



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ
ΒΙΟΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Πρωτόκολλο Τυχαιοποιημένης
Ελεγχόμενης Κλινικής Μελέτης για την
αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας
χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων στη
βελτίωση της πνευμονικής ενδοτικότητας κατά
τη διενέργεια Καισαρικής Τομής.

A protocol for a RCT for assessing the effectiveness of
Alveolar Recruitment Maneuver during Cesarean
Section in Improvement of Lung Compliance.

Εκπονήθηκε από την:

Παναγιώτου Ελένη AM: M00100

Τριμελής επιτροπή:

Καθ. Ιωαν. Στεφανίδης (επιβλέπων)

Χρ. Δοξάνη

Καθ. Ηλ. Ζινζαράς

Λάρισα - Φεβρουάριος 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ.....	i
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ – ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ.....	ii
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	iii
ABSTRACT.....	iv
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
Μηχανικός αερισμός και αναπνευστικό σύστημα.....	1
Ορισμός της ενδοτικότητας.....	1
Προστατευτικός αερισμός και χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων.....	2
Χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων – ορισμός.....	2
Συνήθεις τεχνικές επιστράτευσης κυψελίδων.....	3
Προστατευτικός αερισμός και χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων σε γενική αναισθησία.....	3
Αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα των εγκύων.....	3
Αντικείμενο της παρούσας μελέτης.....	4
ΜΕΘΟΔΟΙ	5
Σύντομη περιγραφή της μελέτης.....	5
Μελετώμενος πληθυσμός.....	5
Τυχαιοποίηση.....	6
FLOWCHART.....	7
ΤΕΧΝΙΚΗ.....	8
Αναισθησιολογική τεχνική.....	8
Χειρισμοί επιστράτευσης.....	8
Χρόνοι μέτρησης.....	9
Τέλος θεραπείας.....	9
Τέλος μελέτης για κάθε ασθενή.....	9
ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ.....	10
Τυφλοποίηση.....	11
Μετρήσεις.....	11
Καταληκτικά σημεία της μελέτης.....	11
Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες	12
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	13
Υπολογισμός μεγέθους δείγματος.....	13
Ανάλυση δημογραφικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων.....	13
Στατιστική επεξεργασία δεδομένων.....	13
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	15
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.....	16
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.....	16
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.....	17
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.....	17
ΠΙΝΑΚΑΣ 5.....	17

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	18
Συζήτηση.....	18
Περιορισμοί και αδύνατα σημεία.....	18
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	20
Παράρτημα I: Έντυπο Συγκατάθεσης.....	20
Παράρτημα II: Παράδειγμα τυχαιοποίησης.....	21
Παράρτημα III: ΠΙΝΑΚΕΣ.....	23
ΠΙΝΑΚΑΣ I: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών.....	23
ΠΙΝΑΚΑΣ II: Διεγχειρητικά χαρακτηριστικά	23
ΠΙΝΑΚΑΣ III: Χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας – επιπλοκές	23
ΠΙΝΑΚΑΣ IV: Παράμετροι μηχανικού αερισμού –Μηχανική πνεύμονα – Αναπνευστικές παράμετροι.....	23
ΠΙΝΑΚΑΣ V: Αέρια αίματος.....	24
ΠΙΝΑΚΑΣ VI: Αιμοδυναμικό monitoring.....	24
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – ΑΝΑΦΟΡΕΣ	25

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ - ΕΠΕΞΗΓΗΣΕΙΣ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΠΕΞΗΓΗΣΗ

RM	Recruitment maneuvers – Χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων
PEEP	Positive End Expiratory Pressure – Θετική τελοεκπνευστική πίεση
Compl	Compliance – ενδοτικότητα
Com _{dyn}	Dynamic compliance – δυναμική ενδοτικότητα
Com _{stat}	Static compliance – στατική ενδοτικότητα
CT	Total compliance – συνολική ενδοτικότητα
CL	Lung compliance – πνευμονική ενδοτικότητα
CCW	Chest Wall compliance – ενδοτικότητα θωρακικού τοιχώματος
V _t	Tidal Volume – αναπνεόμενος όγκος
VE	Minute volume ventilation – κατά λεπτόν αερισμός.
P _{peak}	Peak Pressure – μέγιστη εισπνευστική πίεση
P _{pl}	Plateau Pressure – Πίεση πλατό
RR	Respiratory Rate – Συχνότητα αναπνοών ανά λεπτό
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome – Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας
BMI	Body Mass Index – Δείκτης Μάζας Σώματος
TOF	Train of four
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA score	ASA physical status classification system
FRC	Λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα
PIP	Peak inspiratory pressure – μέγιστη εισπνευστική πίεση
VCV	Volume control ventilation – αερισμός ελεγχόμενου όγκου
PCV	Pressure control ventilation – αερισμός ελεγχόμενης πίεσης
BP	Blood pressure – Αρτηριακή πίεση
SBP	Systolic blood pressure – Συστολική Αρτηριακή πίεση
DBP	Diastolic blood pressure – Διαστολική αρτηριακή πίεση
MBP	Mean blood pressure – Μέση αρτηριακή πίεση
PaO ₂	Partial pressure of oxygen – Μερική πίεση O ₂
PCO ₂	Partial pressure of carbon dioxide – Μερική πίεση CO ₂

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Είναι γνωστό από τη βιβλιογραφία ότι η γενική αναισθησία επηρεάζει δυσμενώς το αναπνευστικό σύστημα στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών που υποβάλλονται σε αυτήν, κυρίως λόγω σχηματισμού ατελεκτασιών. Μεταξύ άλλων επηρεάζονται οι μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα, οι οποίες εκφράζονται πολύ αντιπροσωπευτικά με την ενδοτικότητα, και η οξυγόνωση. Από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι προαναφερθείσες επιπτώσεις μπορούν να αποφευχθούν με τη χρήση προστατευτικού αερισμού και χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων. Στην παρούσα μελέτη θα ερευνηθεί αν οι ευεργετικές επιπτώσεις των παραπάνω χειρισμών ισχύουν και στις επίτοκες γυναίκες οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή με γενική αναισθησία, μια κατηγορία ασθενών η οποία ελάχιστα έχει μελετηθεί σε αυτόν τον τομέα.

Στόχοι: Να μελετηθεί αν οι χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων (οι οποίοι λαμβάνουν χώρα μετά την έξοδο του εμβρύου) δρουν ευεργετικά στη μηχανική του πνεύμονα, και δη στην ενδοτικότητα, σε επίτοκες οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία σε έδαφος προστατευτικού αερισμού. Κατά δεύτερο λόγο θα ερευνηθεί κατά πόσον οι ανωτέρω χειρισμοί επηρεάζουν ευεργετικά την οξυγόνωση και την ανταλλαγή των αερίων εν γένει, κατά πόσον επηρεάζονται τα ζωτικά σημεία και αν υπάρχει συσχετισμός με πιθανές επιπλοκές.

Μέθοδοι: 80 επίτοκες οι οποίες θα υποβληθούν σε καισαρική τομή με γενική αναισθησία και οι οποίες θα αερίζονται εξ' αρχής με συνθήκες προστατευτικού αερισμού θα χωριστούν σε δύο ομάδες, μετά από τυχαιοποίηση: Στην πρώτη ομάδα θα εφαρμοσθούν χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων τρία λεπτά μετά την έξοδο του εμβρύου, ενώ στη δεύτερη ομάδα (ομάδα ελέγχου), δε θα εφαρμοσθούν. Επιδιώκεται να μην υπάρχουν δημογραφικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων. Κατά τη διάρκεια της μελέτης θα καταγραφούν, εκτός από την ενδοτικότητα η οποία είναι το κύριο καταληκτικό σημείο, και παράμετροι οι οποίοι θα αξιολογούν την οξυγόνωση και τα ζωτικά σημεία των ασθενών, καθώς και τυχόν επιπλοκές ή διαφορές στο χρόνο νοσηλείας μεταξύ των ομάδων.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα των μετρήσεων του κύριου καταληκτικού σημείου και των υπολοίπων αναπνευστικών και αιμοδυναμικών παραμέτρων, οι οποίες είναι συνεχείς μεταβλητές, θα παρουσιαστούν ως μέση τιμή \pm SD. Το επίπεδο σημαντικότητας ορίζεται ως $p < 0.05$. Αναμένεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην ενδοτικότητα, τις λοιπές μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων και στην οξυγόνωση και την ανταλλαγή αερίων μεταξύ των δύο ομάδων μετά την εφαρμογή των χειρισμών επιστράτευσης.

Συμπέρασμα: Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναμένεται να υπάρχει βελτίωση στην ενδοτικότητα των πνευμόνων όπως και στην οξυγόνωση μετά την εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης σε επίτοκες οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή με γενική αναισθησία, χωρίς ιδιαίτερες αιμοδυναμικές διαταραχές ή σημαντικές επιπλοκές. Η παρούσα μελέτη θα ενισχύσει (ή όχι) τα μέχρι τώρα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων στη γενική αναισθησία.

Λέξεις κλειδιά: Καισαρική τομή, Μηχανικός αερισμός, Γενική αναισθησία, Χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων, πνευμονική ενδοτικότητα.

ABSTRACT

Introduction: It is well known from the literature that general anesthesia adversely affects the respiratory system in the vast majority of patients undergoing it due to the formation of atelectasis. It mainly affects the mechanical properties of the lung, like compliance, and oxygenation. It appears from the literature that these effects can be avoided by using protective ventilation and recruitment maneuvers. In this study it will be investigated whether women who undergo cesarean section under general anesthesia are affected by these maneuvers. This category of patients has been poorly studied.

Goal: To test the hypothesis that recruitment maneuvers during cesarean section under general anesthesia and under protective ventilation, after delivery, improves lung mechanics, especially lung compliance. Secondly, it will be investigated whether recruitment maneuvers have a beneficial effect in oxygenation and gas exchange and whether vital points are affected as well as whether complications are increased.

Materials and methods: 80 adult women undergoing cesarean section under general anesthesia in protective ventilation conditions will prospectively assigned to one of two groups after randomization: In the study group, three minutes after delivery, the investigators will apply recruitment maneuvers, whereas in the control group will not. It is intended that there should be no demographic differences between the two groups. Apart from compliance, which is the primary and point of the study, parameters that assess the patient's oxygenation and vital signs will be recorded, as well as any complications and total hospitalization time.

Results: Data of primary and secondary endpoints, which are continuous variables, will be presented as mean value (+/- SD) while $p < 0.05$ will be considered significant. It is expected that there will be significant difference in lung compliance and the other measured parameters between the two groups after the recruitment maneuvers.

Conclusion: Based on the existing literature, it is expected that there will be improvement in lung compliance and oxygenation in patients who undergo caesarean section under general anesthesia. This study will enhance (or not) the previous studies' results on the safety and efficacy of recruitment maneuvers under general anesthesia.

Keywords: *Cesarean section, Mechanical ventilation, general anesthesia, alveolar recruitment maneuver, lung compliance*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μηχανικός αερισμός και αναπνευστικό σύστημα

Είναι γνωστό εδώ και αρκετές δεκαετίες ότι η γενική αναισθησία επηρεάζει δυσμενώς το αναπνευστικό σύστημα, για αρκετές ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση^{1,2}. Μελέτες μάλιστα έχουν δείξει ότι επηρεάζεται η συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών, χωρίς φυσικά αυτό να έχει πάντα αντίκτυπο στην κλινική εικόνα, τη νοσηρότητα και τη θνητότητα²⁻⁶. Μπορεί ωστόσο να έχει δυσμενείς επιπτώσεις σε ευπαθείς ομάδες ασθενών (πχ παχύσαρκοι ή ασθενείς με ήδη επιβαρυσμένο αναπνευστικό σύστημα), ειδικά αν αυτοί υποβάλλονται σε συγκεκριμένες επεμβάσεις (πχ στην άνω κοιλία, λαπαροσκοπικές ή στο θώρακα), και να προκαλέσει σημαντικές επιπλοκές, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, καθώς και παράταση της νοσηλείας⁵⁻⁷.

Οι διαταραχές στο αναπνευστικό που μπορεί να προκαλέσει η γενική αναισθησία είναι: Υπερκαπνία, πνευμονικές διηθήσεις, διαταραχές αερισμού – αιμάτωσης και οξυγόνωσης και διαταραχές εν γένει της μηχανικής του πνεύμονα^{3,8}. Κύρια αιτία αυτών των διαταραχών θεωρείται ο σχηματισμός ατελεκτασιών κατά τη διάρκεια της γενικής αναισθησίας, μηχανισμοί πρόκλησης των οποίων θεωρούνται κατά κύριο λόγο η ακινησία του διαφράγματος λόγω της μυοχάλασης, ο αερισμός με υψηλό μίγμα O₂, απουσία περιοδικών «αναστεναγμών» (sighs, βαθειάς αναπνοές οι οποίες συμβαίνουν ασυναίσθητα στην εγρήγορση)^{2,7,9,10}

Επιπλέον ο μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει ανατομική βλάβη στις κυψελίδες με διαφορετικούς μηχανισμούς: λόγω μεγάλου αναπνεόμενου όγκου (ογκότραυμα), αυξημένης ενδοπνευμονικής πίεσης (βαρότραυμα), βλάβη που σχετίζεται με τις ατελεκτασίες οι οποίες αναπόφευκτα σχηματίζονται, και λόγω φλεγμονώδους αντίδρασης την οποία προκαλεί ο μηχανικός αερισμός καθ' αυτός (βιότραυμα)^{8,11}.

Αυτές οι διαταραχές επηρεάζουν δυσμενώς τη μηχανική του πνεύμονα, η οποία εκφράζεται κυρίως με την ενδοτικότητα.

Ορισμός της ενδοτικότητας

Η ενδοτικότητα (compliance) αντικατοπτρίζει το πόσο ελαστικοί είναι οι πνεύμονες και το θωρακικό τοίχωμα και πόση πίεση πρέπει να ασκηθεί για να γεμίσουν με συγκεκριμένο όγκο αέρα. Εκφράζεται με τον παρακάτω τύπο:

$Compl = \Delta V / \Delta P$, όπου ΔV η μεταβολή στον αναπνεόμενο όγκο και ΔP η μεταβολή στην ενδοπνευμονική πίεση

πρακτικά όμως εκφράζεται με τους τύπους

$Com_{dyn} = V_t / (P_{peak} - PEEP)$ (lt/cmH₂O ή ml/cmH₂O) ή $Com_{stat} = V_t / (P_{pl} - PEEP)$ (lt/cmH₂O ή ml/cmH₂O), ανάλογα με το αν μελετάται η στατική ή η δυναμική ενδοτικότητα. Η διαφορά μεταξύ των δύο είναι μικρή σε υγιείς πνεύμονες.

Η συνολική ενδοτικότητα (CT) είναι συνάρτηση δύο επιμέρους στοιχείων, της ενδοτικότητας του πνευμονικού παρεγχύματος (CL) και αυτής του θωρακικού τοιχώματος (CCW).

Η συνάρτηση που συνδέει τις ανωτέρω παραμέτρους είναι:

$$CT = 1 / (1/CL + 1/CCW).$$

Η χωριστή μέτρηση των δύο αυτών παραμέτρων είναι πολύ δύσκολη στην καθημερινή πρακτική με τα συνήθη μέσα παρακολούθησης που παρέχονται στις χειρουργικές αίθουσες ή στις μονάδες εντατικής θεραπείας, κι έτσι ως «ενδοτικότητα» ορίζουμε τη συνολική

ενδοτικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος και του θωρακικού τοιχώματος (CT), στατική ή δυναμική.

Η πνευμονική ενδοτικότητα θεωρείται πολύ σημαντικός και αξιόπιστος δείκτης της μηχανικής του πνεύμονα, και αντικατοπτρίζει σε μεγάλο βαθμό τη λειτουργικότητα των πνευμόνων, ειδικά αν αναλογιστεί κανείς ότι σε αυτές τις μηχανικές ιδιότητες βασίζεται σε μεγάλο βαθμό η πνευμονική λειτουργία, και χρησιμοποιείται ευρέως για την αξιολόγηση αυτής όπως φαίνεται από τη βιβλιογραφία^{3,7,8,12-15}. Ως εκ τούτου η χρησιμοποίηση της στη συγκεκριμένη μελέτη θα δώσει δυνητικά αξιόπιστα και οπωσδήποτε συγκρίσιμα αποτελέσματα με προηγούμενες αντίστοιχες μελέτες.

Από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία φαίνεται ότι η γενική αναισθησία, με τους προαναφερθέντες μηχανισμούς, επηρεάζει δυσμενώς την ενδοτικότητα των πνευμόνων.

Για την ελαχιστοποίηση των ανωτέρω διαταραχών έχουν γίνει διάφορες μελέτες και έχουν προταθεί διάφορες τεχνικές αερισμού. Κυρίως έχουν μελετηθεί ασθενείς νοσηλεύόμενοι σε μονάδες εντατικής θεραπείας, για τους εξής λόγους^{11,16,17}:

Υφίστανται μηχανικό αερισμό για πολύ μεγαλύτερο χρονικό διάστημα (ημέρες, ενδεχομένως και εβδομάδες), απ' ό,τι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση, άρα και οι επιπτώσεις και οι βλαβερές συνέπειες του είναι πολύ πιο έντονες, δεν περιορίζονται μόνο σε νούμερα και επηρεάζουν σημαντικά τη νοσηρότητα και τη θνητότητα τους. Οι δυσμενείς επιπτώσεις πολλαπλασιάζονται από το γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί είναι ήδη βαρέως πάσχοντες, με πολλαπλές ανεπάρκειες, με συνέπεια να έχουν ελάχιστη έως μηδενική δυνατότητα να αντεπεξέλθουν σε οποιαδήποτε επιπλέον επιπλοκή (πχ τις δυσμενείς συνέπειες που έχει ο μηχανικός αερισμός στο αναπνευστικό σύστημα).

Στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς υπάρχουν σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για την ελαχιστοποίηση των δυσμενών συνεπειών του μηχανικού αερισμού, οι οποίες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες^{11,16,17}:

1. Εφαρμογή προστατευτικού αερισμού ήτοι αερισμός με μικρό αναπνεόμενο όγκο (TV 4-8 ml/kg ιδανικού βάρους, με πιο συνηθισμένο το 6 ml/kg) και εφαρμογή PEEP (τελοεκπνευστικής πίεσης)
2. Εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων, κυρίως στους ασθενείς με ARDS.

Προστατευτικός αερισμός και χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων

Χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων - ορισμός

Είναι τεχνικές οι οποίες αποβλέπουν στην επαναδιάνοιξη των κλειστών κυψελίδων, εφαρμόζοντας υψηλές πνευμονικές πιέσεις και υψηλή τελοεκπνευστική πίεση (PEEP) για σύντομο χρονικό διάστημα. Για να διατηρηθούν τα ευεργετικά αποτελέσματα των χειρισμών αυτών συνήθως ακολουθεί προστατευτικός αερισμός και PEEP. Είναι συνήθης πρακτική στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς που νοσηλεύονται σε ΜΕΘ, και στους οποίους η ανάπτυξη πνευμονικών βλαβών λόγω του μηχανικού αερισμού (εκτός από τις ήδη υπάρχουσες για άλλους λόγους) είναι ο κανόνας. Οι τεχνικές αυτές περιγράφονται ήδη στις κατευθυντήριες οδηγίες για αυτήν την κατηγορία ασθενών^{11,16,17}.

Συνήθεις τεχνικές επιστράτευσης κυψελίδων

Μία συνήθης τεχνική που περιγράφεται σε μεγάλο αριθμό μελετών για τους ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση είναι η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης της τάξεως των 40cmH₂O για διάστημα 20-30 sec^{14,18-20}. Άλλη συνήθης τεχνική είναι η σταδιακή αύξηση της μέγιστης εισπνευστικής πίεσης (PIP) με παράλληλη αύξηση της τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP), σε μοντέλο αερισμού PCV. Η διαφορά PIP – PEEP είναι σταθερή (συνήθως 20cmH₂O), και η μέγιστη PIP κατά κανόνα φτάνει τα 40cmH₂O (έχουν περιγραφεί και πιέσεις έως 50 cmH₂O)^{13,21,22}. Περιγράφονται επιπλέον κι άλλες τεχνικές, πχ αύξηση της εισπνευστικής πίεσης “χειροκίνητα” με χρήση του αναισθησιολογικού ασκού¹³.

Προστατευτικός αερισμός και χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων σε γενική αναισθησία

Παρά το ότι οι δυσμενείς συνέπειες του μηχανικού αερισμού στο αναπνευστικό σύστημα και σε ασθενείς που δεν είναι βαρέως πάσχοντες είναι γνωστές εδώ και δεκαετίες^{1,2}, μόνο σχετικά πρόσφατα υπάρχει η τάση να εφαρμόζονται οι τεχνικές που περιγράφηκαν παραπάνω (προστατευτικός αερισμός και χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων) και σε ασθενείς που υφίστανται χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία, αν και δεν είναι ακόμη ευρέως αποδεκτές, και δεν υπάρχουν ακόμη ως σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες παρά μόνο ως συστάσεις²²⁻²⁴. Η πλειοψηφία των μελετών που έχει γίνει με διάφορες κατηγορίες ασθενών που υφίστανται χειρουργική επέμβαση υπό γενική αναισθησία (παχύσαρκοι, λαπαροσκοπικές επεμβάσεις κτλ), καθώς και διάφορες μεταanalύσεις και συστηματικές αναλύσεις έχουν δείξει ότι οι ανωτέρω τεχνικές έχουν ευεργετικά αποτελέσματα στη μηχανική του πνεύμονα, την οξυγόνωση, στη μείωση των ατελεκτασιών και στη γενικότερη πρόγνωση σε βαθμό στατιστικά σημαντικό^{13,14}. Η πλειοψηφία των μελετών συγκρίνει τις τεχνικές προστατευτικού αερισμού ή τους χειρισμούς επιστράτευσης κυψελίδων ή συνδυασμό των δύο με το “συμβατικό” τρόπο αερισμού κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας^{13,14,23-25} (ως “συμβατικός” αερισμός ορίζεται ο αερισμός με υψηλό TV (10ml/kg ή μεγαλύτερο) και χωρίς την εφαρμογή PEEP).

Αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα των εγκύων

Οι γυναίκες σε κατάσταση εγκυμοσύνης είναι κατά κανόνα υγιείς νέες γυναίκες χωρίς ιδιαίτερα αναπνευστικά προβλήματα (δεν μπορεί κανείς να τις χαρακτηρίσει «ασθενείς!»). Παρ’ όλα αυτά η εγκυμοσύνη καθ’ αυτή επιφέρει αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα. Η ύπαρξη του εμβρύου προκαλεί αύξηση της ενδοκοιλιακής πίεσης, η οποία έχει σαν αποτέλεσμα την ανύψωση του διαφράγματος κεφαλικά και τη μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας των πνευμόνων (FRC). Οι ανωτέρω διαταραχές επιδεινώνονται με την ύπτια θέση (στην οποία υποχρεωτικά τοποθετείται η εγκυμονούσα προκειμένου να υποβληθεί σε καισαρική τομή). Οι αλλαγές στο αναπνευστικό σύστημα, ειδικά κατά την ύπτια θέση και κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας είναι αντίστοιχες με αυτές που συμβαίνουν σε παχύσαρκους ή σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε λαπαροσκοπικές επεμβάσεις^{26,27}.

Οι πνευμονικές αλλαγές που υφίστανται κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας δεν επηρεάζουν πρακτικά την πνευμονική λειτουργία και τη γενικότερη κλινική τους εικόνα, (με εξαίρεση μια παροδική μείωση του SpO₂ άμεσα μετεγχειρητικά), πολύ δε περισσότερο τη λειτουργικότητά τους, είναι όμως υπαρκτές. Οι συνέπειες αυτών μπορεί να επηρεάσουν

επίτοκες με ήδη υπάρχον υπόβαθρο σοβαρής πνευμονικής ή καρδιαγγειακής διαταραχής (γνωστό ή άγνωστο).

Ίσως γι αυτό το λόγο, και ενδεχομένως υπό το φόβο πιθανών επιπλοκών, (αιμοδυναμική αστάθεια, βαρότραυμα, πνευμοθώρακας), σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι εγκυμονούσες είναι μια ιδιαίτερη και εξαιρετικά ευαίσθητη ομάδα, ελάχιστα έχει μελετηθεί αυτή η κατηγορία όσον αφορά την εφαρμογή τεχνικών επιστράτευσης κυψελίδων κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής. Υπάρχει μία μόνο εξειδικευμένη μελέτη για το θέμα αυτό²⁸. Επιπλέον στις καισαρικές τομές προτιμάται γενικά η περιοχική έναντι της γενικής αναισθησίας για ελαχιστοποίηση πιθανών επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο.

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης

Στην παρούσα μελέτη θα μελετηθεί η επίδραση που έχουν οι χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων στην ενδοτικότητα των πνευμόνων σε υγιείς γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία. Η διαφορά σε σχέση με άλλες εργασίες θα είναι ότι θα μελετηθεί κατά πόσον η εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης θα βελτιώσει την ενδοτικότητα των πνευμόνων (κατά κύριο λόγο) και άλλες παραμέτρους όπως η οξυγόνωση σε γυναίκες οι οποίες αερίζονται με συνθήκες προστατευτικού αερισμού εξ' αρχής.

Η βασική υπόθεση είναι ότι η εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων θα βελτιώσει την ενδοτικότητα των πνευμόνων και της οξυγόνωσης κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής σε βαθμό στατιστικά σημαντικό. Η παρούσα εργασία θα τροποποιηθεί σε σχέση με την πλειοψηφία των μελετών ως εξής: όλες οι συμμετέχουσες θα αεριστούν με συνθήκες προστατευτικού αερισμού και στην μελετώμενη ομάδα θα εφαρμοσθούν επιπλέον τεχνικές επιστράτευσης κυψελίδων σύμφωνα με το πρωτόκολλο που περιγράφεται παρακάτω. Με αυτό τον τρόπο θα μελετηθεί η επίδραση (ή όχι) των χειρισμών επιστράτευσης και μόνον στην ενδοτικότητα των πνευμόνων, κάτι που δεν είχε πλήρως αποσαφηνιστεί σε αντίστοιχη προηγούμενη μελέτη²⁸.

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία για άλλες κατηγορίες ασθενών που υφίστανται γενική αναισθησία, θεωρείται ότι οι τεχνικές επιστράτευσης κυψελίδων θα επηρεάσει (επί τα βελτίω) την ενδοτικότητα των πνευμόνων γυναικών οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία, σε βαθμό στατιστικά σημαντικό.

ΜΕΘΟΔΟΙ

Σύντομη περιγραφή της μελέτης

Πρόκειται για προοπτική τυχαιοποιημένη διπλή τυφλή κλινική μελέτη, αντικείμενο της οποίας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της εφαρμογής χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων στη βελτίωση της πνευμονικής ενδοτικότητας σε επίτοκες που υφίστανται καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία.

Αριθμός ασθενών: 80

Στοιχεία κύριου ερευνητή:

Στοιχεία χορηγού:

Ηθικά ζητήματα:

Η μελέτη θα διεξαχθεί σε συμμόρφωση με τις κατευθυντήριες γραμμές του GCP (Good Clinical Practice)(ICH E6/GCR)

Η μελέτη θα εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του εμπλεκόμενου νοσοκομείου.

Το προσωπικό της μελέτης θα υποβληθεί σε εκπαίδευση για την προστασία των προσωπικών δεδομένων και των ανθρωπίνων δικαιωμάτων.

Θα υπάρχει γραπτή συναίνεση από τις ασθενείς για τη συμμετοχή τους στη μελέτη και για χορήγηση γενικής αναισθησίας, μετά από αναλυτική επεξήγηση της διαδικασίας από εξουσιοδοτημένο και κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό.

Η ενημέρωση και η συναίνεση των επιτόκων θα γίνεται πριν την ημέρα της επέμβασης, σε επίσκεψη η οποία θα γίνει στα πλαίσια της τακτικής παρακολούθησης των επιτόκων.

Παράδειγμα εντύπου γραπτής συναίνεσης φαίνεται στο παράρτημα (Παράρτημα 1)

Τόπος διεξαγωγής της μελέτης: Νοσοκομείο της Αττικής

Διάρκεια διεξαγωγής της μελέτης: 12 μήνες.

Μελετώμενος πληθυσμός:

Επίτοκες ενήλικες (άνω των 18 ετών) γυναίκες χωρίς σημαντικά προβλήματα υγείας (ASA I-II) και χωρίς εκσεσημασμένη παχυσαρκία, οι οποίες υφίστανται προγραμματισμένη καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία. Καισαρικές τομές εκτός τακτικού ωραρίου μπορούν να συμπεριληφθούν στη μελέτη υπό την προϋπόθεση να μην είναι επείγουσες πχ με δυσπραγία εμβρύου, αιμορραγία ή άλλες επιπλοκές και η ασθενής να έχει ήδη ενημερωθεί και συναινέσει για τη συμμετοχή της στη μελέτη. Επιπλέον προϋπόθεση είναι η επέμβαση να μπορεί να διεξαχθεί από την προκαθορισμένη ομάδα χειρουργών και αναισθησιολόγων.

Κριτήρια εισόδου στη μελέτη

- Ηλικία > 18 ετών
- BMI < 40
- Απουσία σοβαρού καρδιολογικού, πνευμονολογικού ή άλλου συστηματικού νοσήματος (ASA score I-II).
- Συναίνεση για χορήγηση γενικής αναισθησίας
- Συναίνεση για συμμετοχή στη μελέτη

Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη

- Ηλικία < 18 ετών
- BMI >40
- Άρνηση για συμμετοχή στη μελέτη

- Άρνηση για χορήγηση γενικής αναισθησίας
- Ενεργός σημαντική πνευμονική νόσος, η οποία επηρεάζει την οξυγόνωση και τη μηχανική του πνεύμονα: ΧΑΠ, ίνωση, ενεργό άσθμα υπό βρογχοδιασταλτικά.
- Οι καπνίστριες δεν εξαιρούνται υπό την προϋπόθεση ότι δεν ισχύει η προηγούμενη συνθήκη.
- Αιμοδυναμική αστάθεια – επίμονη και εκσεσημασμένη ταχυκαρδία.
- Σοβαρή καρδιολογική νόσος η οποία επηρεάζει την καρδιακή λειτουργία με καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση κτλ
- Επείγουσα επέμβαση με δυσπραγία εμβρύου, αιμορραγία ή άλλες επιπλοκές.

Κριτήρια αποκλεισμού μετά την τυχαιοποίηση και την εισαγωγή στο πρωτόκολλο:

- Αλλαγή γνώμης της ασθενούς όσον αφορά τη συμμετοχή της στο πρωτόκολλο, ή το είδος της αναισθησίας.
- Εμφάνιση αιμοδυναμικών ή αναπνευστικών διαταραχών προεγχειρητικά ή διεγχειρητικά πριν, κατά τη διάρκεια ή μετά την παρέμβαση.
 - ο Εμφάνιση σημαντικής αιμοδυναμικής αστάθειας (ΜΑΡ< 60)
 - ο Ταχυκαρδία (> 120 σφ) η οποία επιμένει και μετά την έξοδο του εμβρύου, βραδυκαρδία (<50 σφύξεις)
 - ο Εμφάνιση βρογχόσπασμου, σημαντικής υποξυγοναιμίας, επηρεασμένη μηχανική πνεύμονα με αυξημένες Ppeak – Ppl, ή άλλων επιπλοκών από το αναπνευστικό.
- Άλλες διεγχειρητικές επιπλοκές (πχ σημαντική αιμορραγία, ατονία μήτρας)

Αναστολή ή πρόωρη διακοπή της μελέτης:

Εμφάνιση σημαντικών και δυνητικά επικίνδυνων επιπλοκών, οι οποίες πιθανολογείται ότι σχετίζονται με τη μελετώμενη παρέμβαση (χειρισμοί επιστράτευσης κυψελίδων) σε συχνότητα πέραν της συνηθισμένης σε αυτού του είδους τις επεμβάσεις. Πιθανές επιπλοκές οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν σε πρόωρη διακοπή:

- Συχνή εμφάνιση σημαντικής επίμονης αιμοδυναμικής αστάθειας η οποία απαιτεί χορήγηση ινóτροπων – αγγειοσυσπαστικών σε μεγάλες δόσεις ή για παρατεταμένο χρονικό διάστημα.
- Συχνή εμφάνιση επιπλοκών από το αναπνευστικό: Δυσκολία αερισμού, διαταραχές οξυγόνωσης με πτώση του SpO₂, υποψία επικίνδυνων συμβάντων όπως βαρότραυμα ή πνευμοθώρακας.

Τυχαιοποίηση:

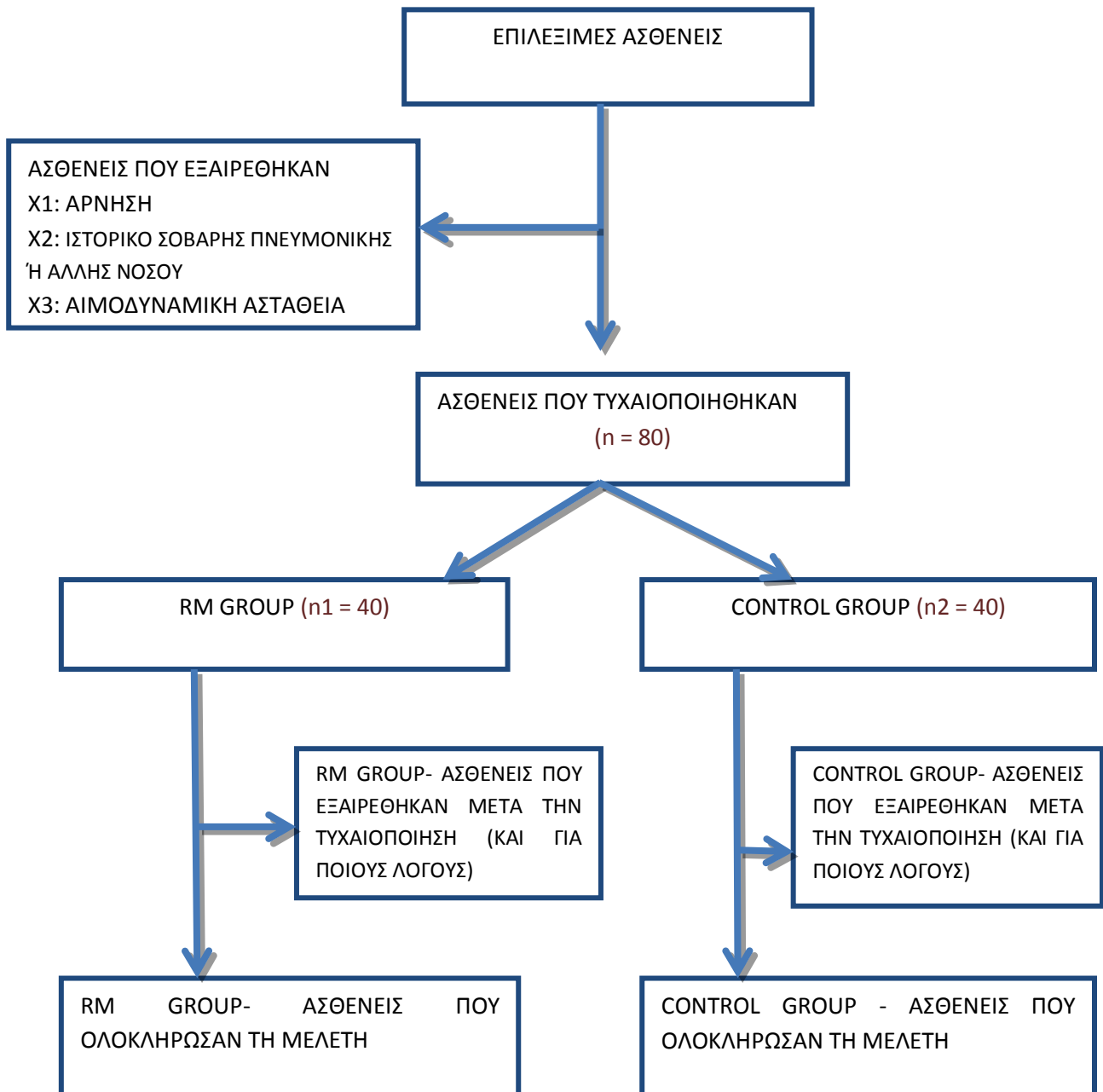
Λόγω του μικρού σχετικά μεγέθους δείγματος (80 ασθενείς) και για να εξασφαλίσουμε ότι η κάθε ομάδα θα περιέχει ίδιο αριθμό συμμετεχόντων, θεωρείται ότι η καλύτερη μέθοδος τυχαιοποίησης είναι με blocks. Οι ασθενείς θα ταξινομηθούν σε δύο ομάδες (recruitment maneuvers group και control group). Η κάθε ομάδα θα περιλαμβάνει 40 ασθενείς. Η συμμετοχή κάθε ασθενούς στην Α ή Β ομάδα θα γίνει με βάση τυχαιοποίηση η οποία θα έχει γίνει με blocks παραγόμενα online στο <http://www.randomization.com>. Οι 80 ασθενείς θα χωριστούν σε δέκα blocks των οχτώ ατόμων έκαστο. Ένα παράδειγμα της τυχαιοποίησης που προκύπτει φαίνεται στο παράρτημα 2.

Κάθε επίτοκος που θα συμμετάσχει στη μελέτη θα παραλάβει αριθμημένο φάκελο (με νούμερο από το 1 έως το 80) ο οποίος θα περιέχει έναν κώδικα τυχαιοποίησης (Α ή Β). Η αντιστοίχιση των κωδικών με την τεχνική η οποία θα χρησιμοποιηθεί (recruitment

maneuvers group ή control group) θα είναι γνωστή μόνο στον κύριο ερευνητή. Η επιλογή των ασθενών θα γίνει από τον κύριο ερευνητή. Η ομάδα χειρουργών και αναισθησιολόγων που θα διεξάγει τις καισαρικές τομές θα είναι η ίδια. Ο αναισθησιολόγος ο οποίος θα έχει την ευθύνη του περιστατικού και θα διεξάγει (η όχι) τους χειρισμούς επιστράτευσης θα είναι πάντα ο ίδιος.

Η διαδικασία της επιλογής και τυχαιοποίησης φαίνεται σχηματικά στο παρακάτω διάγραμμα ροής:

FLOWCHART



ΤΕΧΝΙΚΗ

Αναισθησιολογική τεχνική:

Οι επίτοκες θα υποβληθούν σε γενική αναισθησία με το παρακάτω πρωτόκολλο (το οποίο δε διαφέρει από τη συνήθη αναισθησιολογική πρακτική στις συγκεκριμένες επεμβάσεις).

Εισαγωγή στην αναισθησία: προποφόλη 1% 2mg/kg -σουκκινυλοχολίνη 1mg/kg. Θα γίνει ταχεία εισαγωγή με το διάστημα μεταξύ έναρξη χορήγησης αναισθησίας – διασωλήνωσης να μην υπερβαίνει τα 60 sec. Διασωλήνωση με τραχειοσωλήνα Νο 7-7.5 με cuff. Πριν την εισαγωγή στην αναισθησία θα έχει προηγηθεί προοξυγόνωση με μάσκα για 2 min.

Διατήρηση αναισθησίας: Προποφόλη 1% στάγδην έγχυση (δόση 50-150 mcg/kg/min)

Μυοχάλαση: ροκουρόνιο (esmeron) αρχική δόση 50 mg-επαναληπτικές δόσεις των 10mg (σε περίπτωση που χρειαστεί) κατά τη συνήθη αναισθησιολογική πρακτική. Η χορήγηση μυοχαλαρωτικού γίνεται με βάση τις μετρήσεις κατάλληλου νευροδιεγέρτη (TOF).

Διεγχειρητική αναλγησία: fentanyl 250-300 µg μετά την έξοδο του εμβρύου.

Άλλα φάρμακα: ontasendron 4mg, ranitidine 50mg, paracetamol 1gr, cox-2 αναστολέας, (δίδονται μετά την έξοδο του εμβρύου), μητροσυσπαστικά φάρμακα και αντιβιοτική αγωγή κατά τη συνήθη πρακτική.

Monitoring: ΗΚΓ, invasive art pressure, SpO₂, EtCO₂, σπειρομετρία. (το σύνηθες monitoring στο συγκεκριμένο είδος επέμβασης, με εξαίρεση την επεμβατική μέτρηση της ΑΠ)

Monitor Datex- Ohmeda S/5

Αναπνευστήρας: Datex – Ohmeda Aespire View ή Datex – Ohmeda Aestiva/5

Αερισμός (αρχικός, και στις δύο ομάδες): Προστατευτικός αερισμός: VCV 6ml/kg ΣΒ- PEEP 5- RR 12-14/min (≈ EtCO₂ 30-36mmHg) FiO₂ 40%.

Σαν σωματικό βάρος (ΣΒ) νοείται το *ιδανικό* σωματικό βάρος.

Χειρισμοί επιστράτευσης:

Οι χειρισμοί επιστράτευσης οι οποίοι περιγράφονται λεπτομερώς παρακάτω εφαρμόζονται με βάση άλλες ανάλογες μελέτες. Το συγκεκριμένο πρωτόκολλο επιλέχθηκε γιατί περιγράφεται και σε προηγούμενες μελέτες²⁹ χωρίς να έχουν αναφερθεί επιπλοκές, άρα είναι ασφαλές και συγκρίσιμο και επιπλέον μπορεί να επαναληφθεί με ακρίβεια, με δεδομένο ότι οι χειρισμοί γίνονται μέσω ρυθμίσεων του αναπνευστήρα.

Control group: ο μηχανικός αερισμός συνεχίζει ως έχει μέχρι το πέρας της επέμβασης και την αφύπνιση της ασθενούς.

Recruitment maneuvers group: έναρξη χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων τρία λεπτά μετά την έξοδο του εμβρύου.

Διαδικασία χειρισμών:

Ο αναπνευστήρας ρυθμίζεται σε μοντέλο αερισμού PCV – I:E 1:1 με τις παρακάτω ρυθμίσεις:

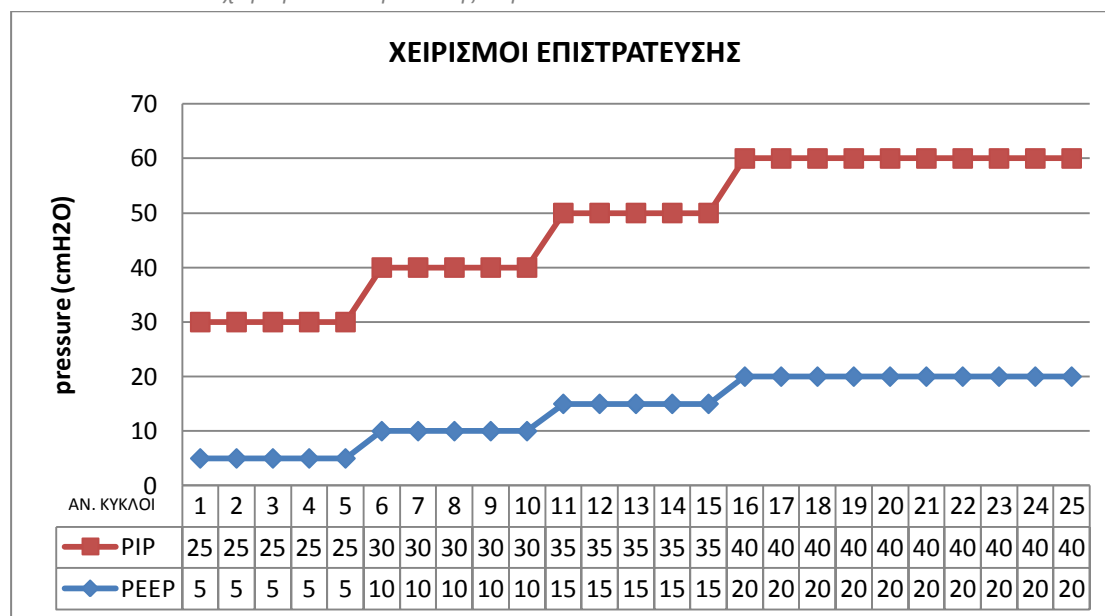
1. PEEP 5 – PIP 25 – για 5 αναπνευστικούς κύκλους.
2. PEEP 10 – PIP 30 – για 5 αναπνευστικούς κύκλους
3. PEEP 15 – PIP 35 – για 5 αναπνευστικούς κύκλους
4. PEEP 20 – PIP 40 – για 10 αναπνευστικούς κύκλους

Κατά τη διάρκεια των χειρισμών η διαφορά PIP – PEEP είναι σταθερή στα 20 cm H₂O

Στη συνέχεια: σε μοντέλο VC 6ml/kg – 5 PEEP (προστατευτικός αερισμός), μέχρι το πέρας της επέμβασης και την αφύπνιση και αποσωλήνωση της ασθενούς. Η επαναφορά του PEEP από τα 20 cm H₂O στην τελική τιμή των 5 cm H₂O γίνεται σταδιακά.

Η διαδικασία των χειρισμών φαίνεται σχηματικά στο παρακάτω γράφημα (εικ 1)

Εικόνα 1: Διαδικασία χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων.



Χρόνοι μέτρησης: Baseline (3min μετά την έξοδο του εμβρύου και πριν την έναρξη των χειρισμών), 3, 10, 20 min μετά το πέρας των χειρισμών. Οι διαδοχικές μετρήσεις θεωρούνται απαραίτητες για την αξιολόγηση της χρονικής διάρκειας των πιθανών ευεργετικών επιπτώσεων της παρέμβασης στη μηχανική του πνεύμονα και την οξυγόνωση.

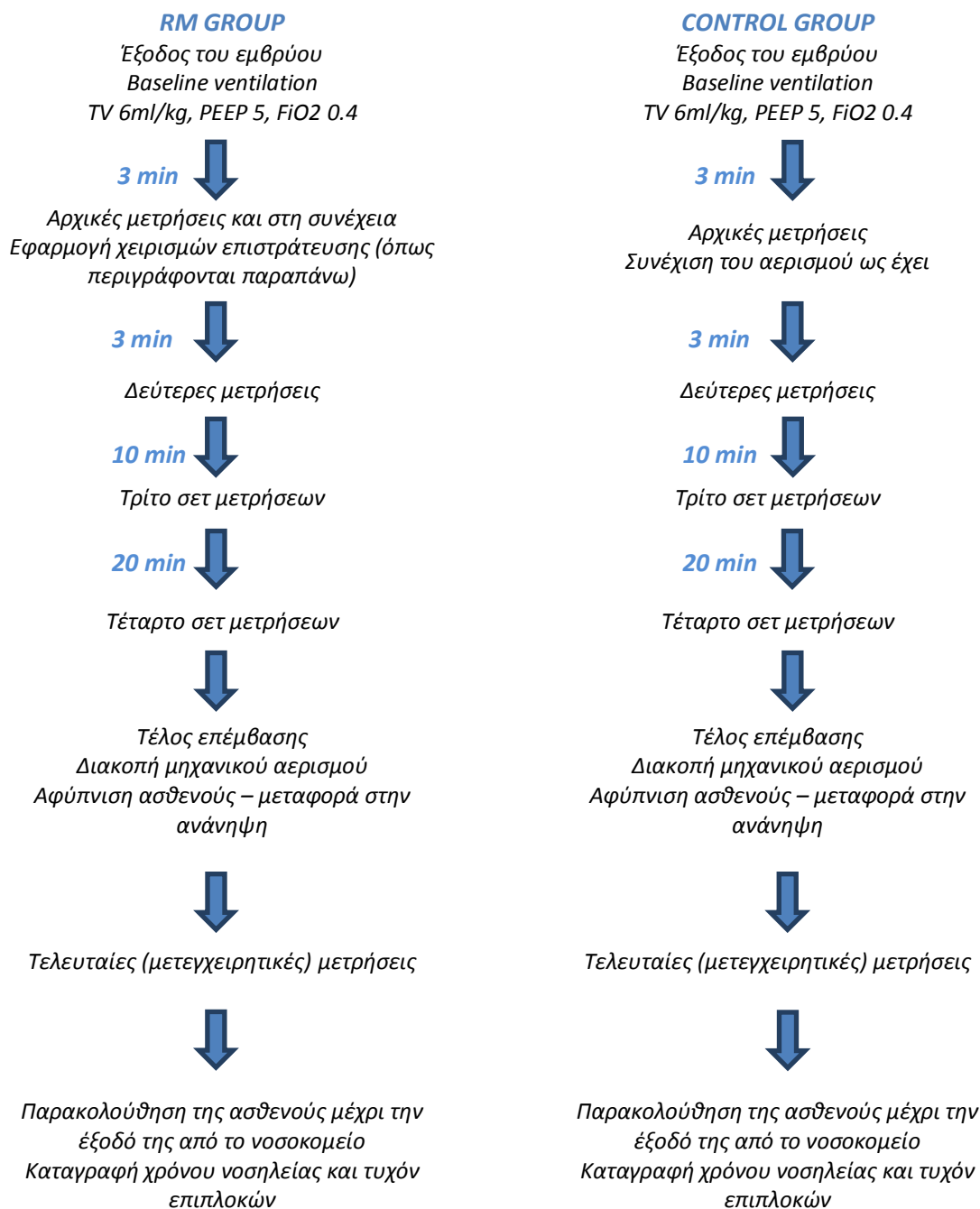
Τέλος θεραπείας: θεωρείται το τέλος του χειρουργείου και η λήξη του μηχανικού αερισμού.

Τέλος μελέτης για κάθε ασθενή: Η έξοδος της ασθενούς από το νοσοκομείο, με δεδομένο ότι οι μελετώμενοι παράγοντες είναι βραχείας διάρκειας και σχετίζονται άμεσα με τη χορήγηση γενικής αναισθησίας και το μηχανικό αερισμό.

Ο σχεδιασμός της διαδικασίας έγινε με βάση τεχνικές που χρησιμοποιήθηκαν σε άλλες μελέτες, έτσι ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα^{28,29}.

Η παραπάνω διαδικασία περιγράφεται σχηματικά στο παρακάτω διάγραμμα:

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ – ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ ΡΟΗΣ



Τυφλοποίηση:

Θα είναι διπλή τυφλή μελέτη. Η τυφλοποίηση θα περιλαμβάνει τις ασθενείς, τον αναισθησιολόγο ο οποίος θα κάνει την καταγραφή των μετρήσεων και θα πάρει αίμα για τη μέτρηση αερίων αίματος, και τον στατιστικολόγο ο οποίος θα κάνει τη στατιστική ανάλυση. Ο αναισθησιολόγος που θα αναλάβει την ασθενή από την αρχή της επέμβασης θα είναι και αυτός που θα κάνει (ή όχι) τους χειρισμούς, και υποχρεωτικά θα γνωρίζει (δεν υπάρχει δυνατότητα τυφλοποίησης, και αυτό ενδεχομένως να είναι ένα αδύνατο σημείο της μελέτης). Θα είναι πάντα το ίδιο πρόσωπο για όλες τις ασθενείς που συμμετέχουν στη μελέτη και θα είναι αυτός που θα κάνει την επιλογή των επίτοκων.

Μετά το πέρας των χειρισμών ένας δεύτερος αναισθησιολόγος, ο οποίος θα έχει ήδη καταγράψει και τις πρώτες μετρήσεις και κατά τη διάρκεια (ή όχι) των χειρισμών δε θα παρίσταται στη χειρουργική αίθουσα, θα καταγράψει τις απαραίτητες μετρήσεις από το monitor παρακολούθησης της ασθενούς, χωρίς να ξέρει αν έγιναν χειρισμοί ή όχι. Οι μετρήσεις θα καταγράφονται άμεσα την προκαθορισμένη χρονική στιγμή χωρίς αναδρομή στα trends του αναισθησιολογικού monitor, γιατί ανατρέχοντας στις πιέσεις μπορεί κανείς να συμπεράνει αν έγιναν χειρισμοί επιστράτευσης ή όχι. Επιπλέον θα κάνει αιμοληψία αρτηριακού αίματος από τον ήδη τοποθετημένο αρτηριακό καθετήρα για μέτρηση αερίων αίματος.

Η κάθε ασθενής θα αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο νούμερο, το οποίο θα είναι το μόνο προσωπικό στοιχείο που θα είναι γνωστό στον κύριο ερευνητή. Οι μετρήσεις για κάθε ασθενή, όπως και όλα τα υπόλοιπα δημογραφικά στοιχεία θα καταγράφονται αρχικά σε συγκεκριμένους πίνακες, πρότυπα των οποίων φαίνονται στο παράρτημα 3, (πίνακες I–VI) και στη συνέχεια θα αρχειοθετούνται ηλεκτρονικά έτσι ώστε να γίνει στατιστική επεξεργασία με το SPSS 24.

Η στατιστική ανάλυση θα γίνει με SPSS 24 από στατιστικολόγο ο οποίος θα είναι επίσης «τυφλοποιημένος».

Μετρήσεις:

Καταληκτικά σημεία της μελέτης

Κύριο καταληκτικό σημείο:

Το κύριο καταληκτικό σημείο (Primary endpoint) είναι η *διαφορά στην ενδοτικότητα των πνευμόνων μεταξύ των δύο ομάδων πριν και μετά τους χειρισμούς επιστράτευσης.*

Χρόνοι μέτρησης: Baseline (μετά την έξοδο του εμβρύου και πριν την έναρξη των χειρισμών), 3, 10, 20 min μετά το πέρας των χειρισμών.

Η μέτρηση της ενδοτικότητας γίνεται από το σπιρόμετρο του αναισθησιολογικού monitor (Datex-Ohmeda S/5), και αποθηκεύεται αυτόματα στη μνήμη του, όπως και όλες οι υπόλοιπες παράμετροι οι οποίες καταγράφονται από το συγκεκριμένο monitor. Μονάδα μέτρησης ενδοτικότητας: ml/cmH₂O. Η καταγραφή των μετρήσεων που αναζητάμε θα γίνεται τις συγκεκριμένες χρονικές στιγμές από το αναισθησιολογικό monitor (Datex-Ohmeda S/5)

Δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία

Κατά τη διάρκεια της επέμβασης: (μέτρηση στους ίδιους χρόνους με το primary endpoint. Οι μετρήσεις γίνονται και αποθηκεύονται αυτόματα από το αναισθησιολογικό monitor Datex Ohmeda S/5)

- Μηχανική των πνευμόνων – λοιπές πιέσεις αεραγωγών: P_{peak}- P_{pl} Κατά λεπτόν αερισμός (VE)
- ETCO₂ – SpO₂
- Αρτηριακή πίεση (συστολική – διαστολική – μέση)
- Αέρια αίματος (pH, PO₂, PCO₂,). Η μέτρηση των αερίων αίματος γίνεται μετά από λήψη αρτηριακού αίματος από τον ήδη τοποθετημένο αρτηριακό καθετήρα και επεξεργασία του με τον αντίστοιχο αναλυτή.

Μετά την αποσωλήνωση κατά την παραμονή της ασθενούς στην ανάνηψη:

- SpO₂
- Αέρια αίματος στα 20min από τη στιγμή της αποσωλήνωσης (κατά τη διάρκεια της ανάνηψης)
- Αρτηριακή πίεση (συστολική – διαστολική – μέση)

Κατά τη νοσηλεία της και μέχρι την έξοδο της από το νοσοκομείο:

- Χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο
- Ανάγκη χορήγησης οξυγόνου κατά τη νοσηλεία
- Καταγραφή τυχόν επιπλοκών από το αναπνευστικό
 - Βρογχόσπασμος
 - ΟΑΑ
 - Λοίμωξη αναπνευστικού
- Καταγραφή σοβαρότερων και δυνητικά επικίνδυνων επιπλοκών από το αναπνευστικό:
 - Βαριά ΟΑΑ (Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια) με ανάγκη επεμβατικού ή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού
 - Πνευμοθώρακας (μπαίνει χωριστά ως η πιο σοβαρή, δυνητικά επικίνδυνη και πιθανώς πιο άμεσα συνδεόμενη με τους χειρισμούς επιστράτευσης επιπλοκή)
- Καταγραφή άλλων επιπλοκών κατά τη διάρκεια της νοσηλείας οι οποίες σχετίζονται με την επέμβαση και μπορεί να παρατείνουν τη νοσηλεία (αιμορραγία, ΚΑ, λοίμωξη άλλου συστήματος πλην του αναπνευστικού, επιμόλυνση τραύματος, θρόμβωση κτλ)

Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες:

Με βάση τις προηγούμενες μελέτες και το μελετώμενο πληθυσμό (νέες υγιείς γυναίκες χωρίς προβλήματα υγείας), θεωρείται ότι οι πιθανότητα να εμφανιστούν ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες θα οφείλονται στην παρέμβαση είναι πολύ μικρές.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που πιθανώς να εμφανιστούν κατά τη διενέργεια των χειρισμών επιστράτευσης είναι

- Σημαντική και επίμονη αιμοδυναμική αστάθεια
- Επηρεασμός της οξυγόνωσης με πτώση του SpO₂
- Σοβαρότερες επιπλοκές από το αναπνευστικό (βαρότραυμα – πνευμοθώρακας).

Σε περίπτωση εμφάνισης των παραπάνω ανεπιθύμητων ενεργειών η διαδικασία χειρισμών επιστράτευσης διακόπτεται άμεσα και η ασθενής εξαιρείται από τη μελέτη.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Υπολογισμός μεγέθους δείγματος

Ο υπολογισμός μεγέθους δείγματος θα γίνει με βάση την ισχύ (power analysis)

Απαιτούμενα μεγέθη:

Θεωρείται (με βάση τη βιβλιογραφία)¹⁸ ότι διαφορά 20% στην ενδοτικότητα (primary endpoint), είναι στατιστικά σημαντική. ($\Delta=0.20$)

Η SD της παραπάνω μεταβλητής στον πληθυσμό που μελετάμε (επίτοκες γυναίκες που υποβάλλονται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία), υπολογίσθηκε στο 24%. Ο υπολογισμός έγινε με βάση τα αποτελέσματα προηγούμενης μελέτης²⁸. ($SD=0.24$). Ο υπολογισμός συμφωνεί και με τη βιβλιογραφία¹⁸

Βαθμός στατιστικής σημαντικότητας $p = 0.05$

Ισχύς (power) = 90%.

Για δύο ίσα ανεξάρτητα δείγματα, ο τύπος είναι $n = 2 (s/\Delta)^2 * (1.96 + 1.28)^2$

$n = (0,24/0,2)^2 * (1.96 + 1.28)^2 \quad n = 30,23 \quad (31 \text{ μετά από στρογγυλοποίηση προς τα πάνω})$

όπου $n=0$ ελάχιστος αριθμός ασθενών σε κάθε ομάδα.

Αν υπολογίσουμε 10% απώλειες σε κάθε ομάδα, ο νέος ελάχιστος αριθμός ασθενών N ορίζεται ως εξής:

$N = n/(1-0,1) = 31/(1-0,1) = 34,44 \quad (35 \text{ μετά από στρογγυλοποίηση προς τα πάνω})$

Ο ελάχιστος ασφαλής αριθμός δείγματος είναι 35 επίτοκες σε κάθε ομάδα, αλλά για λόγους ασφαλείας θα συμπεριλάβουμε 40 σε κάθε ομάδα, έτσι ώστε τα αποτελέσματα της μελέτης να θεωρούνται αξιόπιστα ακόμη κι αν υπάρξουν απώλειες μεγαλύτερες του 10%.

Ήτοι συνολικό μέγεθος δείγματος: **80 ασθενείς**.

Ανάλυση δημογραφικών χαρακτηριστικών των δύο ομάδων

Τα επιμέρους χαρακτηριστικά των δύο ομάδων (δημογραφικά κτλ), τα οποία καταγράφονται στους πίνακες I – III του παραρτήματος, επιδιώκεται να είναι τα ίδια. Θα γίνει έλεγχος τους με t- test για τα ποσοτικά και με χ^2 για τα ποιοτικά (Πίνακας 1). Σε περίπτωση που υπάρχουν σημαντικές διαφορές θα αναφερθεί.

Στατιστική επεξεργασία δεδομένων:

Η στατιστική ανάλυση θα γίνει με SPSS 24. Θα αναλυθούν οι αναπνευστικές και αιμοδυναμικές παραμετροί (συνεχείς μεταβλητές).

Η ανάλυση θα είναι PPA (per protocol analysis), με τις ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, και επιπλέον θα γίνει και ITT (intention to treat analysis), στην οποία θα συμπεριλαμβάνονται και οι ασθενείς που δεν ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Στη δεύτερη περίπτωση θα χρησιμοποιηθεί η LOCF ("last observation carried forward") προσέγγιση για τα απωλεσθέντα δεδομένα.

Ο αρχικός αριθμός των ασθενών που θα συμμετέχουν στη μελέτη, όπως και ο αριθμός των ασθενών οι οποίες ολοκλήρωσαν τη μελέτη και ο αριθμός των ασθενών που εξαιρέθηκαν πριν ή μετά την τυχαιοποίηση, φαίνεται στο διάγραμμα στη σελ. 7.

Θα γίνει σύγκριση και στις διεγχειρητικές παραμετρους (διάρκεια αναισθησίας, χρονική στιγμή από την έναρξη της επέμβασης μέχρι τη γέννηση του εμβρύου, χορήγηση υγρών και

τυχόν παραγώγων αίματος, πιθανή χορήγηση διεγχειρητικά ινóτροπων – αγγειοσυσπαστικών). (Πίνακας 1)

Επιπλέον θα γίνει σύγκριση και των μετεγχειρητικών συνθηκών (συνολική παραμονή στο νοσοκομείο και μετεγχειρητικές επιπλοκές). (Πίνακας 5)

Οι αναπνευστικές (Com, Ppeak, PPI, Vt, VE, SpO₂, PO₂, PCO₂, pH, ETCO₂) και αιμοδυναμικές (SAP, DAP, MAP, HR) παράμετροι (οι οποίες είναι συνεχείς μεταβλητές), θα παρουσιαστούν ως μέσες τιμές ± SD. Η στατιστική ανάλυση – σύγκριση θα γίνει με τη χρήση mixed Analysis of variance (mixed ANOVA), με χρήση SPSS 24. Η συγκεκριμένη στατιστική μέθοδος θεωρείται η καταλληλότερη λόγω της ανάλυσης πολλαπλών μεταβλητών οι οποίες μετρώνται και σε βάθος χρόνου. Θα προηγηθεί έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών με Kolmogorov Smirnov και Shapiro Wilks test. Σε περίπτωση μη κανονικής κατανομής θα χρησιμοποιηθεί η εναλλακτική μη παραμετρική μέθοδος (Kruskal Wallis test). Θα χρησιμοποιηθεί διόρθωση Bonferroni για τις πολλαπλές παραμέτρους. Επιπλέον θα ελεγχθούν οι προαναφερθείσες μεταβλητές με t-test για κάθε χρονική στιγμή μέτρησης ανάμεσα στις δύο ομάδες.

P – value < 0,05 θεωρείται στατιστικά σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στους παρακάτω πίνακες (Πίνακας 1-5), φαίνεται η μορφή που θα έχουν τα αποτελέσματα. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, όπως και τα διεγχειρητικά χαρακτηριστικά φαίνονται στον Πίνακα 1. Οι συνεχείς μεταβλητές θα εκφραστούν σαν μέση τιμή \pm SD και τα ποιοτικά ως αριθμός ασθενών. Θα ελεγχθούν και θα καταγραφούν τυχόν διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες με t-test για τις ποσοτικές μεταβλητές και με χ^2 για τις ποιοτικές. Τυχόν διαφορές θα πρέπει να αναφερθούν. Θα πρέπει να αναφερθούν επιπλέον απώλειες από τη μελέτη μετά την τυχαιοποίηση.

Τα αποτελέσματα των μετρήσεων θα παρουσιαστούν ως μέσες τιμές \pm SD με τη μορφή που φαίνονται στους Πίνακες 2 (αναπνευστικές παραμετροί), 3 (οξυγόνωση – αέρια αίματος), και 4 (αιμοδυναμικές παραμετροί). Στον ίδιο πίνακα θα παρουσιαστούν και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης ως P-value. Θα παρουσιαστούν αναλυτικά οι μετρήσεις των primary και secondary endpoints, και τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης.

Θα αναφερθούν επίσης και οι τυχόν επιπλοκές που παρουσίασαν οι ασθενείς διεγχειρητικά και κατά τη διάρκεια της μετέπειτα νοσηλείας τους, είτε πιθανολογείται συσχέτιση με τη μελετώμενη παρέμβαση της μελέτης είτε όχι (Πίνακας 5)

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναμένεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στη βελτίωση της ενδοτικότητας, και σε όλες τις παραμέτρους που αφορούν τη μηχανική του πνεύμονα και την οξυγόνωση στη μελετώμενη ομάδα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως αναμένεται ότι η διαφορά στις αεροδυναμικές παραμέτρους δε θα είναι στατιστικά σημαντική μεταξύ των δύο ομάδων, το ίδιο όσον αφορά τις επιπλοκές, κάτι που, αν ισχύει, θα αντικατοπτρίζει την ασφάλεια των χειρισμών επιστράτευσης και σε αυτή την ευαίσθητη κατηγορία ασθενών.

Πίνακας 1: Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών, διεγχειρητικά και μετεγχειρητικά χαρακτηριστικά

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ	RM Group n=40	Control Group n=40	P-value
Ηλικία (έτη) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>Y1\pmSD</i>	<i>Y2\pmSD</i>	
BMI (kg/m^2) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>BMI1\pmSD</i>	<i>BMI2\pmSD</i>	
Κάπνισμα (n)	<i>N1</i>	<i>N2</i>	
ΔΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ			
Διάρκεια επέμβασης (min) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>T1a\pmSD</i>	<i>T1b\pmSD</i>	
Χρόνος από την έναρξη της επέμβασης μέχρι την έξοδο του εμβρύου (min) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>T2a\pmSD</i>	<i>T2b\pmSD</i>	
Χορήγηση υγρών			
Κρυσταλλοειδή (ml) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>Cr1\pmSD</i>	<i>Cr2\pmSD</i>	
Αίμα – πλάσμα (μονάδες) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>Bl1\pmSD</i>	<i>Bl2\pmSD</i>	
Δόση αγγειοσυσπαστικών (εφεδρίνη)(mg) (<i>mean \pm SD</i>)	<i>Ef1\pmSD</i>	<i>Ef2\pmSD</i>	

Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά εκφράζονται ως μέση τιμή (*mean*) \pm SD και τα ποιοτικά ως αριθμός ασθενών (n)

Πίνακας 2: ΜΗΧΑΝΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ – ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Μετρώμενες παραμετροί (Primary – secondary endpoints): Compliance (Primary endpoint), P_{Peak} , P_{Pi} , V_t , VE . Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή (mean ± SD) όπου $Com1$, $Com2$, P_{Peak1} , P_{Peak2} κτλ η μέση τιμή της εκάστοτε παραμέτρου.

	Μετά τους χειρισμούς επιστράτευσης					P-value
	Baseline	3 min	10 min	20 min	Μετεγχειρητικά	
Compliance (ml/cm H₂O)						
RM group	$Com1 \pm SD$	$Com3 \pm SD$	$Com5 \pm SD$	$Com7 \pm SD$	-	
Control group	$Com2 \pm SD$	$Com4 \pm SD$	$Com6 \pm SD$	$Com8 \pm SD$	-	
P_{Peak} (cm H₂O)						
RM group	$P_{Peak1} \pm SD$	$P_{Peak3} \pm SD$	$P_{Peak5} \pm SD$	$P_{Peak7} \pm SD$	-	
Control group	$P_{Peak2} \pm SD$	$P_{Peak4} \pm SD$	$P_{Peak6} \pm SD$	$P_{Peak8} \pm SD$	-	
P_{Pi} (cm H₂O)						
RM group	$P_{Pi1} \pm SD$	$P_{Pi3} \pm SD$	$P_{Pi5} \pm SD$	$P_{Pi7} \pm SD$	-	
Control group	$P_{Pi2} \pm SD$	$P_{Pi4} \pm SD$	$P_{Pi6} \pm SD$	$P_{Pi8} \pm SD$	-	
V_t (ml)						
RM group	$V_t1 \pm SD$	$V_t3 \pm SD$	$V_t5 \pm SD$	$V_t7 \pm SD$	-	
Control group	$V_t2 \pm SD$	$V_t4 \pm SD$	$V_t6 \pm SD$	$V_t8 \pm SD$	-	
VE (ml)						
RM group	$VE1 \pm SD$	$VE3 \pm SD$	$VE5 \pm SD$	$VE7 \pm SD$	-	
Control group	$VE2 \pm SD$	$VE4 \pm SD$	$VE6 \pm SD$	$VE8 \pm SD$	-	

Πίνακας 3: ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ – ΑΕΡΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Μετρώμενες παραμετροί: SpO_2 , PO_2 , PCO_2 , pH, $ETCO_2$

	Μετά τους χειρισμούς επιστράτευσης					P-value
	Baseline	3 min	10 min	20 min	Μετεγχειρητικά	
SpO_2 (%)						
RM group	$SpO_21 \pm SD$	$SpO_23 \pm SD$	$SpO_25 \pm SD$	$SpO_27 \pm SD$	$SpO_29 \pm SD$	
Control group	$SpO_22 \pm SD$	$SpO_24 \pm SD$	$SpO_26 \pm SD$	$SpO_28 \pm SD$	$SpO_210 \pm SD$	
PO_2 (mmHg)						
RM group	$PO_21 \pm SD$	$PO_23 \pm SD$	$PO_25 \pm SD$	$PO_27 \pm SD$	$PO_29 \pm SD$	
Control group	$PO_22 \pm SD$	$PO_24 \pm SD$	$PO_26 \pm SD$	$PO_28 \pm SD$	$PO_210 \pm SD$	
PCO_2 (mmHg)						
RM group	$PCO_21 \pm SD$	$PCO_23 \pm SD$	$PCO_25 \pm SD$	$PCO_27 \pm SD$	$PCO_29 \pm SD$	
Control group	$PCO_22 \pm SD$	$PCO_24 \pm SD$	$PCO_26 \pm SD$	$PCO_28 \pm SD$	$PCO_210 \pm SD$	
pH						
RM group	$pH1 \pm SD$	$pH3 \pm SD$	$pH5 \pm SD$	$pH7 \pm SD$	$pH9 \pm SD$	
Control group	$pH2 \pm SD$	$pH4 \pm SD$	$pH6 \pm SD$	$pH8 \pm SD$	$pH10 \pm SD$	
$ETCO_2$ (mmHg)						
RM group	$ETCO_21 \pm SD$	$ETCO_23 \pm SD$	$ETCO_25 \pm SD$	$ETCO_27 \pm SD$	$ETCO_29 \pm SD$	
Control group	$ETCO_22 \pm SD$	$ETCO_24 \pm SD$	$ETCO_26 \pm SD$	$ETCO_28 \pm SD$	$ETCO_210 \pm SD$	

Πίνακας 4: ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ

Μετρούμενες παράμετροι: SAP, DAP, MAP, HR

	Μετά τους χειρισμούς επιστράτευσης					P-value
	Baseline	3 min	10 min	20 min	Μετεγχειρητικά	
SAP (mmHg) RM group Control group	SAP1±SD SAP2±SD	SAP3±SD SAP4±SD	SAP5±SD SAP6±SD	SAP7±SD SAP8±SD	SAP9±SD SAP10±SD	
DAP (mmHg) RM group Control group	DAP1±SD DAP2±SD	DAP3±SD DAP4±SD	DAP5±SD DAP6±SD	DAP7±SD DAP8±SD	DAP9±SD DAP10±SD	
MAP (mmHg) RM group Control group	MAP1±SD MAP2±SD	MAP3±SD MAP4±SD	MAP5±SD MAP6±SD	MAP7±SD MAP8±SD	MAP9±SD MAP10±SD	
HR RM group Control group	HR1±SD HR2±SD	HR3±SD HR4±SD	HR5±SD HR6±SD	HR7±SD HR8±SD	HR9±SD HR10±SD	

Πίνακας 5: ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

ΜΕΤΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	RM Group n=40	Control Group n=40	P-value
Χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο (ημέρες) (mean ± SD)	D1±SD	D2±SD	
Επιπλοκές από το αναπνευστικό (n)	N1a	N1b	
Πνευμοθώρακας (n)	N2a	N2b	
Άλλες επιπλοκές (n)	N3a	N3b	

Τα ποσοτικά χαρακτηριστικά εκφράζονται ως μέση τιμή (mean) ± SD και τα ποιοτικά ως αριθμός ασθενών (n)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συζήτηση

Με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία αναμένεται ότι οι χειρισμοί επιστράτευσης θα βελτιώσουν την πνευμονική ενδοτικότητα σε βαθμό στατιστικά σημαντικό, χωρίς να υπάρξουν σημαντικές επιπλοκές²⁸.

Υπάρχει μόνο μία μελέτη όσον αφορά τη βελτίωση της ενδοτικότητας με εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών (επίτοκες οι οποίες υποβάλλονται σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία), υπάρχει όμως σημαντικά μεγαλύτερη βιβλιογραφία για τα αποτελέσματα παρόμοιων χειρισμών και τεχνικών αερισμού κατά τη διάρκεια γενικής αναισθησίας, όπως αναφέρθηκε και στην εισαγωγή^{13,19-22}.

Με βάση ανάλογες μελέτες και μεταanalύσεις φαίνεται ότι η εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης έχει σημαντικό όφελος όσον αφορά την ενδοτικότητα των πνευμόνων^{13,19-21,24}.

Στην κλινική πράξη όμως τα πιθανά οφέλη για τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης δεν γίνονται ιδιαίτερα αισθητά, αν αναλογισθεί κανείς ότι αποτελείται από υγιείς νέες γυναίκες, χωρίς σημαντικά αναπνευστικά προβλήματα, στις οποίες σπάνια εμφανίζονται επιπλοκές από το αναπνευστικό κατά τη χορήγηση γενικής αναισθησίας πέρα από μια πιθανή ήπια και παροδική πτώση του SpO₂ διεγχειρητικά ή άμεσα μετεγχειρητικά και η οποία κατά κανόνα δεν επηρεάζει τις ασθενείς. Θα μπορούσε λοιπόν να αμφισβητηθεί η χρησιμότητα της διεξαγωγής της, ειδικά αν αναλογισθεί κανείς την ιδιαιτερότητα και την ευαισθησία του υπό μελέτη πληθυσμού του παρόντος πρωτοκόλλου.

Από την άλλη από τη μέχρι τώρα βιβλιογραφία διαφαίνεται η ανάγκη της διεξαγωγής περισσότερων μελετών σε όσο το δυνατόν περισσότερες κατηγορίες ασθενών, έτσι ώστε να ισχυροποιηθούν οι μέχρι τώρα ενδείξεις σχετικά με τη χρησιμότητα και την ασφάλεια του προστατευτικού αερισμού και των χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων σε ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε γενική αναισθησία^{13,29-34}. Όσον αφορά την ιδιαιτερότητα του υπό μελέτη πληθυσμού και πιθανά ηθικά ζητήματα που πιθανώς θα προκύψουν, θα πρέπει να τονισθεί ότι η όποια παρέμβαση γίνεται μετά την έξοδο του εμβρύου, ως εκ τούτου αυτό ουδόλως επηρεάζεται, και επιπλέον επειδή η παρέμβαση δεν είναι φαρμακευτική δεν έχει καμία επίπτωση στο θηλασμό.

Με την παρούσα μελέτη ίσως αποσαφηνισθεί περαιτέρω αν οι χειρισμοί επιστράτευσης βελτιώνουν τις μελετώμενες παραμέτρους σε μια ομάδα ασθενών η οποία ελάχιστα έχει μελετηθεί, προσθέτοντας ένα ακόμη στοιχείο στη συζήτηση σχετικά με την επέκταση των τεχνικών προστατευτικού αερισμού και την εφαρμογή χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων, εκτός από τους νοσηλεύομενους σε ΜΕΘ, και στους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση.

Περιορισμοί και αδύνατα σημεία της μελέτης

Το κύριο καταληκτικό σημείο είναι η πνευμονική ενδοτικότητα, κυρίως γιατί χρησιμοποιείται ευρέως και γιατί καταγράφεται αυτόματα από το αναισθησιολογικό monitor και ως εκ τούτου είναι ευχερής η καταγραφή της ανά πάσα στιγμή. Θα μπορούσαν παράλληλα να μελετηθούν κι άλλες σημαντικοί παράμετροι των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα, όπως είναι η ελαστικότητα.

Θα μπορούσαν να τεθούν ερωτήματα ως προς την αποτελεσματικότητα της τυφλοποίησης, με δεδομένο ότι ο χώρος του χειρουργείου είναι ένας κλειστός χώρος με πολλούς

εργαζόμενους οι οποίοι θα είναι υποχρεωτικά παρόντες την ώρα που θα γίνεται η παρέμβαση (νοσηλευτικό προσωπικό ή ιατροί άλλων ειδικοτήτων κτλ), και ως εκ τούτου θα μπορούσαν να υπάρξουν διαρροές. Ένα ακόμη σημείο αδυναμίας είναι το γεγονός ότι μπορεί κανείς πολύ εύκολα να συμπεράνει αν έγιναν χειρισμοί επιστράτευσης ή όχι ανατρέχοντας στα trends του αναισθησιολογικού monitor. Θεωρούμε παρ'όλα αυτά ότι η φύση της παρέμβασης είναι τέτοια, που η διαδικασία όπως περιγράφεται είναι η καλύτερη δυνατή όσον αφορά την τυφλοποίηση. Επιπλέον, λόγω της φύσης της παρέμβασης (μη φαρμακευτική και σε ασθενή υπό γενική αναισθησία), δεν υφίσταται φαινόμενο placebo. Παράλληλα όλες οι μετρήσεις είναι αντικειμενικές διότι γίνονται αυτόματα από το αναισθησιολογικό monitor ή από τον αναλυτή αερίων αίματος. Συνεπώς, θεωρείται ότι η αδυναμία στην τυφλοποίηση δε θα είναι αιτία δημιουργίας συστηματικών σφαλμάτων.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

Έντυπο Συγκατάθεσης Εθελοντή για Συμμετοχή σε Έρευνα

Συντονιστικός Φορέας:

Ερευνητικοί Φορείς:

Τίτλος Ερευνητικής μελέτης: Αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας χειρισμών επιστράτευσης κυψελίδων κατά τη διάρκεια Καισαρικής τομής στη βελτίωση της ενδοτικότητας των πνευμόνων

Ονοματεπώνυμο Κύριου Ερευνητή:

Στοιχεία επικοινωνίας:

Συγκατάθεση:

- ◆ Ο/Η έχω δώσει τη συγκατάθεσή μου σχετικά με τη συμμετοχή μου στην προαναφερθείσα μελέτη.
- ◆ Καταλαβαίνω ότι τα αποτελέσματα της έρευνας μπορεί να χρησιμοποιηθούν στο μέλλον σε ανακοινώσεις συνεδρίων ή/και δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά. Τα δεδομένα της έρευνας δεν θα κοινοποιηθούν σε κανέναν άλλον εκτός από τον ερευνητή.
- ◆ Όλα τα δεδομένα της έρευνας τα οποία θα χρησιμοποιηθούν σε ανακοινώσεις συνεδρίων ή/και δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά, θα παραμείνουν ανώνυμα και δεν θα πρέπει να είμαι αναγνωρίσιμος.
- ◆ Καταλαβαίνω ότι η συμμετοχή μου είναι εθελοντική και δεν απαιτείται να απαντήσω σε όλες τις ερωτήσεις. Επίσης, είμαι ελεύθερη(-ος) να αποσυρθώ από τη μελέτη οποιαδήποτε ώρα, ακόμα και μετά από την υπογραφή της παρούσας δήλωσης, χωρίς να δώσω εξηγήσεις ή το λόγο της απόσυρσής μου, χωρίς να επηρεαστεί το επίπεδο παροχής υπηρεσιών προς εμένα, και με την υποχρέωση να καταστραφούν τα δεδομένα.
- ◆ Ο ερευνητής θα διατηρήσει τα δεδομένα της έρευνας μέχρι την ολοκλήρωση του έργου, για μια χρονική περίοδοκαι στη συνέχεια θα καταστραφούν. Τα δεδομένα θα καταστραφούν σύμφωνα με τους κανονισμούς της Αρχής Προστασίας Προσωπικών Δεδομένων.
- ◆ Επιβεβαιώνω ότι διάβασα και κατάλαβα το Έντυπο Ενημέρωσης Εθελοντή σήμερα την ___/___/___ και ότι είχα την δυνατότητα να κάνω ερωτήσεις.
- ◆ Η διαδικασία καθώς και τα προοριζόμενα αποτελέσματα της έρευνας έχουν εξηγηθεί σε μένα από τον/την.....
- ◆ Αντιλαμβάνομαι ότι κάθε πληροφορία μου για τη συγκεκριμένη έρευνα θα είναι ανώνυμη και εγώ δεν θα είμαι αναγνωρίσιμος. Έχω διαβάσει τις ανωτέρω αναφερόμενες πληροφορίες και συμφωνώ να συμμετέχω στην έρευνα. Εκτιμώ ότι θα λάβω αντίγραφο της φόρμας συγκατάθεσης όταν αυτή έχει υπογραφεί.

Ο/Η συμφωνώ να λάβω μέρος στην παρούσα ερευνητική μελέτη

Υπογραφή Συμμετέχοντος: Ημερομηνία:

Υπογραφή Ερευνητή: Ημερομηνία:

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ II

ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΣΗΣ

A Randomization Plan from <http://www.randomization.com>

1. A _____
2. B _____
3. B _____
4. B _____
5. A _____
6. A _____
7. B _____
8. A _____
9. B _____
10. B _____
11. B _____
12. A _____
13. A _____
14. B _____
15. A _____
16. A _____
17. B _____
18. A _____
19. B _____
20. A _____
21. B _____
22. A _____
23. A _____
24. B _____
25. A _____
26. B _____
27. B _____
28. A _____
29. B _____
30. A _____
31. B _____
32. A _____
33. A _____
34. B _____
35. B _____
36. A _____
37. A _____
38. B _____
39. B _____
40. A _____
41. B _____
42. B _____
43. A _____
44. B _____
45. A _____
46. A _____
47. B _____
48. A _____
49. A _____
50. A _____
51. A _____
52. B _____
53. B _____
54. A _____
55. B _____

- 56. B _____
- 57. B _____
- 58. A _____
- 59. B _____
- 60. B _____
- 61. A _____
- 62. A _____
- 63. A _____
- 64. B _____
- 65. B _____
- 66. B _____
- 67. B _____
- 68. A _____
- 69. A _____
- 70. A _____
- 71. B _____
- 72. A _____
- 73. A _____
- 74. B _____
- 75. B _____
- 76. B _____
- 77. A _____
- 78. A _____
- 79. A _____
- 80. B _____

80 subjects randomized into 10 blocks

To reproduce this plan, use the seed 19201 along with the number of subjects per block/number of blocks and (case-sensitive) treatment labels as entered originally.

Randomization plan created on 19/1/2018, 12:20:19 π.μ.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ

ΠΙΝΑΚΕΣ

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι: Δημογραφικά στοιχεία ασθενών

Ηλικία (έτη)	
BMR (Kg/m ²)	
Εβδομάδα κύησης	
Κάπνισμα	ΝΑΙ ΟΧΙ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙ: Χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της επέμβασης

Διάρκεια επέμβασης (min)	
Χρόνος από την έναρξη της επέμβασης μέχρι την απομάκρυνση του εμβρύου (min)	
Χορήγηση υγρών	
Κρυσταλλοειδή (ml)	
Αίμα – πλάσμα (μονάδες)	
Δόση αγγειοσυσπαστικών (εφεδρίνη)(mg)	

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙΙΙ: Χαρακτηριστικά κατά τη διάρκεια της νοσηλείας - επιπλοκές

Χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο (ημέρες)	
Επιπλοκές από το αναπνευστικό (n)	
Σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια η οποία χρήζει υποβοηθούμενου αερισμού (n)	
Πνευμοθώρακας (n)	
Άλλες επιπλοκές που δε σχετίζονται με το αναπνευστικό	

ΠΙΝΑΚΑΣ ΙV: Παράμετροι μηχανικού αερισμού –Μηχανική πνεύμονα – Αναπνευστικές παράμετροι

Χρόνος μετά τη διαδικασία των χειρισμών	Baseline*	3 min	10 min	20 min
Tidal Volume (ml)				
Minute Volume (lt)				
P _{Peak} (cm H ₂ O)				
P _{PI} (cm H ₂ O)				
Compliance (ml/cm H ₂ O)				
ETCO ₂				

*Baseline: 3min μετά την έξοδο του εμβρύου αλλά πριν την έναρξη των χειρισμών επιστράτευσης

ΠΙΝΑΚΑΣ V: Αέρια αίματος

	<i>Baseline</i>	<i>3 min</i>	<i>10 min</i>	<i>20 min</i>	<i>Μετεγχειρητικά</i>
PO ₂ (mmHg)					
PCO ₂ (mmHg)					
PH					
SpO ₂ (%)					
PO ₂ /FiO ₂					

ΠΙΝΑΚΑΣ VI: αιμοδυναμικό monitoring

	<i>Baseline</i>	<i>3 min</i>	<i>10 min</i>	<i>20 min</i>	<i>Μετεγχειρητικά</i>
SAP					
DAP					
MAP					
HR					

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ – ΑΝΑΦΟΡΕΣ

1. Westbrook PR, Stubbs SE. Effects of anesthesia and muscle paralysis on respiratory mechanics in normal man. *J Appl Physiol*. 1973 Jan;34(1):81-6
2. Tokics L, Hedenstierna G. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology*. 1987 Feb;66(2):157-67.
3. Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 2000;16: 329-335.
4. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Sep;29(3):273-84
5. Hedenstierna G, Edmark L. Mechanisms of atelectasis in the perioperative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010 Jun;24(2):157-69
6. Tusman G, Bohm SH, Warner DO, Sprung J. Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012;25:1-10.
7. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory. *Intensive Care Med*. 2005 Oct;31(10):1327-35.
8. Bruells CS, Rossaint R. Physiology of gas exchange during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2011 Aug;28(8):570-9.
9. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005 Apr;102(4):838-54.
10. Brismar B, Hedenstierna G. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation—a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985 Apr;62(4):422-8.
11. Marino P, *The ICU book*, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2013
12. Pelosi P, Croci M, Ravagnan I. The effects of body mass on lung volumes, respiratory mechanics, and gas exchange during general anesthesia. *Anesth Analg*. 1998 Sep;87(3):654-60.
13. Hartland BL, Newell TJ, Damico N. Alveolar recruitment maneuvers under general anesthesia: a systematic review of the literature. *Respir Care*. 2015 Apr;60(4):609-20
14. Cakmakkaya OS1, Kaya G, Altintas F, Hayirlioglu M. Restoration of pulmonary compliance after laparoscopic surgery using a simple alveolar recruitment maneuver. *J Clin Anesth*. 2009 Sep;21(6):422-6
15. Aldenkort M, Lysakowski C, Elia N, Brochard L. Ventilation strategies in obese patients undergoing surgery: a quantitative systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2012 Oct;109(4):493-502.
16. Richard J, Maggiore S. Influence of Tidal Volume on Alveolar Recruitment. Respective Role of PEEP and a Recruitment Maneuver. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1609-13.
17. Amato et al, Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347-354
18. Futier E et al A Trial of Intraoperative Low-Tidal-Volume Ventilation in Abdominal Surgery. *N Engl J Med*. 2013 Aug 1;369(5):428-37
19. Forgiarini Júnior LA, Rezende JC. Alveolar recruitment maneuver and perioperative ventilatory support in obese patients undergoing abdominal surgery. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013 Oct-Dec;25(4):312-8
20. Gonçalves LO, Cicarelli DD. Alveolar recruitment maneuver in anesthetic practice: how, when and why it may be useful. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005 Dec;55(6):631-8
21. Tusman G, Böhm SH Alveolar recruitment improves ventilatory efficiency of the lungs during anesthesia. *Can J Anaesth*. 2004 Aug-Sep;51(7):723-7.
22. Tusman G1, Böhm SH, Vazquez de Anda GF Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1999 Jan;82(1):8-13.
23. Talley HC, Bentz N, Georgievski J Anesthesia Providers' Knowledge and Use of Alveolar Recruitment Maneuvers. *J Anesth Clin Res* 3:235
24. Cinnella G, Grasso S, Spadaro S. Effects of recruitment maneuver and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics and transpulmonary pressure during laparoscopic surgery. *Anesthesiology*. 2013 Jan;118(1):114-22
25. Tusman G, Böhm SH, Sipmann FS, Maisch S. Lung recruitment improves the efficiency of ventilation and gas exchange during one-lung ventilation anesthesia. *Anesth Analg*. 2004 Jun;98(6):1604-9,
26. Gee JB, Packer BS. Pulmonary Mechanics during Pregnancy. *J Clin Invest*. 1967 Jun;46(6):945-52.
27. Prowse C, Gaensler E. Respiratory and acid-base changes during pregnancy. *Anesthesiology*. 1965 Jul-Aug;26:381-92
28. Aretha D, Fligou F, Kiekkas P. Safety and effectiveness of alveolar recruitment maneuvers and positive endexpiratory pressure during general anesthesia for cesarean section: a prospective, randomized trial. *Int J Obstet Anesth*. 2017 May;30:30-38.

29. Francis X et al. The effects of the Alveolar Recruitment Maneuver and Positive End-Expiratory Pressure on Arterial Oxygenation During Laparoscopic Bariatric Surgery. *Anesth. Analg* 2006;102:298-305
30. Serpa Neto A, Schultz MJ, Gama de Abreu M. Intraoperative ventilation strategies to prevent postoperative pulmonary complications: Systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2015 Sep;29(3):331-40
31. Schultz MJ, Abreu MG, Pelosi P. Mechanical ventilation strategies for the surgical patient. *Curr Opin Crit Care*. 2015 Aug;21(4):351-7.
32. Filho RR, Serpa Neto A. One more brick in the wall of protective ventilation in surgical patients. *Ann Transl Med*. 2015 Dec;3(21):339.
33. Coppola S, Froio S, Chiumello D. Protective lung ventilation during general anesthesia: is there any evidence? *Crit Care*. 2014 Mar 18;18(2):210
34. Futier E, Constantin JM, Jaber S. Protective lung ventilation in operating room: a systematic review. *Minerva Anesthesiol*. 2014 Jun;80(6):726-35.