασωληνώθηκαν επέζησε (14,2%). (Πίνακας 5, Γράφημα 8)

Επιβίωση	Διασωλήνωση		Σύνολο
	Ναι	Όχι	
Επιβίωση	1	23	24
Θάνατος	6	9	15
Σύνολο	7 ($pvalue=0,005$)	32	39

Πίνακας 5 .Chi square test Επιβίωση – Διασωλήνωση

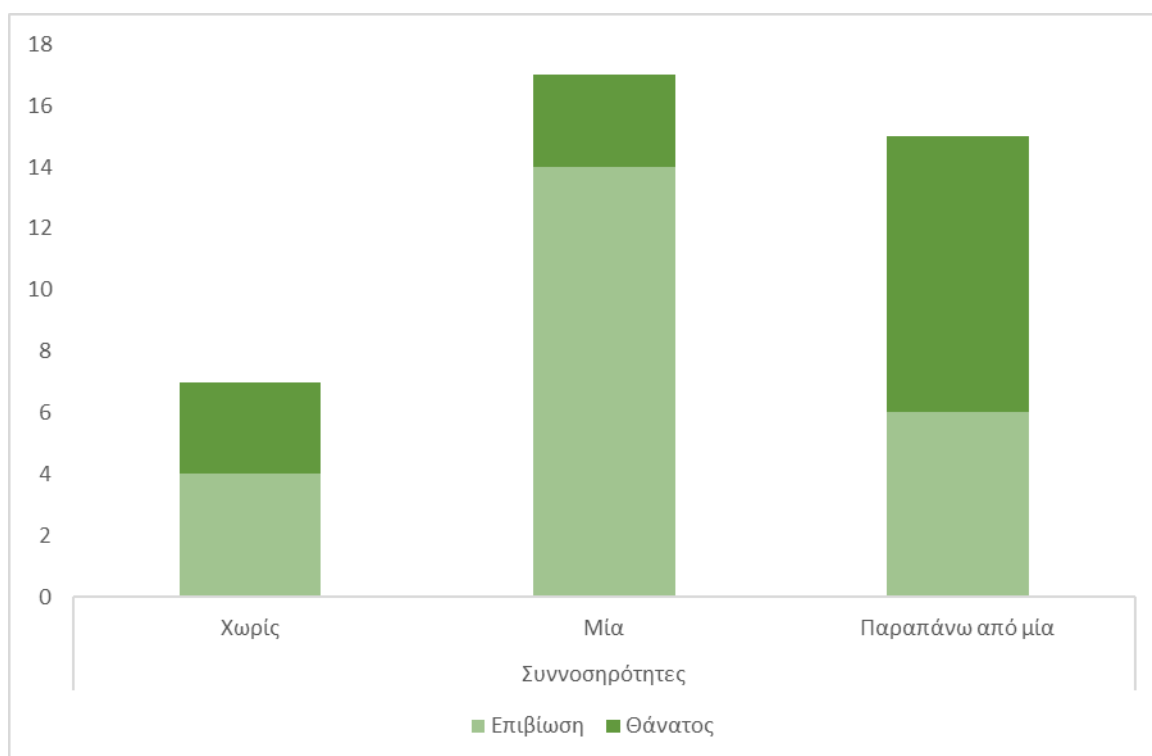


Γράφημα 8. Ποσοστά επιβίωσης και διασωλήνωσης ασθενών

Στον έλεγχο συσχέτισης της επιβίωσης με τις συννοσηρότητες των ασθενών, όσο αφορά σε 1 συννοσηρότητα είχαμε $\chi^2(19,39):23,332$, $p\text{-value}=0,223$. Συνεπώς η θνητότητα και η μία συννοσηρότητα των ασθενών είναι ανεξάρτητες μεταβλητές και άρα δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών. Απεναντίας με 2 ή και περισσότερες συννοσηρότητες είχαμε $\chi^2(2,39):6,109$, $p\text{-value}=0,047$ και συνεπώς η θνησιμότητα και οι πάνω από μία συννοσηρότητες των ασθενών είναι εξαρτημένες μεταβλητές. (Πίνακες 7,8. Γράφημα 10)

Επιβίωση	Συννοσηρότητες			Σύνολο
	Χωρίς	Μία	Παραπάνω από μία	
Σύνολο	7	17	15	39
Επιβίωση	4	14 ($p=0,223$)	6 ($p=0,047$)	24
Θάνατος	3	3	9	15

Πίνακας 8. Chi square test επιβίωση – συννοσηρότητες



Γράφημα 10. Ποσοστά επιβίωσης ασθενών ανά πλήθος συννοσηροτήτων

Επίσης αναζητήθηκαν συσχετίσεις στις καταγραφές των ασθενών που τέθηκαν σε πρηνή θέση σε σχέση με την θνητότητα και βρέθηκε καταρχάς στατιστικά σημαντική διαφορά, ανάμεσα στην επιβίωση και στις ημέρες που μεσολάβησαν από την έναρξη των συμπτωμάτων και την κατάκλιση για πρώτη φορά σε πρηνή θέση (μέση τιμή στους επιζήσαντες 3,54 ημέρες vs 8,25 ημέρες στους θανούντες, $pvalue=0,037$). Επίσης, στατιστικά σημαντική διαφορά είχε και η μέση τιμή FiO_2 των ασθενών, που μπήκαν σε πρηνή θέση σε σχέση με την πορεία νόσου. Παρατηρήθηκε ότι όσοι ασθενείς επιβίωσαν, είχαν μικρότερη μέση τιμή FiO_2 , έναντι όσων απεβίωσαν (53,04% vs 80,16% αντίστοιχα, $pvalue=<0,001$). Ένα άλλο στοιχείο που παρατηρήθηκε, είναι η τάση εξάρτησης μεταξύ του χρόνου έναρξης των συμπτωμάτων και των ημερών που μεσολάβησαν ως την εισαγωγή των ασθενών (7,41 ημέρες επιζήσαντες vs 11,00 ημέρες οι θανώντες $pvalue=<0,078$). Τέλος η ηλικία (64,82 vs 70,75 έτη, $pvalue=0,373$) και η

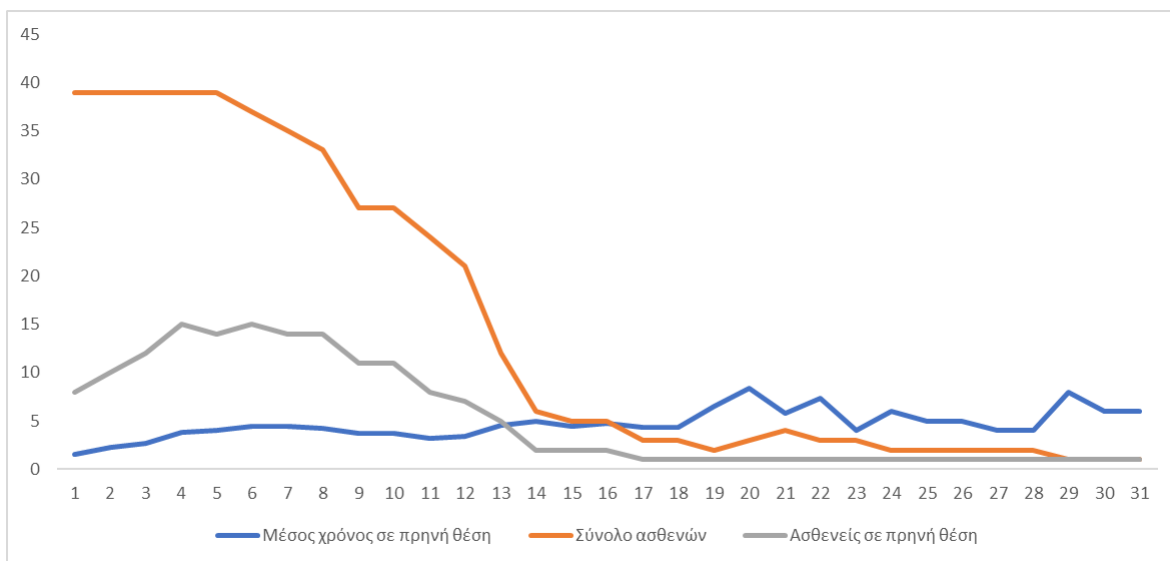
διάρκεια νοσηλείας (14,06 vs 17,25 ημέρες, p value= 0,518), ήταν μικρότερες σε αυτούς που επέζησαν από τους ασθενείς που απεβίωσαν, αλλά χωρίς οι διαφορές αυτές να είναι στατιστικά σημαντικές. Παρομοίως μη στατιστικά σημαντικές διαφορές διαπιστώθηκαν στη διάρκεια πρηνής θέσης (9,71 ημέρες vs 5,75 ημέρες , p value=0,23) και στον μέσο χρόνο πρηνής θέσης (9,42 ώρες vs 8,69 ώρες, p value=0,663) στους επιζήσαντες και σε αυτούς που απεβίωσαν αντίστοιχα. (Πίνακας 9)

Στις συσχετίσεις των καταγραφών του συνόλου των ασθενών σε σχέση με την θνητότητα, παρατηρήθηκε και εδώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση της μέσης τιμής του FiO_2 με αυτήν. Οι επιζήσαντες είχαν ανάγκη για σαφώς μικρότερο ποσοστό χορηγούμενου οξυγόνου, από τους ασθενείς που απεβίωσαν (52,36% vs 74,74% αντίστοιχα , p value<0,001). Η ηλικία και εδώ παρουσίασε συσχέτιση με την θνητότητα με στατιστικά σημαντική σχέση αυτή τη φορά, με τους ασθενείς που επιβίωσαν να έχουν μικρότερη ηλικία από τους αποβιώσαντες (65,41 έτη έναντι 74,26 έτη p value=0,01). Όσο αφορά στη διάρκεια νοσηλείας, παρατηρήθηκε μικρότερη διάρκεια στους επιζήσαντες, σε σύγκριση με αυτούς που κατέληξαν, χωρίς όμως να υπάρχει στατιστικά και εδώ σημαντική διαφορά (15,25 ημέρες vs 18,4 ημέρες αντίστοιχα, p value=0,344). Τέλος δεν παρατηρήθηκε διαφορά και στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της θνητότητας και των ημερών που μεσολάβησαν από την έναρξη των συμπτωμάτων μέχρι την εισαγωγή των ασθενών (6,92 ημέρες έναντι 7,2 ημέρες στους θανώντες, p value=0,822). (Πίνακας 10)

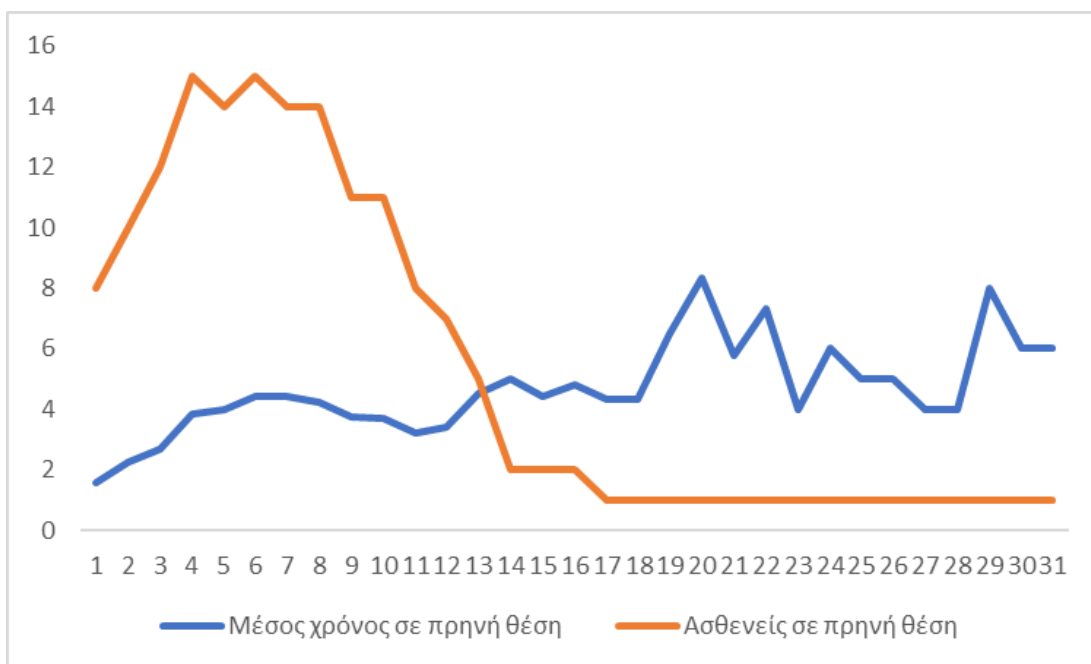
Αναζητήθηκε επίσης στατιστική σχέση ανάμεσα στη διάρκεια νοσηλείας και στη θέση κατάκλισης, με τους ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή θέση να έχουν μειωμένη μεν διάρκεια νοσηλείας ,εν συγκρίσει με αυτούς που παρέμειναν σε ύπτια ,χωρίς όμως στατιστικά σημαντική διαφορά δε (14,66 ημέρες σε πρηνή έναντι 18,55 ημέρες – οι ασθενείς σε ύπτια θέση, p value=0,518). (Πίνακας 11)

Επίσης αναλύθηκε στατιστικά ο μέσος χρόνος σε πρηνή θέση ανά ημέρα, τόσο στο σύνολο των

ασθενών, όσο και σε αυτούς που τέθηκαν σε πρηνή. Διαπιστώθηκε αύξηση των ασθενών αλλά και του μέσου χρόνου πρηνής θέσης κατά την 3 με 4 ημέρα νοσηλείας, ενώ από την 14 ημέρα και έπειτα μειώνεται ο αριθμός των ασθενών που παραμένουν σε πρηνή, αλλά αυξάνεται ο μέσος χρόνος πρηνής θέσης ανά ημέρα.. (Γραφήματα 11,12).

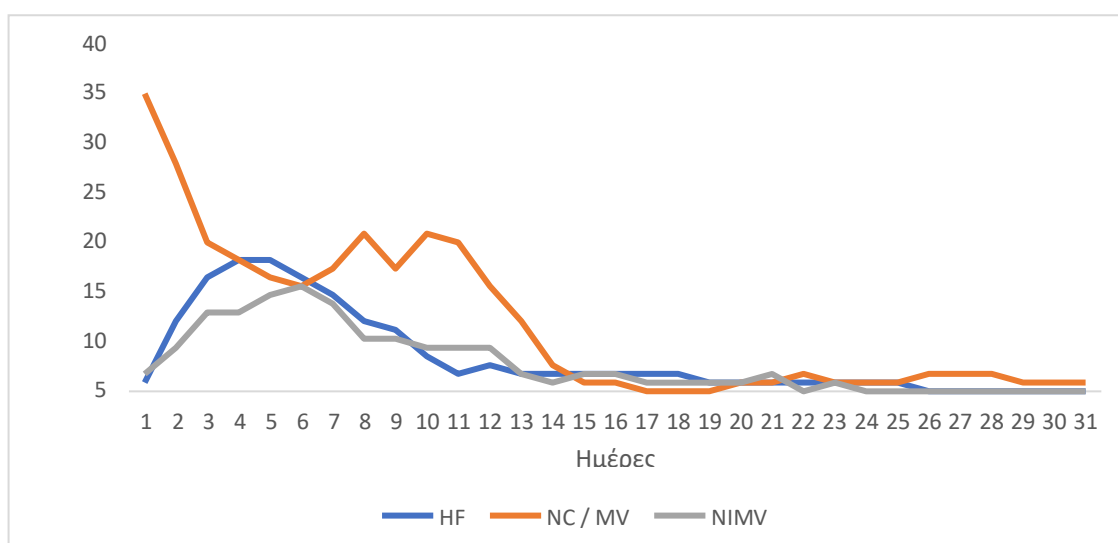


Γράφημα 11. Σύνολο ασθενών – μέσος χρόνος σε πρηνή θέση



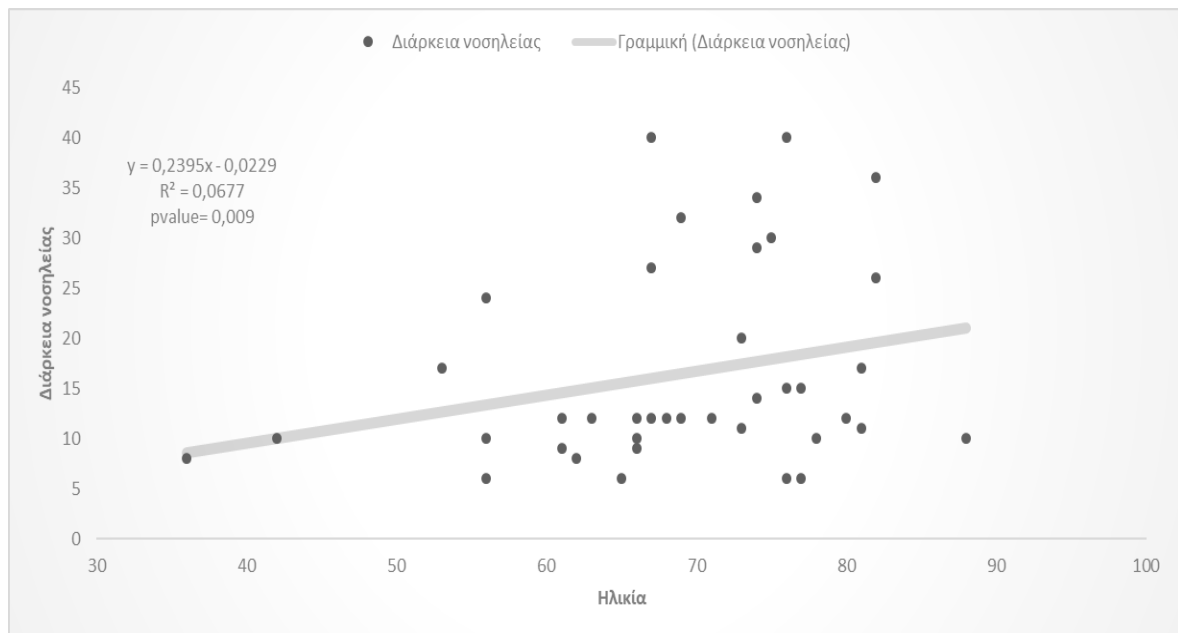
Γράφημα 12. Μέσος χρόνος σε πρηνή θέση – ασθενείς σε πρηνή θέση

Τέλος διενεργήθηκε καταγραφή και ανάλυση των τρόπων οξυγονοθεραπείας και υποβοηθούμενου αερισμού στο σύνολο του δείγματος, χωρίς να προκύψει κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά. Οι περισσότεροι ασθενείς κατά την εισαγωγή τους υποβοηθούνταν με απλή ρινική κάνουλα ή με διάφορους τύπους масκών venturi (Nasal Cannula=NC, Mask Venturi=MV), ενώ κατά την 5^η με 7^η ημέρα ήταν ισόποσα μοιρασμένοι σε MV, HFNC (High Flow Nasal Cannula), και NIV (Non Invasive Ventilation). (Πίνακας 12, Γράφημα 13)



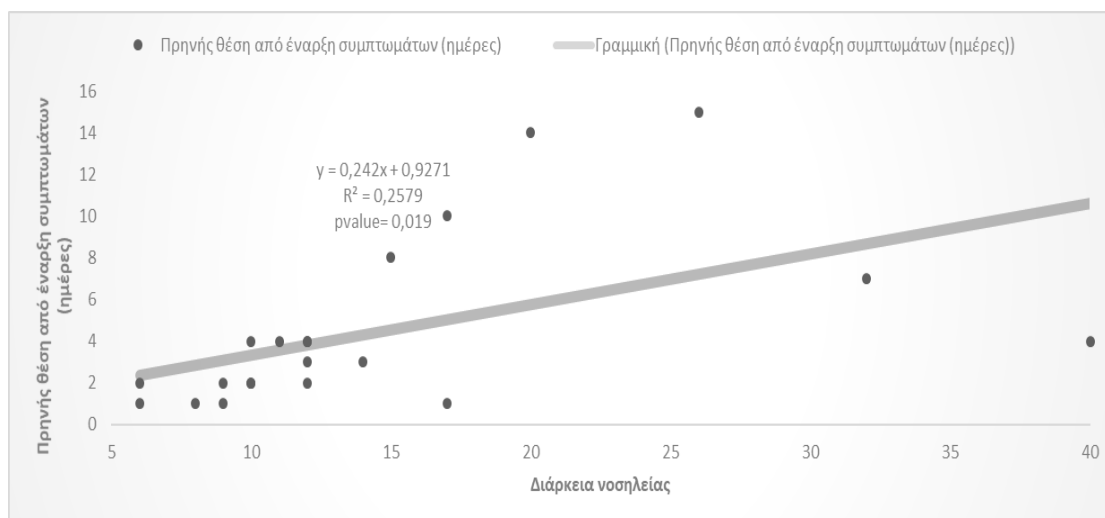
Γράφημα 13. Κατηγοριοποίηση ασθενών αναλόγως με την οξυγόνωση

Η ηλικία των ασθενών πέραν της συσχέτισης της με τη θνητότητα, τόσο στους ασθενείς σε πρηνή, όσο κυρίως στο σύνολο των ασθενών, έχει επίδραση στη διάρκεια νοσηλείας αυτών και αυτό διότι παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ($r= 0,558$ $pvalue=0,009$) για τις μεταβλητές ηλικία – διάρκεια νοσηλείας. (Γράφημα 14)



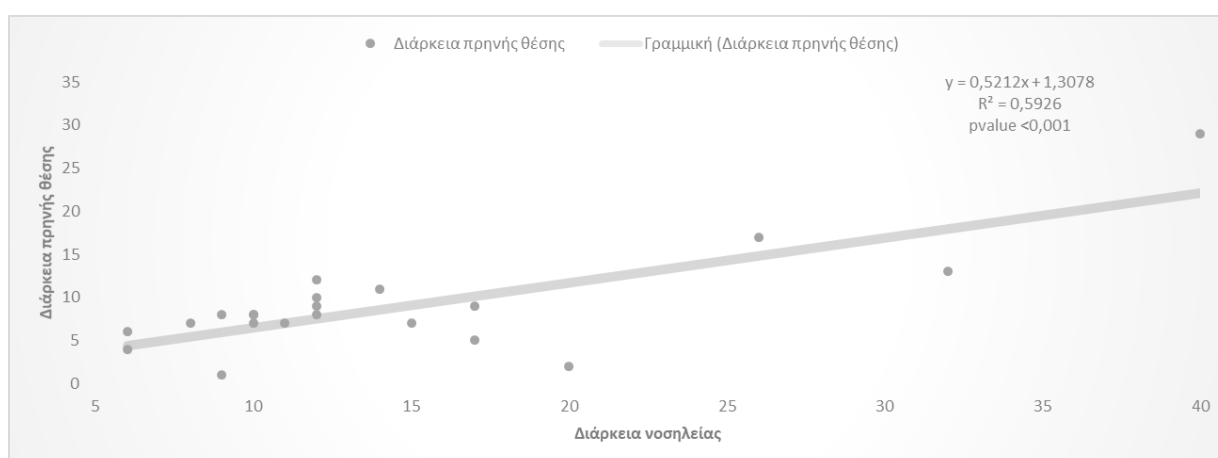
Γράφημα 14. Συσχέτιση ηλικίας και διάρκειας νοσηλείας

Επίσης στη διάρκεια νοσηλείας επιδρά και η καθυστέρηση έναρξης της πρηνής θέσης κατάκλισης, σε σχέση με το χρόνο που έχει παρέλθει από την έναρξη των συμπτωμάτων. Παρατηρήθηκε, όπως είδαμε προηγουμένως στατιστικά σημαντική συσχέτιση, ($r = 0,508$ $pvalue = 0,019$) για τις μεταβλητές πρηνή θέση από την έναρξη των συμπτωμάτων με τη διάρκεια νοσηλείας. (Γράφημα 15)



Γράφημα 15. Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με πρηνή θέση έπειτα από έναρξη των συμπτωμάτων

Τέλος όπως είχαμε παρατηρήσει και στα γραφήματα 11 και 12 διαπιστώθηκε συσχέτιση της διάρκειας της νοσηλείας με τη διάρκεια κατάκλισης στη πρηνή θέση. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($r = 0,770$ $pvalue < 0,001$) για τις μεταβλητές διάρκεια πρηνής θέσης με τη διάρκεια νοσηλείας. (Γράφημα 16)



Γράφημα 16. Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με διάρκεια πρηνής θέσης

Συζήτηση

Η μελέτη αυτή απέδειξε πως η κατάκλιση σε πρηνή θέση, των μη διασωληνωμένων ασθενών με COVID-19, έχει σαφή ευεργετική επίδραση στην επιβίωση τους. Όσοι ασθενείς ήταν σε πρηνή θέση, είχαν καλύτερη πρόγνωση με υψηλότερη πιθανότητα επιβίωσης, από αυτούς που παρέμειναν σε ύπτια. Αυτό το αποτέλεσμα συμφωνεί με τα αποτελέσματα, πληθώρας προαναφερόμενων στην βιβλιογραφική ανασκόπηση ερευνών, οι οποίες επίσης απέδειξαν τη μείωση της θνητότητας, με την προσθήκη της κατάκλισης σε πρηνή θέση, στη θεραπευτική αντιμετώπιση μη διασωληνωμένων ασθενών με COVID-19 [5,9,12,22,57,58,65,70,71]. Επίσης – όπως είχε επισημανθεί από προηγούμενες μελέτες, αποδείχθηκε πως αυτή η ευεργετική επίδραση στην επιβίωση, ήταν στατιστικά σημαντικότερη, όσο συντομότερα από την έναρξη των συμπτωμάτων τοποθετούνταν οι ασθενείς σε πρηνή θέση. Όσο πιο πρώιμα δηλαδή, τοποθετούνταν οι ασθενείς σε πρηνή θέση, τόσο καλύτερη ήταν η έκβαση της νοσηλείας τους. Ενώ η καθυστέρηση έναρξης της θεραπείας πρηνής θέσης, πέραν της μείωσης της επιβίωσης, αυξάνει και την διάρκεια νοσηλείας με στατιστικά σημαντική, μέτρια ισχυρή όπως αποδείχθηκε συσχέτιση στους επιζήσαντες [8,65,71]. Επιπλέον η εγκαίρως εισαγωγή και νοσηλεία, σε νοσοκομείο των ασθενών που τέθηκαν σε πρηνή θέση, αύξησε το ποσοστό επιβίωσης, καταγράφοντας μια σαφή τάση εξάρτησης στα όρια της σημαντικότητας, ενώ στο σύνολο των ασθενών δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, μεταξύ της επιβίωσης και της συντομότερης νοσηλείας από την έναρξη των συμπτωμάτων.

Όσο αφορά στο έτερο πρωταρχικό ζητούμενο της έρευνας, την επίδραση δηλαδή της πρηνής θέσης στη αποφυγή ή όχι της διασωλήνωσης, η παρούσα μελέτη δεν ανέδειξε συσχέτιση. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με μια συστηματική ανασκόπηση μελετών παρατήρησης, η οποία επίσης κατέληξε στο συμπέρασμα, πως η πρηνής θέση δεν επηρεάζει την διασωλήνωση των ασθενών [69]. Απεναντίας άλλες μελέτες, απέδειξαν τη μείωση του ποσοστού της

διασωλήνωσης σε ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή θέση. [6,18,68,70] Αξίζει να σημειωθεί, πως στη παρούσα μελέτη υπάρχει ένα συστημικό σφάλμα, εν μέρει υπεύθυνο για το χαμηλό ποσοστό διασωλήνωσης των ασθενών του δείγματος αφενός (μόλις 7 στους 39) και αφετέρου της στατιστικά αποδεδειγμένης σημαντική αύξηση της θνητότητας των ασθενών που διασωληνώθηκαν (6 στους 7 διασωληνωμένους απεβίωσαν). Αυτό δεν είναι άλλο από την έλλειψη κλινών σε Μ.Ε.Θ., λόγω του μεγάλου αριθμού ασθενών, πολλοί εκ των οποίων με βαρεία συμπτωματολογία, κατά την διενέργεια της μελέτης την άνοιξη του 2021. Η κατάσταση αυτή ανάγκασε τους κλινικούς ιατρούς, να καθυστερούν την έγκαιρη διασωλήνωση ασθενών που είχαν ένδειξη, με αποτέλεσμα τη δυσμενή κατάληξη των περισσότερων εξ' αυτών. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες και μεταanalύσεις με μεγάλο δείγμα ασθενών, για να αποσαφηνιστεί τελικά η επίδραση της πρηνής θέσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, στην αποφυγή της διασωλήνωσης.

Ένα άλλο στατιστικά σημαντικό δεδομένο που ανέδειξε η μελέτη, αφορά στις συννοσηρότητες και το γεγονός πως μία χρόνια νόσος δεν επηρεάζει την επιβίωση των ασθενών, ενώ εάν υπάρχουν τουλάχιστον 2 συννοσηρότητες, μειώνεται στατιστικά σημαντικά η επιβίωση των νοσούντων.

Επίσης η ηλικία αναδείχθηκε ως ισχυρός προγνωστικός παράγοντας, όπως είχε φανεί και σε προηγούμενες μελέτες [5,10,13,19,23,28,62,69,70]. Στο σύνολο του δείγματος, ασθενείς με μικρότερη ηλικία είχαν στατιστικά σημαντική αύξηση της επιβίωσης τους. Επίσης στο σύνολο των ασθενών η ηλικία παρουσιάζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με τη διάρκεια της νοσηλείας. Η διάρκεια της νοσηλείας δηλαδή αυξάνεται, όσο αυξάνεται η ηλικία των ασθενών. Απεναντίας οι ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή και επεβίωσαν, είχαν μεν μικρότερη ηλικία από αυτούς που απεβίωσαν, χωρίς όμως να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Επίσης σε αυτούς τους επιζήσαντες ασθενείς, παρατηρήθηκε πως η μικρότερη ηλικία αναλογούσε και σε

μειωμένη διάρκεια νοσηλείας, χωρίς όμως να αναδειχθεί στατιστικά σημαντική συσχέτιση. [23,28,58,68,69,70] Ίσως ο μικρός αριθμός του δείγματος να επηρέασε τα τελευταία αποτελέσματα και θα ήταν χρήσιμο να μελετηθούν και αυτά, σε έρευνες που αφορούν σε περισσότερους ασθενείς.

Επίσης παρατηρήσαμε πως ασθενείς που παραμένουν περισσότερο σε πρηνή θέση, τείνουν να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας. Οι περισσότεροι ασθενείς μετά από 2 εβδομάδες νοσηλείας, είτε είχαν δεχθεί τις ευεργετικές επιπτώσεις της πρηνής θέσης και είχαν εξέλθει της Μ.Α.Φ., είτε η κατάσταση τους είχε επιδεινωθεί με αποτέλεσμα τη διασωλήνωση ή τον θάνατο. Στους λίγους εναπομείναντες διενεργήθηκε μια προσπάθεια εντατικοποίησης της θεραπείας, χωρίς όμως θετικά αποτελέσματα στους περισσότερους από αυτούς.

Τέλος αξίζει να σημειωθεί πως αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της επιβίωσης των ασθενών και του ποσοστού FiO_2 , τόσο στους ασθενείς που τέθηκαν σε πρηνή, όσο και στο σύνολο των ασθενών. Αυτοί που χρειάζονταν μικρότερο FiO_2 στον υποβοηθούμενο αερισμό τους, είχαν δηλαδή μικρότερου βαθμού ARDS και επομένως χρειαζόταν και μικρότερες συγκεντρώσεις οξυγόνου κατά τον υποβοηθούμενο αερισμό τους, είχαν καλύτερο ποσοστό επιβίωσης. Αυτό το αποτέλεσμα συνάδει με προαναφερθείσες μελέτες, οι οποίες απέδειξαν πως η κατάκλιση σε πρηνή θέση, έχει ευεργετικά αποτελέσματα σε ασθενείς με μέτριο ARDS, ενώ δεν βελτιώνει στατιστικά σημαντικά την επιβίωση μη διασωληνωμένων ασθενών με COVID-19 με σοβαρού βαθμού ARDS. [18,58]

Συμπέρασμα

Η παρούσα έρευνα αποτελεί μια πολυκεντρική προοπτική μελέτη παρατήρησης ασθενών μαρτύρων. Διενεργήθηκε την άνοιξη του 2021 στα δύο νοσοκομεία του νομού Λάρισας και αφορούσε σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19 και την επίδραση που έχει στη πρόγνωση τους, η πρηνής θέση κατάκλισης.

Μέσω αυτής της έρευνας αποδείχθηκε πως η πρηνής θέση, βελτιώνει το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών, ιδιαίτερα όταν αυτή εφαρμόζεται πρώιμα στην πορεία της νόσου και ιδίως στους ασθενείς με μέτρια αναπνευστική δυσχέρεια. Αντιθέτως δεν αποδείχθηκε πως η τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση, επιδρά ευεργετικά στην αποφυγή της διασωλήνωσης, ενώ αποδείχθηκε πως όσοι διασωληνώθηκαν έχουν στατιστικά σημαντική πιθανότητα να καταλήξουν. Επιπλέον αποδείχθηκε πως η ηλικία επηρεάζει άμεσα τόσο την επιβίωση, όσο και την διάρκεια νοσηλείας του συνόλου των ασθενών, χωρίς όμως να καταγράφεται ανάλογα στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, στην ομάδα των ασθενών που τέθηκαν σε πρηνή θέση. Τέλος αυτή η μελέτη ανέδειξε, την δυσμενή επίδραση στην επιβίωση των ασθενών, που έχει η συνύπαρξη 2 ή και περισσότερων χρόνιων νόσων.

Ο μικρός αριθμός των ασθενών του δείγματος, σε συνδυασμό με την έλλειψη υλικοτεχνικών μέσων και υγειονομικού προσωπικού που επηρέασαν τη λήψη αποφάσεων για τη θεραπεία των ασθενών, αποτελούν σαφείς περιορισμοί της παρούσας μελέτης. Περαιτέρω έρευνες και μεταanalύσεις με μεγάλο αριθμό ασθενών είναι απαραίτητες, για να αποσαφηνιστούν διφορούμενα ή οριακά στατιστικά δεδομένα, που ανέδειξε τόσο αυτή η έρευνα, όσο και προηγούμενες μελέτες. Τα αποτελέσματα αυτά σε συνδυασμό με τη συσσωρευμένη κλινική εμπειρία θα συμβάλουν στην τελειοποίηση των πρωτοκόλλων, στη δημιουργία σαφών κατευθυντήριων οδηγιών, στη βελτίωση των κριτηρίων επιλογής ασθενών και στην προώθηση της ευρείας υιοθέτησης της θεραπείας της κατάκλισης σε πρηνή θέση στη φροντίδα των μη διασωληνωμένων ασθενών με COVID-19.

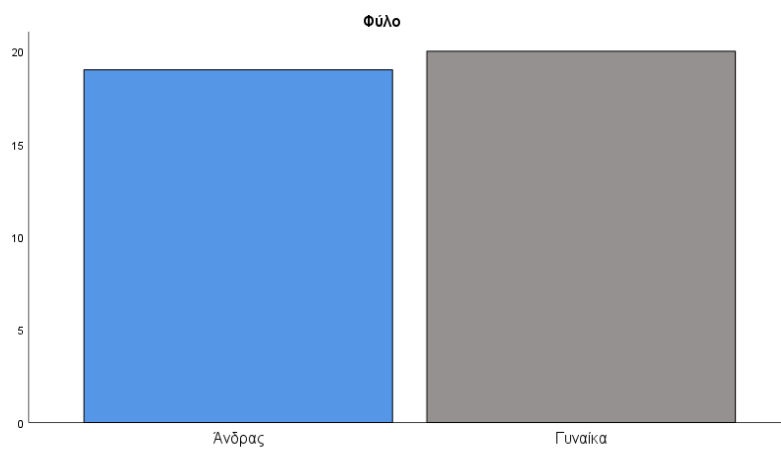
Παράρτημα Πινάκων-Γραφημάτων

Φύλο		
	n	%
Άνδρας	19	48,7
Γυναίκα	20	51,3
Πρηνής θέση		
Ναι	21	53,8
Όχι	18	46,2
Διασωλήνωση		
Ναι	7	17,9
Όχι	32	82,1
Επιβίωση		
Ναι	24	61,5
Όχι	15	38,5

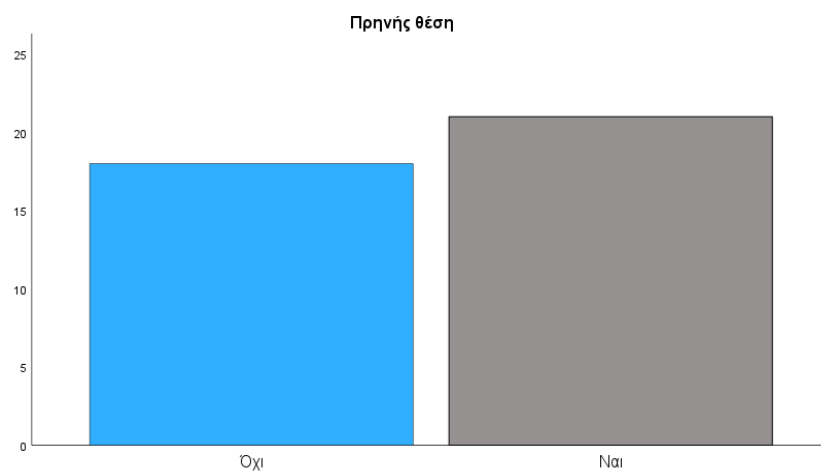
Πίνακας 1. Συχνότητες κατάστασης νοσηλείας ασθενών

Συννοσηρότητες	n	%
<i>Χωρίς</i>	8	20,5
<i>Hypertension</i>	6	15,4
<i>Ischemic heart disease without myocardial infarction</i>	2	5,1
<i>COPD/Asthma</i>	2	5,1
<i>Diabetes</i>	2	5,1
<i>Increased BMI</i>	1	2,6
<i>Other</i>	3	7,7
<i>Diabetes and other</i>	1	2,6
<i>Hypertension and diabetes</i>	2	5,1
<i>Hypertension/COPD/Diabetes/BMI</i>	1	2,6
<i>Heart failure/Hypertension/Other</i>	1	2,6
<i>Hypertension/Other</i>	2	5,1
<i>Diabetes and increased BMI</i>	1	2,6
<i>Hypertension and increased BMI</i>	1	2,6
<i>Hypertension/COPD/Diabetes</i>	1	2,6
<i>Hypertension/Ischemic/Diabetes</i>	1	2,6
<i>COPD/Increased BMI</i>	1	2,6
<i>Vascular disease/Diabetes/Other</i>	1	2,6
<i>Hypertension/Diabetes/Other</i>	1	2,6
<i>Diabetes/ Other</i>	1	2,6

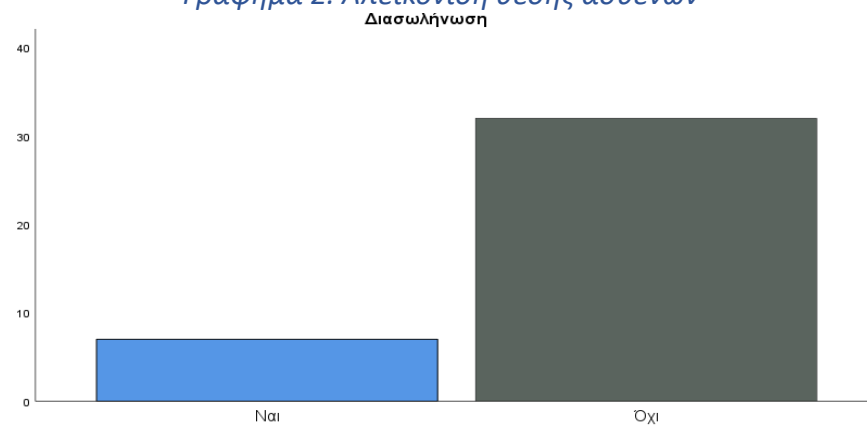
Πίνακας 2. Συννοσηρότητες ασθενών



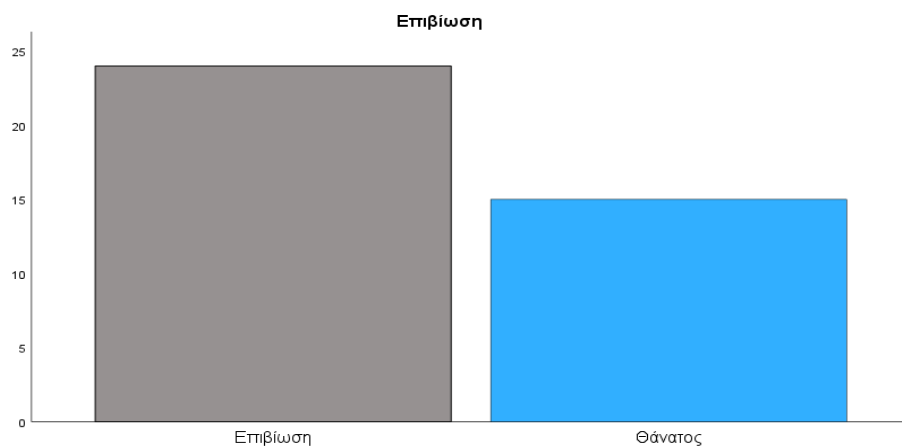
Γράφημα 1. Φύλο συμμετεχόντων



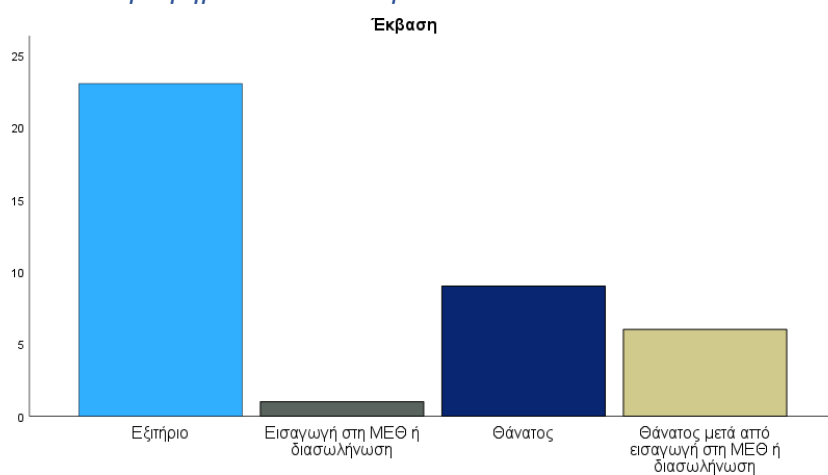
Γράφημα 2. Απεικόνιση θέσης ασθενών



Γράφημα 3. Απεικόνιση διασωλήνωσης ασθενών



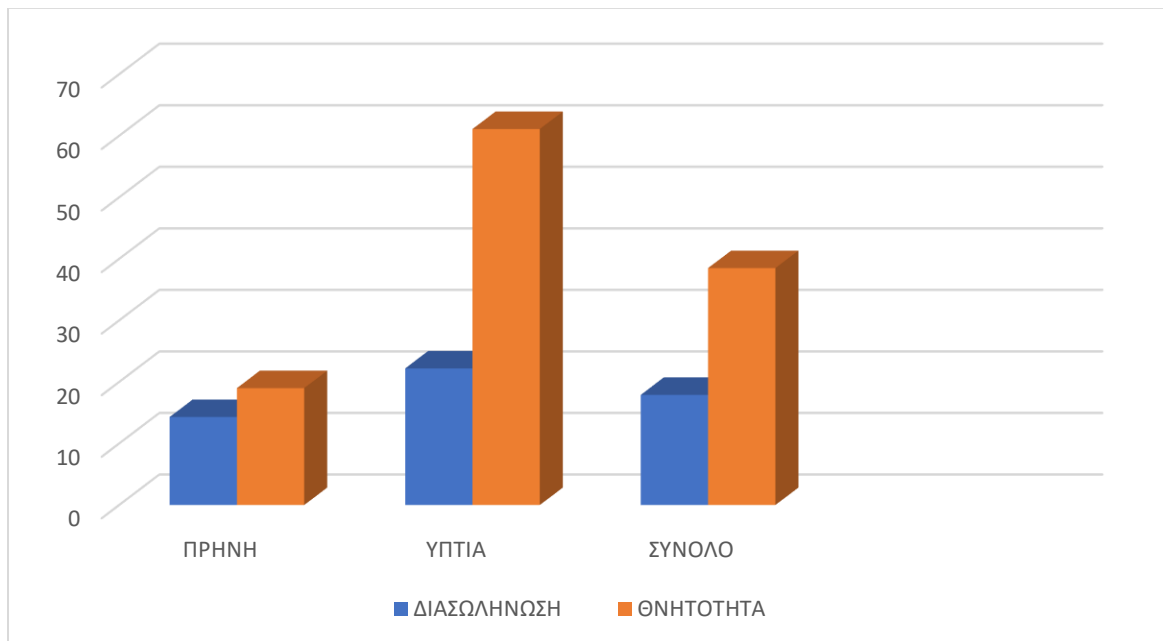
Γράφημα 4. Επιβίωση ασθενών



Γράφημα 5. Αναλυτική έκβαση ασθενών

	ΔΙΑΣΩΛΗΝΩΣΗ - (%)	ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ - (%)
ΠΡΗΝΗΣ	3/21 - 14,3	4/21 - 19
ΥΠΤΙΑ	4/18 - 22,2	11/18 - 61,1
ΣΥΝΟΛΟ	7/39 - 17,9	15/39 - 38,5

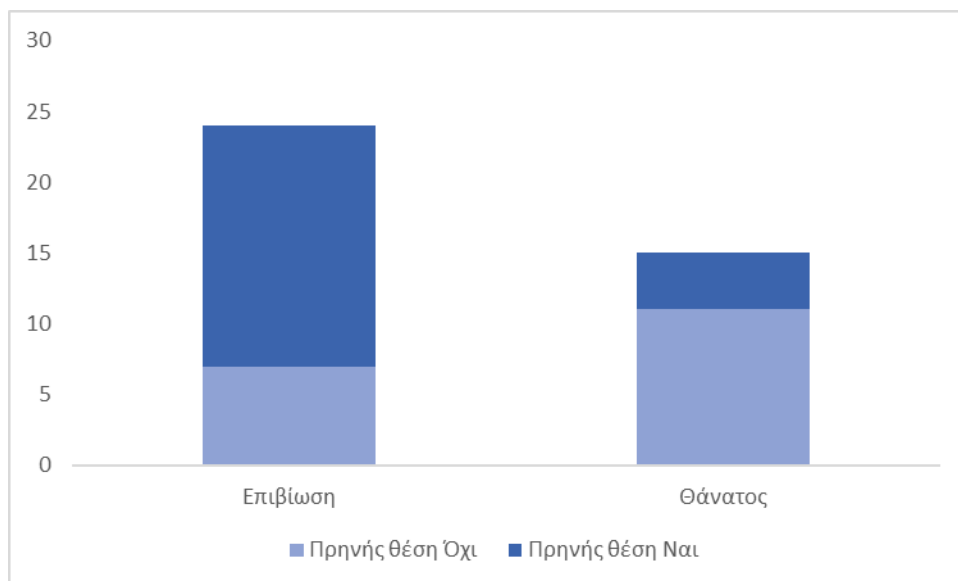
Πίνακας 3. Διασωλήνωση και θνητότητα ασθενών σε πρηνή, ύπτια θέση και στο σύνολο.



Γράφημα 6. Διασωλήνωση και θνητότητα σε πρηνή, ύπτια θέση και στο σύνολο των ασθενών.

Επιβίωση	Πρηνής θέση		Σύνολο
	Όχι	Ναι	
Επιβίωση	7	17	24
Θάνατος	11	4	15
Σύνολο	18	21	39

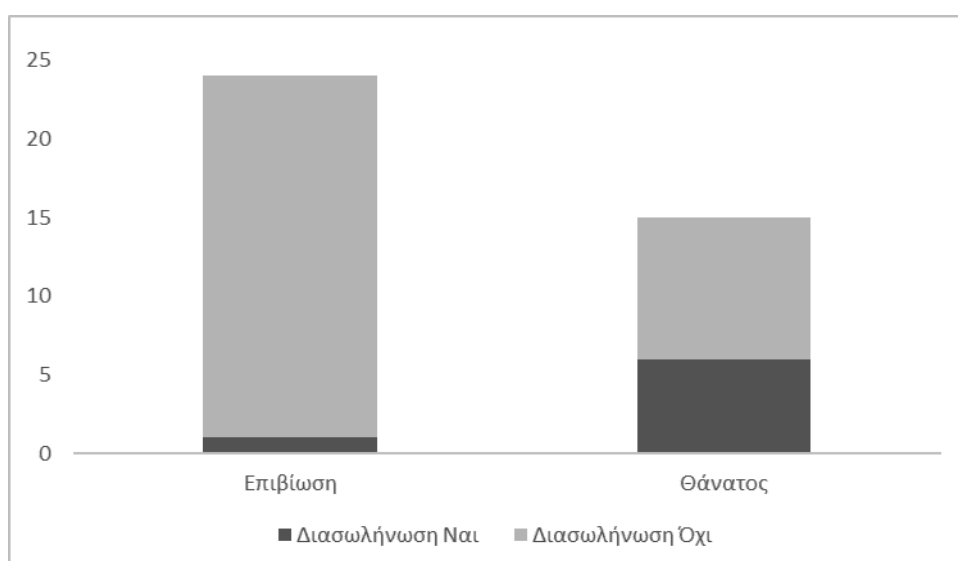
Πίνακας 4. Chi square test Επιβίωση – Πρηνής θέση



Γράφημα 7. Ποσοστά επιβίωσης ασθενών σε πρηνή θέση

Επιβίωση	Διασωλήνωση		Σύνολο
	Ναι	Όχι	
Επιβίωση	1	23	24
Θάνατος	6	9	15
Σύνολο	7	32	39

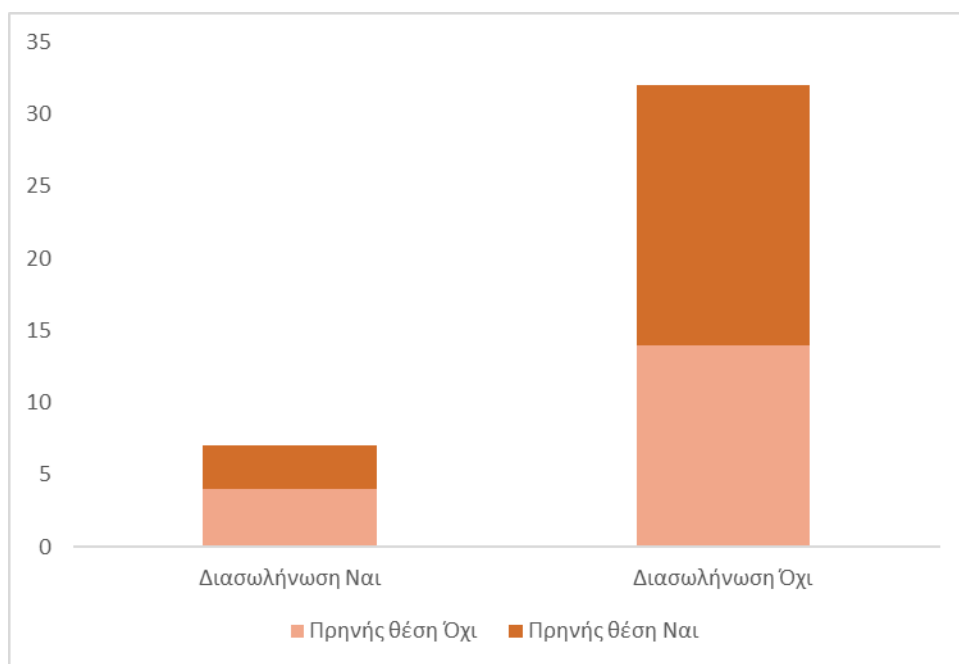
Πίνακας 5 .Chi square test Επιβίωση – Διασωλήνωση



Γράφημα 8. Ποσοστά επιβίωσης και διασωλήνωσης ασθενών

Διασωλήνωση	Πρηγής θέση		Σύνολο
	οχι	Ναι	
Ναι	4	3	7
Όχι	14	18	32
Total	18	21	39

Πίνακας 6. Chi square test Διασωλήνωση – Πρηγής θέση



Γράφημα 9. Ποσοστά διασωλήνωσης ασθενών σε πρηγή ή όχι θέση

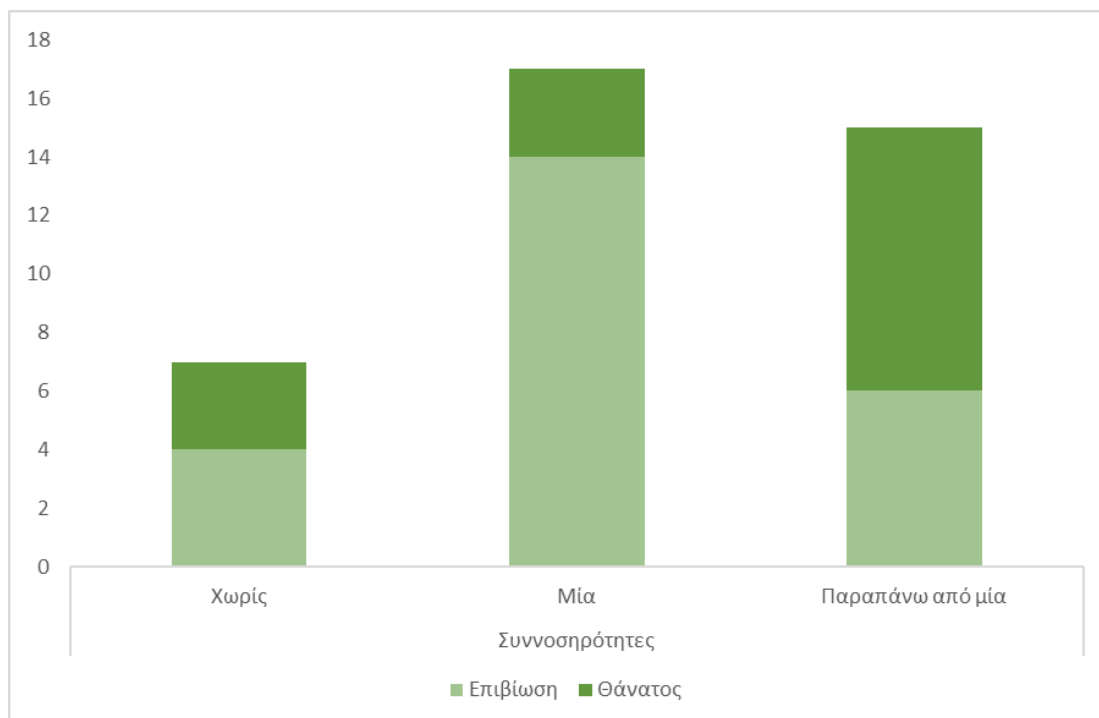
Συννοσηρότητες	Επιβίωση		Σύνολο
	Επιβίωση	Θάνατος	
No	5	3	8
Hypertension	5	1	6
Ischemic heart disease without myocardial infarction	2	0	2
COPD/Asthma	1	1	2
Diabetes	2	0	2
Increased BMI	0	1	1
Other	3	0	3
Diabetes and other	0	1	1
Hypertension and diabetes	1	1	2

Hypertension/COPD/Diabetes/BMI	1	0	1
Heart failure/Hypertension/Other	0	1	1
Hypertension/Other	2	0	2
Diabetes and increased BMI	0	1	1
Hypertension and increased BMI	1	0	1
Hypertension/COPD/Diabetes	0	1	1
Hypertension/Ischemic/Diabetes	1	0	1
COPD/Increased BMI	0	1	1
Vascular disease/Diabetes/Other	0	1	1
Hypertension/Diabetes/Other	0	1	1
Diabetes/ Other	0	1	1
Σύνολο	24	15	39

Πίνακας 7. Συννοσηρότητες ασθενών

Επιβίωση	Συννοσηρότητες			Σύνολο
	Χωρίς	Μία	Παραπάνω από μία	
Επιβίωση	4	14	6	7
Θάνατος	3	3	9	32
Σύνολο	7	17	15	39

Πίνακας 8. Chi square test επιβίωση – συννοσηρότητες



Γράφημα 10. Ποσοστά επιβίωσης ασθενών ανά πλήθος συννοσηροτήτων

	Επιβίωση	Θάνατος	Pvalue
Ηλικία	64,82± 11,57	70,75± 12,29	0,373
Διάρκεια νοσηλείας	14,06 ± 9,46	17,25 ± 2,06	0,518
Εισαγωγή από έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	7,41 ± 2,98	11,00 ± 5,35	0,078
Πρηνής θέση από έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	3,59 ± 3,32	8,25 ± 5,44	0,037
Διάρκεια прηνούς θέσης	9,71 ± 6,12	5,75 ± 2,99	0,230
Μέσος χρόνος σε πρηνή θέση	9,42 ± 2,41	8,69 ± 4,89	0,663
Μέσο FIO2	53,04 ± 10,03	80,16 ± 9,04	<0,001

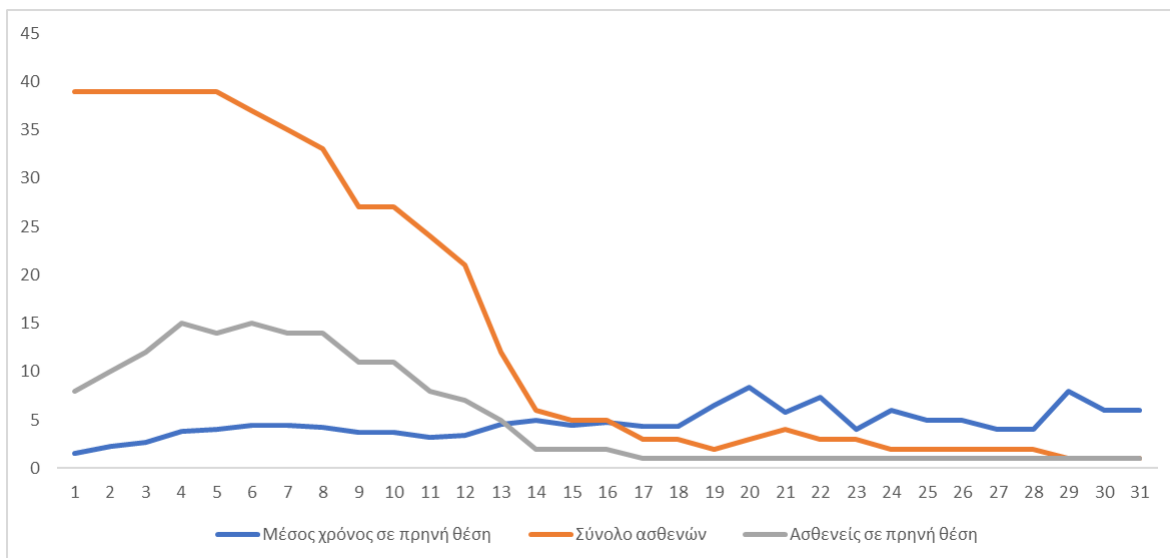
Πίνακας 9. Καταγραφές ασθενών σε прηνή θέση

	Επιβίωση	Θάνατος	Pvalue
Ηλικία	65,41 ± 10,41	74,26 ± 9,43	0,011
Διάρκεια νοσηλείας	15,25 ± 9,61	18,40 ± 10,58	0,344
Εισαγωγή από έναρξη συμπτωμάτων (ημέρες)	6,92 ± 3,40	7,20 ± 4,36	0,822
Μέσο FiO2	52,36 ± 9,61	74,74 ± 10,00	<0,001

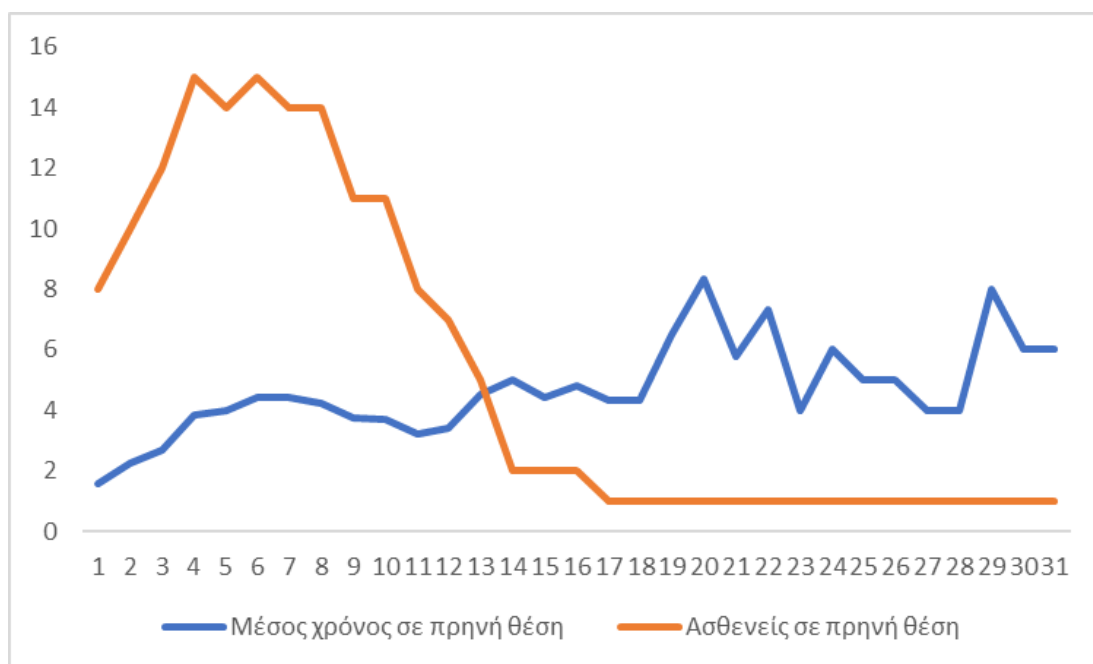
Πίνακας 10. Καταγραφές ασθενών στο σύνολο του δείγματος

	Πρηνής θέση	Ύπτια θέση	Pvalue
Διάρκεια νοσηλείας	14,66± 8,60	18,55 ± 11,27	0,518

Πίνακας 11. Διάρκεια νοσηλείας σε σχέση με την прηνή και ύπτια θέση



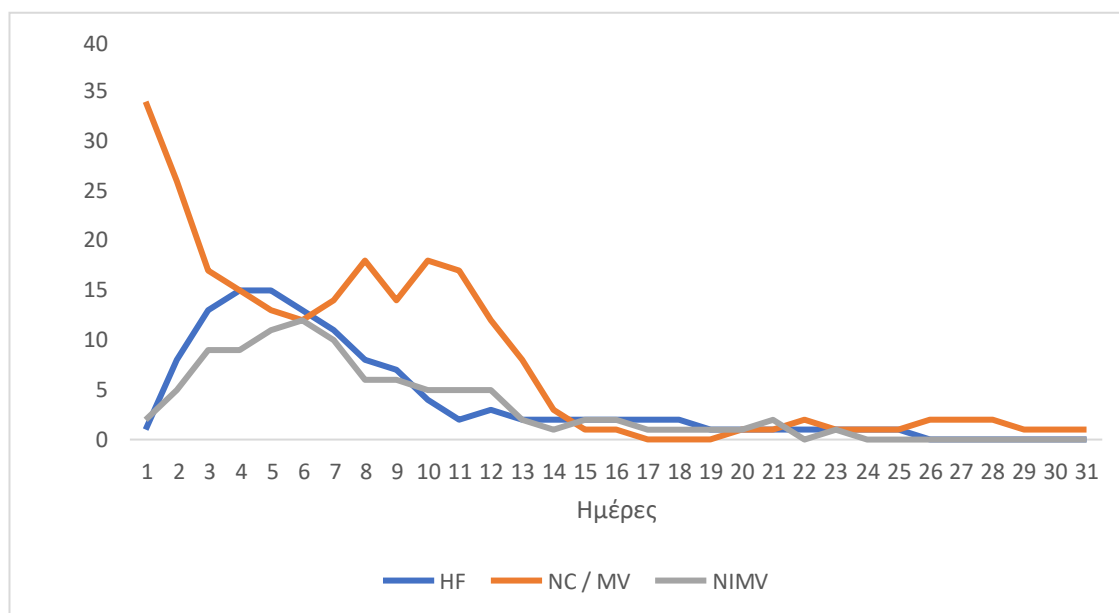
Γράφημα 11. Σύνολο ασθενών – μέσος χρόνος σε πρηνή θέση



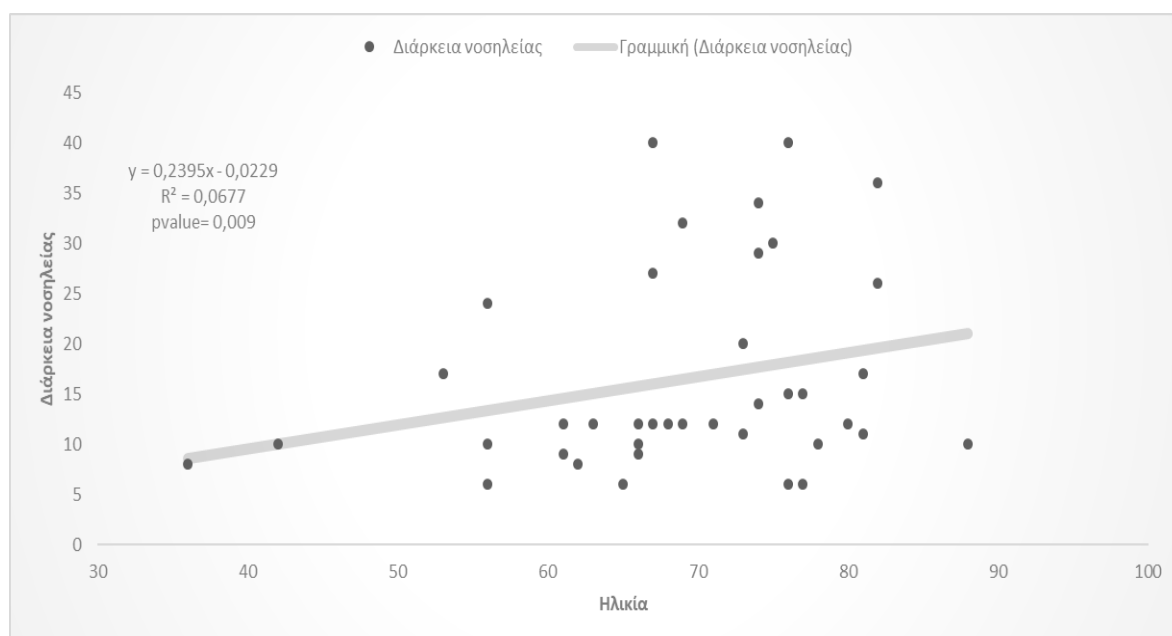
Γράφημα 12. Μέσος χρόνος σε πρηνή θέση – ασθενείς σε πρηνή θέση

Ημέρα	HF	NC / MV	NIMV	Average Prone Hours	Average FiO2	Patients in Prone
1	1	34	2	1,56	48,41	8
2	8	26	5	2,26	58,53	10
3	13	17	9	2,69	64,24	12
4	15	15	9	3,85	65,97	15
5	15	13	11	4,00	67,35	14
6	13	12	12	4,43	71,77	15
7	11	14	10	4,40	67,30	14
8	8	18	6	4,21	60,23	14
9	7	14	6	3,74	59,58	11
10	4	18	5	3,70	58,50	11
11	2	17	5	3,21	48,22	8
12	3	12	5	3,38	52,37	7
13	2	8	2	4,50	56,58	5
14	2	3	1	5,00	78,67	2
15	2	1	2	4,40	58,40	2
16	2	1	2	4,80	67,40	2
17	2	0	1	4,33	74,00	1
18	2	0	1	4,33	76,33	1
19	1	0	1	6,50	51,00	1
20	1	1	1	8,33	70,00	1
21	1	1	2	5,75	68,50	1
22	1	2	0	7,33	64,00	1
23	1	1	1	4,00	41,00	1
24	1	1	0	6,00	75,00	1
25	1	1	0	5,00	60,00	1
26	0	2	0	5,00	60,00	1
27	0	2	0	4,00	65,00	1
28	0	2	0	4,00	65,00	1
29	0	1	0	8,00	22,00	1
30	0	1	0	6,00	28,00	1
31	0	1	0	6,00	28,00	1

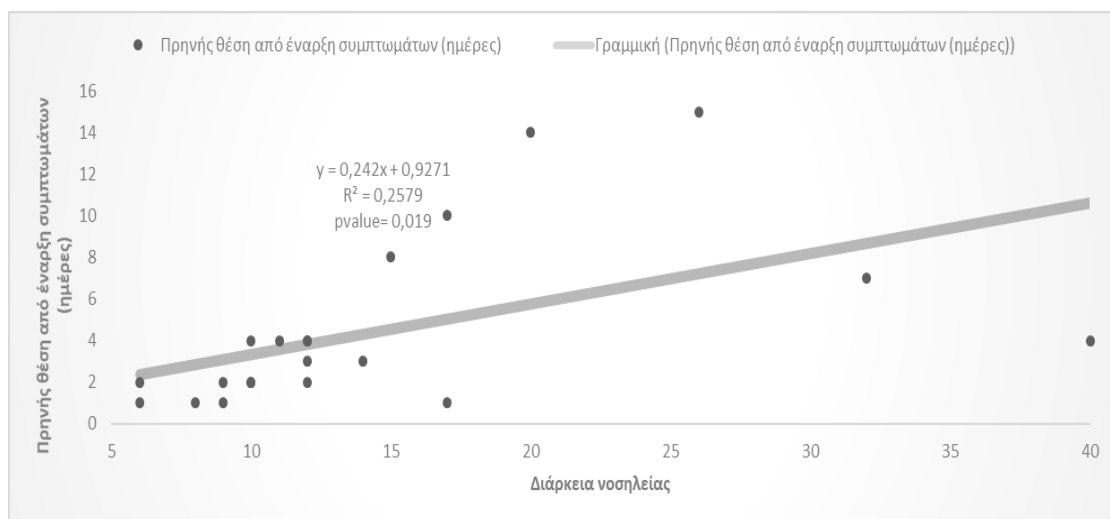
Πίνακας 12. Ποσοστά ανά ημέρα τύπου υποβοηθούμενου αερισμού, ασθενών σε πρηνή θέση, με μέσο όρο ωρών πρηνής/ασθενή και μέσο όρο SpO₂ των ασθενών



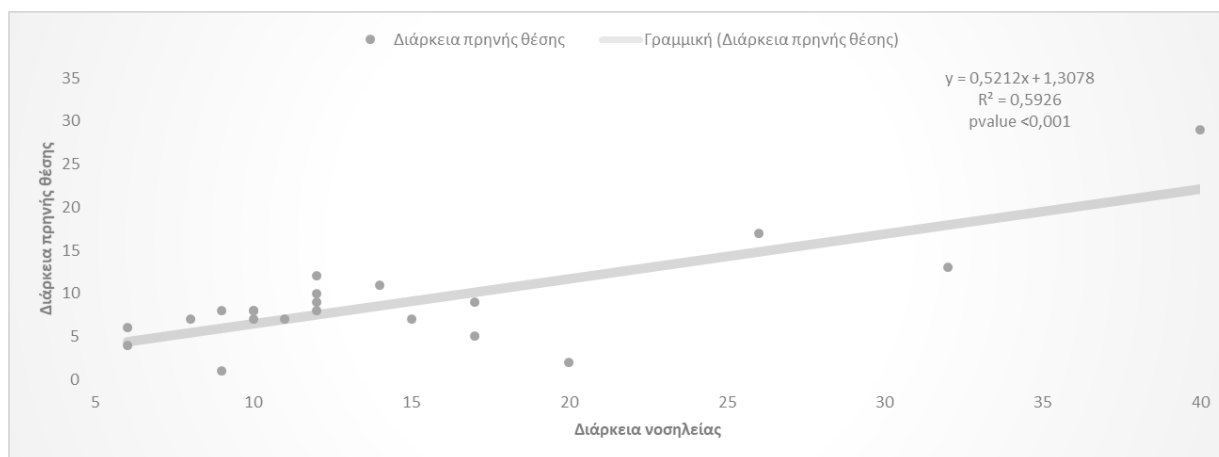
Γράφημα 13. Κατηγοριοποίηση ασθενών αναλόγως με την οξυγόνωση



Γράφημα 14. Συσχέτιση ηλικίας και διάρκειας νοσηλείας



Γράφημα 15. Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με πρηνή θέση έπειτα από έναρξη των συμπτωμάτων



Γράφημα 16. Συσχέτιση διάρκειας νοσηλείας με διάρκεια πρηνής θέσης

Παράρτημα Εγγράφων

ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

Αποφυγή ύπτιας θέσης, ως συμπληρωματική θεραπεία σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, που νοσηλεύονται στη Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στην Β΄ Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας.

Συνοπτική παρουσίαση πρωτοκόλλου

Σύντομος τίτλος: Αποφυγή ύπτιας θέσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19.

Σκοπός της μελέτης

Ο πρωτεύον στόχος της μελέτης είναι να εξετάσει εάν η αποφυγή της ύπτιας θέσης, σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, επιδρά θετικά στην έκβαση της νοσηλείας τους. Πιο συγκεκριμένα, η μελέτη θα εξετάσει εάν η πρηνή και πλάγια θέση λειτουργούν θεραπευτικά στην αντιμετώπιση της υποξυγοναιμίας σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας. Επίσης θα εξετάσει την επίδραση της στην πρόγνωση του ασθενή, την αποφυγή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, τη θνητότητα στις 28 ημέρες και τη διάρκεια της νοσηλείας.

Μεθοδολογία της έρευνας

Η μελέτη θα πραγματοποιηθεί προοπτικά σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19, που νοσηλεύονται στην Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας και στην Β΄ Παθολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, από τους οποίους θα ζητηθεί έγγραφη συγκατάθεση.

Κριτήρια ένταξης στην μελέτη είναι: η δυνατότητα λήψης συγκατάθεσης, η εργαστηριακά επιβεβαιωμένη νόσος από τον SARS-CoV-2, η ηλικία άνω των 18 ετών και το μέτριο ή σοβαρό Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome-ARDS) σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου. Οι ασθενείς που δεν πληρούν τα προαναφερθέντα κριτήρια θα αποκλειστούν από τη μελέτη.

Η ομάδα ελέγχου θα αποτελείται από ασθενείς με παρόμοια δημογραφικά χαρακτηριστικά και παθοφυσιολογικές παραμέτρους, που αδυνατούν να μουν σε πρηνή ή πλάγια θέση. Θα καταγραφούν τα δημογραφικά στοιχεία και το ατομικό αναμνηστικό κάθε ασθενούς. Επίσης θα καταγράφονται καθημερινά οι παράμετροι της αναπνευστικής λειτουργίας όπως SpO₂, PO₂,

PaCO₂, FiO₂, ο λόγος PaO₂/FiO₂, το pH, ο βαθμός δύσπνοιας μέσω του VAS DYSPNEA SCORE καθώς και η συσκευή οξυγονοθεραπείας ή το μοντέλο υποβοήθησης του αερισμού (συμβατική οξυγονοθεραπεία, συσκευή οξυγονοθεραπείας υψηλής ροής, μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός).

Τονίζεται ότι κατά την διάρκεια της παρέμβασης ο ασθενής θα ενθαρρύνεται να παραμείνει όσο το δυνατόν περισσότερο σε πρηνή θέση και μόνο όταν αυτό είναι αδύνατο να επιλέγεται μία εκ των πλαγίων θέσεων.

Η παρακολούθηση των ασθενών θα διαρκέσει 28 ημέρες.

Δεοντολογία της έρευνας-Προστασία Προσωπικών Δεδομένων

Η μελέτη θα διενεργηθεί σύμφωνα με τον Κανονισμό Αρχών και Λειτουργίας της Επιτροπής Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας και του Κώδικα Ηθικής και Δεοντολογίας της Έρευνας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Ευρωπαϊκού Κανονισμού 679/2016 General Data Protection Regulation (GDPR) της 27.04.2016

Συνεργαζόμενοι Φορείς:

Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας.

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Μπαμπαλής Δημήτριος, Δ/ντης τμήματος Τ.Ε.Π. Γ.Ν.Λ.

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας.

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επ. Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Υπεύθυνος Πρωτοκόλλου

Μπαλατσός Βασίλειος, ειδ. Γενικής Ιατρικής Γ.Ν.Λ.

Μπαμπαλής Δημήτριος, Δ/ντης τμήματος Τ.Ε.Π. Γ.Ν.Λ.

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επ. Καθηγητής Πνευμονολογίας Π.Γ.Ν.Λ.

Μπαλατσός Βασίλειος, ειδ. Γενικής Ιατρικής Γ.Ν.Λ.

Λάρισα...20.../...05.../...2021..



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



Ημερομηνία
.....1/5/2021

**Προς
Τον Επιστημονικό Υπεύθυνο του ΠΜΣ
Διαχείριση και Αποκατάσταση Βαρέως Πάσχοντα**

Θέμα: Θέμα ΜΔΕ στα αγγλικά

Σας γνωρίζουμε ότι το θέμα της μεταπτυχιακής διπλωματικής εργασίας του μεταπτυχιακού φοιτητή Βασιλείου Μπαλατσού στα αγγλικά είναι:

Avoidance of supine position in non-intubated patients with COVID-19, which are hospitalized at the Pulmonary Clinic of the University General Hospital of Larissa and at B Pathological Clinic of General Hospital of Larissa.

**Ο Επιβλέπων
Καθηγητής**

Ιωάννης Πανταζόπουλος.
Πνευμονολόγος-Εντατικολόγος
Επ. Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής

**Ο Μεταπτυχιακός
Φοιτητής**

Βασίλειος Μπαλατσός

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΗΣΗ

...../...../2021

ΤΙΤΛΟΣ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΟΥ:

Αποφυγή πριηνής θέσης σε μη διασωληνωμένους ασθενείς με COVID-19.

ΚΩΔΙΚΟΣ ΑΣΘΕΝΗ ΣΤΗ ΜΕΛΕΤΗ:.....

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΑΣΘΕΝΟΥΣ:.....

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η
μετά από λεπτομερή ενημέρωση από τους θεράποντες ιατρούς μου, συγκατατίθεμαι να συμμετάσχω στην παραπάνω μελέτη και κλινικές και επιδημιολογικές πληροφορίες που αφορούν την πορεία της νόσου μου να χρησιμοποιηθούν για ερευνητικούς λόγους με την ελπίδα να προσφέρουν χρήσιμα επιστημονικά συμπεράσματα και υπό την προϋπόθεση πως διασφαλίζονται απόλυτα ευαίσθητα προσωπικά δεδομένα και τηρούνται οι κανόνες ηθικής και δεοντολογίας σύμφωνα με την συνθήκη του Helsinki.

Ο συμμετέχων ερευνητής ιατρός μου εξήγησε τις λεπτομέρειες της μελέτης της οποίας το πρωτόκολλο διάβασα και ανωτέρω. Επιπλέον έχω το δικαίωμα να υποβάλλω επιπρόσθετες ερωτήσεις.

Εάν θέλω επιπρόσθετες πληροφορίες για την μελέτη αυτή και τα δικαιώματά μου ως συμμετέχουσα στην μελέτη μπορώ να απευθυνθώ στη επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου για περαιτέρω πληροφορίες.

Γνωρίζω ότι πρόκειται για ερευνητικό πρωτόκολλο και πως μπορεί η επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου να επικοινωνήσει μαζί μου ως μέρος την προσπάθειας ελέγχου της εμπειρίας των ασθενών που συμμετέχουν σε κλινικές μελέτες.

Η συμμετοχή μου στη μελέτη είναι ηθελημένη και μπορώ να διακόψω την συμμετοχή μου σε αυτή οιαδήποτε χρονική στιγμή χωρίς κάποια προκατάληψη ή ποινή εναντίον μου όσον αφορά την συνέχιση της ιατρικής μου φροντίδας και όλες τις παρερχομενες ιατρικές υπηρεσίες.

Ο/Η υπογράφων/ουσα.

Ο ιατρός

Υπογράφηκαν δύο αντίγραφα. Το ένα αντίγραφο προορίζεται για τον ασθενή.

References:

- [1] V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Mar;19(3):155-170. doi: 10.1038/s41579-020-00468-6. Epub 2020 Oct 28. PMID: 33116300 pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
- [2] Cheon SY, Koo BN. Inflammatory Response in COVID-19 Patients Resulting from the Interaction of the Inflammasome and SARS-CoV-2. *Int J Mol Sci.* 2021 Jul 24;22(15):7914. doi: 10.3390/ijms22157914. PMID: 34360684
- [3] Gattinoni L, Coppola S, Cressoni M, Busana M, Rossi S, Chiumello D. COVID-19 Does Not Lead to a "Typical" Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 May 15;201(10):1299-1300. doi: 10.1164/rccm.202003-0817LE. PMID: 32228035
- [4] Hajjar LA, Ancona MB, Filho RK, Tresoldi M, Caldas JG, Monti G, Carnevale FC, De Cobelli F, Moreira de Assis A, Ciceri F, Landoni G, Dijkstra J, Moroni F, Abizaid AAC, Willemann Ungaretti F, Carvalho Carmona MJ, De Backer D, Pompilio CE, de Britto FS Jr, Campos CM, Zangrillo A, Montorfano M. *Front Med (Lausanne).* Microvascular lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome in patients with COVID-19: Insights from lung intravascular optical coherence tomography. 2023 Feb 16;10:1050531. doi: 10.3389/fmed.2023.1050531. eCollection 2023. PMID: 36873865
- [5] Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2013;368(23):2159-2168. doi: 10.1056/NEJMoa1214103.
- [6] Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, et al. Respiratory parameters in patients with COVID-19 after using noninvasive ventilation in the prone position outside the intensive care unit. *JAMA.* 2020;323(22):2338-2340.
- [7] Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure. The Respiratory Extracorporeal Membrane Oxygenation Survival Prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;189(11):1374-1382.
- [8] Coppo A, Bellani G, Winterton D, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020;8(8):765-774.
- [9] Kaur, R., Vines, D.L., Mirza, S. *et al.* Early versus late awake prone positioning in non-intubated

- patients with COVID-19. *Crit Care* **25**, 340 (2021). <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03761-9>
- [10] Cavalcante FML, Fernandes CDS, Rocha LDS, Galindo-Neto NM, Caetano JA, Barros LM. Use of the prone position in pregnant women with COVID-19 or other health conditions. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021 Nov 8;29:e3494. doi: 10.1590/1518-8345.5181.3494. Erratum in: *Rev Lat Am Enfermagem*. 2022;30:e3645. PMID: 34755775; PMCID: PMC8584876.
- [11] Cotton S, Zawaydeh Q, LeBlanc S, Husain A, Malhotra A. Proning during covid-19: Challenges and solutions. *Heart Lung*. 2020 Nov-Dec;49(6):686-687. doi: 10.1016/j.hrtlng.2020.08.006. Epub 2020 Aug 19. PMID: 32861885; PMCID: PMC7437505.
- [12] Stilma W, Ekerman E, Artigas A, Bentley A, Bos LD, Bosman TJC, de Bruin H, Brummaier T, Buiteman-Kruizinga LA, Carcç F, Chesney G, Chu C, Dark P, Dondorp AM, Gijssbers HJH, Gilder ME, Grieco DL, Inglis R, Laffey JG, Landoni G, Lu W, Maduro LMN, McGready R, McNicholas B, de Mendoza D, Morales-Quinteros L, Nosten F, Papali A, Paternoster G, Paulus F, Pisani L, Prud'homme E, Ricard JD, Roca O, Sartini C, Scaravilli V, Schultz MJ, Sivakorn C, Spronk PE, Sztajn bok J, Trigui Y, Vollman KM, van der Woude MCE. 5. PMID: 33705348; PMCID: PMC8103477.
- [13] Carvalho CR, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome: a cohort study. *Revista latino-americana de enfermagem*. 2020;28:e3319. doi: 10.1590/1518-8345.3307.3319
- [14] Luo J, et al. Psychological responses and physical discomforts of patients undergoing prone position ventilation during the COVID-19 pandemic. *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12: 647314. doi: 10.3389/fpsy.2021.647314
- [15] Scaravilli V, et al. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome: Literature review and considerations for implementation in the COVID-19 pandemic. *European Respiratory Review*. 2020;29(157): 200361. doi: 10.1183/16000617.0361-2020
- [16]. Pressure Injury Prevention in COVID-19 Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome. Angela Jones, Helena Teede and Carolina D. Weller. *Front. Med.*, 22 January 2021 Sec. Intensive Care Medicine and Anesthesiology Volume 7 2020 <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.558696>
- [17] Telias I, et al. Is the prone position helpful during spontaneous breathing in patients with COVID-19? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2022;164(3): 840-842. doi: 10.1016/j.jtcvs.2022.04.070

- [18] Li L, Li R, Wu Z, et al. Therapeutic strategies for critically ill patients with COVID-19. *Ann Intensive Care*. 2020;20:10–45.
- [19] Kallet RH. A Comprehensive Review of Prone Position in ARDS. *Respiratory care*. 2015;60(11):1660–87.
- [20] Galiatsou E, Kostanti E, Svarna E, et al. Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:187–97.
- [21] Prisk GK, Yamada K, Henderson AC, et al. Pulmonary perfusion in the prone and supine postures in the normal human lung. *J Appl Physiol*. 2007;103:883–94.
- [22] Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) *Intensive Care Med*. 2020;46:854–87.
- [23] Covid-19.who.int
- [24] Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D, Akdis M, et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy*. Wiley; 2020;75(10):2445–76. DOI: 10.1111/all.1446
- [25] Plapp F. The COVID-19 Pandemic: Summary. *The Pathologist*. 202
- [26] Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020;395(10223):507–1
- [27] coronavirus.jhu.edu
- [28] eody.gov.gr
- [29] Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; *Journal of the American College of Cardiology*; [cited 2020 Apr 20]; Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109720350087>
- [30] Guérin C, Matthay MA. Acute cor pulmonale and the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* Springer Verlag. 2016:934–6. Epub ahead of print
- [31] Campbell CM, Kahwash R. Will complement inhibition be the new target in treating COVID-19 related systemic thrombosis? [cited 2020 Apr 20]; Available from: <http://ahajournals.org>.

- [32] Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020; [cited 2020 Apr 25]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32306492>
- [33] Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020; [cited 2020 Apr 26]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2765302>
- [34] Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): a case series. *J Thromb Haemost NLM (Medline)*. 2020. Epub ahead of print.
- [35] Monsalve-Naharro JÁ, Domingo-Chiva E, Castillo SG, Cuesta-Montero P, Jiménez-Vizuite JM. Inhaled nitric oxide in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Farm Hosp Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*. 2017:292–312. Epub ahead of print.
- [36] Luo W, Yu H, Gou J, Li X, Sun Y, Li J, et al. Title: clinical pathology of critical patient with novel coronavirus pneumonia (COVID-19) list of authors; 2020. Preprints; Available from: www.preprints.org.
- [37] Whyte CS, Morrow GB, Mitchell JL, Chowdary P, Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;jth.14872 [cited 2020 Apr 25]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.14872>.
- [38] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;323:1239–42
- [39] Omer SB, Malani P, Del Rio C. The COVID-19 pandemic in the US: a clinical update. *JAMA*. 2020. Epub ahead of print.
- [40] Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 silent hypoxemia is baffling to physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020; [cited 2020 Jun 23]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32539537>.
- [41] Couzin-Frankel J. The mystery of the pandemic's 'happy hypoxia' [internet]. *Science* (80-). 2020:455–6 [cited 2020 Jun 23]. American Association for the Advancement of Science; Available from: <https://science.sciencemag.org/content/368/6490/455>.

- [42] Leusen IR. Chemosensitivity of the respiratory center; influence of CO₂ in the cerebral ventricles on respiration. *Am J Physiol*. 1954;176:39–44.
- [43] Hamilton C, Steinlechner B, Gruber E, Simon P, Wollenek G. The oxygen dissociation curve: quantifying the shift. *Perfusion*. 2004;19:141–4 Sage PublicationsSage CA: Thousand Oaks, CA; [cited 2020 Apr 28]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15298420>
- [44] Woyke S, Rauch S, Ströhle M, Gatterer H. Modulation of Hb-O₂ affinity to improve hypoxemia in COVID-19 patients. *Clin NutrChurchill Livingstone*. 2020. Epub ahead of print.
- [45] The pathophysiology of ‘happy’ hypoxemia in COVID-19
 Sebastiaan Dhont^{1*}, Eric Derom^{1,2}, Eva Van Braeckel^{1,2}, Pieter Depuydt^{1,3} and Ba
 Lambrecht^{1,2,4}  <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01462-5>
- [46] Barach AL, Martin J, Eckman M. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern MedAmerican College of Physicians*. 1938;12:754.
- [47] Mascheroni D, Kolobow T, Fumagalli R, Moretti MP, Chen V, Buckhold D. Acute respiratory failure following pharmacologically induced hyperventilation: an experimental animal study. *Intensive Care Med*. 1988;15:8–14. doi: 10.1007/BF00255628.
- [48] Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*. 1967;2:319–323. doi: 10.1016/S0140-6736(67)90168-7
- [49] Ranieri VM, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307:2526–2533.
- [50] Riviello ED, et al. Hospital incidence and outcomes of the acute respiratory distress syndrome using the Kigali Modification of the Berlin Definition. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2016;193:52–59. doi: 10.1164/rccm.201503-0584OC
- [51] Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect DisLancet Publishing Group*. 2020. Epub ahead of print.
- [52] Nagaraj C, Tabeling C, Nagy BM, Jain PP, Marsh LM, Papp R, et al. Hypoxic vascular response and ventilation/perfusion matching in end-stage COPD may depend on p22phox. *Eur Respir JEuropean Respiratory Society*. 2017;50. Epub ahead of print
- [53] Cozzi D, Albanesi M, Cavigli E, Moroni C, Bindi A, Luvarà S, et al. Chest X-ray in new Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) infection: findings and correlation with clinical



outcome. Radiol med. Springer Science and Business Media LLC; 2020;125(8):730–7. DOI: 10.1007/s11547-020-01232-9

[54] Piehl MA, Brown RS. Use of extreme position changes in acute respiratory failure. Critical care medicine. 1976;4(1):13–4.

[55] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, Arabi YM, Beitler JR, Mercat A, et al. Acute respiratory distress syndrome. Nature Reviews Disease Primers. 2019;5(1):1–22

[56] Guerin C, Beuret P, Constantin JM, Bellani G, Garcia-Olivares P, Roca O, et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. Intensive care medicine. 2018;44(1):22–37.

[57] Awake Prone Positioning in COVID-19 Patients. Prabhanjan Singh, Prerana Jain, Himanshu Deewan; 3Critical Care Department, QRG Hospital, Faridabad, Haryana, India. *Indian Journal of Critical Care Medicine* (2020): 10.5005/jp-journals-10071-23546

[58] Ding L, Wang L, Ma W. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. Crit Care. 2020;24(1):28. doi: 10.1186/s13054-020-2738-5

[59] Proning in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review Vishesh Paul, MD , Shawn Patel, DO , Michelle Royse, APRN, Mazen Odish, MD , Atul Malhotra, MD, and Seth Koenig, MD ; Journal of Intensive Care Medicine 2020, Vol. 35(8) 818-824

[60] Koulouras V, Papathanakos G, Papathanasiou A, Nakos G. Efficacy of prone position in acute respiratory distress syndrome patients: a pathophysiology-based review. World J Crit Care Med. 2016;5(2):121–136

[61] Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high-dependency unit experience Hallifax RJ, Porter BML, Elder PJD, et al. Successful awake proning is associated with improved clinical outcomes in patients with COVID-19: single-centre high- dependency unit experience. BMJ Open Resp Res 2020;7

[62] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, Gattinoni L, van Haren F, Larsson A, McAuley DF, Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson BT, Wrigge H, Slutsky AS, Pesenti A (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA 315:788–800

- [63] Mathews KS, Soh H, Shaefi S, et al. Prone positioning and survival in mechanically ventilated patient with coronavirus disease -related respiratory failure. *Crit Care Med*. 2021;49(7):1026-37
- [64] Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhora A., Treatment of ARDS With prone positioning. *Chest* 2017; 151(1): 215-24
- [65] Caputo ND, Strayer RJ, Levitan R. Early self-Proneing in awake, non-intubated patients in the emergency department: a single ED's experience during the COVID-19 pandemic. Kline J, editor. *Acad Emerg Med*. 2020;27:375–8 Blackwell Publishing Inc.; [cited 2020 May 31]. Available from: [https:// onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acem.13994](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acem.13994)
- [66] Slessarev M, Cheng J, Ondrejicka M, Arntfield R. Patient self-proneing with high-flow nasal cannula improves oxygenation in COVID-19 pneumonia. *Can J AnesthSpringer*. 2020:1. Epub ahead of print.
- [67] Coppo A, Giacomo, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. *Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. Lancet Resp Med* 2020; 8(8): 765-74.
- [68] Gürün Kaya A, Öz M, Erol S, Çiftçi F, Çiledağ A, Kaya A. Prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Tuberk Toraks* 2020;68(3):331- 336.
- [69] Pavlov I, He H, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 : a systemic review of proportional outcomes comparing observational studies with and without awake prone positioning in the settings of COVID-19 [Published online ahead of print, 2021 Jul 7]. *Respir Care*; respcare.09191.doi:10.4187//repcare.09191
- [70] Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: The APRONOX study [published online ahead of print, 2021 Jul 15]. *Eur Respir J* 2021;2100265. doi:<https://doi.org/10.1183/13993003.00265-2021>
- [71] Ramandeep Kaur¹, David L Vines¹, Sara Mirza², Ahmad Elshafei¹, Julie A Jackson³, et al Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care*. 2021 Sep 17;25(1):340. doi: 10.1186/s13054-021-03761-9

