

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Η χρήση του HFNO σε ασθενείς με covid-19

Σπανιά Χριστίνα

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, Καθηγητής
Βασιλική Τσολάκη, Καθηγήτρια
Δημοσθένης Μακρής, Καθηγητής

Επιβλέπων Καθηγητής
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 15 / 02 / 2024

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΚΑΙ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΒΑΡΕΩΣ
ΠΑΣΧΟΝΤΑ»**



The use of HFNO in patients with covid-19

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη	3
Abstract	4
Εισαγωγή.....	5
Σκοπός - Μέθοδος.....	7
Γενικό Μέρος	8
1.4 COVID-19 και αναπνευστική ανεπάρκεια	11
1.4.1 Μηχανισμοί που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με COVID-19	12
1.4.2 Σημασία της οξυγόνωσης στη διαχείριση του COVID-19	13
2. HFNO: Μηχανισμοί δράσης, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα	18
2.1 Μηχανισμοί δράσης.....	18
2.2 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα HFNO σε σύγκριση με συμβατικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας	20
2.3 Ενδείξεις και αντενδείξεις της χρήσης HFNO	21
3. Χρήση HFNO σε ασθενείς με COVID-19.....	22
3.1 Πιθανά οφέλη HFNO σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19	22
3.2 Πιθανά οφέλη NIV σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19.....	26
3.3 Κίνδυνοι από μη επεμβατικές αναπνευστικές θεραπείες σε σοβαρή μορφή COVID-19	30
3.4 Πρακτικές πτυχές χρήσης HFNO σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με COVID-19	32
3.5 Πρακτικές πτυχές μη επεμβατικού αερισμού σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19.....	34
3.6 HFNO έναντι NIV σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19	36
3.7 Πρηνής θέση κατά τη διάρκεια HFNO ή NIV σε ασθενείς με COVID-19.....	37
Συζήτηση - συμπεράσματα	39
Βιβλιογραφία	44

Περίληψη

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση και αξιολόγηση του ρόλου της HFNO για την διαχείριση ασθενών με COVID-19 που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αναπνοή ή άλλες συναφείς επιπλοκές. Η εργασία επιδιώκει να προσφέρει μια ολοκληρωμένη και επιστημονικά τεκμηριωμένη ανάλυση της χρήσης της HFNO σε ασθενείς με COVID-19, και να ενθαρρύνει παράλληλα την περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

Μέθοδος: Για την επίτευξη του παραπάνω σκοπού, επιλέχθηκε η μέθοδος της αφηγηματικής ανασκόπησης, προκειμένου να συγκεντρωθούν και να αναλυθούν τα διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με την αποτελεσματικότητα και τους κινδύνους του HFNO σε ασθενείς με σοβαρή νόσο COVID-19. Η αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε σε δύο βάσεις δεδομένων, το PubMed και το Google Scholar.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα της αφηγηματικής ανασκόπησης σχετικά με τη χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 είναι αμφιλεγόμενα. Η χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη στη διαχείριση της υποξίας, βελτιώνοντας την οξυγόνωση χωρίς την ανάγκη για επεμβατική μηχανική υποστήριξη. Ωστόσο, η αξιολόγηση της καταλληλότητας του ασθενούς για HFNO, η έγκαιρη αναγνώριση της ανάγκης για εντατικότερη υποστήριξη ή διασωλήνωση αποτελούν σημαντικές προκλήσεις, όπως επίσης και η ανάγκη για αυστηρή παρακολούθηση των ασθενών και προσαρμογή των ρυθμίσεων, για να αποφευχθεί υπερβολική πίεση ή ανεπαρκής οξυγόνωση.

Συμπέρασμα: Η χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 αναδεικνύεται ως μια σημαντική επιλογή για τη διαχείριση της υποξίας, προσφέροντας βελτίωση στην οξυγόνωση και μειώνοντας την ανάγκη για επεμβατική μηχανική υποστήριξη. Ωστόσο, η χρήση του πρέπει να γίνεται με προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τους κινδύνους για τη δημιουργία αερολυμάτων και τη δυνατότητα μετάδοσης του ιού. Μελλοντικές έρευνες και περισσότερα δεδομένα θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας της μεθόδου, καθώς και στην ανάπτυξη σαφέστερων κατευθυντήριων γραμμών για τη χρήση της.

Λέξεις-κλειδιά: ρινική υποστήριξη οξυγόνου υψηλής ροής, HFNO, υποξία, COVID-19.

Abstract

Purpose: The purpose of this paper is to understand and evaluate the role of HFNO for the management of patients with COVID-19 experiencing difficulty breathing or other related complications. The paper seeks to provide a comprehensive and scientifically based analysis of the use of HFNO in patients with COVID-19, while encouraging further research in this area.

Method: To achieve the above purpose, the narrative review method was chosen in order to gather and analyze the available evidence on the efficacy and risks of HFNO in patients with severe COVID-19 disease. The literature search was performed in two databases, PubMed and Google Scholar.

Results: Narrative review results on the use of HFNO in patients with COVID-19 are controversial. The use of HFNO in patients with COVID-19 appears to offer significant benefits in the management of hypoxia, improving oxygenation without the need for invasive mechanical support. However, assessing patient suitability for HFNO, early recognition of the need for more intensive support or intubation are significant challenges, as is the need to closely monitor patients and adjust settings to avoid overpressurization or inadequate oxygenation.

Conclusion: The use of HFNO in patients with COVID-19 is emerging as an important option for the management of hypoxia, offering improvement in oxygenation and reducing the need for invasive mechanical support. However, it should be used with caution, taking into account the risks of aerosolization and the potential for virus transmission. Future research and more data will help to better understand the method's effectiveness and safety, and to develop clearer guidelines for its use.

Keywords: high-flow nasal oxygen support, HFNO, hypoxia, COVID-19.

Εισαγωγή

Η πρόσφατη πανδημία COVID-19, έχει επιφέρει σημαντικές προκλήσεις στον τομέα της δημόσιας υγείας παγκοσμίως, επηρεάζοντας εκατομμύρια ανθρώπους και υπογραμμίζοντας την ανάγκη για αποτελεσματικές ιατρικές παρεμβάσεις. Μια σημαντική εκδήλωση της νόσου αφορά την σοβαρή αναπνευστική δυσλειτουργία, η οποία απαιτεί άμεση και ουσιαστική αναπνευστική υποστήριξη. Εκτιμάται ότι το 15-30% των ασθενών με COVID-19 αναπτύσσει υποξία και Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) [1].

Στο πλαίσιο αυτό, το σύστημα ρινικής υποστήριξης οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO) και ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV) έχουν αναδειχθεί ως κρίσιμα εργαλεία για την αποφυγή της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης σε ασθενείς με σοβαρή πνευμονία λόγω COVID-19, που δεν ανταποκρίνονται στη συμβατική οξυγονοθεραπεία. Το HFNO επιτρέπει την διανομή οξυγόνου μέχρι και 100% σε υγρή και θερμαινόμενη μορφή, με ρυθμό ροής 60-100 λίτρα ανά λεπτό [2], αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό μέσο για την αντιμετώπιση της υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας και εξασφαλίζοντας βελτιωμένη οξυγόνωση. Η εφαρμογή της HFNO διακρίνεται για την ευελιξία και την αποτελεσματικότητά της στη μείωση της ανάγκης πιο επεμβατικών μεθόδων αναπνευστικής υποστήριξης, όπως η ενδοτραχειακή διασωλήνωση, αποτελώντας έτσι ένα σημαντικό εργαλείο στη διαχείριση της νόσου [3]. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει τα πιθανά οφέλη από τη χρήση του HFNO στη θεραπεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω COVID-19. Εντούτοις, παρά τα θετικά τους χαρακτηριστικά, τα ποσοστά αποτυχίας των μη επεμβατικών παρεμβάσεων σε ασθενείς με COVID-19 παραμένουν υψηλά, και υπάρχουν ανησυχίες ότι η εσφαλμένη επιλογή ασθενών ή οι παρατεταμένες περίοδοι χρήσης του HFNO μπορεί να οδηγήσουν σε χειρότερες κλινικές εκβάσεις [4].

Με βάση τα παραπάνω, προκύπτει η ανάγκη να κατανοηθεί καλύτερα ο τρόπος με τον οποίο μπορεί να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών μέσω μη επεμβατικών μεθόδων αναπνευστικής υποστήριξης. Έτσι, ο κύριος στόχος αυτής της μελέτης είναι να διερευνήσει τον ρόλο της μη επεμβατικής αναπνευστικής διαχείρισης σε ασθενείς με COVID-19 και σοβαρή πνευμονία. Μέσα από μια αφηγηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, επιδιώκεται να συνοψιστούν τα στοιχεία που υποστηρίζουν την εφαρμογή HFNO και NIV σε σοβαρή υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια COVID-19, καθώς και να αναλυθούν οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη χρήση του.

Η εργασία αποτελείται από τρία κεφάλαια. Το πρώτο κεφάλαιο εστιάζει στη νόσο COVID-19. Εξετάζεται η παθογένεια, η παθοφυσιολογία και οι επιπλοκές του COVID-19. Επίσης, αναλύονται οι μηχανισμοί που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με COVID-19 και εξετάζεται η σημασία της οξυγόνωσης στη διαχείριση του COVID-19. Στο κεφάλαιο αυτό, παρουσιάζονται οι στρατηγικές διαχείρισης του COVID-19 και οι αντίστοιχες μορφές οξυγονοθεραπείας.

Το δεύτερο κεφάλαιο επικεντρώνεται στο σύστημα ρινικής υποστήριξης οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO). Αναλύονται οι μηχανισμοί δράσης του HFNO, τα πλεονεκτήματα και τα μειονεκτήματά του σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας, καθώς και οι ενδείξεις και αντενδείξεις της χρήσης του.

Στο τρίτο κεφάλαιο εξετάζεται η χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19. Συγκεκριμένα, εξετάζονται τα πιθανά οφέλη του HFNO και του μη επεμβατικού αερισμού (NIV) σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19, παρουσιάζονται οι κίνδυνοι από μη επεμβατικές αναπνευστικές θεραπείες σε σοβαρή μορφή COVID-19, διερευνώνται οι πρακτικές πτυχές της χρήσης HFNO και NIV σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με COVID-19. Επίσης, εξετάζεται η χρήση του HFNO έναντι του NIV σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19, όπως και η αποτελεσματικότητα της πρηγής θέση κατά τη διάρκεια HFNO ή NIV σε ασθενείς με COVID-19.

Στη συνέχεια, συζητούνται τα αποτελέσματα που έχουν προκύψει από την παρούσα ανασκόπηση αναφορικά με την χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19, σχολιάζονται κριτικά και σε σύγκριση με τα ευρήματα άλλων αντίστοιχων μελετών. Η εργασία ολοκληρώνεται με το τελικό συμπέρασμα και την παράθεση των βιβλιογραφικών αναφορών.

Σκοπός - Μέθοδος

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η κατανόηση και αξιολόγηση του ρόλου της HFNO για την διαχείριση ασθενών με COVID-19 που αντιμετωπίζουν δυσκολίες στην αναπνοή ή άλλες συναφείς επιπλοκές. Επιμέρους στόχοι είναι η ανάλυση της κλινικής αποτελεσματικότητας της HFNO στην υποστήριξη ασθενών με COVID-19, καθώς και η διερεύνηση των πλεονεκτημάτων και των περιορισμών της συγκεκριμένης θεραπευτικής προσέγγισης. Συνολικά, η εργασία επιδιώκει να προσφέρει μια ολοκληρωμένη και επιστημονικά τεκμηριωμένη ανάλυση της χρήσης της HFNO σε ασθενείς με COVID-19, και να ενθαρρύνει παράλληλα την περαιτέρω έρευνα σε αυτόν τον τομέα.

Για την επίτευξη του παραπάνω σκοπού, επιλέχθηκε η μέθοδος της αφηγηματικής ανασκόπησης. Η αφηγηματική ανασκόπηση είναι μία ερευνητική μέθοδος που χρησιμοποιείται ευρέως στις επιστήμες υγείας, καθώς και σε άλλους τομείς, για τη συνοπτική παρουσίαση και ερμηνεία της υπάρχουσας βιβλιογραφίας γύρω από ένα συγκεκριμένο θέμα ή ερευνητικό πρόβλημα. Η μέθοδος αυτή επικεντρώνεται στην παρουσίαση των δεδομένων και των συμπερασμάτων από διάφορες μελέτες, με τρόπο που να καταδεικνύει τάσεις, να εξάγει γενικεύσεις και να προσδιορίζει πεδία όπου απαιτείται περαιτέρω έρευνα. Προκειμένου να διασφαλιστεί η ακρίβεια, η αντικειμενικότητα και η εγκυρότητα των συμπερασμάτων που εξάγονται, εφαρμόζεται μια συνεπής και συστηματική προσέγγιση με συγκεκριμένα βήματα.

Στην προκειμένη περίπτωση, τα βήματα που ακολουθήθηκαν είναι τα εξής: Καθορίστηκε ένα σαφές και εστιασμένο ερευνητικό ερώτημα που θα καθοδηγήσει την ανασκόπηση. Το ερευνητικό αυτό ερώτημα αφορούσε τον ρόλο της HFNO σε ασθενείς με COVID-19. Αφού ορίστηκε ο ερευνητικός σκοπός, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη αναζήτηση σε βάσεις δεδομένων για να συλλεχθούν σχετικές μελέτες. Η αναζήτηση έγινε στις βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed, με βάση συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά: «non-invasive ventilation AND COVID-19», «non-invasive respiratory management AND COVID-19», «high flow oxygen AND COVID-19», «HFNO AND COVID-19». Οι μελέτες που εντοπίστηκαν κατά την αρχική αναζήτηση, αξιολογήθηκαν για την ποιότητα και τη σχετικότητά τους με το ερευνητικό ερώτημα. Επιλέχθηκαν μελέτες στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, ενώ συμπεριλήφθηκαν και βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις.

Γενικό Μέρος

1. COVID-19

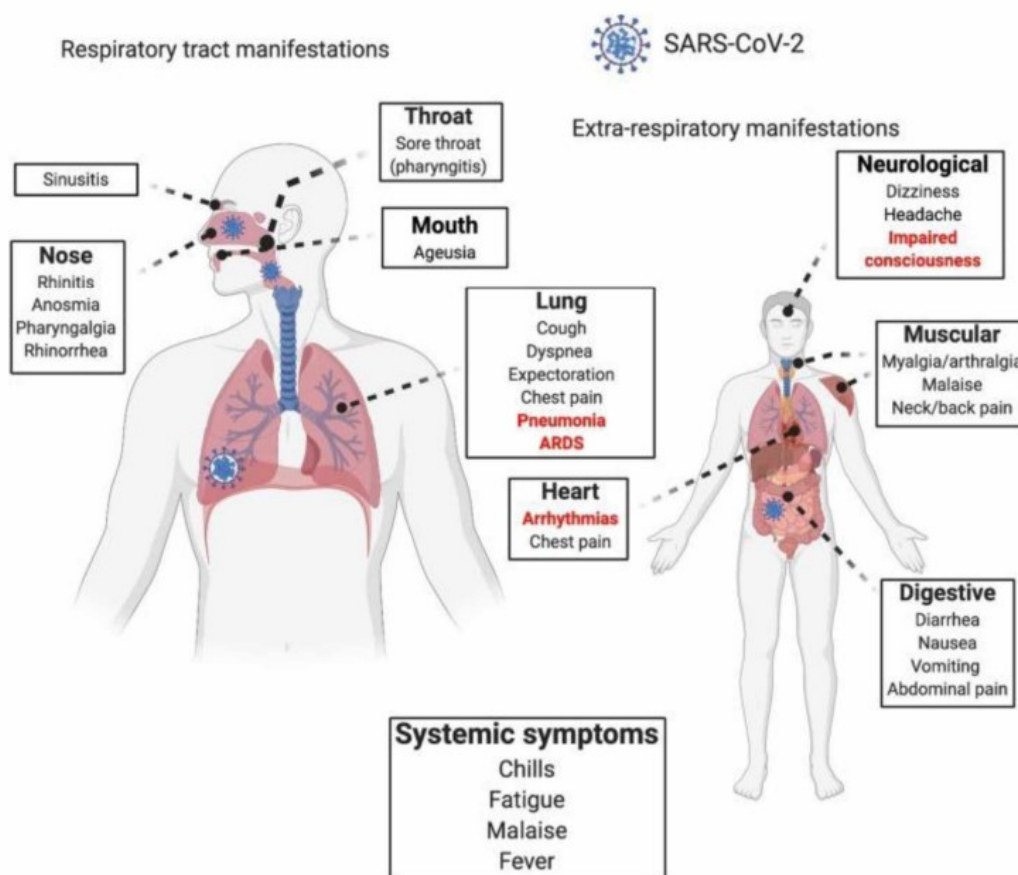
1.1 Παθογένεια

Ο ιός SARS-CoV-2, που είναι η αιτία της COVID-19, έχει μολύνει και έχει οδηγήσει στο θάνατο εκατομμύρια ανθρώπους σε όλο τον κόσμο. Εκτός από τις σοβαρές επιπτώσεις του στο αναπνευστικό σύστημα, όπως πνευμονία και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS), οι ιατροί έχουν καταγράψει πολλαπλές επιπτώσεις της νόσου σε άλλα συστήματα του σώματος. Ερευνητικά δεδομένα και κλινικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι ο SARS-CoV-2 μπορεί να επηρεάσει διάφορα όργανα και συστήματα (καρδιαγγειακά, νεφρικά, αιματολογικά, ενδοκρινικά, ηπατικά, γαστρεντερικά, νευρολογικά, δερματολογικά οφθαλμολογικά συστήματα). Αυτό μπορεί να αποτελεί απόρροια είτε της εξάπλωσης του ιού εκτός των πνευμόνων είτε των ευρύτερων ανοσοπαθολογικών αντιδράσεων που προκαλεί η νόσος, όπως έχει παρατηρηθεί και σε άλλους ζωνοσογόνους ιούς [5].

Κατά κανόνα, τα κοινά κρυολογήματα προκαλούν ελαφριά συμπτώματα στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και ενίοτε εμπλέκουν και το γαστρεντερικό σύστημα. Ωστόσο, οι μολύνσεις από πιο επιθετικούς κορονοϊούς, όπως ο SARS-CoV-2, μπορούν να οδηγήσουν σε σοβαρά συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης, τα οποία μπορεί να προχωρήσουν σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS), πνευμονία, ανεπάρκεια των νεφρών, ακόμη και θάνατο. Οι πιο διαδεδομένες εκδηλώσεις της νόσου περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα και δύσπνοια [6]. Η περίοδος επώασης για τον COVID-19 είναι σχετικά σύντομη, περίπου 5-6 ημέρες, σε αντίθεση με τις 2-11 ημέρες των λοιμώξεων SARS-CoV. Με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη της πανδημίας, έχει γίνει εμφανές ότι ο COVID-19 δεν περιορίζεται μόνο σε γρήγορες αναπνευστικές ή γαστρεντερικές εκδηλώσεις, αλλά μπορεί επίσης να προκαλέσει μακροπρόθεσμες συνέπειες, όπως φλεγμονή του περικαρδίου, του μυοκαρδίου και εγκεφαλίτιδα. Επιπλέον, οι σοβαρές περιπτώσεις της νόσου δεν περιορίζονται σε ηλικιωμένους, καθώς παιδιά και νέοι μπορούν επίσης να κινδυνεύσουν. Από άποψη διάγνωσης, ο COVID-19 διακρίνεται από κάποιους εργαστηριακούς και ακτινολογικούς δείκτες που μπορούν να βοηθήσουν στην παρακολούθηση της προόδου της νόσου [7]. Συνολικά, ο COVID-19 αρχικά εκδηλώνεται με συμπτώματα παρόμοια με την γρίπη και μπορεί να εξελιχθεί σε μια κατάσταση που απειλεί τη ζωή με εκτεταμένη φλεγμονή και δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων.

Ο COVID-19 εκδηλώνεται στους ανθρώπους επηρεάζοντας διάφορα συστήματα του οργανισμού με διαφορετικούς χρόνους εμφάνισης και επίπεδα σοβαρότητας. Εάν ο ασθενής δεν είναι ασυμπτωματικός, οι εκδηλώσεις από την ανώτερη και κατώτερη αναπνευστική οδό τείνουν να είναι πιο αισθητές, ενώ τα

συστηματικά συμπτώματα παρουσιάζονται συχνά ανεξαρτήτως από το πόσο σοβαρή είναι η νόσος (Εικόνα 1). Τα σημεία και τα συμπτώματα που έχουν τονιστεί με κόκκινο στην Εικόνα 1, εντοπίζονται συχνά σε περιπτώσεις με σοβαρή εξέλιξη, αν και τα κοινά συμπτώματα εντοπίζονται επίσης σε πιο εξελιγμένες μορφές της νόσου COVID-19 [8].



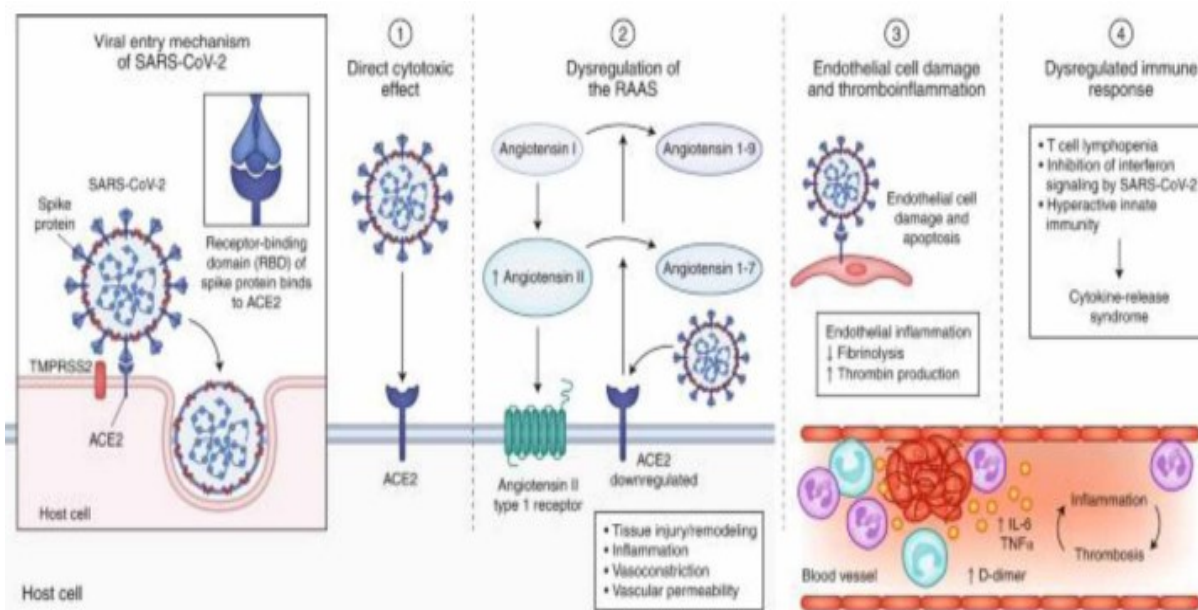
Εικόνα 1. Εκδηλώσεις και συμπτώματα COVID-19 [8]

1.2 Παθοφυσιολογία

Ο SARS-CoV-2 φαίνεται να ακολουθεί παρόμοιες διαδικασίες με εκείνες που χρησιμοποιούνται από άλλους λοιμογόνους κορονοϊούς, όπως ο SARS-CoV, ο οποίος ήταν υπεύθυνος για την επιδημία SARS το 2003, όσον αφορά την αναγνώριση και είσοδο στα κύτταρα στόχους. Η πρωτεΐνη ακίδα του ιού διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στη διευκόλυνση της εισόδου του ιού στα κύτταρα, ενεργοποιώντας την υποδοχή ACE2 (ένζυμο μετατροπής αγγειοτενσίνης 2). Για την επιτυχία αυτής της διαδικασίας, απαιτείται επίσης η ενεργοποίηση της πρωτεΐνης ακίδα από την πρωτεάση σερίνης TMPRSS2 ή άλλες πρωτεάσες, καθώς και η συνεργατική έκφραση των ACE2 και TMPRSS2 στην επιφάνεια του κυττάρου [9]. Η ικανότητα του ιού να δεσμεύεται στο ACE2 έχει αναγνωριστεί ως ένας κρίσιμος παράγοντας για την ευκολία μετάδοσής του, με τον SARS-CoV-2 να εμφανίζει μεγαλύτερη συγγένεια δέσμευσης σε

αυτόν τον υποδοχέα σε σύγκριση με τον SARS-CoV, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην αυξημένη μεταδοτικότητα του, σύμφωνα με πρόσφατες ερευνητικές μελέτες [9].

Στην Εικόνα 2, στα αριστερά, φαίνεται πώς ο SARS-CoV-2 εισβάλλει σε κύτταρα ξενιστές μέσω της επαφής της πρωτεΐνης ακίδας του με τον υποδοχέα ACE2, με την βοήθεια της πρωτεάσης TMPRSS2. Με βάση την Εικόνα 2, οι διαδικασίες που υποδεικνύονται ως υπεύθυνες για τις παθολογικές εκδηλώσεις του COVID-19 από την μόλυνση με SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν: (1) την άμεση κυτταρική βλάβη από τον ίδιο τον ιό, (2) τη δυσλειτουργία του συστήματος RAAS λόγω της μείωσης της διαθεσιμότητας του ACE2 μετά την είσοδο του ιού, πράγμα που επηρεάζει την υδρόλυση της αγγειοτενσίνης I και II, (3) την ζημιά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και την εκδήλωση φλεγμονής και θρόμβωσης, καθώς και (4) τη διαταραχή της ανοσολογικής απόκρισης και την ενίσχυση της φλεγμονής που προκαλείται από την καταστολή των σημάτων ιντερφερόνης από τον ιό, τη μείωση της δραστηριότητας των T-λεμφοκυττάρων και την αύξηση της παραγωγής φλεγμονώδων κυτοκινών, ειδικά της IL-6 και της TNFα [10].



Εικόνα 2. Παθοφυσιολογία COVID-19 [10]

Οι κύριοι μηχανισμοί που θεωρείται ότι συμβάλλουν στην εμφάνιση του συνδρόμου πολυοργανικής δυσλειτουργίας (τον τραυματισμό πολλών οργάνων) μετά την λοίμωξη από τον SARS-CoV-2 περιλαμβάνουν την άμεση κυτταρική τοξικότητα που προκαλείται από τον ίδιο τον ιό, την ζημιά στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τη θρομβοφλεγμονή, την ανεπάρκεια της ανοσοποιητικής αντίδρασης και την ανισορροπία στο σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS). Η ακριβής σημασία αυτών

των διαδικασιών στην παθοφυσιολογία του COVID-19 δεν έχει ακόμη πλήρως εξακριβωθεί [8]. Ενώ ορισμένοι από αυτούς τους μηχανισμούς, όπως η διαδικασία εισόδου μέσω του ACE2 και η επακόλουθη ιστική βλάβη και δυσλειτουργία RAAS, μπορεί να είναι ιδιαίτεροι για τον COVID-19, η ανοσοπαθολογική διαδικασία που προκαλείται από την εκτενή απελευθέρωση κυτοκινών και οι μικροκυκλοφορικές δυσλειτουργίες, μπορεί επίσης να προκύπτουν ως δευτερογενείς συνέπειες μετά από σήψη [7].

1.3 Επιπλοκές

Το φύλο και η ηλικία επηρεάζουν το επίπεδο σοβαρότητας των επιπλοκών από COVID-19. Τα παιδιά έχουν ποσοστά νοσηλείας και θανάτου κάτω από 0,1%, ενώ τα ποσοστά αυτά αυξάνουν σε πάνω από 10% στα ηλικιωμένα άτομα. Οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για σοβαρές επιπλοκές σε σχέση με τις γυναίκες. Επίσης, ασθενείς με καρκίνο και αυτοί που έχουν λάβει μόσχευμα οργάνου εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο για σοβαρές επιπλοκές από COVID-19, λόγω της καταστολής του ανοσοποιητικού τους συστήματος [8,9]. Οι συχνότερες επιπλοκές από την λοίμωξη SARS-CoV-2 είναι:

- Θρομβώσεις (φλεβική θρομβοεμβολή, διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, αύξηση των D-διμερών και παράταση του χρόνου προθρομβίνης).
- Οίδημα και λαρυγγίτιδα σε κρίσιμα περιστατικά COVID-19.
- Καρδιακές επιπλοκές (οξεία μυοκαρδιακή βλάβη, οξεία περικαρδίτιδα, καρδιακή ανεπάρκεια, δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, αρρυθμίες).
- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, με περίπου 5% των ασθενών να χρειάζεται εισαγωγή σε ΜΕΘ.
- Πνευμονία σε έως και 30% των ασθενών, που απαιτούν εντατικό μηχανικό αερισμό.
- Μαζική πνευμονική εμβολή που περιπλέκεται από οξεία δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.
- Νεκρωτική πνευμονία λόγω υπερμόλυνσης από σταφυλόκοκκο, συνήθως με θανατηφόρες συνέπειες.
- Σηπτικό σοκ, σήψη και πολυοργανική ανεπάρκεια.
- Αυξημένος κίνδυνος θανάτου [11].

1.4 COVID-19 και αναπνευστική ανεπάρκεια

Η νόσος COVID-19, μπορεί να προκαλέσει διαταραχή στην πνευμονική αρχιτεκτονική και να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω μιας σειράς μηχανισμών που προκαλούν βλάβη και

δυσλειτουργία των πνευμόνων [12]. Στη συνέχεια, αναλύονται οι κύριοι μηχανισμοί που συμβάλλουν σε αυτή τη δυσλειτουργία.

1.4.1 Μηχανισμοί που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με COVID-19

- Άμεση ιογενής βλάβη

Ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προσβάλλει τα κύτταρα των αναπνευστικών οδών και τους πνεύμονες. Ο ιός δεσμεύεται στους υποδοχείς ACE2 στα επιθηλιακά κύτταρα, προκαλώντας φλεγμονή, κυτταρικό θάνατο και έναν φαύλο κύκλο βλάβης που μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια. Αυτή η διαδικασία επηρεάζει την ανταλλαγή αερίων, προκαλώντας υποξία και σε σοβαρές περιπτώσεις, ARDS (Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας) [13], μια κατάσταση που απαιτεί συχνά εντατική φροντίδα και μηχανική υποστήριξη για τη διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας.

- Φλεγμονώδης απόκριση

Η φλεγμονώδης απόκριση σε ασθενείς με COVID-19 είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο ιός SARS-CoV-2 προκαλεί έντονη φλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες, πυροδοτώντας την εκκίνηση του κυτταρικού και μοριακού μηχανισμού της φλεγμονής. Αυτό συμβαίνει μέσω της απελευθέρωσης φλεγμονωδών κυτοκινών και χημειοκινών, οδηγώντας σε επίθεση στα πνευμονικά κύτταρα και αλλοίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η υπερβολική και μη ελεγχόμενη φλεγμονή μπορεί να προκαλέσει σοβαρή βλάβη στον πνευμονικό ιστό, αυξάνοντας τον κίνδυνο για αναπνευστική ανεπάρκεια και ARDS [12], απαιτώντας συχνά ενισχυμένη αναπνευστική υποστήριξη.

- Υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος

Η υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, γνωστή και ως «κυτοκινική καταιγίδα», είναι ένας κρίσιμος μηχανισμός που μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με COVID-19. Αυτή η υπερβολική ανοσολογική αντίδραση προκαλείται από την ανεξέλεγκτη και υπερβολική παραγωγή κυτοκινών από το ανοσοποιητικό σύστημα ως απάντηση στον ιό. Αυτή η καταστροφική αντίδραση μπορεί να προκαλέσει σοβαρή φλεγμονή στους πνεύμονες, να εμποδίσει τη λειτουργία της αναπνευστικής ανταλλαγής αερίων και να οδηγήσει σε ARDS [13].

- Μικροαγγειακή θρόμβωση

Ο ιός SARS-CoV-2 μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και ενεργοποίηση των αγγειακών ενδοθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας στην εκκίνηση της πήξης και την ανάπτυξη μικροθρόμβων. Αυτοί οι μικροθρόμβοι μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας μέσω της μείωσης της αιματικής ροής στους πνεύμονες και την αυξημένη αντίσταση στην πνευμονική κυκλοφορία, καθιστώντας την οξυγόνωση ακόμη πιο δύσκολη [12].

Αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στην ανάπτυξη της αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με COVID-19, κάνοντας τη διαχείριση της αναπνευστικής λειτουργίας μία από τις κύριες προκλήσεις στην φροντίδα αυτών των ασθενών.

Τα κύρια συμπτώματα της αναπνευστικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν δύσπνοια, ταχύπνοια, χρήση βοηθητικών αναπνευστικών μυών, κυάνωση, και στον σοβαρό βαθμό, σύγχυση ή υπνηλία λόγω υπερκαπνίας (αυξημένη συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα). Διαγνωστικά, η αναπνευστική ανεπάρκεια χωρίζεται σε υποξαιμική (Τύπου I), όπου το PaO_2 (μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα) είναι χαμηλότερο του φυσιολογικού, και υπερκαπνική (Τύπου II), όπου το $PaCO_2$ είναι αυξημένο [14]. Η αξιολόγηση της αναπνευστικής ανεπάρκειας περιλαμβάνει αρτηριακή αιματολογική ανάλυση για τον προσδιορισμό των επιπέδων οξυγόνου και διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, καθώς και πνευμονική λειτουργική δοκιμασία και απεικονιστικές εξετάσεις για την αξιολόγηση της πνευμονικής δομής και λειτουργίας [12].

1.4.2 Σημασία της οξυγόνωσης στη διαχείριση του COVID-19

Η αναπνευστική υποστήριξη παίζει κρίσιμο ρόλο στη διαχείριση του COVID-19, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρές αναπνευστικές επιπλοκές. Όπως προαναφέρθηκε, ο COVID-19 μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή, βλάβη στους πνευμονικούς ιστούς και σοβαρή πνευμονία, οδηγώντας σε δυσκολία στην αναπνοή και μειωμένη οξυγόνωση του αίματος. Η εφαρμογή στρατηγικών οξυγόνωσης είναι ζωτικής σημασίας για την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας και τη μείωση του κινδύνου επιπλοκών ή θανάτου [15]. Η σημασία της οξυγόνωσης στη διαχείριση του COVID-19 περιλαμβάνει τα εξής κρίσιμα σημεία:

- Βελτίωση της οξυγόνωσης του αίματος

Οι ασθενείς με COVID-19 μπορεί να εμφανίσουν υποξία (χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα) λόγω της δυσκολίας στην αναπνοή ή της ανεπαρκούς ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες. Η παροχή επιπλέον οξυγόνου μέσω διαφόρων μεθόδων οξυγόνωσης μπορεί να βοηθήσει στην αύξηση των επιπέδων οξυγόνου στο αίμα, βελτιώνοντας την αναπνευστική και συνολική υγεία του ασθενούς.

- Μείωση της ικανότητας αναπνοής

Η δυσκολία στην αναπνοή είναι συχνή στους ασθενείς με COVID-19 λόγω της φλεγμονής και της συσσώρευσης υγρού στους πνεύμονες. Η παροχή οξυγόνου υψηλής ροής μπορεί να μειώσει την αναπνευστική ικανότητα, βοηθώντας τους ασθενείς να αισθάνονται λιγότερο κουρασμένοι και να βελτιώσουν την αναπνευστική τους λειτουργία [16].

- Πρόληψη της πνευμονικής υπερφόρτωσης

Η υπερβολική χρήση οξυγόνου μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική υπερφόρτωση, ιδιαίτερα σε ασθενείς με υποκείμενα πνευμονικά ή καρδιακά προβλήματα. Η ακριβής ρύθμιση της οξυγόνωσης είναι σημαντική για την αποφυγή αυτής της κατάστασης, διασφαλίζοντας ότι ο ασθενής λαμβάνει την απαραίτητη υποστήριξη χωρίς να υποστεί περαιτέρω βλάβη.

- Υποστήριξη στην ανάρρωση

Η έγκαιρη και αποτελεσματική οξυγόνωση μπορεί να παίξει καθοριστικό ρόλο στην υποστήριξη της ανάρρωσης των ασθενών με COVID-19, μειώνοντας τον χρόνο νοσηλείας και την ανάγκη για πιο επεμβατικές θεραπείες όπως η διασωλήνωση και η μηχανική υποστήριξη αναπνοής [17].

- Ελαχιστοποίηση της ανάγκης για μηχανικό αερισμό

Η ορθή διαχείριση της οξυγόνωσης μπορεί να μειώσει την ανάγκη για μηχανικό αερισμό, ο οποίος σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για επιπλοκές και μακροπρόθεσμη νοσηλεία. Η HFNO και άλλες μέθοδοι οξυγόνωσης μπορούν να παρέχουν αποτελεσματική υποστήριξη, αποφεύγοντας την ανάγκη για πιο επεμβατικές προσεγγίσεις [16].

Συνοψίζοντας, η οξυγόνωση είναι ζωτικής σημασίας για τη διαχείριση του COVID-19, καθώς βοηθά στη βελτίωση της οξυγόνωσης του αίματος και της αναπνοής, στην προαγωγή της ανάρρωσης, και στην ελαχιστοποίηση της ανάγκης για μηχανικό αερισμό, διασφαλίζοντας την καλύτερη δυνατή φροντίδα για τους ασθενείς.

1.5 Στρατηγικές διαχείρισης του COVID-19 – Μορφές οξυγονοθεραπείας

Η αντιμετώπιση της νόσου COVID-19 εστιάζεται κυρίως στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και στην παροχή υποστηρικτικής φροντίδας για τους περισσότερους ασθενείς. Κατά την αρχική αξιολόγηση σε καταστάσεις εκτάκτου ανάγκης, οι ασθενείς ταξινομούνται σε αυτούς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή κλινική εικόνα, βασιζόμενοι στη σοβαρότητα των εκδηλώσεών τους. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζει ήπια έως μέτρια συμπτώματα, όπως πυρετό, δύσπνοια, συνεχή ξηρό βήχα, αρθραλγία και πόνους στους μύες. Ωστόσο, όπως προαναφέρθηκε, ορισμένοι ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν οξεία αναπνευστική

ανεπάρκεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας [13]. Στην περίπτωση αυτή, είναι απαραίτητη η οξυγονοθεραπεία [16].

Η οξυγονοθεραπεία είναι μια κρίσιμη θεραπευτική προσέγγιση στην υποστήριξη ασθενών με ανεπάρκεια οξυγόνου ή υποξία. Αποσκοπεί στη βελτίωση της οξυγόνωσης των ιστών και την πρόληψη της υποξίας, μέσω της αύξησης της ποσότητας του οξυγόνου στο αίμα. Η εφαρμογή της ποικίλλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της αναπνευστικής ανεπάρκειας, τις ανάγκες του ασθενούς και το κλινικό πλαίσιο. Οι μέθοδοι οξυγονοθεραπείας ποικίλλουν από απλές εφαρμογές σε δωμάτιο αέρα έως πιο περίπλοκες τεχνικές, που απαιτούν εξειδικευμένο εξοπλισμό και παρακολούθηση [18]. Παρακάτω παρουσιάζονται οι κύριες μορφές οξυγονοθεραπείας.

- Συμβατική οξυγονοθεραπεία χαμηλής ροής

Η συμβατική οξυγονοθεραπεία χαμηλής ροής με τη χρήση ρινικής κάνουλας είναι η συνηθέστερη μορφή οξυγονοθεραπείας. Παρέχει οξυγόνο σε χαμηλές ροές (1-6 λίτρα ανά λεπτό) και είναι κατάλληλη για ασθενείς με ήπια έως μέτρια αναπνευστική ανεπάρκεια. Για πιο σοβαρές περιπτώσεις, η μάσκα με αποθήκη προσφέρει υψηλότερες συγκεντρώσεις οξυγόνου [18].

- Οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής

Η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής, όπως το HFNO, παρέχει θερμαινόμενο οξυγόνο, σε υγρή μορφή και σε υψηλές ροές (60 λίτρα ανά λεπτό), βελτιώνοντας σημαντικά την οξυγόνωση και μειώνοντας την ανάγκη για πιο επεμβατικές μεθόδους [19].

- Μη Επεμβατικός Αερισμός (NIV)

Ο μη επεμβατικός αερισμός CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) παρέχει συνεχή θετική πίεση στους αεραγωγούς κατά την εισπνοή και την εκπνοή, βοηθώντας στην ανοιχτή διατήρηση των αεραγωγών και την βελτίωση της οξυγόνωσης. Ο BiPAP (Bilevel Positive Airway Pressure), παρέχει δύο επίπεδα θετικής πίεσης, υψηλότερη κατά την εισπνοή και χαμηλότερη κατά την εκπνοή, κατάλληλο για ασθενείς που χρειάζονται βοήθεια τόσο στην εισπνοή όσο και στην εκπνοή [18].

- Επεμβατικός αερισμός

Απαιτείται για ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια ή ARDS, όπου οι μη επεμβατικές μέθοδοι δεν επαρκούν για τη διατήρηση κατάλληλων επιπέδων οξυγόνωσης.

Η επιλογή της κατάλληλης μορφής οξυγονοθεραπείας εξαρτάται από την κλινική εκτίμηση της αναπνευστικής κατάστασης του ασθενούς, τις ανάγκες οξυγόνου και την ικανότητα του ασθενούς να ακολουθήσει την εκάστοτε θεραπεία [16].

1.5.1 Ήπιες περιπτώσεις

Ως ήπιες χαρακτηρίζονται οι περιπτώσεις όπου τα επίπεδα αρτηριακού κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) στον ατμοσφαιρικό αέρα είναι 94-97%. Για αυτές τις περιπτώσεις ασθενών με COVID-19 που εκδηλώνουν αναπνευστικές δυσκολίες, ακολουθείται θεραπεία οξυγόνου μέσω ρινικού σωληνίσκου ή με απλή μάσκα προσώπου. Για τη διαχείριση αυτών των ασθενών, οι μονάδες εντατικής θεραπείας πρέπει να διαθέτουν πλήρως λειτουργικά συστήματα οξυγόνου, παλμικά οξύμετρα και διάφορες συσκευές διοχέτευσης οξυγόνου όπως ρινικούς καθετήρες, απλές μάσκες, μάσκες venturi και μάσκες με δεξαμενή [20].

Στους ασθενείς με ήπια δύσπνοια και επίπεδα κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) από 94% έως 97%, η παροχή οξυγόνου μπορεί να γίνει μέσω ενός ρινικού καθετήρα ή με μια απλή μάσκα. Για ασθενείς με πιο σοβαρή δύσπνοια ή SpO₂ κάτω από 94%, συνιστάται η χρήση μάσκας venturi με 40% οξυγόνο για σταθερή παροχή οξυγόνου σε υψηλότερο επίπεδο. Απαιτείται επανεκτίμηση μετά από 10 λεπτά και κατόπιν, εφόσον υπάρχουν σημάδια σταθεροποίησης, σε 6 ώρες. Εάν δεν παρατηρηθεί βελτίωση μετά από 6 ώρες χρήσης μάσκας venturi, η εφαρμογή μη επεμβατικού εξαερισμού (NIV) θα πρέπει να εξεταστεί. Οι μάσκες NRB προσφέρουν μια ασφαλέστερη επιλογή περιορίζοντας τη διασπορά αερολυμάτων, ενώ παρέχουν ενισχυμένη οξυγόνωση [20]. Πέρα από την οξυγονοθεραπεία, η διαχείριση των ήπιων περιπτώσεων μπορούν να γίνει σε συμπτωματική βάση, με την χρήση αντιπυρετικών, τη λήψη επαρκών υγρών και διατροφής. Σε περιπτώσεις ασθενών με υψηλό κίνδυνο σοβαρής νόσησης είτε λόγω ηλικίας (άνω των 60 ετών) είτε λόγω συνυπαρχουσών παθήσεων (υπέρταση, διαβήτης, παχυσαρκία, ΧΑΠ, εγκεφαλοαγγειακή νόσο, χρόνια νεφρική/ηπατική νόσο) θα πρέπει να εξετασθεί η λήψη υδροξυχλωροκίνης (HCQ) [21].

1.5.2 Μέτριες περιπτώσεις

Για την αντιμετώπιση ασθενών με μέτρια σοβαρότητα της νόσου, οι οποίοι εμφανίζουν κορεσμό οξυγόνου (SpO₂) μεταξύ 90% και 94% σε ατμοσφαιρικό αέρα, είναι απαραίτητη η λεπτομερής καταγραφή του κλινικού ιστορικού του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων τυχόν προηγούμενων υποκείμενων παθήσεων [20]. Η παρακολούθηση των ζωτικών λειτουργιών και του κορεσμού οξυγόνου, καθώς και η διενέργεια εξετάσεων όπως πλήρης αιματολογικός έλεγχος, ηλεκτροκαρδιογράφημα και θωρακική ακτινογραφία, είναι ζωτικής σημασίας [5].

Στις περιπτώσεις μέτριας σοβαρότητας, εφαρμόζεται θεραπεία ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO) και NIV. Η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (HFNO) εφαρμόζεται στις περιπτώσεις όπου η διατήρηση του SpO₂ πάνω από 92% δεν είναι εφικτή με την κλασσική οξυγονοθεραπεία μέσω μάσκας. Η HFNO απαιτεί συνεχή προσαρμογή του ρυθμού ροής οξυγόνου βάσει της απόκρισης του ασθενούς. Η διακοπτόμενη θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) μπορεί επίσης να είναι ωφέλιμη, ιδιαίτερα σε

κρίσιμες περιπτώσεις που μπορεί να απαιτήσουν βοηθητική τραχειακή διασωλήνωση [22]. Η HFNO δεν συνιστάται για ασθενείς με υπερκαπνία και πρέπει να εφαρμόζεται μόνο σε χώρους με αρνητική πίεση. Σε ασθενείς που δεν βελτιώνονται μετά από μια ώρα χρήσης HFNO με ροή πάνω από 50 L/min και FiO₂ πάνω από 70%, η μετάβαση σε μη επεμβατικό εξαερισμό (NIV) πρέπει να εξεταστεί. Το NIV και το CPAP παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαχείριση της αναπνευστικής ανεπάρκειας που προκαλείται από COVID-19, χορηγούμενο συνήθως μέσω μάσκας πλήρους προσώπου ή στοματικής ρινικής μάσκας, και μπορεί επίσης να παρέχεται μέσω κράνους για μείωση της διασποράς αερολυμάτων [23].

Η χρήση της θεραπείας CPAP ξεκινά με πίεση 8-10 cm H₂O και FiO₂ στο 60% και στη συνέχεια, προσαρμόζεται βάσει της αντίδρασης του ασθενούς στη θεραπεία. Στην περίπτωση μέτριας σοβαρότητας COVID-19, η θεραπεία μπορεί επίσης να περιλαμβάνει τη χορήγηση υδροξυχλωροκίνης (HCQ). Η ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης για 3 ημέρες, συνιστάται να ξεκινά εντός 48 ωρών από την εισαγωγή. Εάν υπάρχουν δευτερογενείς βακτηριακές λοιμώξεις, συνιστάται η χρήση αντιβιοτικών [24]. Είναι σημαντικό να παρακολουθούνται οι ασθενείς για ενδείξεις αιμοδυναμικής αστάθειας και αυξημένης ζήτησης οξυγόνου [23]. Αν και υπήρξαν αρχικές ανησυχίες για την παραγωγή αερολυμάτων με τη χρήση HFNO και NIV, η χρήση αρνητικής πίεσης στους χώρους και τα κατάλληλα κράνη για τη χορήγηση οξυγόνου έχουν μειώσει αυτό τον κίνδυνο [22]. Ασθενείς που λαμβάνουν HFNO πρέπει να βρίσκονται υπό την επίβλεψη προσωπικού εκπαιδευμένου στην ενδοτραχειακή διασωλήνωση για την άμεση αντιμετώπιση τυχόν απότομης επιδείνωσης της κατάστασης του ασθενούς.

1.5.3 Σοβαρές περιπτώσεις

Οι περιπτώσεις ασθενών που θεωρούνται σοβαρές είναι οι ασθενείς με ARDS ή όταν τα επίπεδα SpO₂ είναι χαμηλότερα από 90% στον ατμοσφαιρικό αέρα (υποξία). Στις περιπτώσεις αυτές, εφαρμόζεται ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μηχανικός αερισμός [25].

Η αρχική θεραπεία με οξυγόνο ξεκινά με ρυθμό ροής 5 L/min, επιδιώκοντας έναν στόχο κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) πάνω από 90% και, σε περίπτωση εγκύων ασθενών, 92-96%. Η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (HFNO) έχει αποδειχθεί πιο αποτελεσματική ως προς την αποφυγή της ανάγκης για διασωλήνωση, σε σχέση με την συμβατική οξυγονοθεραπεία μέσω μάσκας προσώπου. Σε περίπτωση μείωσης του SpO₂ κάτω από 90% ή αιμοδυναμικής αστάθειας, υπερκαπνίας, πολυοργανικής ανεπάρκειας, μη φυσιολογικής νοητικής κατάστασης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη η άμεση εφαρμογή επεμβατικού αερισμού μέσω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης [25].

Η διαδικασία διασωλήνωσης πραγματοποιείται από εξειδικευμένο προσωπικό με την χρήση ατομικών μέτρων προστασίας. Η προ-οξυγόνωση με 100% οξυγόνο για 5 λεπτά γίνεται μέσω της μεθόδου CPAP. Ο μηχανικός αερισμός ξεκινά με χαμηλούς παλιρροιακούς όγκους και χαμηλότερες εισπνευστικές πιέσεις, για την αποφυγή ενδεχόμενης βλάβης από την υπερπίεση. Η οξυγόνωση μέσω εξωσωματικής

μεμβράνης (ECMO) θα πρέπει να εξεταστεί σε περίπτωση που οι ασθενείς που παραμένουν υποξαιμικοί παρά την εφαρμογή των προηγούμενων θεραπειών, προσφέροντας σημαντική υποστήριξη σε περιπτώσεις ανθεκτικής υποξαιμίας ή καρδιογενούς/σηπτικού σοκ που δεν ανταποκρίνονται στις συμβατικές θεραπείες [26].

2. HFNO: Μηχανισμοί δράσης, πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα

2.1 Μηχανισμοί δράσης

Η θεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής, γνωστή και ως ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής (HFNO), αποτελεί μια σύγχρονη μορφή υποστήριξης της αναπνοής. Χρησιμοποιείται για την θεραπεία τόσο σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I (υποξαιμική), όσο και τύπου II (υπερκαπνική/υποξαιμική) [27]. Η μέθοδος HFNO χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά στη Νεογνολογία, προκειμένου να αντιμετωπιστεί η αναπνευστική δυσχέρεια και άπνοια των πρόωρων νεογνών [27]. Σταδιακά, καθώς αναδεικνύονταν τα οφέλη της, όπως η βελτιωμένη οξυγόνωση και η μειωμένη τραυματική επίδραση στους αεραγωγούς, το HFNO άρχισε να εφαρμόζεται σε ενήλικες με διάφορες μορφές αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η πρώτη μελέτη που εξέτασε την χρήση του HFNO σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, ήταν αυτή των Frat [28]. Αυτή η μελέτη έδειξε ότι η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής σημείωσε χαμηλότερη θνησιμότητα μεταξύ ασθενών με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, παρόλο που δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην πρωτογενή έκβαση (ρυθμός διασωλήνωσης) με οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής, σε σύγκριση με την τυπική οξυγονοθεραπεία ή μη επεμβατικό αερισμό. Ακολούθησε ένας μεγάλος αριθμός μελετών που επεσήμαναν τα οφέλη της θεραπείας με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής (HFNO) [29,30]. Με την εξάπλωση της πανδημίας, το HFNO αναδείχθηκε σε μια σημαντική θεραπευτική επιλογή για την υποστήριξη ασθενών με COVID-19.

Η τεχνική αυτή διακρίνεται για την ικανότητα της να παρέχει ένα συνεχές και ομοιόμορφο μείγμα αερίων, το οποίο διατηρεί την θερμοκρασία του σώματος και εμπλουτίζεται με υγρασία, ώστε να μην ερεθίζει τους αναπνευστικούς αεραγωγούς. Χορηγείται με ρυθμιζόμενες ροές οξυγόνου που κυμαίνονται από 30 έως 60 λίτρα ανά λεπτό και με συγκεκριμένη συγκέντρωση οξυγόνου (FiO₂) από 0.21 έως 1.0. Πρόκειται για ένα εξελιγμένο σύστημα υποστήριξης της αναπνοής, που σε αντίθεση με την συμβατική οξυγονοθεραπεία, επιτρέπει την ανεξάρτητη ρύθμιση της ροής οξυγόνου, του οποίου η παροχή γίνεται μέσα από πιο χαλαρές και μαλακές ρινικές προεξοχές, σε σύγκριση με την απλή ρινική κάνουλα [31].

Η οξυγονοθεραπεία με HFNO προσφέρει πολλαπλούς μηχανισμούς δράσης για τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε ασθενείς με διάφορες μορφές αναπνευστικής ανεπάρκειας. Οι κυρίαρχοι μηχανισμοί δράσης της HFNO είναι οι εξής:

- Θετική αεραγωγική πίεση:

Η θετική αεραγωγική πίεση που δημιουργείται από την HFNO είναι ένας παθητικός μηχανισμός που προκύπτει από την υψηλή ροή του αέρα μέσω της ρινικής κάνουλας. Αυτή η συνεχής και υψηλή ροή δημιουργεί μια ελαφριά θετική πίεση στους αεραγωγούς, γνωστή ως PEEP (positive end-expiratory pressure), η οποία μπορεί να βοηθήσει στο άνοιγμα κολλημένων κυψελίδων, βελτιώνοντας την οξυγόνωση και μειώνοντας την ανάγκη για εντατικότερη αναπνευστική δραστηριότητα κατά την εκπνοή. Αυτή η διατηρούμενη θετική πίεση βοηθά επίσης στην αποφυγή της ατελεκτασίας, δηλαδή της κατάρρευσης των κυψελίδων, διατηρώντας έτσι την επιφάνεια για ανταλλαγή αερίων μεγαλύτερη και πιο αποτελεσματική [31].

- Αύξηση της οξυγόνωσης:

Η αύξηση της οξυγόνωσης με την χρήση HFNO σχετίζεται με την παροχή σταθερής και ελεγχόμενης συγκέντρωσης οξυγόνου (FiO_2). Αυτή η σταθερή οξυγόνωση μπορεί να βελτιώσει την ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες και να αυξήσει το αρτηριακό οξυγόνο, σημεία κρίσιμα για την υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας.

- Μείωση του νεκρού χώρου:

Η μείωση του νεκρού χώρου αναφέρεται στη διαδικασία όπου η υψηλή ροή οξυγόνου από τη θεραπεία HFNO "καθαρίζει" τον νεκρό χώρο των ανώτερων αεραγωγών από το διοξείδιο του άνθρακα, βελτιώνοντας την αποβολή του CO_2 και την αποδοτικότητα της αναπνοής [32].

- Βελτίωση της κυτταρικής διακίνησης:

Η βελτίωση της κυτταρικής διακίνησης αναφέρεται στην ενίσχυση της λειτουργίας του συστήματος που είναι υπεύθυνο για τη μεταφορά των βλεννογόνων και των παθογόνων από τους αεραγωγούς προς τον φάρυγγα, όπου μπορούν να εκκριθούν. Τα αέρια μίγματα της HFNO βοηθούν στη διατήρηση της λειτουργικότητας του συστήματος αυτού, ενισχύοντας την απομάκρυνση των παθογόνων και συμβάλλοντας έτσι στην προφύλαξη των πνευμόνων από λοιμώξεις. Αυτή η λειτουργία είναι κρίσιμης σημασίας, ειδικά σε ασθενείς με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία ή όταν υπάρχει αυξημένη παραγωγή βλέννας λόγω λοίμωξης ή άλλης παθολογίας [27].

- Ελάττωση της εργασίας αναπνοής:

Η ελάττωση της εργασίας αναπνοής μέσω της HFNO συντελείται μέσω της παροχής οξυγονωμένου αέρα υψηλής ροής, ο οποίος βοηθά στο να διατηρηθούν ανοικτοί οι αεραγωγοί και μειώνει την ανάγκη για έντονη διαστολή των μυών της αναπνοής. Επιπλέον, μειώνει την αντίσταση στους αεραγωγούς, κάνοντας την αναπνοή πιο αποδοτική και λιγότερο κουραστική. Έτσι, περιορίζεται η φυσική

προσπάθεια που απαιτείται για κάθε αναπνοή, μειώνοντας την αίσθηση της δύσπνοιας και βοηθώντας στην ανάκαμψη των αναπνευστικών μυών [33].

2.2 Μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα HFNO σε σύγκριση με συμβατικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας

Στην κλινική πράξη, η χρήση της υψηλής ροής οξυγόνου μέσω ρινικής κάνουλας έχει αναγνωριστεί ως μια αποτελεσματική μέθοδος για την παροχή υποστήριξης στην αναπνοή σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια. Παρόλα αυτά, όπως και με κάθε θεραπευτική προσέγγιση, υπάρχουν και μειονεκτήματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της καταλληλότητας της χρήσης της για τον κάθε ασθενή. Κάποια από τα βασικά μειονεκτήματα της HFNO είναι:

- Δυσφορία και δυσκολία στη χρήση: Η συνεχής ροή υψηλής συγκέντρωσης οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει δυσφορία στους ασθενείς, ειδικά σε περιπτώσεις μακροχρόνιας χρήσης, καθώς και ερεθισμό ή ξηρότητα στη μύτη και το λαιμό.
- Κίνδυνος διαρροής ή ανεπαρκούς παροχής: Η σωστή εφαρμογή της ρινικής κάνουλας είναι κρίσιμη για την αποτελεσματικότητα της HFNO. Διαρροές γύρω από τη κάνουλα μπορεί να μειώσουν την αποδοτικότητα της οξυγονοθεραπείας [27].
- Περιορισμένη εφαρμογή σε κρίσιμες καταστάσεις: Η HFNO μπορεί να μην είναι κατάλληλη για ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια ή για εκείνους που απαιτούν άμεση διασωλήνωση, καθώς δεν προσφέρει το ίδιο επίπεδο αναπνευστικής υποστήριξης όπως η μηχανική υποβοήθηση.
- Κίνδυνος υπερβολικής οξυγόνωσης: Υπάρχει ο κίνδυνος υπερβολικής οξυγόνωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με χρόνια πνευμονοπάθεια, οι οποίοι μπορεί να εξαρτώνται από χαμηλά επίπεδα οξυγόνου για την διέγερση της αναπνοής [31].
- Ανάγκη για παρακολούθηση: Η HFNO απαιτεί συνεχή παρακολούθηση και ρύθμιση από εκπαιδευμένο προσωπικό για να διασφαλιστεί η κατάλληλη παροχή οξυγόνου και η προσαρμογή στις ανάγκες του ασθενούς.
- Κόστος: Η υψηλή ροή οξυγόνου μπορεί να συνεπάγεται υψηλότερο κόστος συγκριτικά με τις παραδοσιακές μεθόδους οξυγονοθεραπείας, λόγω των απαιτήσεων για ειδικό εξοπλισμό και πιο συχνή επανεκτίμηση και προσαρμογή από το προσωπικό [33].

Με βάση τα παραπάνω, αναδεικνύονται αρκετά σημεία διαφοροποίησης του HFNO έναντι των άλλων μεθόδων οξυγονοθεραπείας. Αναλυτικότερα, το HFNO υπερτερεί σε σχέση με τις παραδοσιακές μεθόδους οξυγονοθεραπείας, καθώς παρέχει οξυγόνο σε υψηλή ροή (έως 60 λίτρα ανά λεπτό) με

υγρασία και θερμαινόμενο, γεγονός που βοηθά στη μείωση του ερεθισμού των αναπνευστικών διαδρόμων και βελτιώνει την άνεση του ασθενούς. Οι άλλες μέθοδοι προσφέρουν συνήθως οξυγόνο σε χαμηλότερες ροές (1-15 λίτρα ανά λεπτό) μέσω ρινικών κανουλών ή μασκών, συχνά χωρίς υγρασία, πράγμα που μπορεί να προκαλέσει ξηρότητα και ερεθισμό [34]. Επίσης, η υψηλή ροή του HFNO δημιουργεί ένα ελαφρύ επίπεδο θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, βοηθώντας στη διατήρηση ανοικτών αεραγωγών και βελτιώνοντας την ανταλλαγή αερίων, σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους, που δεν παρέχουν σημαντική θετική πίεση στους αεραγωγούς εκτός από τη χρήση ειδικών μασκών (π.χ., CPAP ή BiPAP) για τη δημιουργία θετικής πίεσης. Ακόμα ένα σημείο που το HFNO υπερτερεί είναι στην αποτελεσματικότητα της οξυγόνωσης. Το HFNO επιτρέπει την παροχή υψηλότερων συγκεντρώσεων οξυγόνου με πιο σταθερό τρόπο, λόγω της μείωσης της διαρροής αέρα και της ανάμειξης με τον περιβαλλοντικό αέρα. Στις συμβατικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας η συγκέντρωση οξυγόνου που παρέχεται μπορεί να επηρεαστεί από διάφορους παράγοντες, όπως η ροή, η διαρροή αέρα από τη μάσκα και η αναπνευστική διαδικασία του ασθενούς [35].

Από την άλλη, υπάρχουν και κάποια σημεία που η θεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής μειονεκτεί. Τα σημεία αυτά αφορούν την χρήση και το κόστος της θεραπείας. Το HFNO απαιτεί ειδικό εξοπλισμό και πιο εντατική παρακολούθηση από το προσωπικό, καθώς και εξοικείωση με τη συγκεκριμένη τεχνολογία, σε αντίθεση με τις άλλες μεθόδους που είναι συνήθως πιο απλές στη ρύθμιση και τη χρήση, και δεν απαιτούν τον ίδιο βαθμό εξειδικευμένης γνώσης ή εξοπλισμού [31]. Επιπλέον, η θεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής μπορεί να είναι πιο δαπανηρή, λόγω του ειδικού εξοπλισμού και των απαιτήσεων για συνεχή υγρασία και θέρμανση του οξυγόνου, ενώ οι συμβατικές μέθοδοι οξυγονοθεραπείας είναι γενικά πιο οικονομικές και ευρέως διαθέσιμες, καθιστώντας τις προσιτές σε μια ευρύτερη γκάμα υγειονομικών εγκαταστάσεων [33].

Συνοψίζοντας, η HFNO παρέχει σημαντικά πλεονεκτήματα όσον αφορά την υγρασία, την ροή, την οξυγόνωση και την δημιουργία ελαφριάς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, αλλά απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, είναι πιο δαπανηρή και χρειάζεται πιο εντατική παρακολούθηση σε σύγκριση με τις συμβατικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας.

2.3 Ενδείξεις και αντενδείξεις της χρήσης HFNO

Το HFNO χρησιμοποιείται ευρέως σε ασθενείς με οξεία υποξαιμική αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS), καθώς βελτιώνει την οξυγόνωση και μειώνει το έργο της αναπνοής. Ενδείκνυται επίσης σε περιπτώσεις ασθενών με δυσχέρεια στην αναπνοή και με χαμηλή συγκέντρωση οξυγόνου, οι οποίοι χρειάζονται υψηλότερη συγκέντρωση οξυγόνου από αυτή που μπορεί να προσφερθεί μέσω τυπικής ρινικής κάνουλας ή μάσκας. Το HFNO μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ως προεγχειρητική οξυγονοθεραπεία, σε

ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε επέμβαση και απαιτούν βελτιωμένη οξυγόνωση πριν από την επέμβαση [36]. Μπορεί επίσης να εφαρμοστεί για την παροχή υποστήριξης σε ασθενείς που μόλις έχουν αποσωληνωθεί, ως μέσο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου αναπνευστικής εξάντλησης. Χρησιμοποιείται ακόμη για την αναπνευστική υποστήριξη ασθενών κατά την διάρκεια της ανάρρωσης από αναπνευστικές παθήσεις. Επιπλέον, η χρήση του HFNO ενδείκνυται σε περιπτώσεις όπου οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στις πιο παραδοσιακές μεθόδους οξυγονοθεραπείας [31].

Όσον αφορά τις αντενδείξεις για τη χρήση του συστήματος HFNO, αναφέρεται αρχικά η περίπτωση αναπνευστικής ανεπάρκειας με υψηλή ανάγκη για πίεση. Οι ασθενείς που απαιτούν σημαντική θετική πίεση στους αεραγωγούς (π.χ. CPAP ή BiPAP) μπορεί να μην επωφεληθούν επαρκώς από τη HFNO. Αντενδείκνυται επίσης σε περίπτωση σοβαρής υποκείμενης πνευμονοπάθειας. Ασθενείς με σοβαρές χρόνιες πνευμονοπάθειες μπορεί να μην είναι κατάλληλοι υποψήφιοι, ειδικά αν η HFNO δεν μπορεί να τους παρέχει την απαιτούμενη οξυγονοθεραπεία [32]. Ακόμη, η HFNO δεν είναι κατάλληλη για χρήση σε ασθενείς που απαιτούν άμεση διασωλήνωση, λόγω σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας ή αποτυχίας προστασίας των αεραγωγών, σε ασθενείς σε κατάσταση αναπνευστικής ανακοπής και σε που δεν μπορούν να συνεργαστούν ή έχουν δυσκολία να διατηρήσουν τη ρινική κάνουλα σε θέση [36].

Σε κάθε περίπτωση, η απόφαση για τη χρήση του HFNO πρέπει να βασίζεται σε μια λεπτομερή κλινική αξιολόγηση του ασθενούς, λαμβάνοντας υπόψη τις ενδείξεις, τις αντενδείξεις και την κλινική εικόνα. Η σωστή επιλογή ασθενών μπορεί να βελτιστοποιήσει τα οφέλη και να μειώσει τους κινδύνους που συνδέονται με την HFNO [27].

3. Χρήση HFNO σε ασθενείς με COVID-19

3.1 Πιθανά οφέλη HFNO σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19

Κατά την εκτίμηση της αξίας της HFNO σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19, εξετάζονται κυρίως δύο ζητήματα: η επίδραση της θεραπείας στην ανάγκη για ενδοτραχειακή διασωλήνωση και οι επιπτώσεις στην επιβίωση. Τα επιστημονικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η HFNO μπορεί να μειώσει την ανάγκη για διασωλήνωση σε έναν σημαντικό αριθμό ασθενών με σοβαρή μορφή COVID-19. Ωστόσο, η σχέση μεταξύ της χρήσης HFNO και του οφέλους στην επιβίωση δεν έχει ακόμη επιβεβαιωθεί με σαφήνεια [37].

Σε παγκόσμιο επίπεδο, πολλοί ασθενείς (23–64%) με σοβαρή πνευμονία λόγω COVID-19 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής (HFNO) [38]. Η εφαρμογή αυτής της πρακτικής στηρίχθηκε σε ευρήματα από την περίοδο πριν την εμφάνιση του SARS-CoV-2, τα οποία κατέδειξαν ότι το HFNO μπορεί να μειώσει δραστικά την ανάγκη για ενδοτραχειακή διασωλήνωση σε ασθενείς με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια [39–41]. Όμως, δεν έχει καταγραφεί σαφής

επίδραση του HFNO στη μείωση της θνησιμότητας ή στη μείωση της διάρκειας παραμονής στην εντατική μονάδα [42,43], με την εξαίρεση μίας μελέτης [28].

Στην περίπτωση της σοβαρής υποξίας σχετιζόμενης με COVID-19, τα στοιχεία που υποστηρίζουν την αποτελεσματικότητα του HFNO προέρχονται σχεδόν αποκλειστικά από αναδρομικές κοόρτες μελέτες (Πίνακας 1). Διαπιστώθηκε ότι η εφαρμογή HFNO κατέστησε δυνατή την αποφυγή της κλιμάκωσης της θεραπείας ή/και της διασωλήνωσης σε περίπου το μισό των ασθενών με COVID-19 και υποξία (44 - 64%) [44-54]. Ελάχιστες μελέτες που σύγκριναν το HFNO με συμβατική οξυγονοθεραπεία εντόπισαν μείωση στην ανάγκη διασωλήνωσης και επακόλουθης επεμβατικής μηχανικής αναπνοής χωρίς, ωστόσο, να επηρεάζουν τη διάρκεια παραμονής στην εντατική ή τη θνησιμότητα [46,47,51]. Η μελέτη των Demoule et al. [47] συνέκρινε 137 ασθενείς με σοβαρό COVID-19 που έλαβαν HFNO με 137 ασθενείς χωρίς HFNO, διαπιστώνοντας σημαντικά λιγότερες διασωληνώσεις στην ομάδα HFNO στην Ημέρα 28 (55% έναντι 72%, $p < 0,0001$), ενώ η θνησιμότητα παρέμεινε συγκρίσιμη μεταξύ των δύο ομάδων (21% έναντι 22%).

Αυτές οι αναδρομικές μελέτες, παρόλο που υποδεικνύουν την ωφέλεια του HFNO στην αποφυγή διασωλήνωσης, δεν κατόρθωσαν να επιδείξουν σημαντική διαφορά στη θνησιμότητα. Είναι επιτακτική η ανάγκη για επισταμένως σχεδιασμένες και εκτεταμένες κλινικές δοκιμές που θα εξετάσουν το αν το HFNO μπορεί να μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19, μειώνοντας παράλληλα τις επιπλοκές που σχετίζονται με την παραμονή στην εντατική και αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα των κλινών εντατικής μέσω της μείωσης της ανάγκης για ενδοτραχειακή διασωλήνωση.

Πίνακας 1. Χρήση HFNO σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19.

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό HFNO	Αποτυχία HFNO	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας της HFNO	Άλλα αποτελέσματα
Wang, 2020 [44]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	27	63%	41%	NA	Το ποσοστό αποτυχίας HFNO ήταν 0% σε ασθενείς με PaO ₂ / FiO ₂ > 200 mm Hg.
Patel, 2020 [45]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	445	23.3%	35.6%	34.4%	-

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό HFNO	Αποτυχία HFNO	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας της HFNO	Άλλα αποτελέσματα
Demoule, 2020 [47]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	379	39%	56%	25%	Σε μια ανάλυση βαθμολογημένης τάσης, το HFNO συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό IMV σε σύγκριση με κανένα HFNO.
Xu, 2020 [48]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	45	82.2%	51%	NA	-
Yang, 2020 [49]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	52	63.5%	NA	NA	-
Bhatraju, 2020 [50]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	24	42%	NA	NA	-
Xia, 2020 [51]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	290	14.8%	46.5%	65%	Το ανδρικό φύλο και η σοβαρότητα της υποξαιμίας κατά την εισαγωγή ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας HFNO
Bonnet, 2021 [46]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	138	55%	51%	16%	Το HFNO συγκρίθηκε με το SOT χρησιμοποιώντας σταθμισμένη βαθμολογία τάσης. Το HFNO συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό IMV. Καμία διαφορά στο LOS της MEΘ και στη θνησιμότητα.

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό HFNO	Αποτυχία HFNO	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας της HFNO	Άλλα αποτελέσματα
Mellado-Artigas, 2021 [52]	Προοπτική μελέτη πολλαπλών κριτηρίων	468	41%	38%	26%	Η αντίστοιχη κοόρτη των 122 σημείων έδειξε ότι σε σύγκριση με την πρόιμη IMV, το HFNO αύξησε τις ημέρες χωρίς αναπνευστήρα και μείωσε το LOS της ΜΕΘ.
Chandel, 2021 [53]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	272	100%	39.7%	45.4%	Το ROX >3,0 στις 2, 6 και 12 ώρες μετά το HFNO ήταν 85,3% ευαίσθητο στην επιτυχία του HFNO. Καμία διαφορά στην έκβαση μεταξύ της πρόιμης ή της όψιμης (>48 ωρών) διασωλήνωσης.
Liu, 2021 [54]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	652	56%	56%	49%	Αναπτύχθηκε ένα νορμογράφημα που προέβλεπε την αποτυχία του NIRS την Ημέρα 1. Οι ασθενείς στους οποίους το NIRS αποτυγχάνει έχουν υψηλό κίνδυνο θανάτου μπορεί να ωφεληθούν από την έγκαιρη διαλογή και τη στενή παρακολούθηση.
Sayan, 2021 [55]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	43	55.8%	54.2%	92%	Σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν SOT, αυτοί που αντιμετωπίστηκαν με HFNO είχαν χαμηλότερο ποσοστό

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Ποσοστό HFNO	Αποτυχία HFNO	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας της HFNO	Άλλα αποτελέσματα
						διασωλήνωσης (54,2% έναντι 84,2%) και χαμηλότερη θνησιμότητα (50% έναντι 84,2%)

SOT = τυπική οξυγονοθεραπεία. IMV = επεμβατικός μηχανικός αερισμός. LOS = διάρκεια παραμονής. NIRS = μη επεμβατικές αναπνευστικές στρατηγικές.

3.2 Πιθανά οφέλη NIV σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19

Η εφαρμογή της μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης (NIV) σε περιπτώσεις ασθενών με COVID-19 βασίζεται κατά κύριο λόγο σε στοιχεία από μελέτες ατόμων με de novo ARF. Παρά την ύπαρξη αντιφατικών ευρημάτων στις σχετικές μελέτες [56-60], δύο πρόσφατες μετα-αναλύσεις κατέδειξαν μια εξέχουσα μείωση στην ανάγκη για διασωλήνωση, ενώ μία εξ αυτών αποκάλυψε και σημαντική βελτίωση στην επιβίωση [61,62]. Στον Πίνακα 2, παρουσιάζονται οι κύριες έρευνες που ανέλυσαν τη χρήση NIV σε ασθενείς με COVID-19.

Μια από τις μελέτες για τη χρήση NIV σε COVID-19 δεν ανέφερε σημαντικές διαφορές σε θνησιμότητα 30 ημερών (περίπου 30%) ή στον κίνδυνο διασωλήνωσης (25–28%) μεταξύ της θεραπείας με NIV, CPAP και HFNO εκτός των Μονάδων Εντατικής Θεραπείας [63]. Σε άλλη μελέτη στη Γερμανία [64], η θνησιμότητα ήταν υψηλή (53%) σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε διηθητική μηχανική αναπνοή (MV), αλλά χαμηλότερη (45%) σε εκείνους με αποκλειστική χρήση NIV. Ωστόσο, η θνησιμότητα αυξήθηκε στο 50% για ασθενείς με ανεπάρκεια NIV. Μία υπο-ανάλυση από το μητρώο HOPE COVID-19, διαπίστωσε ότι πάνω από το 55% των ασθενών που υποβλήθηκαν σε NIV επέζησαν χωρίς την ανάγκη διασωλήνωσης [65]. Στην ίδια υπο-ανάλυση, ασθενείς με ανεπάρκεια NIV είχαν αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με αυτούς που ανταποκρίθηκαν επιτυχώς στη θεραπεία. Σημειώνεται ότι η πλειοψηφία των ασθενών σε αυτές τις μελέτες υποβλήθηκε σε θεραπεία με CPAP αντί για BiPAP. Επιπρόσθετα, υπάρχουν μικρότερες μελέτες που υποδεικνύουν όφελος από τη χρήση CPAP σε ασθενείς με υποξαιμική ARF λόγω COVID-19 [66-70]. Απαιτούνται περαιτέρω εκτενείς κλινικές δοκιμές για την ακριβή προσδιορισμό της ομάδας ασθενών με COVID-19 που θα επωφεληθούν περισσότερο από την εφαρμογή NIV.

Πίνακας 2. Χρήση NIV (CPAP ή BiPAP) σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια και COVID-19.

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος NIV	Ποσοστό NIV	Θάνατος υπό NIV	Αποτυχία NIV	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας NIV	Άλλα αποτελέσματα
Franco, 2020 [63]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	670	CPAP BiPAP	49% 26%	22% 25%	25% 28%	32% 18%	Τα ποσοστά θνησιμότητας με χρήση HFNO, CPAP και NIV δεν ήταν σημαντικά διαφορετικά, μετά την προσαρμογή για πιθανούς συγχυτές
Karagiannidis, 2020 [64]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	10,021	NA	3%	45%	49%	50%	Η αποτυχία του NIV σχετίζεται με θνησιμότητα τόσο υψηλή όσο ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός.
Bertaina, 2021 [65]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	1933	NA	20%	33.8%	15.9%	58.1%	Η μεγαλύτερη ηλικία, η υπέρταση, ο αέρας δωματίου SatO ₂ < 92% κατά την παρουσίαση, η λεμφοκυτταροπενία και η ανάγκη για αντιβιοτική θεραπεία κατά την εισαγωγή συσχετίστηκαν ανεξάρτητα με ενδονοσοκομεικό θάνατο ή διασωλήνωση

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος NIV	Ποσοστό NIV	Θάνατος υπό NIV	Αποτυχία NIV	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας NIV	Άλλα αποτελέσματα
Oranger, 2020 [70]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	52	CPAP	73%	0%	24%	NA	-
Alviset, 2020 [66]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	49	CPAP	80%	0%	62%	50%	-
Brusasco, 2021 [69]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	64	CPAP	100%	6%	11%	71%	Ούτε το PaO ₂ / FIO ₂ ούτε το βάρος του πνεύμονα ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας CPAP. Η CPAP απέφυγε τον θάνατο ή τη διασωλήνωση σε 36 από τους 53 ασθενείς με PaO ₂ / FIO ₂ < 150 και/ή βάρος πνεύμονα > 1,5 kg.
Aliberti, 2020 [67]	Προοπτική πολυκεντρική δοκιμή	157	CPAP	100%	22.9%	21.7%	26.5%	-
Bellani, 2021 [71]	Προοπτική πολυκεντρική δοκιμή	909	CPAP BiPAP	85% 15%	22.2%	15.4%	NA	Το 10% των ασθενών με COVID-19 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NIV εκτός των ΜΕΘ και το συνολικό ποσοστό επιτυχίας ήταν 65%.

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος NIV	Ποσοστό NIV	Θάνατος υπό NIV	Αποτυχία NIV	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας NIV	Άλλα αποτελέσματα
Ashish, 2020 [72]	Προοπτική μονοκεντρική δοκιμή	206	CPAP	8.7%	50%	NA	NA	-
Coppadoro, 2021 [73]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	306	CPAP	100%	30.4%	17.6%	40.7%	Η θεραπεία με CPAP είναι εφικτή για αρκετές ημέρες εκτός ΜΕΘ.
Kofod, 2021 [74]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	53	CPAP	83%	43%	29%	54%	-
Avdeev, 2021 [75]	Αναδρομική πολυκεντρική δοκιμή	61	CPAP BiPAP	73.8% 26.2%	0%	27.9%	88.2%	Το NIV είναι εφικτό σε ασθενείς με COVID-19 εκτός ΜΕΘ.
Menzella, 2021 [76]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	79	BiPAP	100%	25.3%	26.6%	43%	-
Paternoster, 2020 [77]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	11	CPAP	100%	0%	27%	67%	-
Duca, 2020 [78]	Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη	85	CPAP BiPAP	83.5% 8.2%	54.9% 57.1%	36.6% 0%	57.7% -	-
Grieco, 2021 [79]	Προοπτική πολυκεντρική δοκιμή τυχαιοποιημένου ελέγχου	109	BiPAP	49.5%	NA	30%	NA	Η θεραπεία με NIV σε σύγκριση με HFNO δεν οδήγησε σε σημαντική διαφορά στον αριθμό των ημερών χωρίς αναπνευστική υποστήριξη εντός 28 ημερών, μεταξύ ασθενών με

Συγγραφείς, έτος	Τύπος μελέτης	Αριθμός ασθενών	Τύπος NIV	Ποσοστό NIV	Θάνατος υπό NIV	Αποτυχία NIV	Θνησιμότητα σε περίπτωση αποτυχίας NIV	Άλλα αποτελέσματα
								COVID-19 και μέτριας έως σοβαρής υποξαιμίας.
Noeman-Ahmed, 2020 [80]	Αναδρομική μονοκεντρική δοκιμή	52	CPAP	100%	19.2%	40.4%	38%	-

CPAP = Συνεχής θετική πίεση αεραγωγών. BiPAP = Θετική πίεση αεραγωγού δύο επιπέδων. HFNO = Ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής. MEΘ = Μονάδα Εντατικής Θεραπείας.

3.3 Κίνδυνοι από μη επεμβατικές αναπνευστικές θεραπείες σε σοβαρή μορφή COVID-19

Κατά τη διάρκεια της εφαρμογής μη επεμβατικών μεθόδων διαχείρισης για την αντιμετώπιση της υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε περιστατικά COVID-19, οι κύριες ανησυχίες περιλαμβάνουν τον κίνδυνο καθυστέρησης στην εφαρμογή της διασωλήνωσης και τον κίνδυνο μετάδοσης του ιού στο προσωπικό υγειονομικής φροντίδας. Έχει καταστεί σαφές ότι ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με υποξαιμική ARF δεν μπορούν να αποφύγουν την εφαρμογή επεμβατικής μηχανικής αναπνοής (MV) παρά τη χρήση NIV ή HFNO, ειδικά αυτοί με πιο σοβαρές μορφές υποξίας [68]. Ερευνητικά δεδομένα από τους Menga et al. [81] υποδεικνύουν ότι οι μη επεμβατικές μέθοδοι οξυγόνωσης έχουν υψηλότερα ποσοστά αποτυχίας σε σοβαρά περιστατικά COVID-19 σε σύγκριση με αναπνευστικές ανεπάρκειες από άλλες αιτίες. Η πρωταρχική ανησυχία είναι ότι η μη επιτυχία της NIV ή HFNO μπορεί να οδηγήσει σε αρνητικές εκβάσεις, κάτι που υπογραμμίζεται από αρκετές μελέτες [68,82,83]. Παρ' όλα αυτά, δεν φαίνεται πιθανό η μη επεμβατική διαχείριση από μόνη της να αυξάνει τη θνησιμότητα σε περιπτώσεις σοβαρής υποξίας. Συγκεκριμένα, έρευνες δεν έχουν δείξει ότι ο χρόνος έως τη διασωλήνωση ή η μη επεμβατική θεραπεία επηρεάζουν δυσμενώς την έκβαση [52,53]. Η συνεχής καθυστέρηση στη διασωλήνωση και η επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης αποτελούν τους κύριους παράγοντες που συνδέουν την αποτυχία της NIV ή HFNO με χειρότερες εκβάσεις, καθώς η μη επεμβατική υποστήριξη δεν εγγυάται τον προστατευτικό αερισμό, ενισχύοντας τις αναπνευστικές προσπάθειες που μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω βλάβη [84], καθώς οι ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία συνήθως επιδεικνύουν υψηλή αναπνευστική ορμή και έντονες προσπάθειες που ενισχύουν τον τραυματισμό του πνεύμονα [85]. Σε πολλές ερευνητικές εργασίες, το επίπεδο των προσπαθειών

εισπνοής και οι όγκοι των εκπνοών που παρατηρούνται μετά την εφαρμογή της μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης (NIV) έδωσαν τη δυνατότητα για ακριβή πρόβλεψη της ανεπάρκειας της NIV. Αυτοί οι παράγοντες σχετίστηκαν με την αύξηση του πνευμονικού τραυματισμού και την αυξημένη θνητότητα [68-84]. Επιπροσθέτως, η μη ικανοποιητική ανακούφιση των αναπνευστικών μυών κατά την εφαρμογή του NIV ή του HFNO ενδέχεται να προκαλέσει βλάβη στο διάφραγμα, προκαλώντας καταστάσεις κόπωσης και ενδεχόμενης αναπνευστικής ανεπάρκειας. Έτσι, η διεξοδική παρακολούθηση της αναπνευστικής κατάστασης και η συνεχής εκτίμηση των δεικτών που θα μπορούσαν να υποδηλώσουν αποτυχία της θεραπείας, αποτελούν ουσιαστική ανάγκη όταν αντιμετωπίζονται ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία λόγω COVID-19 με τη χρήση HFNO ή NIV [86].

Και οι δύο μη επεμβατικές αναπνευστικές θεραπείες, το HFNO και το NIV, αναγνωρίζονται ως διαδικασίες που μπορούν να παράγουν αερολύματα, αυξάνοντας έτσι την πιθανότητα διασποράς του ιού SARS-CoV-2 στο περιβάλλον. Η επιστημονική κοινότητα έχει αναλύσει εκτενώς το κατά πόσο η χρήση των μη επεμβατικών αναπνευστικών τεχνικών σε ασθενείς με COVID-19 ενισχύει τον κίνδυνο μόλυνσης για το ιατρικό προσωπικό. Η σχετική βιβλιογραφία που εξετάζει αυτή τη θεματική περιλαμβάνει κυρίως μελέτες παρατήρησης ή προσομοίωσης, που διεξήχθησαν προ της πανδημίας, με τα ευρήματα να παρουσιάζουν διακύμανση και να μην παρέχουν σαφή συμπεράσματα [87]. Ορισμένες μελέτες ανέφεραν περιστατικά εξάπλωσης του ιού σε νοσοκομειακό περιβάλλον λόγω της χρήσης HFNO ή NIV [63, 88, 89]. Το επίπεδο μόλυνσης του περιβάλλοντος από ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπείες όπως το HFNO ή το NIV ήταν αυξημένο σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν μηχανική αναπνοή (MV) με τη χρήση συστημάτων κλειστής αναρρόφησης [89]. Σε σενάρια προσομοίωσης βήχα, φάνηκε ότι το HFNO κατάφερε να επιμηκύνει την απόσταση που διανύουν τα σταγονίδια κατά περίπου 0,42 μέτρα [89]. Αντιθέτως, άλλες ερευνητικές ομάδες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει εμφανής διαφορά στην παραγωγή και διασπορά αερολυμάτων μεταξύ της αυθόρμητης αναπνοής, της τυπικής οξυγονοθεραπείας και της εφαρμογής HFNO ή NIV [90, 91]. Σύμφωνα με τα ευρήματα, οι τελευταίες τεχνικές δεν φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο μόλυνσης για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, εφόσον τηρηθούν αυστηρά τα μέτρα προσωπικής προστασίας [91, 92].

Μια πρόσφατη μελέτη των Gaeckle et al. [90], που ανέλυσε την παραγωγή αερολυμάτων από υγιείς εθελοντές υπό διάφορες συνθήκες οξυγονοθεραπείας, διαπίστωσε ότι το HFNO και το NIV δεν είχαν αυξημένη παραγωγή αερολυμάτων σε σύγκριση με άλλες μεθόδους ή την αναπνοή του δωματίου. Οι παράγοντες όπως οι υψηλές ροές στο HFNO, οι θετικές πιέσεις στο NIV και η ανεπαρκής τοποθέτηση της συσκευής, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο μόλυνσης, αλλά η συνετή χρήση και οι αυστηρές προφυλάξεις μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο [90]. Η προσθήκη χειρουργικής μάσκας πάνω από τη συσκευή HFNO θεωρείται αποτελεσματική στρατηγική για την περαιτέρω μείωση της διασποράς αερολυμάτων [93]. Μάλιστα, η μελέτη των Leonard et al. [93] έδειξε ότι η χρήση χειρουργικής μάσκας μπορεί να σιχαλωτίσει το 83,2% των σωματιδίων μεταξύ 0,1-100 μm . Επιπλέον, οι Hamada et al.

[94] παρείχαν στοιχεία ότι αυτή η στρατηγική κατέστειλε σχεδόν πλήρως τη διασπορά σωματιδίων που προκλήθηκε κατά τη διάρκεια του βήχα.

Συνεπώς, η ακριβής εκτίμηση του κινδύνου μετάδοσης από το HFNO ή το NIV παραμένει αβέβαιη, αλλά οι κίνδυνοι φαίνεται να μη διαφέρουν σημαντικά από άλλες μορφές οξυγονοθεραπείας, όταν τηρούνται κατάλληλα τα μέτρα προστασίας.

3.4 Πρακτικές πτυχές χρήσης HFNO σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με COVID-19

Ένα ζήτημα που προκύπτει με την χρήση του συστήματος HFNO είναι η εύρεση της ιδανικής τοποθεσίας για την εφαρμογή του, ώστε να εξασφαλίζεται η συνεχής παρακολούθηση της κατάστασης του ασθενούς χωρίς να αυξάνεται ο κίνδυνος διάδοσης του ιού στο ιατρικό προσωπικό. Ιδανικά, ασθενείς υπό θεραπεία με HFNO θα πρέπει να νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής θεραπείας ή σε μονάδες υψηλής εξάρτησης, και ιδιαίτερα σε δωμάτια με αρνητική πίεση. Ωστόσο, οι περιορισμοί σε πόρους και διαθέσιμες κλίνες λόγω της πανδημίας COVID-19 ενδέχεται να καταστήσουν αναγκαία την εφαρμογή του HFNO σε περιβάλλοντα εκτός εντατικής μονάδας, αρκεί να λαμβάνονται με εξαιρετική προσοχή όλα τα απαραίτητα μέτρα για την πρόληψη της μετάδοσης του ιού και να διασφαλίζεται η άμεση παρακολούθηση του ασθενούς για την αποφυγή οποιασδήποτε καθυστέρησης στη διαδικασία διασωλήνωσης [37].

Συνήθως, η αρχική προσέγγιση για την αναπνευστική υποστήριξη ενός ασθενούς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω COVID-19 περιλαμβάνει τη χρήση συμβατικών μεθόδων οξυγόνωσης όπως μάσκα που δεν αναπνέει, μάσκα Venturi κ.α. Ωστόσο, εφόσον ο ασθενής εμφανίσει σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια, η αξιολόγηση για πιθανή διασωλήνωση και επεμβατική μηχανική αναπνοή γίνεται επιτακτική [95]. Αν δεν υπάρχουν ενδείξεις για άμεση διασωλήνωση, το HFNO θεωρείται προτιμότερη επιλογή για καταστάσεις ήπιας έως μέτριας αναπνευστικής δυσχέρειας [96]. Η προσαρμογή των ρυθμίσεων του HFNO θα πρέπει να γίνεται με βάση τις ανάγκες του ασθενούς, ενώ η εφαρμογή των μέγιστων ρυθμίσεων από την αρχή και η συνεχής παρακολούθηση κρίνονται απαραίτητες για την ορθή διαχείριση της κατάστασης.

Η λήψη της απόφασης για το κατάλληλο χρόνο διασωλήνωσης αποτελεί μία από τις πλέον περίπλοκες εκτιμήσεις στη φροντίδα ασθενών με βαριά πνευμονία από COVID-19, ιδιαίτερα στο δίλημμα ανάμεσα στη μη επεμβατική υποστήριξη και την ανάγκη για διασωλήνωση. Οι ιατροί στρέφονται συχνά σε δείκτες που ενδεχομένως υποδηλώνουν την ανεπάρκεια της χρήσης υψηλής ροής ρινικού οξυγόνου (HFNO), όπως είναι ο υψηλός αναπνευστικός ρυθμός, η χρήση βοηθητικών αναπνευστικών μυών, η ασυγχρονία της θωρακοκοιλιακής κίνησης [95], η παρουσία επιπρόσθετης δυσλειτουργίας οργάνων εκφραζόμενης μέσω υψηλής βαθμολογίας SOFA, καθώς και η αιμοδυναμική αστάθεια και η επιδείνωση

της ψυχικής κατάστασης. Ωστόσο, ο αναπνευστικός ρυθμός από μόνος του δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη της προόδου της νόσου και μπορεί να υποδεικνύει την εξέλιξη της κατάστασης με καθυστέρηση [97]. Επιπροσθέτως, ασθενείς με COVID-19 και πνευμονία μπορεί να μην εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια παρά τη σοβαρή υποξία, κάτι που καθιστά αναγκαία την επιθετική θεραπευτική παρέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της μηχανικής υποστήριξης [50,97]. Ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να μην παρουσιάζουν δύσπνοια, παρά την ανάγκη για εντατική θεραπεία, ειδικά στις αρχικές φάσεις της νόσου. Η απόκριση στην υποξία μειώνεται σημαντικά όταν το PaCO₂ βρίσκεται σε χαμηλά επίπεδα, δείχνοντας ότι η δύσπνοια μπορεί να μην είναι παρούσα ακόμα και σε καταστάσεις σοβαρής υποξίας [85].

Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας με υψηλής ροής ρινικό οξυγόνο (HFNO) σε ασθενείς με σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια διακρίνεται από την πολυπλοκότητά της, γεγονός που οδήγησε στην ανάπτυξη προγνωστικών δεικτών που συνδυάζουν διάφορους δείκτες αναπνευστικής λειτουργίας. Ένας από τους πιο ευρέως αξιολογημένους δείκτες είναι ο δείκτης αναπνευστικού ρυθμού-οξυγόνωσης (ROX), ο οποίος υπολογίζεται με βάση τη σχέση της αναλογίας του κορεσμού οξυγόνου (SpO₂) προς την παροχή οξυγόνου (FiO₂) σε σχέση με τον αναπνευστικό ρυθμό [97]. Μέσω μιας πολυκεντρικής αναδρομικής μελέτης [53], που εστίασε σε ασθενείς με COVID-19 που αντιμετώπιζαν αναπνευστική ανεπάρκεια, ο δείκτης ROX χρησιμοποιήθηκε σε διάφορες φάσεις μετά την εφαρμογή του HFNO και βοήθησε στον εντοπισμό ασθενών που είχαν τη δυνατότητα να απογαλακτιστούν από τη συγκεκριμένη θεραπεία. Κατά συνέπεια, είναι σημαντικό οι ιατροί να λαμβάνουν υπόψη τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την ανεπάρκεια του HFNO σε περιπτώσεις αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω COVID-19. Αυτοί οι παράγοντες περιλαμβάνουν στοιχεία όπως την προχωρημένη ηλικία του ασθενούς, την ύπαρξη υποκείμενων συννοσηροτήτων, την υψηλή αρχική βαθμολογία SOFA, τη χρήση αγγειοσυσπαστικών, χαμηλό δείκτη ROX σε διάφορα χρονικά διαστήματα μετά την εφαρμογή HFNO κ.α. [46,53,54,57,81].

Στην περίπτωση που η θεραπεία HFNO δεν είναι αποτελεσματική, ο ασθενής θα πρέπει να μεταφερθεί άμεσα σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή σε μονάδα υψηλής εξάρτησης, για να υποβληθεί σε μια σύντομη δοκιμή Μη Επεμβατικής Αναπνευστικής Υποστήριξης (NIV) ή να προχωρήσει άμεσα σε διασωλήνωση και επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη. Η επιμονή στη χρήση HFNO για έναν ασθενή που δεν επωφελείται από αυτή μπορεί να προκαλέσει σοβαρές επιπλοκές στο αναπνευστικό και καρδιακό σύστημα. Αντί να βασίζεται σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα μετά την έναρξη της θεραπείας με HFNO για να καθορίσει την καταλληλότητα πρώιμης ή καθυστερημένης διασωλήνωσης, η εμφάνιση και η αδυναμία αναστροφής αρνητικών προγνωστικών δεικτών μέσα σε 1 ή 2 ώρες μετά την του HFNO στις μέγιστες ρυθμίσεις, θα πρέπει να ληφθεί ως πιο ακριβής ένδειξη για την ανάγκη μετάβασης σε πιο εντατική θεραπευτική παρέμβαση. Επιπρόσθετα, δεν έχει παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της παρατεταμένης χρήσης HFNO και της δυσμενούς κλινικής έκβασης σε ασθενείς με COVID-

19 που αντιμετωπίζουν αναπνευστική ανεπάρκεια [53]. Είναι σημαντικό να επισημαίνεται ότι ασθενείς με χαμηλότερες τιμές της αναλογίας PaO_2/FiO_2 είναι πιθανότερο να μην ανταποκριθούν στη θεραπεία με HFNO και θα πρέπει ιδανικά να διαχειρίζονται σε ένα περιβάλλον μονάδων εντατικής θεραπείας ή υψηλής εξάρτησης [44]. Αν υπάρχει σταθερή βελτίωση της κλινικής κατάστασης και των αερίων αίματος του, το HFNO μπορεί να σταματήσει σταδιακά, αρχικά μειώνοντας το FiO_2 στο 40-50% και στη συνέχεια τον ρυθμό ροής κατά 5-10 L/min, προσαρμόζοντας τις ρυθμίσεις βάσει της αναπνευστικής κατάστασης του ασθενούς. Εφόσον ο ασθενής παραμένει σταθερός με FiO_2 40% και ρυθμό ροής κάτω των 15 L/min για 1–2 ώρες, η χρήση HFNO μπορεί να διακοπεί με ασφάλεια και να ακολουθηθεί από την εφαρμογή μάσκας Venturi ή ρινικού καθετήρα χαμηλής ροής [95]

3.5 Πρακτικές πτυχές μη επεμβατικού αερισμού σε αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19

Η εφαρμογή της μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης (NIV) σε περιπτώσεις οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARF) που δεν σχετίζονται με COVID-19, φέρει υψηλό κίνδυνο αποτυχίας, με τα ποσοστά να φθάνουν έως και το 50% σύμφωνα με διάφορες μελέτες [68]. Οι υφιστάμενες κατευθυντήριες γραμμές δεν προσφέρουν σαφείς συστάσεις για τη χρήση της NIV σε αυτές τις περιπτώσεις [98]. Παρόλα αυτά, τα δεδομένα από τη μελέτη LUNG-SAFE υποδεικνύουν ότι το 15,5% των ασθενών με υποξαιμική ARF λαμβάνει NIV ως πρώτη θεραπευτική προσέγγιση, ανεξαρτήτως της σοβαρότητας της κατάστασής τους [68].

Δεδομένης της υψηλής πιθανότητας αποτυχίας, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε NIV συνήθως νοσηλεύονται σε ΜΕΘ για να υπάρχει δυνατότητα συνεχούς παρακολούθησης. Ωστόσο, εν μέσω της πανδημίας COVID-19, η ανάγκη για εξοικονόμηση κλινών ΜΕΘ οδήγησε στη χρήση μη επεμβατικών μεθόδων αερισμού εκτός ΜΕΘ. Η NIV χρησιμοποιείται είτε ως CPAP είτε ως BiPAP. Κατά τη διάρκεια του πρώτου κύματος της πανδημίας στην Ιταλία, πραγματοποιήθηκε μια μελέτη [63], για να εξεταστεί η εφαρμογή της NIV επιτυχώς εκτός ΜΕΘ. Συνολικά, 670 ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με NIV, με κράνος CPAP ή HFNO σε αναπνευστικές πτέρυγες ή μονάδες υψηλής εξάρτησης με αναλογία νοσηλευτή/ασθενή έως 1:6, δείχνοντας ποσοστό διασωλήνωσης 27% και ποσοστό θνησιμότητας 26,9%, το οποίο αποτελεί ευνοϊκό αποτέλεσμα. Επιπλέον, η μελέτη Ward-COVID [71] από 31 ιταλικά νοσοκομεία εφάρμοσε CPAP/NIV σε 909 ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια σε κοινό θάλαμο, με ποσοστό ανεπάρκειας NIV 37,6%. Παρόμοιες μελέτες από διάφορες χώρες ανέφεραν επίσης την επιτυχή χρήση CPAP ή NIV εκτός ΜΕΘ, με την πλειοψηφία των ασθενών να λαμβάνουν υποστήριξη CPAP [66,70,72-74]. Εντούτοις, η εμπειρία του προσωπικού, η αναλογία νοσηλευτή/ασθενούς και το επίπεδο παρακολούθησης μπορεί να διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων μελετών.

Διαφορετικές έρευνες καθόρισαν διάφορα κριτήρια για την προσφορά υποστήριξης με Μη Επεμβατική Αναπνευστική Υποστήριξη (NIV) σε περιπτώσεις Αναπνευστικής Ανεπάρκειας (ARF) λόγω COVID-19. Η προηγούμενη εμπειρία από υποξαιμική ARF πριν από την πανδημία COVID-19 δείχνει ότι η εφαρμογή NIV σε ασθενείς με λόγο $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ κάτω από 150 mmHg, φέρει σημαντικό κίνδυνο αποτυχίας, συνεπαγόμενο αυξημένη θνησιμότητα σε σύγκριση με την επεμβατική μηχανική αναπνοή [68]. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, ασθενείς που δεν κατόρθωναν να διατηρήσουν κορεσμό οξυγόνου άνω του 92% με συμβατική οξυγονοθεραπεία, προτείνεται να υποβάλλονται σε δοκιμή NIV. Η χρήση οξυγόνου από 6 έως 15 λίτρα ανά λεπτό μέσω μη αναπνεύσιμης μάσκας επιλέχθηκε ως κριτήριο για την έναρξη της NIV σε διάφορες περιπτώσεις [63,70,74]. Πρόσθετα κριτήρια όπως λόγος $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ μεταξύ 100–200 mmHg, υψηλός αναπνευστικός ρυθμός άνω των 30 ανά λεπτό, σημάρια δύσπνοιας, χρήση βοηθητικών αναπνευστικών μυών, υποστηρίχθηκαν ως κριτήρια σε ορισμένες δοκιμές [69,76]. Προϋπόθεση για την εφαρμογή NIV ήταν η αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών εκτός ΜΕΘ. Τα κριτήρια για την εξέταση της διασωλήνωσης περιελάμβαναν συνεχιζόμενη υποξία, επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας ή μη βελτίωση παρά τη NIV, λόγο $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ κάτω από 100 mmHg, ανάπτυξη οξέωσης λόγω υπερκαπνίας, συνεχιζόμενη αναπνευστική δυσχέρεια και αύξηση της αναπνοής, αιμοδυναμική αστάθεια και επιδείνωση της νοητικής κατάστασης [67,73,75-77].

Η πλειοψηφία των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια (ARF) λόγω COVID-19 έχουν λάβει θεραπεία με NIV εκτός μονάδας εντατικής θεραπείας, κυρίως μέσω της εφαρμογής Συνεχούς Θετικής Πίεσης Αεραγωγών (CPAP). Η CPAP είναι ευκολότερο να εφαρμοστεί εκτός ΜΕΘ, απαιτώντας λιγότερη εξειδικευμένη εκπαίδευση από το προσωπικό σε σύγκριση με τη Διαφορική Θετική Πίεση Αεραγωγών (BiPAP), και μπορεί να προσφερθεί είτε μέσω βαλβίδας CPAP με σύστημα ροής Venturi είτε μέσω συσκευής CPAP. Η BiPAP προτιμάται για πιο σοβαρά περιστατικά με αναπνευστική οξέωση, υπερκαπνία, ένδειξη κόπωσης των αναπνευστικών μυών, καθώς και σε ασθενείς με ιστορικό αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ή σύνδρομο υποαερισμού παχυσαρκίας [63,75,78]. Τα πρωτόκολλα CPAP συνήθως ξεκινούν με CPAP ορισμένο στα 10 cmH₂O, στοχεύοντας $\text{SpO}_2 \geq 90\%$ ή $\text{PaO}_2 \geq 60$ mmHg, και στη συνέχεια προσαρμόζονται βάσει της κλινικής ανταπόκρισης και ανοχής του ασθενούς [70]. Η ρύθμιση BiPAP είναι πιο σύνθετη, με τις υψηλές πιέσεις να αυξάνουν τις διαρροές και τον συγχρονισμό ασθενή-μηχανής να αποτελεί συχνά πρόκληση. Η BiPAP συνήθως ξεκινά με PEEP 5–10 cmH₂O και PS 5–10 cmH₂O, στοχεύοντας έναν εκπνευστικό αναπνεόμενο όγκο κάτω από 9 mL/kg προβλεπόμενο σωματικό βάρος. [99] Ο πιο ασφαλής τρόπος είναι να χορηγηθεί η μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη με μη αεριζόμενη μάσκα που καλύπτει το στόμα και αναπνευστήρα διπλού κυκλώματος με φίλτρο στο εκπνευστικό άκρο [99].

Οι οδηγίες από την Ιταλία ενθαρρύνουν τη χρήση διεπαφής κράνους κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, ως μέσο για τη μείωση της έκθεσης του ιατρικού προσωπικού στον ιό [100]. Τα κράνη έχουν αξιολογηθεί στην αντιμετώπιση υποξαιμικής ARF για την αύξηση της ανοχής των ασθενών στη

θεραπεία, επιτρέποντας παρατεταμένη συνεχή χρήση NIV και αποτελεσματικότερη εφαρμογή υψηλότερων επιπέδων PEEP με μειωμένες διαρροές σε σύγκριση με τις συμβατικές μάσκες προσώπου.

Κατά την πανδημία, η απευθείας σύγκριση διαφορετικών διεπαφών δεν έχει πραγματοποιηθεί. Το CPAP κράνος εφαρμόστηκε με επιτυχία τόσο σε απλές πτέρυγες [39,47,49] όσο και σε μονάδες υψηλής εξάρτησης [43]. Το BiPAP κράνος, όταν χρησιμοποιήθηκε στο περιβάλλον της ΜΕΘ, κατέδειξε μικρότερο ποσοστό διασωλήνωσης σε σύγκριση με το HFNO [55]. Ωστόσο, λόγω του μεγάλου εσωτερικού όγκου και της υψηλής συμμόρφωσης του κράνους, προκύπτει συχνά το πρόβλημα των ασυγχρονισμών ανάμεσα στον ασθενή και τον αναπνευστήρα κατά τη λειτουργία BiPAP. Για τη βελτιστοποίηση του συγχρονισμού και την αποφυγή επαναναπνοής CO₂, προτείνεται η χρήση υψηλών ρυθμών ροής και η σημαντική αύξηση των πιέσεων (PEEP και υποστήριξη πίεσης) κατά 50% [101] με την απαίτηση συνεχούς παρακολούθησης και λεπτομερούς ρύθμισης. Η προσδοκία για την πρόβλεψη της αποτυχίας NIV παραμένει κρίσιμη για την αποφυγή καθυστερημένης διασωλήνωσης και αυξημένης θνησιμότητας.

Η ακριβής πρόβλεψη της αποτυχίας της μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης (NIV) αποτελεί κρίσιμο στοιχείο για την έγκαιρη αναγνώριση της ανάγκης για ενδοτραχειακή διασωλήνωση και μείωση της θνησιμότητας [65,68]. Έχουν εντοπιστεί διάφοροι προγνωστικοί δείκτες, όπως η αναλογία PaO₂/FiO₂ κάτω από 150 mmHg, ο εκπνευστικός αναπνεόμενος όγκος πάνω από 9,5 mL/kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους και η βαθμολογία HACOR πάνω από 5 στην πρώτη ώρα της NIV, που όλοι έχουν συνδεθεί με αυξημένο κίνδυνο αποτυχίας της NIV [68,84]. Η μελέτη Ward-COVID από την Ιταλία [71] έδειξε ότι η NIV απέτυχε στο 53% των ασθενών με PaO₂/FiO₂ κάτω από 150 mmHg σε σύγκριση με το 18% στους ασθενείς με PaO₂/FiO₂ πάνω από 150 mmHg. Σε συμφωνία με αυτό, η μελέτη των Coppadoro et al. [73] έδειξε ότι το PaO₂/FiO₂ < 100 mmHg με κράνος CPAP συσχετίστηκε με υψηλή πιθανότητα αποτυχίας. Ακόμη, η αύξηση της οξυγόνωσης με τη θεραπεία με CPAP και η μείωση του αναπνευστικού ρυθμού (<24/min) ήταν ισχυροί δείκτες επιτυχίας. Σύμφωνα με τη μελέτη των Noeman-Ahmed et al. [80], η ομάδα ανεπάρκειας CPAP είχε υψηλότερο αναπνευστικό ρυθμό, ενώ μια αναλογία SpO₂ προς FiO₂ ≥ 114 πριν από την CPAP ή ≥ 180 στα 30-120 λεπτά μετά την CPAP θα μπορούσε να διαφοροποιήσει την ομάδα επιτυχίας. Παρόλα αυτά, τα παραπάνω στοιχεία δε μπορούν να αποτελέσουν έναν γενικό κανόνα πρόβλεψης της αποτυχίας ή μη του NIV, και είναι απαραίτητη η ατομική εξέταση και η στενή παρακολούθηση του ασθενούς.

3.6 HFNO έναντι NIV σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19

Οι διεθνείς κατευθυντήριες γραμμές για την καλύτερη μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη σε ασθενείς με COVID-19 σχετιζόμενη υποξία παρουσιάζουν μεγάλες διαφορές, αντανakλώντας την απουσία εκτεταμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών σε αυτόν τον τομέα [102]. Έτσι, η

επιλογή της θεραπείας βασίζεται συχνά σε προηγούμενη εμπειρία, εμπειρική κλινική κρίση και τη διαθεσιμότητα πόρων. Για μη COVID-19 σχετιζόμενη υποξαιμική ARF, η επιστημονική βάση που υποστηρίζει την πιο αποτελεσματική μη επεμβατική αναπνευστική στρατηγική είναι περιορισμένη, με κάποιες μελέτες να υποδεικνύουν μείωση της ανάγκης για διασωλήνωση με τη χρήση HFNO σε περιπτώσεις σοβαρής υποξαιμίας [28], ενώ άλλες δεν καταλήγουν σε συγκεκριμένα συμπεράσματα σχετικά με τα οφέλη του HFNO ή του NIV [102].

Ελάχιστες μελέτες έχουν πραγματοποιήσει άμεσες συγκρίσεις μεταξύ NIV και HFNO σε ασθενείς με COVID-19. Η HENIVOT [79], μια ανοιχτή, πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή, δεν έδειξε σημαντικές διαφορές στις ημέρες χωρίς αναπνευστική υποστήριξη μεταξύ ασθενών που έλαβαν κράνος NIV ή HFNO, αλλά κατέγραψε μείωση στο ποσοστό διασωλήνωσης και αύξηση των ημερών χωρίς αερισμό με τη χρήση κράνους σε σύγκριση με το HFNO. Μια άλλη μελέτη [63] σε ασθενείς με COVID-19 δεν εντόπισε διαφορές στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ HFNO, CPAP και NIV μετά από προσαρμογή για δυνητικές επιδράσεις σύγχυσης.

Συνοπτικά, η αποδεικτική βάση που υποστηρίζει την αποτελεσματικότητα του NIV έναντι του HFNOT για τη θεραπεία της COVID-19 πνευμονίας παραμένει περιορισμένη, ενώ η επιλογή θεραπείας επηρεάζεται από την εκάστοτε κλινική πρακτική και τις διαθέσιμες οδηγίες. Απαιτούνται επιπλέον μελέτες για να διευκρινιστεί η βέλτιστη μη επεμβατική θεραπευτική προσέγγιση για την υποστήριξη της αναπνοής σε ασθενείς με COVID-19, με την τρέχουσα ελεγχόμενη δοκιμή RECOVERY-RS να αναζητά συγκεκριμένες απαντήσεις σχετικά με τη σύγκριση της CPAP ή HFNO με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία [102]

3.7 Πρηνής θέση κατά τη διάρκεια HFNO ή NIV σε ασθενείς με COVID-19

Οι ευεργετικές επιδράσεις της κατακλίσεως στη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων τονίστηκαν από το 1974. Η μετάβαση από την ύπτια στην πρηνή θέση αυξάνει την ικανότητα αερισμού των κυψελίδων, κυρίως λόγω της βελτιωμένης αερίζουσας λειτουργίας των ραχιαίων τμημάτων του πνεύμονα, τα οποία αντιπροσωπεύουν περισσότερο από το 60% της συνολικής πνευμονικής μάζας. Αυτή η βελτιωμένη αερίζουσα λειτουργία επιτυγχάνεται μέσω των μεταβολών της υδροστατικής πίεσης, προκαλώντας αύξηση του τελοεκπνευστικού όγκου, ομοιόμορφη κατανομή του αερισμού, πιο ισορροπημένη εφαρμογή πιέσεων στους πνεύμονες, βελτίωση της αναλογίας αερισμού-διάχυσης και αύξηση της συμμόρφωσης των πνευμόνων. Αυτές οι βελτιώσεις μπορούν να ενισχύσουν την οξυγόνωση, να προστατεύσουν από τον πνευμονικό τραυματισμό λόγω αερισμού και να αντιμετωπίσουν τη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια [103]. Η χρήση της πρηνής θέσης εξελίχθηκε σε καθιερωμένη θεραπευτική πρακτική για ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό με σοβαρό ARDS, ειδικά μετά την εμφανή βελτίωση της

επιβίωσης όταν εφαρμόζεται για περισσότερο από 16 ώρες, όπως αποκαλύφθηκε από τη μελέτη PROSEVA [104]. Αυτό το συμπέρασμα επιβεβαιώθηκε μετέπειτα από περαιτέρω μετα-ανάλυσεις [105].

Η τακτική της προσωρινής εφαρμογής πρηνής θέσης έχει καταγραφεί σε μελέτες, τόσο για μη-COVID-19 [106] όσο και για COVID-19 ασθενείς με οξεία υποξία [107]. Η εφαρμογή αυτής της τακτικής σε ασθενείς με υποξία έδειξε να είναι εφικτή, ασφαλής [107,108] και συχνά συνοδευόταν από βελτίωση στην οξυγόνωση [107,108], με μια μέση αύξηση στην αναλογία PaO₂/FiO₂ κατά 51,3 mmHg [109]. Η βελτίωση αυτή στην οξυγόνωση συνήθως διατηρούνταν ακόμη και μετά την επιστροφή των ασθενών σε ύπτια θέση, ιδιαίτερα όταν η πρηνή θέση συνδυαζόταν με μη επεμβατικές μεθόδους αναπνευστικής υποστήριξης, όπως HFNO ή NIV [107,108]. Περίπου το 28% των ασθενών εν τέλει χρειάστηκαν επεμβατική μηχανική υποστήριξη (MV) [109]. Δεν είναι ακόμα σαφές εάν η εφαρμογή της επιρρεπούς θέσης επηρέασε τα ποσοστά διασωλήνωσης ή τη θνησιμότητα, καθώς η πλειοψηφία των μελετών δεν ανέφεραν σημαντική επίδραση σε αυτά τα αποτελέσματα [107]. Πρόσφατα, η μελέτη των Rosén et al. [110] σε ασθενείς με COVID-19 που λάμβαναν θεραπεία με HFNO ή NIV για σοβαρή υποξία, δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό διασωλήνωσης μεταξύ των ομάδων πρηνής θέσης και τυπικής φροντίδας.

Η εφαρμογή της πρηνής θέσης ως επικουρικού μέτρου ενισχύει την οξυγόνωση σε ασθενείς που υφίστανται μη επεμβατική διαχείριση για σοβαρή υποξία συνδεδεμένη με COVID-19. Η ακριβής στιγμή εφαρμογής, η διάρκεια, η συχνότητα των συνεδριών και τα συγκεκριμένα κριτήρια για την αποτυχία αυτής της προσέγγισης δεν έχουν εναρμονιστεί πλήρως. Επιπλέον, η επίδραση της πρηνής θέσης σε κρίσιμα αποτελέσματα όπως ο ρυθμός διασωλήνωσης και η επιβίωση παραμένει διφορούμενη, τονίζοντας την ανάγκη για εκτενέστερη έρευνα μέσω μεγάλων πολυκεντρικών τυχαιοποιημένων δοκιμών [103]. Παρά την ανεπαρκή σαφήνεια, η στρατηγική αυτή προτείνεται ως επικουρική λύση για την ενίσχυση της οξυγόνωσης, υπό τον όρο ότι ο ασθενής μπορεί να την υποστεί, δεδομένης της ελάχιστης παρουσίας παρενεργειών και της πρακτικής της χρησιμότητας [106].

Συζήτηση - συμπεράσματα

Συνοψίζοντας, η χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 φαίνεται να προσφέρει σημαντικά οφέλη στη διαχείριση της υποξίας, βελτιώνοντας την οξυγόνωση χωρίς την ανάγκη για επεμβατική μηχανική υποστήριξη. Ωστόσο, η αξιολόγηση της καταλληλότητας του ασθενούς για HFNO, η έγκαιρη αναγνώριση της ανάγκης για εντατικότερη υποστήριξη ή διασωλήνωση, καθώς και η ανάγκη για αυστηρή παρακολούθηση του ασθενούς και η προσαρμογή των ρυθμίσεων, για να αποφευχθεί υπερβολική πίεση ή ανεπαρκής οξυγόνωση, αποτελούν επίσης σημαντικές προκλήσεις.

Αναλυτικότερα, μέσα από την παρούσα μελέτη αναδείχθηκαν οι κύριοι περιορισμοί και προκλήσεις στην εφαρμογή του HFNO σε ασθενείς με COVID-19. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση του HFNO μπορεί να αυξήσει την πιθανότητα μετάδοσης του COVID-19 λόγω της παραγωγής αερολυμάτων, ειδικά σε κλειστούς χώρους. Η θεραπεία παράγει υψηλή ροή οξυγόνου που μπορεί να διασκορπίσει τα αερολύματα που περιέχουν τον ιό από τον αναπνευστικό σωλήνα του ασθενούς, αυξάνοντας τον κίνδυνο μόλυνσης του περιβάλλοντος και του προσωπικού υγείας. Επίσης, για την αποτελεσματική εφαρμογή του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 απαιτείται εξειδικευμένος εξοπλισμός και στοχευμένη εκπαίδευση του υγειονομικού προσωπικού. Η περιορισμένη διαθεσιμότητα συσκευών HFNO κατά τις περιόδους υψηλής ζήτησης, όπως κατά τη διάρκεια της πανδημίας, αποτελεί ακόμα ένα σημαντικό πρόβλημα. Η αύξηση του αριθμού των ασθενών που χρειάζονται οξυγονοθεραπεία μπορεί να ξεπεράσει τη διαθέσιμη υποδομή και τον εξοπλισμό, προκαλώντας πιέσεις στα συστήματα υγείας. Επιπλέον, η σωστή χρήση και διαχείριση της συσκευής HFNO, η κατανόηση των προτύπων ασφαλείας για την προστασία τόσο των ασθενών όσο και του ιατρικού προσωπικού, καθώς και η διαχείριση των πιθανών επιπλοκών, αποτελούν κρίσιμα στοιχεία για την ομαλή λειτουργία της θεραπείας. Η αβεβαιότητα γύρω από τα βέλτιστα πρωτόκολλα και τις ρυθμίσεις για τη χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 αποτελεί επίσης μια πρόκληση. Διαφορετικοί ασθενείς μπορεί να ανταποκριθούν διαφορετικά στη θεραπεία, και η έλλειψη σταθερών οδηγιών μπορεί να δυσκολεύει τους γιατρούς να προσαρμόσουν τη θεραπεία για τη βέλτιστη απόδοση. Επιπλέον, η εξελισσόμενη φύση της πανδημίας και η συνεχής ανάπτυξη νέων ερευνητικών δεδομένων σημαίνει ότι οι κατευθυντήριες γραμμές πρέπει να ενημερώνονται τακτικά, αυξάνοντας την αβεβαιότητα σχετικά με τις καλύτερες πρακτικές. Η ανάγκη για στενή παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με HFNO είναι κρίσιμη για την πρόωρη ανίχνευση τυχόν ανεπαρειών της θεραπείας και την έγκαιρη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη διασωλήνωση. Αυτό σημαίνει τη διαρκή εκτίμηση των αναπνευστικών λειτουργιών και την κατάσταση οξυγόνωσης του ασθενούς για να αποφευχθεί η καθυστέρηση στην εφαρμογή πιο επεμβατικών μέτρων όπως η διασωλήνωση, η οποία μπορεί να είναι απαραίτητη για τη διασφάλιση της επιβίωσης σε περίπτωση σοβαρής αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η δυσκολία στην παρακολούθηση και διαχείριση

ασθενών με υψηλές απαιτήσεις οξυγόνου είναι ακόμα μια πρόκληση. Οι ασθενείς με σοβαρή υποξία χρειάζονται συνεχή και εντατική παρακολούθηση για να εξασφαλιστεί η επαρκής οξυγόνωση και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα οι πιθανές επιπλοκές. Αυτό απαιτεί σημαντικούς πόρους, όπως εξειδικευμένο προσωπικό και αναλώσιμα, καθώς και στενή συνεργασία μεταξύ των μελών της ομάδας υγείας για την έγκαιρη προσαρμογή της θεραπείας.

Συνολικά, τα μέχρι στιγμής δεδομένα για την επίδραση του HFNO σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία λόγω SARS-COV-2 δεν είναι απολύτως ξεκάθαρα. Η κατάσταση της πανδημίας δεν επέτρεψε τη διενέργεια εκτεταμένων τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών σε αυτό το πλαίσιο. Ωστόσο, με βάση την προηγούμενη εμπειρία και τις περιορισμένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί σε ασθενείς με SARS-COV-2, εκτιμάται ότι περίπου το μισό των ασθενών ίσως να αποφύγει τη διασωλήνωση με τη χρήση μόνο μη επεμβατικής αναπνευστικής θεραπείας. Αυτό το ποσοστό είναι σημαντικό, ειδικά αν ληφθεί υπόψη η δυνατότητα εξοικονόμησης κλινών ΜΕΘ και η αποφυγή των σχετιζόμενων με τη ΜΕΘ επιπλοκών. Η χρήση HFNO και/ή NIV πρέπει να εξετάζεται όταν οι παραδοσιακές μέθοδοι οξυγόνου αποτύχουν, με την προϋπόθεση ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις για επικείμενη διασωλήνωση, εφαρμόζοντας στενή παρακολούθηση του ασθενούς και τηρώντας προφυλάξεις για την αποφυγή καθυστέρησης της διασωλήνωσης και της μετάδοσης του ιού. Επιπλέον, η χρήση της πρηνής θέσης κατά τη διάρκεια μη επεμβατικής αναπνευστικής θεραπείας, προσφέρει άλλη μια στρατηγική για την αποφυγή της διασωλήνωσης και της επεμβατικής MV σε ασθενείς με σοβαρή υποξία λόγω COVID-19.

Τα ευρήματα της παρούσας εργασίας έρχονται σε συμφωνία με την σχετική βιβλιογραφία, όπου αρκετές μελέτες τονίζουν τα υποσχόμενα αποτελέσματα της χρήσης HFNO σε ασθενείς με COVID-19 και άλλες υπογραμμίζουν τους περιορισμούς και τις ενδεχόμενες επιπτώσεις. Για παράδειγμα, η πρόσφατη μελέτη των Shallik et al. [111] εξέτασε την αποτελεσματικότητα του HFNO στη θεραπεία του COVID-19. Τα αποτελέσματα της έρευνά τους έδειξαν υψηλά ποσοστά επιτυχίας του HFNO. Ωστόσο, σε σύγκριση με τα ποσοστά αποτυχίας, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά. Το συμπέρασμα στο οποίο κατέληξαν οι ερευνητές είναι ότι η επιτυχία ή η αποτυχία του HFNO στη θεραπεία ασθενών με COVID-19 παραμένει αβέβαιη. Ωστόσο, το HFNO έχει αποδειχθεί ότι είναι μια αποτελεσματική θεραπεία στη μείωση της θνησιμότητας και των ποσοστών διασωλήνωσης. Ως εκ τούτου, το HFNO μπορεί να συνιστάται για ασθενείς με COVID-19, αλλά με στενή παρακολούθηση και θα πρέπει να πραγματοποιείται από έμπειρους επαγγελματίες υγείας.

Την αμφιλεγόμενη χρήση του συστήματος HFNO υπογραμμίζουν και οι Nunn et al. [112]. Αναφέρονται αρχικά στη διαφωνία μεταξύ των κατευθυντήριων οδηγιών για τη διαχείριση της υποξαιμίας στον COVID-19, καθώς τόσο η μη επεμβατική διαχείριση όσο και η διασωλήνωση παρουσιάζουν κίνδυνο για τους ασθενείς και το προσωπικό του νοσοκομείου. Κατόπιν, επισημαίνουν πως υπάρχουν θετικές ενδείξεις για τη χρήση HFNO στον γενικό πληθυσμό εντατικής θεραπείας με οξεία υποξαιμική

αναπνευστική ανεπάρκεια. Αναλύοντας εμπειρικά στοιχεία από τη διαχείριση του COVID-19 με το HFNO και την πρηγής τοποθέτηση του ασθενούς, οι ερευνητές καταλήγουν ότι, εν αναμονή αποδείξεων κλινικών δοκιμών, το HFNO και η πρηγής τοποθέτηση του ασθενούς μπορεί να συμβάλλει στη διαχείριση του COVID-19 για ορισμένους ασθενείς.

Οι Issa και Söderberg [113] μελετήσαν τη χρήση του HFNO σε ασθενείς με μέτριο έως σοβαρό ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19. Η μελέτη τους περιλάμβανε τη χρήση HFNO είτε ως κύρια θεραπεία (Step-Up) είτε μετά από σταθεροποίηση στη ΜΕΘ (Step-Down). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι σε περιβάλλον μη κρίσιμης φροντίδας η θεραπεία HFNO μπορεί να εκφορτώσει τις μονάδες ΜΕΘ. Το HFNO είναι χρήσιμο εκτός της ΜΕΘ, ειδικά ως υποχώρηση καθώς οι ασθενείς σταθεροποιούνται, εξοικονομώντας πόρους και προσφέροντας πρόσθετα πλεονεκτήματα και λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με την παραδοσιακή φροντίδα της ΜΕΘ. Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η θεραπεία με HFNO είναι εφικτή και αποτελεσματική για ασθενείς με COVID-19. Η χρήση του HFNO ως πρωτογενής θεραπείας μπορεί επίσης να εξεταστεί, αλλά απαιτεί συχνούς ελέγχους καθώς ο κίνδυνος επιδείνωσης είναι υψηλός. Από την άλλη, οι Crimi et al. [114], εξετάζοντας εάν το HFNO σε σύγκριση με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία θα μπορούσε να αποτρέψει την κλιμάκωση της αναπνευστικής υποστήριξης σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19 και ήπια υποξαιμία, κατέληξαν ότι η χρήση HFNO δεν μείωσε σημαντικά την πιθανότητα κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης.

Μια άλλη μελέτη, αυτή των Wyszynska et al. [115] τονίζει τον σημαντικό ρόλο του HFNO στη διαχείριση της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας που σχετίζεται με COVID-19. Οι μελετητές υποστηρίζουν ότι η υπεροχή του συστήματος αυτού έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας έγκειται στο ότι βελτιώνει τις αναπνευστικές παραμέτρους, μειώνει τη θνησιμότητα, αποτρέπει τη διασωλήνωση και συντομεύει τη νοσηλεία σε ορισμένους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Η έγκαιρη εισαγωγή του HFNOT μαζί με την πρηγή θέση μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ανταλλαγή αερίων και την έκβαση του ασθενούς. Διαδραματίζει επίσης θετικό ρόλο σε επιπλοκές που σχετίζονται με τον COVID – 19. Οι Wyszynska et al. [115] καταλήγουν ότι το HFNO είναι μια ασφαλής, μη επεμβατική μέθοδος, καλά ανεκτή από τους ασθενείς, που όμως δεν αντικαθιστά τον μηχανικό αερισμό, συμπεριλαμβανομένου του NIV. Ο επίμονος υψηλός αναπνευστικός ρυθμός και/ή η αναπνευστική ανεπάρκεια σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανεπάρκειας HFNO. Επομένως, είναι πολύ σημαντικό οι ασθενείς με HFNO να παρακολουθούνται προσεκτικά, για να αποφευχθεί η παρατεταμένη θεραπεία και να μην καθυστερήσει η διασωλήνωση.

Οι Jiang και Wei [116], εξέτασαν τις στρατηγικές και τεχνικές οξυγονοθεραπείας που ενδείκνυνται για τη θεραπεία της υποξίας σε ασθενείς με COVID-19 και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η χρήση ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (HFNO) θα πρέπει να θεωρείται η καλύτερη επιλογή οξυγονοθεραπείας πρώιμου σταδίου. Η πιο πρόσφατη μελέτη των Janssen et al. [117] εξέτασε την ασφάλεια και την

έκβαση του HFNO σε υποξαιμικούς ασθενείς με COVID-19 εκτός του χώρου ΜΕΘ. Διαπιστώθηκε ότι η έναρξη του HFNO εκτός της ΜΕΘ ήταν ασφαλής και τα κλινικά αποτελέσματα ήταν παρόμοια με την έναρξη της θεραπείας στη ΜΕΘ. Επιπλέον, η έναρξη του HFNO στους θαλάμους εξοικονόμησε χρόνο στη ΜΕΘ, χωρίς υπερβολική θνησιμότητα ή περίπλοκη πορεία. Τα ευρήματα αυτά υποδεικνύουν ότι η έναρξη HFNO εκτός ΜΕΘ θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω σε άλλες υποξαιμικές ασθένειες και κλινικά περιβάλλοντα, με στόχο τη διατήρηση της χωρητικότητας της ΜΕΘ και του κόστους υγειονομικής περίθαλψης.

Συμπερασματικά, από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι παρόλο που η θεραπεία HFNO έχει δείξει υποσχόμενα αποτελέσματα, υπάρχουν ακόμη πολλές πτυχές που πρέπει να εξεταστούν περαιτέρω. Στο πλαίσιο αυτό, κρίνεται απαραίτητη η διεξαγωγή συγκριτικών μελετών μεταξύ HFNO και άλλων μορφών οξυγονοθεραπείας. Εκτενείς μελέτες μελλοντικά θα διευκρινίσουν ποια ομάδα ασθενών με COVID-19 επωφελείται περισσότερο από τη μη επεμβατική αναπνευστική διαχείριση, με τον ελάχιστο κίνδυνο. Η συλλογή ερευνητικών δεδομένων θα βοηθήσει επίσης στην κατανόηση των προγνωστικών παραγόντων για την αποτυχία του NIV. Επίσης, οι μελέτες που συγκρίνουν την HFNO με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία και τη μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη (NIV), μπορούν να παρέχουν χρήσιμα στοιχεία ώστε να καθοριστεί η πιο αποτελεσματική μέθοδος για διαφορετικές καταστάσεις ασθενών. Επίσης, η μακροπρόθεσμη επίδραση της HFNO στη πνευμονική λειτουργία και την πιθανή συμβολή στην ανάκαμψη των ασθενών με COVID-19 απαιτεί περαιτέρω έρευνα, όπως και η αξιολόγηση της ανοχής των ασθενών προς τη θεραπεία HFNO και την επίδρασή της στην ποιότητα ζωής τους. Τέλος, η μελλοντική έρευνα μπορεί να εστιάσει και στην εξέταση της αποτελεσματικότητας της HFNO όταν συνδυάζεται με άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις, όπως φαρμακευτική αγωγή, πρηνή θέση και άλλες μη επεμβατικές αναπνευστικές παρεμβάσεις. Δεδομένου ότι τα στοιχεία για την επίδραση της HFNO σε ασθενείς με COVID-19 δεν είναι απολύτως σαφή, η διεξαγωγή μελλοντικών μελετών θα παρέχει πιο σαφή κατευθύνσεις στον τομέα αυτό και θα βοηθήσει στη βελτίωση των κλινικών αποτελεσμάτων.

Εν κατακλείδι, η χρήση του HFNO σε ασθενείς με COVID-19 αναδεικνύεται ως μια σημαντική επιλογή για τη διαχείριση της υποξίας, προσφέροντας βελτίωση στην οξυγόνωση και μειώνοντας την ανάγκη για επεμβατική μηχανική υποστήριξη. Ωστόσο, η χρήση του πρέπει να γίνεται με προσοχή, λαμβάνοντας υπόψη τους σχετικούς κινδύνους. Μελλοντικές έρευνες και περισσότερα δεδομένα θα βοηθήσουν στην καλύτερη κατανόηση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας του HFNO, καθώς και στην ανάπτυξη σαφέστερων κατευθυντήριων γραμμών για τη χρήση του.

Περιορισμοί

Οι κύριοι περιορισμοί αυτής της αφηγηματικής ανασκόπησης σχετίζονται με τη φύση της. Η βιβλιογραφία δεν διαθέτει αρκετές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, που διερευνούν επαρκώς την αποτελεσματικότητα της μη επεμβατικής αναπνευστικής διαχείρισης σε ασθενείς με σοβαρή υποξία και COVID-19. Αντίθετα, οι περισσότερες μελέτες είχαν παρατηρητικό και αναδρομικό χαρακτήρα. Οι συστάσεις βασίζονται στην ποιοτική ερμηνεία των διαθέσιμων στοιχείων και στην προηγούμενη γνώση της αποτελεσματικότητας των μελετημένων αναπνευστικών παρεμβάσεων στην υποξία. Επίσης, στην παρούσα μελέτη δεν πραγματοποιήθηκε άμεση σύγκριση του HFNO με άλλες θεραπείες (COT, NIV, CPAP), καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση της αποτελεσματικότητας του HFNO στη θεραπεία του COVID-19. Τέλος, τα κριτήρια επιλεξιμότητας που παρέχονται σε αυτήν τη συστηματική ανασκόπηση επέτρεψαν τη συμπερίληψη μόνο μελετών που δημοσιεύθηκαν στα αγγλικά ή ελληνικά. Αυτό μπορεί να οδήγησε στην παράλειψη ορισμένων σημαντικών αποτελεσμάτων σε μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε άλλες γλώσσες.

Βιβλιογραφία

1. Attaway AH, Scheraga RG, Bhimraj A, Biehl M, Hatipoğlu U. Severe covid-19 pneumonia: pathogenesis and clinical management. 2021;bmj, 372.
2. Sara R. (2023). High-flow nasal cannula. In Non-invasive Mechanical Ventilation in Critical Care, Anesthesiology and Palliative Care (pp. 13-21). 2023; Cham: Springer International Publishing.
3. Lewis SR, Baker PE, Parker R, Smith AF. High-flow nasal cannulae for respiratory support in adult intensive care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017;(5).
4. Raoof S, Nava S, Carpati C, Hill NS. High-flow, noninvasive ventilation and awake (nonintubation) proning in patients with coronavirus disease 2019 with respiratory failure. Chest, 2020;158(5).
5. Anđelić N, Šegota SB, Lorencin I, Jurilj Z, Šušteršič T, Blagojević A, Car Z. Estimation of covid-19 epidemiology curve of the united states using genetic programming algorithm. International Journal of Environmental Research and Public Health, 2021;18(3), 959.
6. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. Journal of advanced research, 2020; 24, 91-98.
7. Anderson, M., Barkley, R., Dilbeck, K., Wilson, C., & Buckley, K. A Review of COVID-19 Epidemiology, Immune Response, and Clinical Presentation. Journal of Science and Medicine. 2021;Volume 6, COVID-19 Special Issue 1, 96-102.
8. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, Nguyen MH. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. Journal of medical virology, 2021;93(3), 1449-1458.
9. Yuki K, Fujiogi M, Koutsogiannaki S. COVID-19 pathophysiology: A review. Clinical immunology, 2020;215, 108427.
10. Blonz G, Kouatchet A, Chudeau N, Pontis E, Lorber J, Lemeur A, Colin G. Epidemiology and microbiology of ventilator-associated pneumonia in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study in 188 patients in an un-inundated French region. Critical care, 2021;25(1), 1-12.
11. Desai AD, Lavell, M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. American Journal of Physiology-Cell Physiology, 2022;322(1), C1-C11.
12. Grieco DL, Bongiovanni F, Chen ., Menga LS, Cutuli SL, Pintaudi G, Antonelli M. Respiratory physiology of COVID-19-induced respiratory failure compared to ARDS of other etiologies. Critical Care, 2020;24(1), 1-11.
13. Li X, Ma X. Acute respiratory failure in COVID-19: is it “typical” ARDS?. Critical care, 2020;24(1), 198.
14. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. Medical Journal of Australia, 2020;213(2), 54-56.
15. Jiang Y, Chen J, Cen F, Li X, Song Z, Peng M, Liu X. Importance of respiratory airway management as well as psychological and rehabilitative treatments to COVID-19 patients. The American Journal of Emergency Medicine, 2020;38(8), 1698-e1.
16. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. Jama, 2020;323(22), 2329-2330.
17. Dondorp AM, Hayat M, Aryal D, Beane A, Schultz MJ. Respiratory support in COVID-19 patients, with a focus on resource-limited settings. The American journal of tropical medicine and hygiene, 2020;102(6), 1191.
18. Yang L, Chen G, Cai Y, An Y, Li X, Chen Y, Han L. The relationship between oxygen therapy, drug therapy, and COVID-19 mortality. Open Medicine, 2022;17(1), 1833-1839.

19. Lyons C, Callaghan M. The use of high-flow nasal oxygen in COVID-19. *Anaesthesia*. 2020;75(7), 843-847.
20. Gandhi RT, Lynch JB, Del Rio C. Mild or moderate Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2020;383(18), 1757-1766.
21. Le Hingrat Q, Bouzid D, Choquet C, Laurent O, Lescure FX, Timsit JF, Visseaux B. Viral epidemiology and SARS-CoV-2 co-infections with other respiratory viruses during the first COVID-19 wave in Paris, France. *Influenza and Other Respiratory Viruses*, 2021;15(4), 425-428.
22. Bradley P, Wilson J, Taylor R, Nixon J, Redfern J, Whittemore P, Pearmain L. Conventional oxygen therapy versus CPAP as a ceiling of care in ward-based patients with COVID-19: a multi-centre cohort evaluation. *EClinicalMedicine*, 2021;40.
23. Kofod LM, Nielsen Jeschke K, Kristensen MT, Krogh-Madsen R, Monefeldt Albek C, Hansen, EF. COVID-19 and acute respiratory failure treated with CPAP. *European Clinical Respiratory Journal*, 2021;8(1), 1910191.
24. Wang Y, Jiang W, He Q, Wang C, Wang B, Zhou P, Tong Q. A retrospective cohort study of methylprednisolone therapy in severe patients with COVID-19 pneumonia. *Signal transduction and targeted therapy*, 2020;5(1), 57.
25. Beduneau G, Boyer D, Guitard PG, Gouin P, Carpentier D, Grangé S, Tamion F. Covid-19 severe hypoxemic pneumonia: a clinical experience using high-flow nasal oxygen therapy as first-line management. *Respiratory Medicine and Research*, 2021;80, 100834.
26. Lu X, Xu S. Therapeutic effect of high-flow nasal cannula on severe COVID-19 patients in a makeshift intensive-care unit: A case report. *Medicine*, 2020;99(21).
27. Κρανιδιώτης Γ. (2021). Οξυγονοθεραπεία με ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής. *Scientific Chronicles/Epistimonika Chronika*, 2021;26(3).
28. Frat J-P, Coudroy R, Marjanovic N, Thille AW. High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Ann Transl Med* 2017;5:297.
29. Nugroho NP, Julario R, Hapsari SP. Benefits of high-flow nasal oxygen therapy in acute heart failure. *Pakistan Heart Journal*, 2022;55(1), 4-9.
30. Baldomero AK, Melzer AC, Greer N, Majeski BN, MacDonald R, Linskens EJ, Wilt TJ. Effectiveness and harms of high-flow nasal oxygen for acute respiratory failure: an evidence report for a clinical guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*, 2021;174(7), 952-966.
31. Mauri T, Wang Y-M, Dalla Corte F, Corcione N, Spinelli E, Pesenti A. Nasal high flow: physiology, efficacy and safety in the acute care setting, a narrative review. *Open Access Emerg Med* 2019;11: 109-120.
32. Lodeserto FJ, Lettich TM, Rezaie SR. High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus* 2018;10: e3639.
33. Norkienė I, d'Espiney R, Martin-Lazaro JF. Effectiveness of high-flow nasal oxygen therapy in management of acute hypoxemic and hypercapnic respiratory failure. *Acta Medica Lituanica*, 2019;26(1), 46.
34. Ospina-Tascon GA, Calderón-Tapia LE, García AF, Zarama V, Gómez-Álvarez F, Álvarez-Saa T. HiFlo-Covid Investigators. Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *Jama*, 2021;326(21), 2161-2171.
35. Chriestya F, Oetoro BJ, Mangkuliguna G. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Acute and Critical Care*, 2022;37(1), 71-83.
36. Qaseem A, Etzandia-Ikobaltzeta I, Fitterman N, Williams Jr JW, Kansagara D, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Appropriate use of high-flow nasal oxygen in hospitalized patients for initial or postextubation management of acute respiratory failure: a clinical

- guideline from the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*, 2021;174(7), 977-984.
37. Akoumianaki E, Ischaki E, Karagiannis K, Sigala I, Zakyn-Thinos S. The role of noninvasive respiratory management in patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Personalized Medicine*, 2021;11(9), 884.
 38. Wang K., Zhao W, Li J, Shu W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of intensive care*, 2020;10(1), 1-5.
 39. Rochwerf B, Granton D, Wang DX, Helviz Y, Einav S, Frat JP, Burns K. High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive care medicine*, 2019;45, 563-572.
 40. Ferreyro BL, Angriman F, Munshi L, Del Sorbo L, Ferguson ND, Rochwerf B, Scales DC. Association of noninvasive oxygenation strategies with all-cause mortality in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2020;324(1), 57-67.
 41. Ni YN, Luo J, Yu H, Liu D, Liang BM, Liang ZA. The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *The American journal of emergency medicine*, 2018;36(2), 226-233.
 42. Lin SM, Liu KX, Lin ZH, Lin PH. Does high-flow nasal cannula oxygen improve outcome in acute hypoxemic respiratory failure? A systematic review and meta-analysis. *Respiratory medicine*, 2017;131, 58-64.
 43. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D, Nseir S, Argaud L, Pène F, Demoule A. Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. 2018;*Jama*, 320(20), 2099-2107.
 44. Wang K, Zhao, W, Li J, Shu, W, Duan J. The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of intensive care*, 2020;10(1), 1-5.
 45. Patel M, Gangemi A, Marron R, Chowdhury J, Yousef I, Zheng M, Criner G. Retrospective analysis of high flow nasal therapy in COVID-19-related moderate-to-severe hypoxaemic respiratory failure. *BMJ open respiratory research*, 2020;7(1).
 46. Bonnet N, Martin O, Boubaya M, Levy V, Ebstein N, Karoubi P, Cohen Y. High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Annals of intensive care*, 2021;11(1), 1-9.
 47. Demoule A, Vieillard Baron A, Darmon M, Beurton A, Géri G, Voiriot G, Azoulay E. High-flow nasal cannula in critically ill patients with severe COVID-19. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020;202(7), 1039-1042.
 48. Xu Y, Xu Z, Liu X, Cai L, Zheng H, Huang Y, Li Y. Clinical findings of COVID-19 patients admitted to intensive care units in Guangdong Province, China: a multicenter, retrospective, observational study. *Frontiers in medicine*, 2020;7, 576457.
 49. Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Liu H, Wu Y, Shang Y. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The lancet respiratory medicine*, 2020;8(5), 475-481.
 50. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, Mikacenic C. Covid-19 in critically ill patients in the Seattle region—case series. *New England Journal of Medicine*, 2020;382(21), 2012-2022.
 51. Xia J, Zhang Y, Ni L, Chen L, Zhou C, Gao C, Zhan Q. High-flow nasal oxygen in coronavirus disease 2019 patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multicenter, retrospective cohort study. *Critical care medicine*, 2020;48(11), e1079.

52. Mellado-Artigas R, Ferreyro BL, Angriman F, Hernández-Sanz M, Arruti E, Torres A, Ferrando C. High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*, 2021;25, 1-10.
53. Chandel A, Patolia S, Brown AW, Collins AC, Sahjwani D, Khangoora V, King CS. High-flow nasal cannula therapy in COVID-19: using the ROX index to predict success. *Respiratory care*, 2021;66(6), 909-919.
54. Liu L, Xie J, Wu W, Chen H, Li S, He H, Slutsky AS. A simple nomogram for predicting failure of non-invasive respiratory strategies in adults with COVID-19: a retrospective multicentre study. *The Lancet Digital Health*, 2021;3(3), e166-e174.
55. Sayan I, Altınay M, Çınar AS, Türk HŞ, Peker N, Şahin K, Demir GD. Impact of HFNC application on mortality and intensive care length of stay in acute respiratory failure secondary to COVID-19 pneumonia. *Heart & Lung*, 2021;50(3), 425-429.
56. Delclaux C, L'Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, Brochard L. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: a randomized controlled trial. *Jama*, 2000;284(18), 2352-2360.
57. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2003;168(12), 1438-1444.
58. Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoretti C, Pennisi MA, Costa R, Proietti R. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet—a pilot controlled trial. *Critical care medicine*, 2002;30(3), 602-608.
59. Brambilla AM, Aliberti S, Prina E, Nicoli F, Forno MD, Nava S, Cosentini R. Helmet CPAP vs. oxygen therapy in severe hypoxemic respiratory failure due to pneumonia. *Intensive care medicine*, 2014;40, 942-949.
60. Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, Wang C. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Critical care medicine*, 2012;40(2), 455-460.
61. Xu XP, Zhang XC, Hu SL, Xu JY, Xie JF, Liu SQ, Qiu HB. Noninvasive ventilation in acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Critical care medicine*, 2017;45(7), e727.
62. Zayed Y, Barbarawi M, Kheiri B, Haykal T, Chahine A, Rashdan L, Seedahmed E. Initial noninvasive oxygenation strategies in subjects with de novo acute hypoxemic respiratory failure. *Respiratory Care*, 2019;64(11), 1433-1444.
63. Franco C, Facciolo N, Tonelli R, Dongilli R, Vianello A, Pisani L, Nava S. Feasibility and clinical impact of out-of-ICU noninvasive respiratory support in patients with COVID-19-related pneumonia. *European Respiratory Journal*, 2020;56(5).
64. Karagiannidis C, Mostert C, Hentschker C, Voshaar T, Malzahn J, Schillinger G, Busse R. Case characteristics, resource use, and outcomes of 10 021 patients with COVID-19 admitted to 920 German hospitals: an observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020;8(9), 853-862.
65. Bertaina M, Nunez-Gil IJ, Franchin L, Rozas IF, Arroyo-Espliguero R, Viana-Llamas MC, Estrada V. Non-invasive ventilation for SARS-CoV-2 acute respiratory failure: a subanalysis from the HOPE COVID-19 registry. *Emergency Medicine Journal*. 2021;38(5):359-365.
66. Alviset S, Riller Q, Aboab J, Dilworth K, Billy PA, Lombardi Y, Ioos V. Continuous positive airway pressure (CPAP) face-mask ventilation is an easy and cheap option to manage a massive influx of patients presenting acute respiratory failure during the SARS-CoV-2 outbreak: a retrospective cohort study. *PloS one*, 2020;15(10), e0240645.
67. Aliberti S, Radovanovic D, Billi F, Sotgiu G, Costanzo M, Pilocane T, Blasi F. Helmet CPAP treatment in patients with COVID-19 pneumonia: a multicentre cohort study. *European Respiratory Journal*, 2020;56(4).

68. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Madotto F, Fan E, Brochard L, Pesenti A. Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE study. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2017;195(1), 67-77.
69. Brusasco C, Corradi F, Di Domenico A, Raggi F, Timossi G, Santori G, Brusasco V. Continuous positive airway pressure in COVID-19 patients with moderate-to-severe respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 2021;57(2).
70. Oranger M, Gonzalez-Bermejo J, Dacosta-Noble P, Llontop C, Guerder A, Trosini-Desert V, Similowski T. Continuous positive airway pressure to avoid intubation in SARS-CoV-2 pneumonia: a two-period retrospective case-control study. *European Respiratory Journal*, 2020;56(2).
71. Bellani G, Grasselli G, Cecconi M, Antolini L, Borelli M, De Giacomi F, Foti G. Noninvasive ventilatory support of patients with COVID-19 outside the intensive care units (WARD-COVID). *Annals of the american thoracic society*, 2021;18(6), 1020-1026.
72. Ashish A, Unsworth A, Martindale J, Sundar R, Kavuri K, Sedda L, Farrier M. CPAP management of COVID-19 respiratory failure: a first quantitative analysis from an inpatient service evaluation. *BMJ open respiratory research*, 2020;7(1).
73. Coppadoro A, Benini A, Fruscio R, Verga L, Mazzola P, Bellelli G, Foti G. Helmet CPAP to treat hypoxic pneumonia outside the ICU: an observational study during the COVID-19 outbreak. *Critical Care*, 2021;25(1), 1-10.
74. Kofod LM, Nielsen Jeschke K, Kristensen MT, Krogh-Madsen R, Monefeldt Albek C, Hansen EF. COVID-19 and acute respiratory failure treated with CPAP. *European Clinical Respiratory Journal*, 2021;8(1), 1910191.
75. Avdeev SN, Yaroshetskiy AI, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, Trushenko NV, Nekludova GV, Chikina SY. Noninvasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *The American journal of emergency medicine*, 2021;39, 154-157.
76. Menzella F, Fontana M, Salvarani C, Massari M, Ruggiero P, Scelfo C, Facciolo N. Efficacy of tocilizumab in patients with COVID-19 ARDS undergoing noninvasive ventilation. *Critical Care*, 2020;24, 1-9.
77. Paternoster G, Sartini C, Pennacchio E, Lisanti F, Landoni G, Cabrini L. Awake pronation with helmet continuous positive airway pressure for COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients outside the ICU: A case series. *Medicina intensiva*, 2022;46(2), 65-71.
78. Duca A, Memaj I, Zanardi F, Preti C, Alesi A, Della Bella L, Cosentini R. Severity of respiratory failure and outcome of patients needing a ventilatory support in the Emergency Department during Italian novel coronavirus SARS-CoV2 outbreak: Preliminary data on the role of Helmet CPAP and Non-Invasive Positive Pressure Ventilation. *EClinicalMedicine*, 2020;24.
79. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, Rosà T, Spadaro S, Bitondo MM, COVID-ICU Gemelli Study Group. Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19 and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *Jama*, 2021;325(17), 1731-1743.
80. Noeman-Ahmed Y, Gokaraju S, Powrie DJ, Amran DA, El Sayed I, Roshdy A. Predictors of CPAP outcome in hospitalised COVID-19 patients. *medRxiv*, 2020;25(12):1316-1319.
81. Menga LS, Delle Cese L, Bongiovanni F, Lombardi G., Michi T, Luciani F, Antonelli M. High failure rate of noninvasive oxygenation strategies in critically ill subjects with acute hypoxemic respiratory failure due to COVID-19. *Respiratory care*, 2021;66(5), 705-714.
82. Kang BJ, Koh Y, Lim CM, Huh JW, Baek S, Han M, Hong SB. Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. *Intensive care medicine*, 2015;41, 623-632.
83. Kangelaris KN, Ware LB, Wang CY, Janz DR, Zhuo H, Matthay MA, Calfee CS. Timing of intubation and clinical outcomes in adults with acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*, 2016;44(1), 120-129.

84. Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, Dessap AM. Failure of noninvasive ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure: role of tidal volume. *Critical care medicine*, 2016;44(2), 282-290.
85. Vaporidi K, Akoumianaki E, Telias I, Goligher EC, Brochard L, Georgopoulos D. Respiratory drive in critically ill patients. Pathophysiology and clinical implications. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2020;201(1), 20-32.
86. Goligher EC, Fan E, Herridge MS, Murray A, Vorona S, Brace D, Ferguson ND. Evolution of diaphragm thickness during mechanical ventilation. Impact of inspiratory effort. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2015;192(9), 1080-1088.
87. Agarwal A, Basmaji J, Muttalib F, Granton D, Chaudhuri D, Chetan D, Vandvik PO. High-flow nasal cannula for acute hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: systematic reviews of effectiveness and its risks of aerosolization, dispersion, and infection transmission. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 2020;67(9), 1217.
88. Tran K, Cimon K, Severn M, Pessoa-Silva CL, Conly J. Aerosol generating procedures and risk of transmission of acute respiratory infections to healthcare workers: a systematic review. *PloS one*, 2012;7(4), e35797.
89. Ahn JY, An S, Sohn Y, Cho Y, Hyun JH, Baek YJ, Choi JY. Environmental contamination in the isolation rooms of COVID-19 patients with severe pneumonia requiring mechanical ventilation or high-flow oxygen therapy. *Journal of Hospital Infection*, 2020;106(3), 570-576.
90. Gaekle NT, Lee J, Park Y, Kreykes G, Evans MD, Hogan Jr CJ. Aerosol generation from the respiratory tract with various modes of oxygen delivery. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020;202(8), 1115-1124.
91. Kotoda M, Hishiyama S, Mitsui K, Tanikawa T, Morikawa S, Takamino A, Matsukawa T. Assessment of the potential for pathogen dispersal during high-flow nasal therapy. *Journal of Hospital Infection*, 2020;104(4), 534-537.
92. Guy T, Créac'Hcadec A, Ricordel C, Salé A, Arnouat B, Bizec JL, Jouneau S. High-flow nasal oxygen: a safe, efficient treatment for COVID-19 patients not in an ICU. *European Respiratory Journal*, 2020;56(5).
93. Leonard S, Atwood CW, Walsh BK, DeBellis RJ, Dungan GC, Strasser W, Whittle JS. Preliminary findings on control of dispersion of aerosols and droplets during high-velocity nasal insufflation therapy using a simple surgical mask: implications for the high-flow nasal cannula. *Chest*, 2020;158(3), 1046-1049.
94. Hamada S, Tanabe N, Inoue H, Hirai T. Wearing of medical mask over the high-flow nasal cannula for safer oxygen therapy in the COVID-19 era. *Pulmonology*, 2021;27(2), 171.
95. Ischaki E, Pantazopoulos I. Blow with the high flow” an updated algorithm. *Journal of Emergency and Critical Care Medicine*, 2019;3, 61.
96. Nasa P, Azoulay E, Khanna AK, Jain R, Gupta S, Javeri Y, Myatra SN. Expert consensus statements for the management of COVID-19-related acute respiratory failure using a Delphi method. *Critical Care*, 2021;25(1), 1-17.
97. Roca O, Caralt B, Messika J, Samper M, Sztrymf, B, Hernández G, García-de-Acilu M, Frat JP, Masclans JR, Ricard, J.-D. An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2019;199, 1368–1376.
98. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW, Hess D, Hill NS, Nava S, Raoof S. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *European Respiratory Journal*, 2017;50(2).
99. Pfeifer M, Ewig S, Voshaar T, Randerath WJ, Bauer T, Geiseler J, Lepper PM. Position paper for the state-of-the-art application of respiratory support in patients with COVID-19. *Respiration*, 2020;99(6), 521-542.

100. Vitacca M, Nava S, Santus P, Harari S. Early consensus management for non-ICU acute respiratory failure SARS-CoV-2 emergency in Italy: from ward to trenches. *European Respiratory Journal*, 2020;55(5).
101. Esquinas Rodriguez AM, Papadakos PJ, Carron M, Cosentini R, Chiumello D. Clinical Review: Helmet and Non-Invasive Mechanical Ventilation in Critically Ill Patients. *Crit. Care*, 2013;17, 223
102. Maitra S, Som A, Bhattacharjee S, Arora MK, Baidya DK. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis and systematic review. *Journal of Critical Care*, 2016;35, 138-144.
103. Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macri MM, Quintel M. Prone positioning in acute respiratory distress syndrome. In *Seminars in respiratory and critical care medicine*, 2019;(Vol. 40, No. 01, pp. 094-100). Thieme Medical Publishers.
104. Guérin C, Reignier J, Richard JC, Beuret P, Gacouin A, Boulain T, Ayzac L. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2013;368(23), 2159-2168.
105. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NK, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Fan E. Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, 2017;14(Supplement 4), S280-S288.
106. Ding L, Wang L, Ma W, He H. Efficacy and safety of early prone positioning combined with HFNC or NIV in moderate to severe ARDS: a multi-center prospective cohort study. *Critical care*, 2020;24, 1-8.
107. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, Foti G. 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. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2020;8(8), 765-774.
108. Sartini C, Tresoldi M, Scarpellini P, Tettamanti A, Carcò F, Landoni G, Zangrillo A. 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.
109. Weatherald J, Solverson K, Zuege DJ, Loroff N, Fiest KM, Parhar KKS. Awake prone positioning for COVID-19 hypoxemic respiratory failure: a rapid review. *Journal of critical care*, 2021;61, 63.
110. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, Jonsson Fagerlund M, Taxbro K, Skorup P, PROFLO Study Group Anna Gradin Mustafa Ali Ulrica Lennborn Darko Bogdanovic Andreas Roos Matilda Modie Julia Giesecke. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Critical Care*, 2021;25, 1-10.
111. Shallik N, Bashir K, Elmoheen A, Iftikharb H, Zaki HA. High flow nasal oxygen (HFNO) in the treatment of COVID-19 infection of adult patients—An emergency perspective: A systematic review and meta-analysis. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 2023;101238.
112. Nunn KP, Blackstock MJ, Ellis R, Sheikh G, Morgan A, Rhodes JK. The Considerations and Controversies in Using High-Flow Nasal Oxygen with Self-Prone Positioning in SARS-CoV-2 COVID-19 Disease. *Case reports in critical care*, 2021;1-9.
113. Issa I, Söderberg M. High-flow nasal oxygen (HFNO) for patients with Covid-19 outside intensive care units. *Respiratory Medicine*, 2021;187, 106554.
114. Crimi C, Noto A, Madotto F, Ippolito M, Nolasco S, Campisi R, Cortegiani A. High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2022; 78(4):354-361.
115. Wyszynska-Gołaszewska M, Łukaszyk M, Naumnik W. High-flow oxygen therapy—its application in COVID-19-related respiratory failure and beyond. *Medical Research Journal*, 2023;8(3), 256-261.

116. Jiang B, Wei H. Oxygen therapy strategies and techniques to treat hypoxia in COVID-19 patients. *European review for medical and pharmacological sciences*, 2020;24(19),10239.
117. Janssen ML, Türk Y, Baart SJ, Hanselaar W, Aga Y, van der Steen-Dieperink M, Dutch HFNO COVID-19 Study Group. Safety and Outcome of High-Flow Nasal Oxygen Therapy Outside ICU Setting in Hypoxemic Patients With COVID-19. *Critical Care Medicine*, 2024;52(1), 31-43.