

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πρηνής θέση και θνησιμότητα σε ασθενείς με ARDS:
μια συστηματική ανασκόπηση.**

ΙΟΡΔΑΝΙΔΗ ΕΛΕΝΗ

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Μακρής Δημοσθένης, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ζακυνθινός Επαμεινώνδας, Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Πανταζόπουλος Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Επείγουσας Ιατρικής, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 16/6/ 2022

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

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

Prone position and mortality in ARDS patients: a systematic review.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ	2
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	4
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΕΛΛΗΝΙΚΑ	5
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΣΤΑ ΑΓΓΛΙΚΑ	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
<u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u>	
ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ	8
ΑΝΑΤΟΜΙΑ	8
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ	10
ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΑΝΑΠΝΟΗ	10
ΣΧΕΣΕΙΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ-ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ	12
ΑΕΡΙΣΜΟΣ	12
ΑΙΜΑΤΩΣΗ	12
ΣΧΕΣΗ V/Q.....	13
ΑΙΤΙΑ Δ/ΧΗΣ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ	15
ARDS	16
ΟΡΙΣΜΟΣ-ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ-ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	18
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....	19
ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ.....	23
ΔΙΑΓΝΩΣΗ – Δ/Δ.....	24
ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	28
ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ	28
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	33
ΜΗ-ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	35

ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ	36
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ-ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ.....	36
ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΕ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ	37
ΠΩΣ ΒΟΗΘΑΕΙ Η ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ ΣΤΟ ARDS.....	39

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	43
ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΙ	44
ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ	44
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ	44
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	46
ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ ΚΑΙ COVID-19.....	56
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	58
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	59
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	60

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Με την συγγραφή αυτής της διπλωματικής εργασίας, ολοκληρώνεται το Πρόγραμμα των Μεταπτυχιακών Σπουδών μου και θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της.

Αρχικά , θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή μου, κ. Μακρή Δημοσθένη, για τη βοήθεια, την καθοδήγηση και τις συμβουλές του κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας.

Να ευχαριστήσω επίσης όλους τους διδάσκοντες του Μεταπτυχιακού Προγράμματος για τα εφόδια που μας έδωσαν αυτά τα δύο χρόνια και τη βοήθεια που μας προσέφεραν όταν την χρειαστήκαμε.

Τέλος, να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, τον σύντροφο μου και τους φίλους μου για την ηθική συμπαράσταση τους και την κατανόηση τους καθ' όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) είναι μια μορφή οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, το οποίο οδηγεί σε σοβαρή υποξυγοναιμία λόγω πνευμονικού οιδήματος μη-καρδιογενούς αιτιολογίας. Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση εφαρμόζεται εδώ και χρόνια ως θεραπευτικό μέσο στους ασθενείς με ARDS. Τα περισσότερα στοιχεία σχετικά με το ρόλο της έχουν συλλεχθεί την τελευταία δεκαετία, και ειδικά κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να μελετηθεί η διεθνής βιβλιογραφία ώστε να απαντηθεί το ερώτημα αν η τοποθέτηση σε πρηνή θέση βελτιώνει την επιβίωση των ασθενών με ARDS. Για τη συγγραφή αυτής της συστηματικής ανασκόπησης χρησιμοποιήθηκαν οι διεθνείς βάσεις δεδομένων PubMed και GoogleScholar για την ανεύρεση της βιβλιογραφίας. Μετά από την κατάλληλη αξιολόγηση της, χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 25 ερευνητικά άρθρα, εκ των οποίων τα 8 εστίαζαν στις επιδράσεις της τοποθέτησης σε πρηνή θέση στους ασθενείς με ARDS λόγω COVID-19. Τα αποτελέσματα 5 μεγάλων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, ανασκοπήσεων και μετα-αναλύσεων έδειξαν ότι η πρηνής θέση μειώνει τη θνητότητα των ασθενών με σοβαρό ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$), σε συνδυασμό πάντα με την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού ($V_T = 6 \text{ ml/kg}$ ιδανικού ΣΒ, $PEEP \geq 5\text{mmHg}$), με τα ποσοστά θνητότητας στις 28 ημέρες να ανέρχονται στο 16% για τους ασθενείς που βρίσκονταν σε πρηνή θέση και στο 32.8% για αυτούς που βρίσκονταν σε ύπτια. Όσον αφορά το ARDS που προκαλείται από τον SARS – CORONAVIRUS 19, δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν το ρόλο της πρηνούς θέσης στην επιβίωση των ασθενών αυτών, αν και οι περισσότερες μελέτες παρατήρησης δείχνουν τη θετική επίδραση της στη θνητότητα. Παρά τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα της ανασκόπησης αυτής, κρίνεται σκόπιμη η πραγματοποίηση περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για να βρεθούν οι ακόμα καλύτερες συνθήκες εφαρμογής της πρηνούς θέσης, ώστε να έχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών, καθώς και η απάντηση στο ερώτημα γιατί η εφαρμογή της είναι τόσο περιορισμένη από το ιατρικό προσωπικό σε παγκόσμια κλίμακα.

ABSTRACT

Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is a form of acute respiratory failure that leads to severe hypoxia due to non-cardiogenic pulmonary edema. Prone positioning has been used for years as a therapeutic agent in patients with ARDS. Most of the information about its role has been collected over the last decade, and especially during the COVID-19 pandemic. The purpose of this study is to review the international literature to answer the question of whether prone position improves the survival of patients with ARDS. The international PubMed and GoogleScholar databases were used to find the literature in order to write this systematic. Following its proper evaluation, a total of 25 research articles were used, 8 of which focused on the effects of prone positioning on ARDS patients due to COVID-19. The results of 5 large randomized clinical trials, reviews and meta-analyses showed that the prone position reduces the mortality of patients with severe ARDS ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$), always in combination with the application of protective mechanical ventilation ($\text{VT} = 6 \text{ ml / kg ideal BP}$, $\text{PEEP} \geq 5\text{mmHg}$), with mortality rates at 28 days being 16% for patients in the prone position and 32.8% for those in the supine position. Regarding COVID19-induced ARDS the evidence is still insufficient to support the role of the prone position in the survival of these patients, although most observational studies show a positive effect on mortality. Despite the encouraging results of this review, it is advisable that more randomized clinical trials be conducted in order for the best conditions for the application of the prone position to be found to maximize the positive effects in the survival of patients, and to answer to the question why its application is so limited by medical staff worldwide.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το ARDS (Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας) είναι από τα σύνδρομα που οδηγούνε τους ασθενείς πιο συχνά στις Μονάδες Εντατικές Θεραπείας. Μέχρι και σήμερα δοκιμάζονται συνεχώς νέες προσεγγίσεις (φαρμακευτικές και μη) για τη θεραπεία του. Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση έχει χρησιμοποιηθεί για πολλά χρόνια για τη βελτίωση της οξυγόνωσης στους ασθενείς που χρειάζονται μηχανικό αερισμό και υποστήριξη για τη διαχείριση του ARDS. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω διάφορων παθοφυσιολογικών μηχανισμών του αναπνευστικού συστήματος. Η ανασκόπηση αυτή έχει ως στόχο την μελέτη της διεθνούς βιβλιογραφίας, ώστε να βρεθεί κατά πόσο η πρηνής θέσει βελτιώνει , εκτός απ'την οξυγόνωση, και την επιβίωση των ασθενών αυτών. Σκοπός της μελέτης είναι να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με την επίδραση της πρηνούς θέσης στους ασθενείς με ARDS, ώστε να εξαπλωθεί η εφαρμογή της ως θεραπευτικό μέσο της νόσου, καθώς και να προσδιοριστούν οι ακριβείς συνθήκες εφαρμογής της (έναρξη και διάρκεια αναπνοής, κατηγορία ασθενών, περιβάλλον εφαρμογής κτλ.)

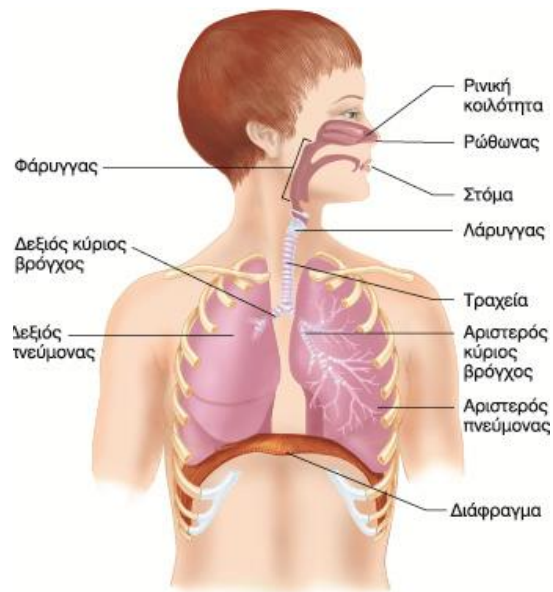
Αρχικά γίνεται μια εισαγωγή στην ανατομία και φυσιολογία του αναπνευστικού συστήματος, ώστε να μπορούν να γίνουν κατανοητά τα παρακάτω κεφάλαια. Στη συνέχεια, αναλύεται το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) και παρατίθενται πληροφορίες σχετικά με τον ορισμό του, τα αίτια εμφάνισης του, την κλινική εικόνα του, τη διάγνωση και τη θεραπεία του. Στα πλαίσια της θεραπείας του, αναλύεται και η πρηνή θέση ως στρατηγική αντιμετώπισης του συνδρόμου. Αναλύεται ο τρόπος, οι ενδείξεις και αντενδείξεις εφαρμογής της, καθώς και οι μηχανισμοί με τους οποίους επιδρά στο αναπνευστικό σύστημα. Στο ειδικό μέρος της ανασκόπησης, παρατίθενται οι μελέτες που έχουν γίνει σχετικά με το συγκεκριμένο θέμα και τα αποτελέσματά τους. Στο τέλος ακολουθεί η παράθεση των βιβλιογραφικών πηγών.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΤΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

ΑΝΑΤΟΜΙΑ

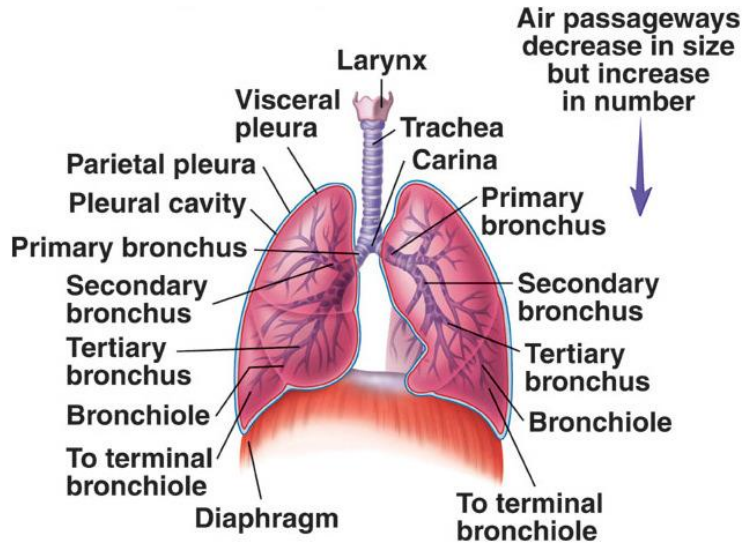
Το αναπνευστικό σύστημα είναι το σύστημα που είναι απαραίτητο για την ανταλλαγή αερίων, δηλαδή την πρόσληψη οξυγόνου και την αποβολή διοξειδίου του άνθρακα από τον οργανισμό. Αποτελείται από τη μύτη (ή ρίνα), το ρινοφάρυγγα, το λάρυγγα (άνωτερο αναπνευστικό σύστημα), την τραχεία, τους βρόγχους και τους πνεύμονες (κατώτερο αναπνευστικό σύστημα). Τα όργανα αυτά βρίσκονται στην κεφαλή, τον τράχηλο και την θωρακική κοιλότητα. (εικ. 1). Αποτελείται από τον λάρυγγα, την τραχεία, τους βρόγχους και τους πνεύμονες.^{1,2}



Εικόνα 1. Ανατομία του αναπνευστικού συστήματος,¹

Οι πνεύμονες αποτελούν το κύριο όργανο της αναπνοής. Είναι δύο (δεξιός και αριστερός) και βρίσκονται εντός της θωρακικής κοιλότητας. Σε κάθε πνεύμονα εισέρχεται ο σύστοιχος βρόγχος (στελεχιαίος), ο οποίος διακλαδίζεται σε τμηματικούς βρόγχους και οι οποίοι με τη σειρά τους διακλαδίζονται σε βρογχιόλια. (εικ. 2) Τα βρογχιόλια καταλήγουν στις κυψελίδες, όπου και γίνεται η ανταλλαγή των αερίων. (εικ. 3)

Οι πνεύμονες περιβάλλονται εξωτερικά από έναν λεπτό υμένα, τον υπεζωκότα. Ο υπεζωκότας αποτελείται από 2 πέταλα: ένα εσωτερικό (ή σπλαχνικό), που καλύπτει τους πνεύμονες και ένα εξωτερικό (ή τοιχωματικό) που καλύπτει το θωρακικό τοίχωμα. Μεταξύ των δύο πετάλων υπάρχει η υπεζωκοτική κοιλότητα, η οποία σε φυσιολογικές συνθήκες περιέχει <1 ml πλευριτικού υγρού. Το υγρό αυτό λειτουργεί σαν λιπαντικό για την αποφυγή τριβής των δύο πετάλων κατά τις αναπνευστικές κινήσεις. Οι πνεύμονες



Εικόνα 2. Ανατομία των πνευμόνων.²

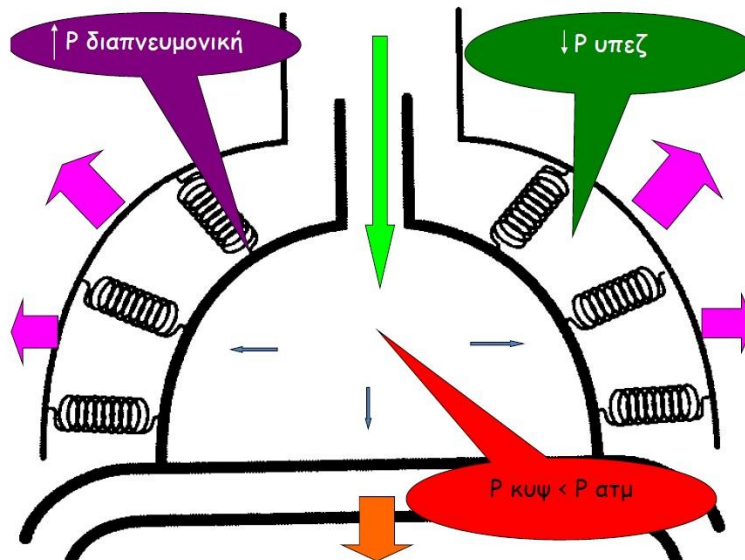
	Ονόματα κλάδων	Αριθμός σωληνώσεων ανά διακλάδωση
Ζώνη αγωγής	Τραχεία	1
	Βρόγχοι	2
		4
		8
	Βρογχόλια	16
		32
	Τελικά βρογχόλια	6×10^4
Αναπνευστική ζώνη	Αναπνευστικά βρογχόλια	5×10^5
	Κυψελιδικοί πόροι	
	Κυψελιδικοί σάκοι	8×10^6

Εικόνα 3. Ανατομία των βρόγχων και βρογχολίων.¹

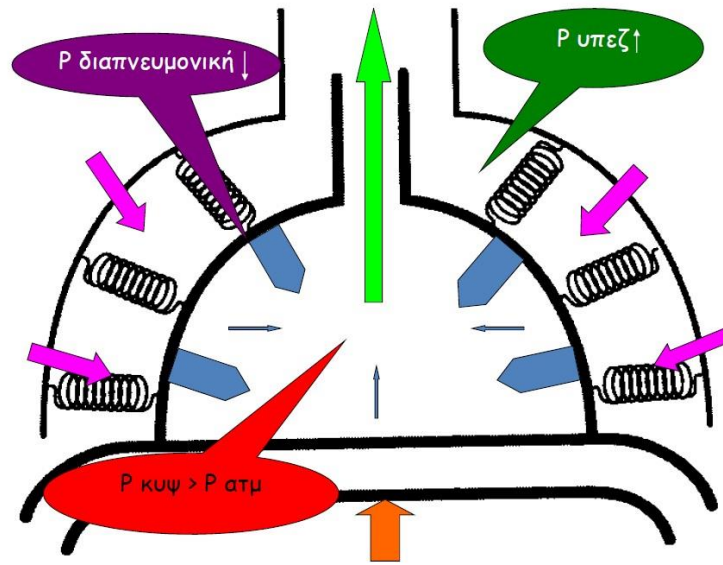
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ

ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΑΝΑΠΝΟΗ

Ο σκοπός της αναπνοής είναι η παροχή οξυγόνου στους ιστούς και η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα από αυτούς στο περιβάλλον. Αυτή η διαδικασία επιτυγχάνεται με τις μικρές κυκλικές κλίσεις της πίεσης που επιτυγχάνονται μέσα στους αεραγωγούς. Ο αέρας μετακινείται από μια περιοχή υψηλής πίεσης σε μια περιοχή χαμηλής πίεσης. Κατά σύμβαση, στο τέλος της εκπνοής και της εισπνοής η κυψελιδική πίεση είναι ίση με την ατμοσφαιρική. Στη φυσιολογία του αναπνευστικού η ενδοϋπεζωκοτική πίεση χρησιμοποιείται ως μέτρο της ενδοθωρακικής πίεσης. Η διαπνευμονική πίεση είναι η διαφορά μεταξύ της κυψελιδικής πίεσης και της ενδοϋπεζωκοτικής. Κατά την εισπνοή, γίνεται σύσπαση των μεσοπλευρίων μυών και του διαφράγματος, με αποτέλεσμα την αύξηση του όγκου της θωρακικής κοιλότητας και συνεπώς τη μείωση της ενδοϋπεζωκοτικής και κυψελιδικής πίεσης. Έτσι εγκαθίσταται κλίση πίεσης μεταξύ κυψελίδων και ατμόσφαιρας, με αποτέλεσμα την μετακίνηση του αέρα προς τις κυψελίδες. (εικ. 4) Κατά την εκπνοή, η χάλαση των μεσοπλευρίων μυών και του διαφράγματος επιφέρει μείωση του όγκου της θωρακικής κοιλότητας, οδηγώντας σε αύξηση της ενδοϋπεζωκοτικής και κυψελιδικής πίεσης. Έτσι, ο αέρας ρέει έξω απ' τις κυψελίδες και αποκαθίσταται ο αρχικός όγκος των πνευμόνων. ^{1,3} (εικ. 5)



Εικόνα 4. Μεταβολή των πιέσεων κατά την εισπνοή. (Copyright: Φλουρής Α. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)



Εικόνα 5. Μεταβολή των πιέσεων κατά την εκπνοή. (Copyright: Φλουρής Α. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΑΙΠΝΕΣΥΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας)

ΣΧΕΣΕΙΣ ΑΕΡΙΣΜΟΥ – ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ

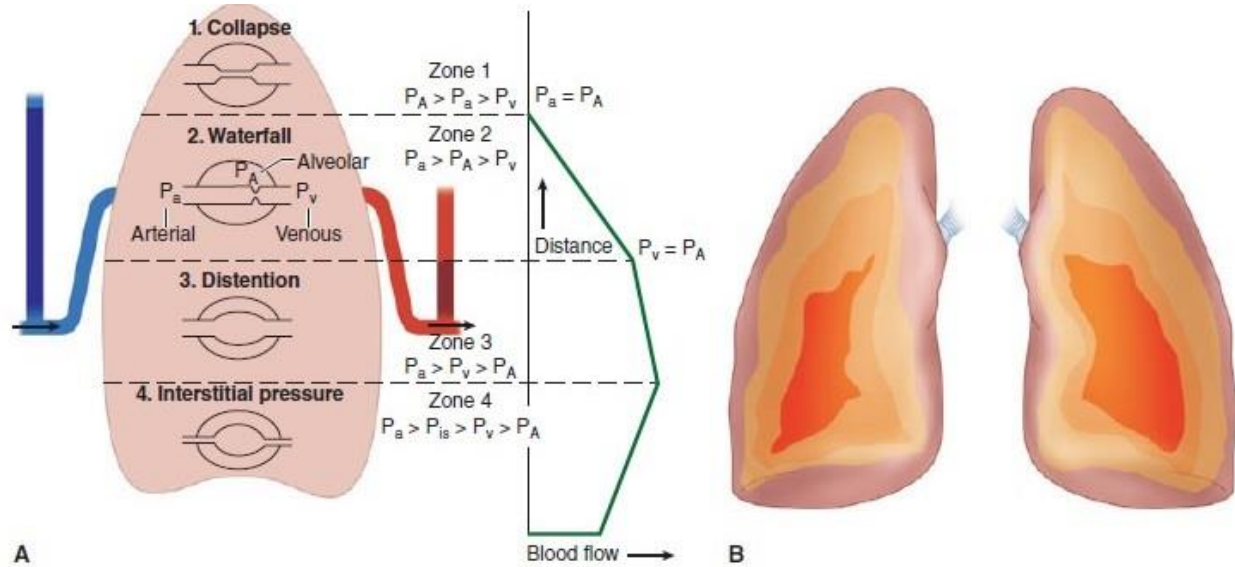
ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Ο αερισμός (V) μετράται συνήθως ως το συνολικό ποσό του εκπνεόμενου όγκου σε ένα λεπτό (κατά λεπτό αερισμός = συχνότητα αναπνοών x αναπνεόμενος όγκος). Ο κατά λεπτό αερισμός στον μέσο ενήλικα σε φάση ηρεμίας είναι περίπου 5 L/min. Όλα τα εισπνεόμενα αέρια δε φτάνουν στις κυψελίδες, μιας και ένα μέρος από αυτά παραμένει στους αεραγωγούς και εκπνέεται χωρίς ανταλλαγή με τα κυψελιδικά αέρια. Αυτό το τμήμα του αναπνεόμενου όγκου που δε συμμετέχει στην ανταλλαγή των κυψελιδικών αερίων ονομάζεται νεκρός χώρος. Ο νεκρός χώρος αποτελείται από τα αέρια στους αεραγωγούς που δε συμμετέχουν στην αναπνοή (ανατομικός νεκρός χώρος), καθώς και στις κυψελίδες οι οποίες δεν αιματώνονται (κυψελιδικός νεκρός χώρος). Το σύνολο των δύο χώρων αναφέρεται ως φυσιολογικός νεκρός χώρος και είναι περίπου 150 ml για τους περισσότερους ενήλικες και είναι σχεδόν όλος ανατομικός. Ο δεξιός πνεύμονας δέχεται μεγαλύτερο μέρος του αερισμού από τον αριστερό (53% έναντι 47%).³ Επιπλέον, ο αερισμός στις βάσεις είναι μεγαλύτερος απ'ότι στις κορυφές κατά 50%. Αυτό οφείλεται στη βαρύτητα. Πιο συγκεκριμένα, η ποσότητα του πλευριτικού υγρού στην υπεζωκοτική κοιλότητα είναι μεγαλύτερη λόγω βαρύτητας, γεγονός που συνεπάγεται την αύξηση της ενδοϋπεζωκοτικής πίεσης (γίνεται λιγότερο αρνητική). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, οι κυψελίδες να είναι λιγότερο διατεταμένες και να έχουν μεγαλύτερη ενδοτικότητα ($Compliance = \Delta V / \Delta P$) και συνεπώς να υπάρχει έτσι καλύτερος αερισμός.⁷

ΑΙΜΑΤΩΣΗ

Η αιμάτωση (Q) του πνεύμονα δεν είναι ομοιόμορφη. Ανεξάρτητα από τη στάση του σώματος, οι βάσεις του πνεύμονα δέχονται μεγαλύτερη ροή αίματος από τις κορυφές, λόγω της βαρύτητας που συγκεντρώνει το αίμα στα κατώτερα τμήματα και λόγω του μεγαλύτερου αριθμού αγγείων που υπάρχουν στις περιοχές αυτές.^{3,7} Αν και η πίεση άρδευσης των πνευμόνων δεν είναι ομοιόμορφη από τη μία πλευρά ως την άλλη, η πίεση διάνοιξης των κυψελίδων είναι σχετικά σταθερή. Η αλληλεπίδραση αυτών των πιέσεων έχει ως αποτέλεσμα τη διαίρεση του πνεύμονα σε 4 διακριτές ζώνες, τις ζώνες West. (εικ. 6) Στη ζώνη 1 ($P_A > P_a > P_v$) η κυψελιδική πίεση P_A είναι μεγαλύτερη και από την πίεση των πνευμονικών φλεβών και από την πίεση των πνευμονικών αρτηριών, με αποτέλεσμα αποκλεισμό της ροής του αίματος και δημιουργία νεκρού χώρου των κυψελίδων. Η ζώνη 1 είναι πολύ μικρή σε άτομο με αυτόματη αναπνοή, αλλά μπορεί να μεγαλώσει κατά τη διάρκεια μηχανικού αερισμού με θετική πίεση. Στη ζώνη 2 ($P_a > P_A > P_v$), η ροή του αίματος εξαρτάται από τη διαφορά μεταξύ της P_a και P_A . Το μεγαλύτερο μέρος του πνεύμονα καταγράφεται από τη ζώνη 3 ($P_a > P_v > P_A$), όπου η ροή του αίματος είναι ανεξάρτητη από την πίεση των κυψελίδων. Η ζώνη 4 στο χαμηλότερο σημείο του πνεύμονα είναι εκείνη στην οποία συμβαίνει ατελεκτασία

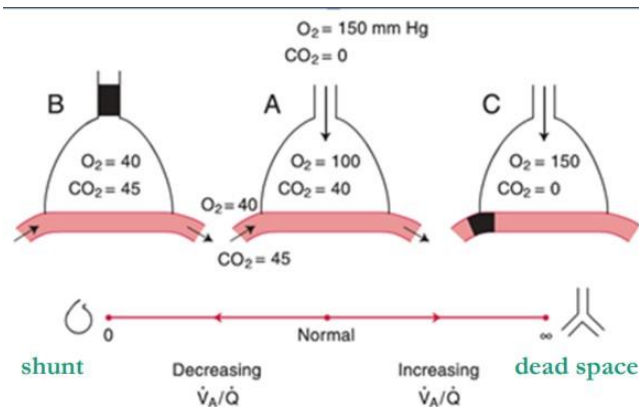
και ενδιάμεσο πνευμονικό οίδημα, με αποτέλεσμα η ροή του αίματος να εξαρτάται από τη διαφορά μεταξύ της P_a και της πίεσης του διάμεσου πνευμονικού χώρου.⁴



Εικόνα 6. Κατανομή της αιματικής ροής στις ζώνες West σε όρθια θέση.⁴

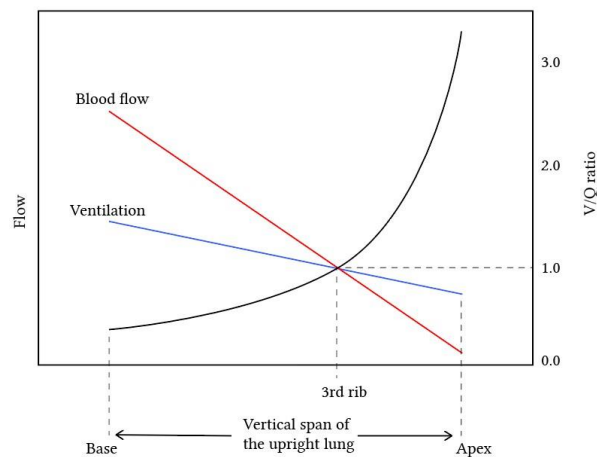
ΣΧΕΣΗ ΑΕΡΙΣΜΟΥ – ΑΙΜΑΤΩΣΗΣ (V/Q)

Θεωρούμε ότι η σχέση αερισμού – αιμάτωσης της πνευμονικής μονάδας ελαττώνεται προοδευτικά με παρακώλυση του αερισμού, ενώ η αιμάτωση παραμένει αμετάβλητη. Στην περίπτωση αυτή, το O_2 στην πνευμονική μονάδα θα ελαττωθεί και το CO_2 θα αυξηθεί. Συνεπώς, αν ο αερισμός καταργηθεί τελείως ($V/Q = 0$), το O_2 και το CO_2 του κυψελιδικού αέρα θα είναι ίδια με εκείνα του μικτού φλεβικού αίματος. (εικ. 7) Αντίθετα, αν αποκλειστεί προοδευτικά η αιμάτωση ($V/Q = \infty$), το O_2 αυξάνεται και το CO_2 μειώνεται. και η σύνθεση του κυψελιδικού αέρα θα είναι ίδια με αυτή του εισπνεόμενου αέρα.³



Εικόνα 7. Επίδραση της σχέσης αερισμού – αιμάτωσης στις τιμές P_{aO_2} και P_{aCO_2} μιας αναπνευστικής μονάδας. ³

Ο τρόπος που η σχέση αερισμού – αιμάτωσης μιας πνευμονικής ομάδας καθορίζει την ανταλλαγή αερίων σε αυτήν, αποτυπώνεται γραφικά με την καταγραφή των διαφορών που παρατηρούνται από την κορυφή προς τη βάση του πνεύμονα. (διαγρ. 1) Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, ο αερισμός αυξάνεται αργά από την κορυφή προς τη βάση, ενώ η αιμάτωση αυξάνεται ταχύτερα. Κατά συνέπεια, η σχέση αερισμού-αιμάτωσης είναι παθολογικά υψηλή στην κορυφή του πνεύμονα (η τοπική αιμάτωση είναι ελάχιστη) και πολύ χαμηλότερη στις βάσεις. Άρα, η σχέση αερισμού – αιμάτωσης ελαττώνεται από την κορυφή προς τη βάση και όλες οι διαφορές στην ανταλλαγή αερίων διέπονται από το γεγονός αυτό. ³



Διάγραμμα 1. Κατανομή αερισμού και αιματικής ροής από τη βάση προς την κορυφή των πνευμόνων σε όρθια θέση. Η σχέση αερισμού – αιμάτωσης ελαττώνεται από την κορυφή προς τη βάση. ³

ΑΙΤΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΗΣ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΑΕΡΙΩΝ

Οι διαταραχές ανταλλαγής αερίων οδηγούν σε υποξαιμία, δηλαδή σε μια παθολογικά χαμηλή PO_2 στο αίμα. Η PO_2 του κυψελιδικού αέρα καθορίζεται από τη δυναμική ισορροπία 2 διαδικασιών: της απομάκρυνσης του O_2 με το πνευμονικό τριχοειδικό αίμα και της συνεχούς ανανέωσης του με τον κυψελιδικό αερισμό. Έτσι αν ο κυψελιδικός αερισμός είναι παθολογικά χαμηλός, η κυψελιδική PO_2 ελαττώνεται, ενώ για τους ίδιους λόγους αυξάνεται η PCO_2 . Αυτή η κατάσταση είναι γνωστή ως υποαερισμός και προκαλείται από φάρμακα που καταστέλλουν το αναπνευστικό κέντρο του ΚΝΣ, βλάβες του θωρακικού τοιχώματος, παράλυση των αναπνευστικών μυών και αυξημένη αντίσταση στη διακίνηση του αέρα. Άλλο αίτιο διαταραχής ανταλλαγής αερίων είναι οι διαταραχές διάχυσης των αερίων μέσω της κυψελιδικής μεμβράνης, λόγω αύξησης του πάχους και της έκτασης της σε διάμεσες πνευμονοπάθειες, σαρκοείδωση, πνευμονική ίνωση κ.ά. Τρίτο αίτιο είναι η διαφυγή (καρδιακό shunt), η κατάσταση δηλαδή κατά την οποία κάποιος όγκος αίματος δεν διέρχεται διά του πνευμονικού αγγειακού δικτύου και με άλλη οδό εισέρχεται εντός της συστηματικής κυκλοφορίας δίχως να οξυγονωθεί, όπως για παράδειγμα σε μεσοκοιλιακό έλλειμμα και άλλες συγγενείς καρδιοπάθειες. Οι διαταραχές αερισμού – αιμάτωσης αποτελούν το τέταρτο και τελευταίο αίτιο διαταραχής ανταλλαγής αερίων. Στην πρώτη περίπτωση, η αιμάτωση παραμένει αμετάβλητη αλλά υπάρχει μείωση στον αερισμό λόγω πλήρωσης των κυψελίδων με υγρό, όπως στην πνευμονία, το πνευμονικό οίδημα και το ARDS (ενδοπνευμονικό shunt), ενώ στη δεύτερη περίπτωση παρεμποδίζεται η αιμάτωση περιοχών με φυσιολογικό αερισμό, όπως στην πνευμονική εμβολή.^{3, 5, 6}

ARDS

ΕΙΣΑΓΩΓΗ - ΟΡΙΣΜΟΣ

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας περιγράφηκε πρώτη φορά το 1967 σαν ένα είδος αναπνευστικής ανεπάρκειας που έμοιαζε παθολογοανατομικά με το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας του νεογνού.⁸ Ο αρχικός ορισμός του συνδρόμου τότε περιέγραφε μια κλινική κατάσταση που χαρακτηριζόταν από δύσπνοια, ταχύπνοια, κυάνωση ανθιστάμενη στη χορήγηση O_2 , μειωμένη ενδοτικότητα πνεύμονα και διάχυτα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος. Παρ'όλα αυτά δεν περιγράφηκε κανένα συγκεκριμένο κριτήριο για το σύνδρομο αυτό. Ο πρώτος ορισμός για το ARDS που έγινε αποδεκτός ήταν το 1994 από την American-European Consensus Conference (AECC). Η AECC όρισε το ARDS με βάση τα παρακάτω κριτήρια: οξεία έναρξη υποξαιμίας (η οποία ήταν συνήθως απόρροια πνευμονικών ή εξωπνευμονικών νοσημάτων και παθήσεων), $PaO_2/FiO_2 < 200 \text{ mmHg}$ ασχέτως της PEEP, αμφοτερόπλευρα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος, και απουσία κλινικών ευρημάτων ανεπάρκειας της αριστερής κοιλίας ή PCWP $< 18 \text{ mmHg}$.⁹ Στην ίδια συνδιάσκεψη εισήχθη και ένας ακόμα όρος, αυτός της Οξείας Πνευμονικής Βλάβης (ALI), ο οποίος περιελάμβανε ένα μεγαλύτερο φάσμα περιπτώσεων οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας απ'ότι το ARDS. Τα κριτήρια διάγνωσης της ALI είναι τα ίδια με αυτά του ARDS, εκτός της τιμής του κλάσματος PaO_2/FiO_2 , που στην ALI είναι $< 300 \text{ mmHg}$.⁹ Ο ορισμός του ARDS από την AECC χρησιμοποιήθηκε ευρέως αλλά είχε κάποια σοβαρά μειονεκτήματα, όπως για παράδειγμα ότι δεν όριζε την ακριβή έναρξη της υποξαιμίας σε σχέση με το προϋπάρχον νόσημα, δεν λάμβανε υπόψη τις παραμέτρους του μηχανικού αερισμού στην μέτρηση του PaO_2/FiO_2 , δεν περιελάμβανε συγκεκριμένα ακτινολογικά διαγνωστικά κριτήρια και δεν μπορούσε εύκολα να διαφοροδιαγνώσει την προέλευση του πνευμονικού οιδήματος.¹⁰ Για τους λόγους αυτούς, 18 χρόνια μετά οι ESICM, ATS, SCCM προτείνουν τον "ορισμό του Βερολίνου" για τη σταδιοποίηση του ARDS ως ήπιου, μέτριου και σοβαρού βάσει της διαταραχής της οξυγόνωσης μετρούμενης με μια ελάχιστη PEEP $5 \text{ cmH}_2\text{O}$. (πιν. 1) Με βάση τον ορισμό αυτό, το ARDS είναι μια οξεία, διάχυτη φλεγμονώδης βλάβη του πνεύμονα που οδηγεί σε αύξηση της διαβατότητας των πνευμονικών αγγείων, απώλεια πνευμονικού ιστού που περιέχει αέρα και αύξηση του βάρους των πνευμόνων. Οι συνέπειες είναι η υποξαιμία, η μείωση της πνευμονικής ενδοτικότητας, η αύξηση του νεκρού χώρου των πνευμόνων και η αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt.¹¹ Ο νέος ορισμός ήταν στην ουσία μια βελτίωση του προηγούμενου, με τη διαφορά ότι αποσαφήνιζε κάποια κριτήρια. Όσον αφορά το χρόνο έναρξης αυτός ορίστηκε εντός 72 ωρών από αναγνωρισμένο παράγοντα κινδύνου στους περισσότερους ασθενείς και σχεδόν πάντα εντός 7 ημερών. Στην απεικόνιση θώρακα (CT ή ακτινογραφία θώρακα) τα ευρήματα ήταν άμφω διηθήματα συμβατά με πνευμονικό οίδημα (δεν αποδίδονται εξολοκλήρου σε συλλογές, όζους, μάζες ή ατελεκτασίες). Επειδή η PEEP μπορεί να επηρεάσει το λόγο

PaO₂/FiO₂ απαιτείται PEEP τουλάχιστον 5 cm H₂O ή 10 cm H₂O στο σοβαρό ARDS. Τέλος, ο νέος ορισμός απαιτεί αντικειμενική αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας με υπερηχοκαρδιογραφία ή μέτρηση της PAWP επί απουσίας παράγοντα κινδύνου για ARDS. Έτσι θα αναγνωρίζεται αν το πνευμονικό οίδημα οφείλεται σε ARDS, είναι αποτέλεσμα αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας ή είναι μικτής αιτιολογίας.¹⁰ Μία σύνοψη των ορισμών και των χαρακτηριστικών τους φαίνεται στον Πίνακα 1. Με βάση τον ορισμό του Βερολίνου, το ARDS χωρίζεται σε 3 κατηγορίες: ήπιο (200mmHg < PaO₂/FiO₂ < 300, με PEEP ή CPAP >5 cmH₂O) με θνητότητα 27%, μέτριο (100mmHg < PaO₂/FiO₂ < 200, με PEEP >5 cmH₂O) με θνητότητα 32% και σοβαρό (PaO₂/FiO₂ < 100mmHg, με PEEP >5 cmH₂O) με θνητότητα 45%.¹² Με βάση τη διεθνή, προοπτική μελέτη LUNG SAFE, που πραγματοποιήθηκε σε περισσότερες από 50 χώρες, με συμμετέχοντες πάνω από 29.000 ασθενείς, ανακτήθηκαν πολλές πληροφορίες σχετικά με την επιδημιολογία του ARDS. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη, το 10% των ασθενών της ΜΕΘ και το 23% των ασθενών που είχαν τεθεί υπό μηχανικό αερισμό έπασχαν από ARDS.¹² Ακόμα και 5 χρόνια μετά το πέρας της νόσου, οι ασθενείς ανέφεραν σημαντική φυσική, ψυχολογική και γνωστική εξασθένηση.¹³

Table 1. Comparison of the American-European Consensus Conference (AECC) and Berlin Definitions of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS)

	AECC		Current Berlin Definition ¹⁰	
	Definition ⁸	Limitations	How AECC Limitations Were Addressed	Definition
Timing	Acute onset	No definition of acute	Acute time frame specified	Within 1 week of a known clinical insult or new or worsening respiratory symptoms
ALI category	All patients with PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg	ALI often misinterpreted as only referring to patients with PaO ₂ /FiO ₂ = 201-300 mm Hg, leading to confusing "ALI/ARDS" term	3 mutually exclusive subgroups of ARDS by severity; ALI term removed	Mild: 200 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg with PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O; moderate: 100 mm Hg < PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200 mm Hg; severe: PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 100 mm Hg
Oxygenation	PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 300 mm Hg (regardless of PEEP)	Inconsistency of PaO ₂ /FiO ₂ ratio due to the effect of PEEP and FiO ₂	Minimal PEEP level added across subgroups; FiO ₂ effect less relevant in severe ARDS subgroup	Mild: PEEP or CPAP ≥ 5 cm H ₂ O; moderate or severe: PEEP ≥ 5 cm H ₂ O
Chest radiograph	Bilateral infiltrates observed on frontal chest radiograph	Poor inter-observer reliability of chest radiograph interpretation	Chest radiograph criteria clarified; example radiographs created ⁸	Bilateral opacities—not fully explained by effusions, lobar or lung collapse, or nodules
PAWP	PAWP ≤ 18 mm Hg when measured or no clinical evidence of left atrial hypertension	High PAWP and ARDS may coexist; poor interobserver reliability of PAWP and clinical assessments of left atrial hypertension	PAWP requirement removed; hydrostatic edema not the primary cause of respiratory failure; clinical vignettes created to help exclude hydrostatic edema ⁹	Respiratory failure not fully explained by cardiac failure or fluid overload
Risk factor	None	Not formally included in definition	Included (eg, pneumonia, trauma, sepsis, pancreatitis); when none identified, need to objectively rule out hydrostatic edema	Need objective assessment (eg, echocardiography) to exclude hydrostatic edema if no risk factor present

Abbreviations: AECC, American-European Consensus Conference; ALI, acute lung injury; ARDS, acute respiratory distress syndrome; CPAP, continuous positive airway pressure; FiO₂, fraction of inspired oxygen; PaO₂, partial pressure of arterial oxygen; PAWP, pulmonary artery wedge pressure; PEEP, positive end-expiratory pressure.

Πίνακας 1. Ορισμοί του ARDS.¹⁴

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Οι άντρες νοσούν συχνότερα από τις γυναίκες με ARDS, αλλά η εξέλιξη της νόσου δε διαφέρει μεταξύ των 2 φύλων. Το κάπνισμα, το αλκοόλ, η υποαλβουμιναιμία και η χημειοθεραπεία το τελευταίο εξάμηνο αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης.¹⁵

Το ARDS είναι μια κλινική κατάσταση η οποία αναπτύσσεται επί εδάφους διάφορων παθήσεων. (πίν. 2) Οι πιο συχνοί είναι η πνευμονία (βακτηριακή και ιογενής) , η σήψη μη-πνευμονικής αιτιολογίας και η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου. Πιο σπάνια αίτια αποτελούν το τραύμα και η μετάγγιση παραγώγων αίματος.¹⁵

Panel 2: Classic precipitants of ARDS

Common precipitants

- Pneumonia (bacterial and viral are the most common, whereas fungal, mycobacterial, and parasitic pneumonia are less common)
- Non-pulmonary sepsis
- Aspiration of gastric contents
- Non-cardiogenic shock
- Pancreatitis
- Severe trauma or high-risk surgery (eg, esophagectomy)
- Drug overdose
- Ischaemia-reperfusion injury

Less common precipitants

- Smoke inhalation
- Drowning
- Vape or e-cigarette use
- Multiple transfusion of blood products

Diagnoses not typically classified as ARDS

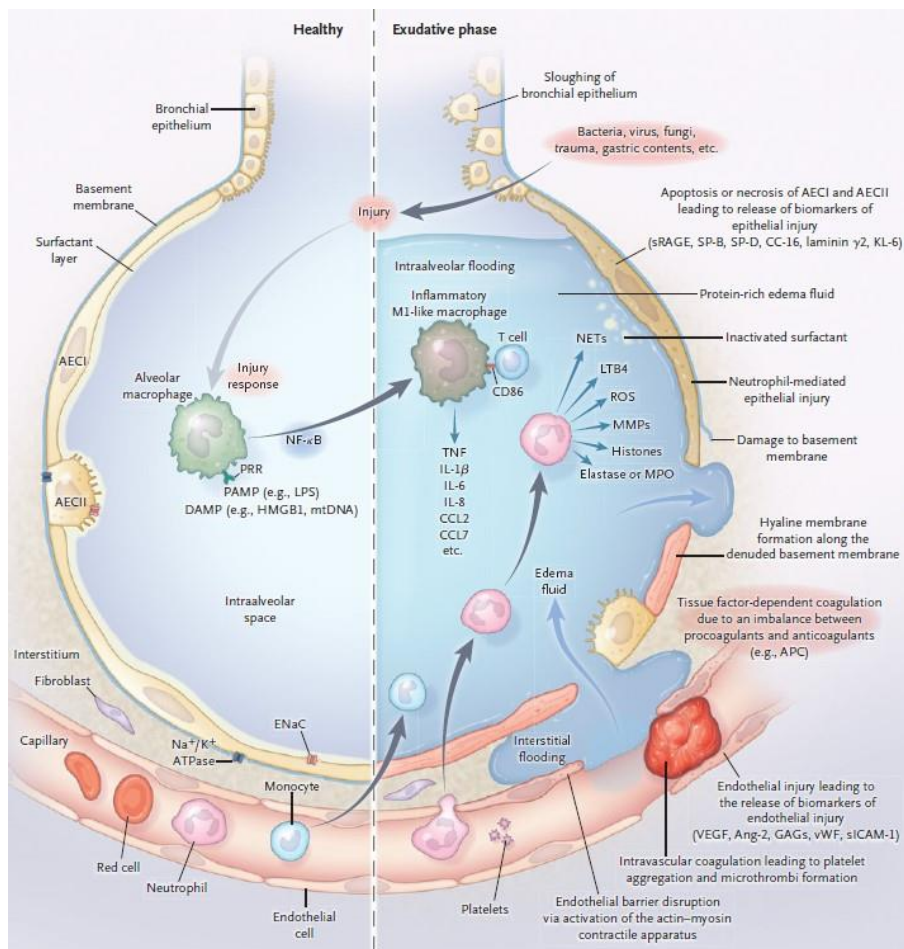
- Vasculitis
- Diffuse alveolar haemorrhage
- Drug-induced pneumonitis
- Organising pneumonia
- Hypersensitivity pneumonitis
- Acute eosinophilic pneumonia
- Acute exacerbation of interstitial lung disease
- Acute chest syndrome (ie, sickle cell disease)
- Alveolar proteinosis
- Malignancy

ARDS=acute respiratory distress syndrome.

Πίνακας 2. Κοινά αίτια του ARDS.¹⁵

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

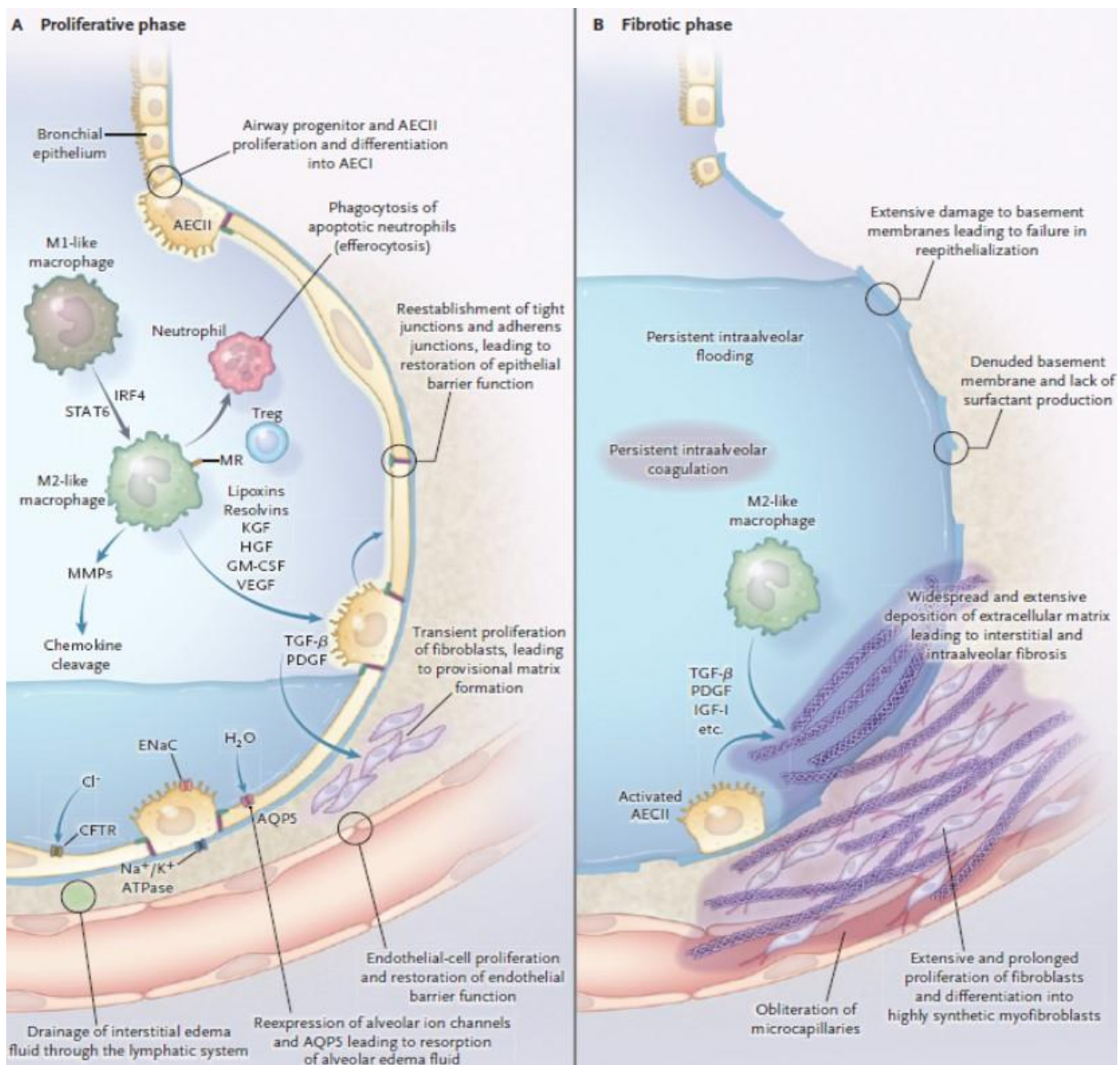
Η παθοφυσιολογία του ARDS δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη και φαίνεται να παίζουν ρόλο πολλοί παράγοντες. Φαίνεται ότι ο τραυματισμένος πνεύμονας περνάει από 3 φάσεις.¹⁶ Η 1^η φάση είναι η εξιδρωματική και διαρκεί από 1 έως 7 ημέρες. (εικ. 8) Στη φάση αυτή τα τριχοειδικά ενδοθηλιακά κύτταρα και τα τύπου I κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα καταστρέφονται, προκαλώντας αυξημένη διαβατότητα των τριχοειδών και πλήρωση των κυψελίδων και του διάμεσου χώρου με πρωτεϊνούχο υγρό.¹⁷ Η κυψελιδική επιθηλιακή βλάβη μπορεί να γίνει άμεσα από μικροβιακούς παράγοντες, από έκθεση σε όξινο περιβάλλον (π.χ. εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου) ή από μηχανική πίεση (π.χ. αναπνευστήρας).¹⁵ Οι παράγοντες αυτοί μπορεί να οδηγήσουν σε επιθηλιακή απόπτωση ή νέκρωση, ενώ άλλοι διαταράσσουν τις μεσοκυττάρειες συνδέσεις, οδηγώντας σε αυξημένη επιθηλιακή διαπερατότητα. Στην καταστροφή του επιθηλίου συμβάλλουν επίσης τα μικροβιακά παράγωγα, οι τοξίνες, τα κυκλοφορόντα κύτταρα του ανοσοποιητικού, καθώς και οι διάφοροι φλεγμονώδεις μεσολαβητές.¹⁵ Όσον αφορά το ενδοθήλιο, παράγοντες όπως η υποξία, οι κυτοκίνες, οι χυμοκίνες, η θρομβίνη, οι λιποπολυσακχαρίτες και κατεστραμμένα μόρια (DAMPs) μπορεί να προκαλέσουν την απορρύθμιση του, με αποτέλεσμα την έλξη φλεγμονωδών παραγόντων. Ακολουθεί συνάθροιση ουδετερόφιλων και μακροφάγων εντός των κυψελίδων, τα οποία εκλύουν βραδυκίνητη, ισταμίνη και παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF).³ Τέλος, λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των τριχοειδών, υπάρχει αλληλεπίδραση παραγόντων πήξης με το κυψελιδικό επιθήλιο και τα κυψελιδικά μακροφάγα, οδηγώντας στην ενεργοποίηση της εξωγενούς οδού της πήξης.¹⁵ Η 2^η φάση είναι η υπερπλαστική φάση και διαρκεί από την 7^η έως την 21^η ημέρα. (εικ. 9) Στη φάση αυτή ξεκινάει η επιδιόρθωση της κυψελιδικής αρχιτεκτονικής και λειτουργίας. Τα κυψελιδικά κύτταρα τύπου II πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται σε κυψελιδικά κύτταρα τύπου I για να αποκαταστήσουν την ακεραιότητα του επιθηλίου. Γίνεται επαναρρόφηση του κυψελιδικού οιδήματος και παραγωγή προσωρινής θεμέλιας ουσίας από ινοβλάστες. Η φάση αυτή είναι απαραίτητη για την επιβίωση του ασθενούς.¹⁶ Η 3^η και τελευταία φάση είναι η ινωτική φάση, η οποία δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς, αλλά σε αυτούς που η υπερπλαστική φάση δεν αυτοπεριορίζεται. (εικ. 9) Στη φάση αυτή εμφανίζεται διάμεση ενδοκυψελιδική ίνωση λόγω μεγάλης καταστροφής της βασικής μεμβράνης και ανεπαρκούς ή καθυστερημένης επανεπιθηλιοποίησης. Η εμφάνιση της φάσης αυτής σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα.¹⁶



Εικόνα 8. ARDS : εξιδρωματική φάση.¹⁶

AP: υγιής πνεύμονας, ΔΕ: ARDS - εξιδρωματική φάση

Στην εξιδρωματική φάση, ενεργοποιούνται τα κυψελιδικά μακροφάγα, με αποτέλεσμα τη συσσώρευση ουδετερόφιλων και μονοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα εκκρίνουν τοξικούς μεσολαβητές, επιδεινώνοντας την βλάβη. Ο τραυματισμός αυτός οδηγεί σε αυξημένη διαπερατότητα του ενδοθηλίου και διάμεσο και ενδοκυψελιδικό οίδημα. Ο TNF οδηγεί σε συσσώρευση αιμοπεταλίων και δημιουργία μικροθρόμβων, καθώς και έναρξη του καταρράκτη πήξης και σχηματισμό υάλινων μεμβρανών ενδοκυψελιδικά. AECI denotes type I alveolar epithelial cell, AECII type II alveolar epithelial cell, Ang-2 angiopoietin-2, APC activated protein C, CC-16 club cell (formerly Clara cell) secretory protein 16, CCL chemokine (CC motif) ligand, DAMP damage-associated molecular pattern, ENaC epithelial sodium channel, GAG glycosaminoglycan, HMGB1 high-mobility group box 1 protein, KL-6 Krebs von den Lungen 6, LPS lipopolysaccharide, LTB4 leukotriene B4, MMP matrix metalloproteinase, MPO myeloperoxidase, mtDNA mitochondrial DNA, Na⁺/K⁺ ATPase sodium-potassium ATPase pump, NF-κB nuclear factor kappa light-chain enhancer of activated B cells, NET neutrophil extracellular trap, PAMP pathogen associated molecular pattern, PRR pattern recognition receptor, ROS reactive oxygen species, sICAM soluble intercellular adhesion molecule, SP surfactant protein, sRAGE soluble receptor for advanced glycation end products, VEGF vascular endothelial growth factor, and vWF von Willebrand factor.



Εικόνα 9. ARDS: υπερπλαστική και ινωτική φάση.¹⁶

A: υπερπλαστική φάση, B:ινωτική φάση

Η υπερπλαστική φάση στοχεύει στην επίτευξη της ομοιόστασης και χαρακτηρίζεται από πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και δημιουργία θεμέλιας ουσίας, καθώς και πολλαπλασιασμό των κυψελιδικών κυττάρων τύπου II και διαφοροποίησή τους σε κυψελιδικά κύτταρα τύπου I. Στην ινωτική φάση, παρατηρείται ανάπτυξη διάμεσης και ενδοκυψελιδικής ίνωσης. AQP5 denotes aquaporin 5, CFTR cystic fibrosis transmembrane conductance regulator, GMCSF granulocyte–macrophage colonystimulating factor, HGF hepatocyte growth factor, IGFI insulinlike growth factor I, IRF4 interferon regulatory factor 4, KGF keratinocyte growth factor, MR mannose receptor, PDGF plateletderived growth factor, and TGF β transforming growth factor β

Η μείωση του όγκου του πνεύμονα που μπορεί να συμμετάσχει στην ανταλλαγή των αερίων και στον αερισμό (λειτουργικός όγκος) εξηγεί τις παθοφυσιολογικές διαταραχές που χαρακτηρίζουν το ARDS. Η ζωτική χωρητικότητα είναι μειωμένη και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα είναι μικρότερη της προβλεπόμενης, λόγω της σύμπτωσης των κυψελίδων και της πλήρωσής τους με εξιδρωματικό υγρό. Η ενδοτικότητα του πνεύμονα είναι επίσης σημαντικά μειωμένη, εξαιτίας της μείωσης του όγκου του πνεύμονα, της παρουσίας υγρού στον διάμεσο χώρο, καθώς και των διαταραχών στη δομή και τη λειτουργικότητα της επιφανειοδραστικής ουσίας, με συνέπεια τη δημιουργία ατελεκτασιών.

Το εισπνευστικό σκέλος της στατικής καμπύλης πίεσης-όγκου (Pressure-Volume) του πνεύμονα έχει σιγμοειδή μορφολογία και χαρακτηρίζεται από μια κατώτερη ζώνη (Lower Inflection Point, LIP) και από μια ανώτερη ζώνη σύγκλισης (Upper Inflection Point, UIP). Θεωρείται ότι το LIP αντιπροσωπεύει την πίεση, πέραν της οποίας υπάρχει μαζική διάνοιξη μικρών αεραγωγών και κυψελίδων, και το UIP αντιπροσωπεύει την πίεση, πέραν της οποίας αρχίζει η υπερδιάταση του πνεύμονα. Η κλίση της καμπύλης αποτελεί το μέτρο της ενδοτικότητας του πνεύμονα. Εκτός από τις διαταραχές της ενδοτικότητας, και οι αντιστάσεις των αεραγωγών έχουν βρεθεί αυξημένες.

Η βασική διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων που χαρακτηρίζει το ARDS είναι η ανθεκτική υποξυγοναιμία, ενώ μερικές φορές συνυπάρχει και υπερκαπνία. Υπεύθυνος μηχανισμός για την υποξυγοναιμία είναι, κυρίως, η αύξηση της ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt), αφού οι πλήρεις εξιδρωματικού υγρού κυψελίδες, και οι συνυπάρχουσες ατελεκτασίες αποτελούν περιοχές χωρίς αερισμό, ενώ εξακολουθούν να έχουν αιμάτωση. Η αύξηση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα (PaCO_2) οφείλεται κυρίως στην αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου. Η πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία είναι, συνήθως, αυξημένη, όπως και οι αγγειακές πνευμονικές αντιστάσεις.

Το ARDS έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί τον ασθενή σε κυκλοφορική καταπληξία λόγω σηπτικού ή λόγω καρδιογενούς σοκ. Το σηπτικό σοκ εμφανίζεται συχνά ως απόρροια της πνευμονίας, που είναι ένα απ'τα συχνότερα αίτια εμφάνισης ARDS. Το καρδιογενές σοκ οφείλεται στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, με αποτέλεσμα την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Η οξεία και σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια που εμφανίζεται στους ασθενείς με ARDS ονομάζεται οξεία πνευμονική καρδιά (acute cor pulmonale). Η διάταση της δεξιάς κοιλίας οδηγεί αφενός σε ισχαιμία του τοιχώματος της και αφετέρου σε συμπίεση και της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την όψιμη εμφάνιση και αριστερής καρδιακής ανεπάρκειας. Η πνευμονική υπέρταση που εμφανίζεται οφείλεται σε διάφορα αίτια. Η υποξαιμία ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ratio <150 mmHg), που προκαλείται στο ARDS από τραυματισμό των

κυψελίδων και των πνευμονικών τριχοειδών, προάγει την αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων, με αποτέλεσμα την αύξηση της μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης. Ο «προστατευτικός μηχανικός αερισμός», που εφαρμόζεται στους ασθενείς με ARDS, οδηγεί συχνά σε υπερκαπνία, η οποία οδηγεί επίσης σε αγγειοσύσπαση των πνευμονικών αγγείων. Έχει δειχθεί ότι η $PaCO_2 \geq 48$ cmH₂O είναι παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, θρομβώσεις σε μικρά πνευμονικά αγγεία ή εξωτερική συμπίεση τους λόγω του διάμεσου οιδήματος στα πλαίσια της νόσου, αυξάνουν περαιτέρω τις πνευμονικές αντιστάσεις. Τέλος, πολλές μελέτες έχουν αναδείξει την Οδηγό Πίεση (Driving pressure) ως ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση οξείας πνευμονικής καρδιάς. Όπως έχει αναφερθεί η Οδηγός Πίεση είναι το αποτέλεσμα της διαφοράς της τελοεισπνευστικής κυψελιδικής πίεσης και της PEEP και αντικατοπτρίζει την πίεση που αναπτύσσεται απ'τον αναπνεόμενο όγκο. Η Dp χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη ως υποκατάστατο της διαπνευμονικής πίεσης, ειδικά σε ασθενείς που δεν έχουν μειωμένη ενδοτικότητα του θωρακικού τοιχώματος. Είναι γνωστό ότι η αυξημένη διαπνευμονική πίεση αυξάνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και είναι υπεύθυνη για την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και την επακόλουθη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας. Σε διάφορες μελέτες έχει αποδειχθεί ότι η $Dp > 18$ cmH₂O σχετίζεται με συχνότερη εμφάνιση οξείας πνευμονικής καρδιάς και θνητότητας.^{17, 18, 19}

ΠΑΘΟΛΟΓΟΑΝΑΤΟΜΙΑ

Οι πρώιμες αλλοιώσεις συνίστανται σε διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα. Αιμορραγία, κυτταρικά συγκρίματα και πρωτεϊνούχο υγρό υπάρχουν στις κυψελίδες, ενώ μπορεί να παρατηρηθούν υάλινες μεμβράνες και να σχηματιστούν κατά τόπους ατελεκτασίες. Το κατεστραμμένο κυψελιδικό επιθήλιο καλύπτεται από τα τύπου 2 κυψελιδικά κύτταρα, υπάρχει δε και κυτταρική διήθηση των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Στα τελικά στάδια μπορεί να αναπτυχθεί διάμεση ίνωση που «στραγγαλίζει» όλα τα συστατικά του πνευμονικού ιστού, δηλαδή τα αγγεία, τις κυψελίδες και τον διάμεσο χώρο και στερεοποίηση, η λεγόμενη «ηπάτωση» των πνευμόνων («Consolidation»).³ Μακροσκοπικά, οι πνεύμονες είναι συμφορημένοι, οιδηματώδεις, βαριοί (2,5 έως 3,5 kg, δηλαδή 2-4 φορές βαρύτεροι του φυσιολογικού), σκληροί και σκοτεινέρυθροι (στα πρώιμα) και ωχροί-γκρι (στα προχωρημένα στάδια). Κατά την τομή τους εκρέει υγρό και αναφαίνονται ουλές, κυστικοί χώροι και φλεγμονώδεις ή πυώδεις εστίες.³

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

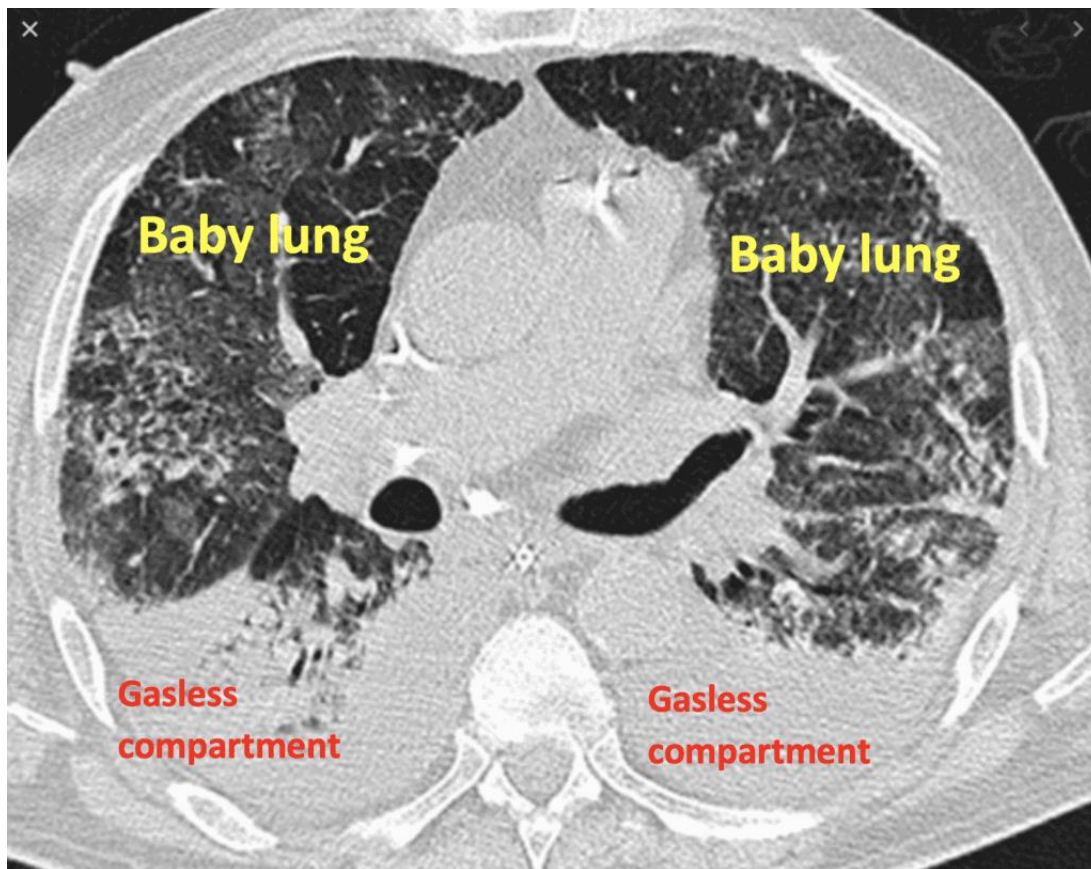
Δεν υπάρχει κανένα ειδικό τεστ που θα επιβεβαιώσει τη διάγνωση του ARDS. Το ARDS είναι ένα σύνδρομο, το οποίο μέχρι και σήμερα διαγιγνώσκεται μόνο με βάση κάποια κλινικά κριτήρια. Ακόμα και στις ανεπτυγμένες χώρες, το ARDS διαγιγνώσκεται λιγότερο συχνά απ'ότι εμφανίζεται.¹⁶ Μια πρόσφατη μελέτη που έγινε σε 459 ΜΕΘ σε 50 χώρες έδειξε ότι η διάγνωση του ηπίου ARDS ανέρχονταν περίπου στο 51,3% και του σοβαρού ARDS στο 78,5%.²⁰ Για τη διάγνωση του συνδρόμου λαμβάνεται υπ'οψιν ο ορισμός του Βερολίνου.

A. Κλινική εικόνα

Ο ασθενής δεν αναφέρει απ'το ιστορικό του ιστορικό πνευμονοπάθειας ή καρδιοπάθειας, ενώ υπάρχει ένας ή περισσότεροι προδιαθεσικοί παράγοντες του ARDS (βλ. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ – ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ), τις τελευταίες 7 ημέρες.²¹ Οι ασθενείς αρχικά εμφανίζουν ταχύπνοια, δύσπνοια και φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα στην ακρόαση των πνευμόνων. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν διαταραχή επιπέδου συνείδησης. Στη συνέχεια, οι ασθενείς εμφανίζουν ταχυκαρδία με ήπια κυάνωση και ενώ με την εξέλιξη της νόσου εμφανίζουν αναπνευστική δυσχέρεια με εργώδη αναπνοή και χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών. Συνήθως, το σύνδρομο εξελίσσεται ταχύτατα (12-48 ώρες) σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, που απαιτεί διασωλήνωση τραχείας και μηχανικό αερισμό. Η ακρόαση του θώρακα αποκαλύπτει διάσπαρτους εισπνευστικούς μουσικούς και μη μουσικούς ρόγγους. Ακόμα και σε καταστάσεις σοβαρής υποξαιμίας, τα κλινικά συμπτώματα μπορεί να μην είναι εμφανή, γι'αυτό κρίνεται απαραίτητη η λήψη αέριου αρτηριακού αίματος σε ασθενείς με κίνδυνο εμφάνισης ARDS.¹⁵

B. Ακτινολογική εικόνα

Στην ακτινογραφία θώρακος είναι απαραίτητη η παρουσία αμφοτερόπλευρων πνευμονικών διηθημάτων, συνήθως στην περιφέρεια, συμβατών με πνευμονικό οίδημα, που δεν εξηγούνται από ατελεκτασίες, συλλογές ή όζους. Ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος εμφανίζονται 12-24 ώρες μετά την έναρξη της νόσου, λόγω του διάμεσου οιδήματος.¹⁵ Τα ευρήματα της υπολογιστικής τομογραφίας συνίστανται σε διάχυτες, αμφοτερόπλευρες σκιάσεις δίκην «θολής υάλου» (συμμετρικές ή μη), πυκνώσεις με αεροβρογχόγραμμα (εξαιτίας της πλήρωσης των κυψελίδων με πρωτεϊνώδες υγρό), ατελεκτασίες (εξαιτίας της σύμπτωσης των πνευμονικών μονάδων) ή συνδυασμό των ανωτέρω.¹⁵ Συνεπώς, η βλάβη στο ARDS δεν είναι ομοιογενής. Υπάρχουν τμήματα του πνεύμονα στα οποία γίνεται φυσιολογικός αερισμός, άλλα τα οποία έχουν φτωχό ή καθόλου αερισμό και άλλα που εμφανίζουν υπερδιάταση. Οι περιοχές του πνεύμονα που εμφανίζουν φυσιολογικό αερισμό, αντιστοιχούν στη μάζα του πνεύμονα ενός παιδιού (300 – 500gr ιστού). Γι'αυτό, ο πνεύμονας στο ARDS χαρακτηρίστηκε «παιδικός πνεύμονας» (baby lung).²² (εικ. 10)



Εικόνα 10. Αξονική τομογραφία ασθενούς με ARDS. (Baby lung).²³

Γ. Οξυγόνωση

Στο αέριο αίματος διαπιστώνεται υποξαιμία $PaO_2 < 60\text{mmHg}$ και $SpO_2 < 90\%$, η οποία είναι ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου. Στα αρχικά στάδια του συνδρόμου συνυπάρχει υποκαπνία ($PaCO_2 = 30\text{mmHg}$), η οποία εξελίσσεται σε υπερκαπνία στα προχωρημένα στάδια.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Πολλά είναι τα νοσήματα που μιμούνται το ARDS. Αρχικά, πρέπει να αποκλειστεί το καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Η καρδιακή λειτουργία μπορεί να εκτιμηθεί τόσο κλινικά (ακρόαση καρδιάς, οίδημα κάτω άκρων, κρύα άκρα κ.ά), εργαστηριακά (αλλοιώσεις στο ΗΚΓ, μέτρηση BNP) και απεικονιστικά (U/S καρδιάς, ακτονογραφία θώρακος). Στην ακτινογραφία θώρακος ενός ασθενούς με καρδιογενές πνευμονικό οίδημα μπορεί να είναι αυξημένος ο ΚΘΔ, να απεικονίζονται οι γραμμές Kerley B, να υπάρχει περιπυλαίο οίδημα (bat's wing), το πλάτος του αγγειακού μίσχου να είναι μεγαλύτερο από 70mmHg , να υπάρχει

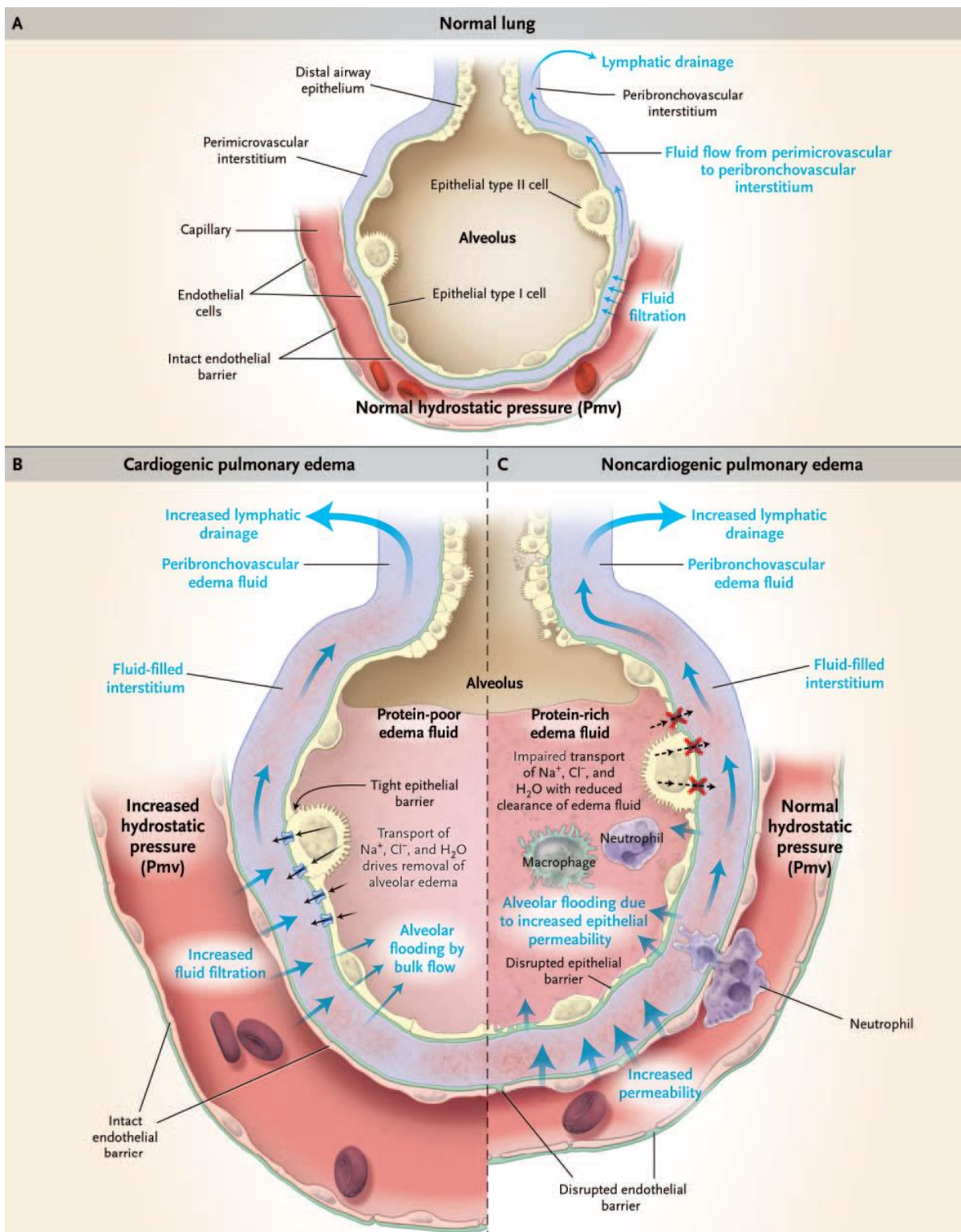
ανακατανομή αιμάτωσης και πλευριτικές συλλογές. (εικ.11) Η παρουσία αεροβρογχογράμματος είναι σπάνια σε πνευμονικό οίδημα καρδιακής αιτιολογίας.



Εικόνα 11. Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς με πνευμονικό οίδημα. ²⁴

Τέλος, ο καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας και η μέτρηση της πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών (PCWP) είναι το gold standard για τη διάγνωση του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος. Αν η PCWP > 18mmHg, διάγνωση του καρδιογενούς πνευμονικού οιδήματος είναι σίγουρη. ²⁴

Επίσης, πρέπει να αποκλειστούν οι λοιμώξεις του αναπνευστικού από βακτήρια, ιούς, μύκητες και παράσιτα, καθώς και σπανιότερες παθήσεις, όπως οι διάμεσες πνευμονοπάθειες, τα νοσήματα συνδετικού ιστού, η τοξικότητα των πνευμόνων από φάρμακα, οι κακοήθειες κ.ά. Η διαφοροδιάγνωση από αυτές τις παθήσεις γίνονται με ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις.¹⁶



Εικόνα 12. Παθοφυσιολογία του πνευμονικού οιδήματος. Διαφορές μεταξύ καρδιογενούς και μη-καρδιογενούς (ARDS) πνευμονικού οιδήματος.²⁴

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της πρωτοπαθούς νόσου αποτελεί το θεμελιώδες θεραπευτικό μέτρο. Σε καμιά περίπτωση δεν αναμένεται βελτίωση του ARDS, αν δεν εκριζωθεί η γενεσιουργός αιτία.²⁵ Η αντιμετώπιση του συνδρόμου συνίσταται στη συνεχή παρακολούθηση και υποστήριξη των ζωτικών λειτουργιών του ασθενούς στη μονάδα εντατικής θεραπείας.

Μόνο μ' αυτόν τον τρόπο δίνεται η ευκαιρία στον οργανισμό να «επιδιορθώσει» ο ίδιος τη βλάβη των πνευμόνων και να ανατάξει τις παθοφυσιολογικές του διαταραχές.

ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ

Ο μηχανικός αερισμός δεν θεραπεύει το ARDS. ωστόσο, αφήνει χρόνο στο σώμα να αναρρώσει από την ασθένεια που οδήγησε σε αναπνευστική ανεπάρκεια, παρέχοντας επαρκή οξυγόνωση και απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα.¹⁵ Στο ARDS εφαρμόζεται πια ο λεγόμενος «προστατευτικός αερισμός». Πυλώνες του προστατευτικού μηχανικού αερισμού αποτελούν (α) ο χαμηλός αναπνεόμενος όγκος (tidal volume, V_T) και η διατήρηση στατικής τελοεισπνευστικής πίεσης (plateau pressure, P_{plat}) <30 cmH₂O και οδηγού πίεσης αναπνευστικού συστήματος (driving pressure, DP) ≤ 14 cm H₂O (β) η εφαρμογή ικανής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure, PEEP) ώστε να ανοίξει ατελεκτατικές κυψελίδες και να τις διατηρήσει ανοικτές με στόχο να αποφευχθεί το κυκλικό άνοιγμα και κλείσιμο τους κατά τη διάρκεια ενός αναπνευστικού κύκλου (ατελέκτραυμα) και (γ) η αποφυγή χορήγησης υψηλών συγκεντρώσεων εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO_2) οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν τοξικότητα και ατελεκτασία (absorption atelectasis).^{26,27}

A) Αναπνεόμενος όγκος

Για πολλά χρόνια στον μηχανικό αερισμό ασθενών με ARDS χρησιμοποιούνταν μεγάλοι αναπνεόμενοι όγκοι, 12 – 15mL/kg, παρ'όλο που αυτό οδηγούσε σε ανάπτυξη πολύ υψηλών πιέσεων στους αεραγωγούς και τις κυψελίδες. Αφού ανακαλύφθηκε ότι το ποσοστό του πνευμονικού ιστού, το οποίο μπορεί να αεριστεί, είναι πολύ μειωμένο στους ασθενείς με ARDS, άλλαξε ριζικά η φιλοσοφία του μηχανικού αερισμού, ως προς τον αναπνεόμενο όγκο και τις αναπτυσσόμενες πιέσεις. Στον μηχανικό αερισμό, το μεγαλύτερο μέρος του αναπνεόμενου όγκου κατανέμεται στις υπερκείμενες περιοχές των πνευμόνων (αντίθετα απ'ότι στην αυτόματη αναπνοή).^{26,28} Μιας και στο ARDS, μόνο το 20-30% των κυψελίδων είναι υγιείς, αυτές θα δεχτούν δυσανάλογα μεγάλο όγκο, γεγονός που θα οδηγήσει σε υπερδιάταση τους και υψηλή ενδοκυψελιδική πίεση. Οι υψηλές ενδοκυψελιδικές πιέσεις και η υπερδιάταση των κυψελίδων προκαλούν βαρότραυμα των πνευμόνων των ασθενών με ARDS, επιδεινώνοντας την ήδη υπάρχουσα πνευμονική βλάβη.^{26,28}

Στον προστατευτικό αερισμό, ο αναπνεόμενος όγκος ισούται με 6ml/kg (ιδανικού βάρους) και η P_{plateau} < 30cm H₂O, με τάση να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη. Αν η P_{plateau} < 28cm H₂O, η κυψελιδική υπερδιάταση μειώνεται και είναι έτσι απίθανο να ξεπεραστούν τα όρια του πνευμονικού strain. Ο χαμηλός αναπνεόμενος όγκος προτείνεται διότι συγκρινόμενος με τα 12mg/kg μείωσε τη θνητότητα περίπου κατά 9%, καθώς και τις ημέρες μηχανικού αερισμού.²⁹ Όταν χρησιμοποιούνται χαμηλοί όγκοι για την προστασία των πνευμόνων, συναντάμε συχνά υπερκαπνία που προκύπτει από τον χαμηλό κατά λεπτό αερισμό. Για το λόγο αυτό αυξάνουμε την αναπνευστική συχνότητα σε περίπου 35 αναπνοές/min.¹¹ Η επιτρεπτή υπερκαπνία είναι μια κατάσταση επιτρεπτού υψηλότερου από το κανονικό επίπεδου αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα έτσι ώστε να μπορεί να συνεχιστεί ο «προστατευτικός αερισμός». Οι μελέτες δεν έχουν δείξει προς το παρόν τα ασφαλή κατώτατα επίπεδα αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα ή pH.³⁰ Επίπεδα PaCO₂ < 50mmHg είναι γενικώς αποδεκτά.¹¹ Πλέον οι ειδικοί προτείνουν τη συνέχιση του προστατευτικού αερισμού των πνευμόνων και τη θεραπεία της μεταβολικής οξέωσης με διττανθρακικό νάτριο όταν το επίπεδο pH είναι κάτω από 7.2.³¹ Η εξωσωματική αφαίρεση του διοξειδίου του άνθρακα (ECCO₂ R) μελετάται επί του παρόντος και είναι μια άλλη στρατηγική διατήρησης χαμηλών αναπνεόμενων όγκων, μέχρι και σε επίπεδα περίπου 3 mL/Kg προβλεπόμενου σωματικού βάρους (μερικές φορές αναφέρεται ως υπερπροστατευτικός αερισμός). Αν και δεν υπάρχουν μελέτες που συγκρίνουν τη χορήγηση διττανθρακικού νατρίου έναντι της εξωσωματικής απομάκρυνσης του CO₂, το ECCO₂ R έχει τη δυνατότητα περαιτέρω μείωσης της πνευμονικής βλάβης συγκριτικά με τον προστατευτικό αερισμό.^{32,33} Αν αυτή η στρατηγική θα βελτιώσει την επιβίωση σε ασθενείς με ARDS μένει να καθοριστεί.

B) PEEP (Θετική τελοεκπνευστική πίεση)

Με τον όρο PEEP αναφερόμαστε στη διατήρηση θετικής πίεσης στις κυψελίδες στο τέλος της εκπνοής. Υπάρχουν 2 είδη PEEP: η εξωγενής, η οποία εφαρμόζεται απ'τον αναπνευστήρα κατά τον μηχανικό αερισμό και στοχεύει στην αποφυγή της σύμπτωσης των κυψελίδων στο τέλος της εκπνοής και η ενδογενής, η οποία αναπτύσσεται λόγω ατελούς εκπνοής και οδηγεί σε προοδευτική παγίδευση αέρα στις κυψελίδες και υπερδιάταση τους (πχ. σε ΧΑΠ, υπεραερισμό).³⁴ Η εφαρμογή PEEP μπορεί να οδηγήσει σε μείωση φλεβικής επιστροφής (λόγω αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης) και συνεπώς καρδιακής παροχής και αρτηριακής πίεσης, αύξηση μεταφορτίου δεξιάς κοιλίας (λόγω αυξημένης ενδοθωρακικής πίεσης και αύξηση των αντιστάσεων της πνευμονικής αρτηρίας) , αύξηση ενδοκράνιας πίεσης και υποάρδευση του εγκεφάλου (λόγω μειωμένης φλεβικής επιστροφής), βαρότραυμα των πνευμόνων (λόγω υπερδιάτασης των κυψελίδων).^{34,35,36,37} Η σύμπτωση των κυψελίδων των κατωφερέστερων περιοχών των πνευμόνων αποτελεί το κύριο αίτιο της υποξαιμίας στους ασθενείς με ARDS . Κατά συνέπεια, η διάνοιξη και η διατήρηση

ανοιχτών των κυψελίδων αυτών πρέπει να αποτελεί βασικό θεραπευτικό μέλημα. Η εφαρμογή μιας τιμής PEEP, επαρκούς για να κρατήσει τις κυψελίδες ανοιχτές σε όλο τον αναπνευστικό κύκλο, είναι μια από τις κύριες ρυθμίσεις της στρατηγικής του προστατευτικού μηχανικού αερισμού στο ARDS. Με την PEEP αυξάνεται η μέση πίεση των αεροφόρων οδών και η λειτουργική υπολειπομένη χωρητικότητα των πνευμόνων. Φτωχά αεριζόμενες κυψελίδες ανοίγουν και διατηρούνται ανοιχτές, αυξάνοντας τον όγκο του αεριζόμενου πνευμονικού ιστού. Η « επιστράτευση » νέων κυψελίδων διαπιστώνεται από την βελτίωση της οξυγονώσεως του αίματος, αλλά και ακτινολογικά. Με την υποχώρηση της υποξαιμίας προσφέρεται η δυνατότητα να ελαττωθεί το FiO_2 και να περιορισθεί ο κίνδυνος της τοξικότητας του οξυγόνου. Διάφορες προσεγγίσεις έχουν προταθεί για την ανεύρεση της ιδανικής PEEP, η οποία όμως ουσιαστικά δεν υπάρχει. Η ιδανική PEEP είναι αυτή που, αφενός, επιστρατεύει τον μεγαλύτερο δυνατό αριθμό κυψελίδων, μειώνοντας έτσι το ενδοπνευμονικό shunt και βελτιώνοντας την οξυγόνωση του αίματος και, αφετέρου, μειώνει τον αριθμό των κυψελίδων που διατείνονται και συμπύσσονται, μειώνοντας έτσι την πνευμονική βλάβη που προκαλεί ο αναπνευστήρας.^{38, 39} Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μέθοδος για την επιλογή PEEP είναι η εφαρμογή ενός αλγόριθμου που συνδυάζει την PEEP με το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO_2) που ο ασθενής χρειάζεται.²⁶ Αυτή η προσέγγιση δοκιμάστηκε σε κλινικές δοκιμές από το δίκτυο ARDS (ARDSNet) στις ΗΠΑ και είναι σχετικά απλή στην εφαρμογή.²⁶ Όσο μεγαλύτερο είναι το FiO_2 που απαιτείται, τόσο μεγαλύτερη PEEP εφαρμόζεται. Τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές εξέτασαν την υπόθεση ότι ένα πρωτόκολλο με υψηλότερη PEEP θα βελτίωνε την επιβίωση σε σύγκριση με το παραδοσιακό πρωτόκολλο ARDSNet για την PEEP. Και στις τρεις δοκιμές, δεν παρατηρήθηκαν ουσιαστικές διαφορές στα κλινικά αποτελέσματα, υποδηλώνοντας ότι η στρατηγική υψηλής PEEP δεν ήταν επωφελέστερη για όλους τους ασθενείς με ARDS.^{39, 40, 41} Μία μετα-ανάλυση, η οποία έγινε με δεδομένα που συλλέχθηκαν από τις τρεις αυτές δοκιμές, έδειξε ότι η υψηλότερη PEEP συσχετίστηκε με μείωση της νοσοκομειακής θνησιμότητας κατά 5% στους ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ARDS (34,1% έναντι 39,1%), ενώ συσχετίστηκε με μεγαλύτερη θνησιμότητα σε ασθενείς με ήπιο ARDS. (27,2% έναντι 19,4%).⁴² Κατά μέσο όρο, οι τιμές της PEEP που χρησιμοποιήθηκαν σε τυχαιοποιημένες δοκιμές που συγκρίνουν «υψηλή» και «χαμηλή» PEEP ήταν, αντίστοιχα, $15,1 \pm 3,6$ cmH₂O και $9,1 \pm 2,7$ cmH₂O αντίστοιχα.⁴³ Έτσι, μια PEEP μεγαλύτερη από 12 cmH₂O μπορεί να χαρακτηριστεί ως υψηλή PEEP.

TABLE 3.1. Lower PEEP/higher FiO_2 .

FiO₂	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.6	0.7	0.7	0.7	0.8	0.9	0.9	0.9	1.0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18–24

TABLE 3.2. Higher PEEP/lower FiO_2 .

FiO₂	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.4	0.4	0.5	0.5	0.5–0.8	0.8	0.9	1.0	1.0
PEEP	5	8	10	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22	24

Πίνακας 3. Ρύθμιση PEEP ανάλογα με το FiO_2 .⁴⁴

Γ) Επιστράτευση κυψελίδων

Αν η υποξία ($PaO_2/FiO_2 < 100$ mmHg) επιμένει παρά την θεραπεία, μπορούν να εφαρμοστούν τεχνικές επιστράτευσης των κυψελίδων, αν δεν υπάρχει κάποια αντένδειξη. Οι τεχνικές επιστράτευσης είναι προσωρινές αυξήσεις της πίεσης των αεραγωγών, που στοχεύουν στην διάταση των κυψελίδων και την αύξηση του πνευμονικού παρεγχύματος που συμμετέχει στην ανταλλαγή αερίων.^{11, 45, 46} Δεν υπάρχει κάποια προτεινόμενη τεχνική επιστράτευσης, αλλά δεν θα πρέπει να ξεπερνάει σε διάρκεια τα 10 – 20sec και η πίεση των αεραγωγών δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 30-40 cmH₂O.⁴⁷ Η τεχνική επιστράτευσης θα πρέπει να διακοπεί αν παρουσιαστεί αιμοδυναμική αστάθεια. Αρκετές τεχνικές επιστράτευσης έχουν χρησιμοποιηθεί, όπως η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (30–40 cmH₂O) για 30–40sec ή η προοδευτική αύξηση της PEEP με σταθερή Driving pressure ή η προοδευτική αύξηση της Driving pressure με σταθερή PEEP.^{48, 49, 50} Οι τεχνικές επιστράτευσης βελτιώνουν την οξυγόνωση και την ενδοτικότητα. Οι επιπλοκές τους είναι η πρόκληση βαροτραύματος λόγω υπερδιάτασης των κυψελίδων και αιμοδυναμικής αστάθειας λόγω αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης και συνεπώς μείωση της φλεβικής επιστροφής και του προφόρτιου της δεξιάς κοιλίας.⁴⁹ Δεν υπάρχει μέχρι σήμερα καμία τεχνική επιστράτευσης που ελαχιστοποιεί τις επιπλοκές ενώ ταυτόχρονα διατηρεί την αποτελεσματικότητα της οξυγόνωσης των πνευμόνων. Μια νέα έρευνα δίνει την πιθανότητα να χρησιμοποιηθούν ως ένδειξη για την επιλογή τεχνικής επιστράτευσης τα ευρήματα της αξονικής στους ασθενείς με ARDS.¹⁴ Γενικά, οι κατευθυντήριες οδηγίες ποικίλλουν σχετικά με την εφαρμογή τεχνικών επιστράτευσης. Οι πιο πρόσφατες δεν συνιστούν την εφαρμογή τους, διότι λαμβάνουν υπ'όψιν μια κλινική μελέτη που έδειξε ότι η θνησιμότητα εντός 28 ημερών, αυξήθηκε στους ασθενείς, στους οποίους είχαν εφαρμοστεί.^{45, 51, 52}

Δ) Μοντέλο αερισμού

Τα μοντέλα που χρησιμοποιούνται συνήθως σε ασθενείς με ARDS περιλαμβάνουν αυτό της ελεγχόμενης πίεσης (PCV) και του ελεγχόμενου όγκου (VCV). Ο αερισμός αντίστροφης αναλογίας (IRV) είναι μια

στρατηγική που μπορεί να εφαρμοστεί σε ένα από αυτά τα μοντέλα αερισμού, και το οποίο ουσιαστικά αντιστρέφει την αναλογία εισπνοής προς εκπνοή (I:E). Μια τυπική αναλογία I:E για τους περισσότερους ασθενείς είναι 1:2 για να μιμείται τη φυσιολογική αναπνοή, όπου η εκπνευστική φάση είναι μεγαλύτερη από την εισπνευστική φάση. Στον IRV, η αναλογία I:E μπορεί να αντιστραφεί σε 2:1, 3:1 ή περισσότερο, για να διαρκέσει πολύ περισσότερο χρόνο η εισπνευστική φάση. Η βράχυνση του χρόνου εκπνοής συνεπάγεται την κατακράτηση αέρα στις κυψελίδες, οι οποίες δεν προλαβαίνουν να εκκενωθούν και αναπτύσσουν έτσι μια ενδογενή PEEP. Η ενδογενής αυτή PEEP εξυπηρετεί το σκοπό της θεραπείας, αφού ανοίγει και κρατάει ανοικτές (επιστρατεύει) τις ασταθείς κυψελίδες, βελτιώνοντας έτσι την οξυγόνωση και την ανταλλαγή αερίων.⁵³ Ο IRV χρησιμοποιείται συχνότερο στον αερισμό ελεγχόμενης πίεσης (PC-IRV). Στο μοντέλο αυτό, η μέγιστη πίεση των αεροφόρων οδών και επομένως και η ενδοπνευμονική πίεση ελέγχονται και δεν μπορούν να ξεπεράσουν κάποιο ανώτερο (προκαθορισμένο) όριο, ώστε να προστατεύονται οι πνεύμονες από το βαροτραύμα.

E) Οδηγός πίεση (Driving pressure)

Η οδηγός πίεση ισούται με την $P_{plateau} - PEEP$. Είναι μια άλλη μεταβλητή του αναπνευστήρα που έχει μελετηθεί τα τελευταία χρόνια. Μια αναδρομική ανάλυση 9 κλινικών δοκιμών έδειξε ότι μεταξύ των μεταβλητών του αναπνευστήρα, η Driving pressure προέβλεπε καλύτερα την επιβίωση των ασθενών με ARDS, ακόμη αυτών που είχαν τεθεί σε προστατευτικό αερισμό των πνευμόνων.⁵⁴ Μία μεγάλη μελέτη παρατήρησης έδειξε ότι όταν η Driving Pressure > 14 cmH₂O η θνησιμότητα ήταν μεγαλύτερη, ενώ όταν Driving pressure < 15 cm H₂O η επιβίωση ήταν μεγαλύτερη.^{54,55}

ΣΤ) Αερισμός απελευθέρωσης πίεσης αεραγωγών (APRV)

Στον ασθενή εφαρμόζεται μια συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών (CPAP) για τη διατήρηση της οξυγόνωσης και την επιστράτευση των κυψελίδων ενώ παράλληλα επιτρέπεται η αυτόματη αναπνοή για την απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα. Διαλείποντας το επίπεδο του CPAP αίρεται για μικρό χρονικό διάστημα σε χαμηλότερα επίπεδα ή πλήρως, επιτρέποντας την επιπρόσθετη παθητική εκπνοή και υποβοήθηση της αποβολής του διοξειδίου του άνθρακα.⁵⁶ Ο APRV επιτρέπει επίσης στον ασθενή να αναπνέει αυθόρμητα και στους δύο αυτούς κύκλους με υποστήριξη pressure support (PS).^{57,58} Αξίζει να σημειωθεί ότι απουσία αυθόρμητης αναπνοής, ο APRV θα ήταν ουσιαστικά παρόμοιος με το μοντέλο (PC-IRV). Μέχρι σήμερα δεν υπάρχουν μεγάλες μελέτες που να έχουν αποδείξει ότι ο APRV είναι ανώτερο από τους συμβατικούς τρόπους αερισμού σε ασθενείς με ARDS.

Z) Αερισμός με ταλαντωτή υψηλής συχνότητας (HFOV)

Είναι ένας μη παραδοσιακός τρόπος αερισμού όπου πολύ χαμηλοί όγκοι (1-2 mL/ Kg) χορηγούνται σε υψηλές συχνότητες (3-15 Hz). Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι ο HFOV αυξάνει τη θνησιμότητα στους περισσότερους ασθενείς με ARDS, και γι' αυτό το λόγο αντενδείκνυται η χρήση του σε ασθενείς με τη συγκεκριμένη πάθηση.⁵⁹

Mechanical Ventilation Intervention	Outcome	Guidelines
Lung protective ventilation (tidal volume of 4–8 mL/Kg predicted body weight and plateau pressure of <30 cm H ₂ O)	Mortality benefit and all other measures	Strong recommendation in all ARDS patients
Higher PEEP	Mortality benefit in severe ARDS	Conditional recommendation
Recruitment maneuvers	Mortality benefit in some meta analyses	Conditional recommendation
Volume control versus Pressure control	No difference in mortality or lung compliance or gas exchange	No recommendation
Driving pressure (Plateau pressure – PEEP)	Increased mortality with increasing driving pressures	No recommendation
APRV/BiLevel mode of ventilation	No benefit	No recommendation
High frequency oscillatory ventilation (HFOV)	Harm	Strong recommendation against the use

Πίνακας 4. Προτεινόμενες στρατηγικές για το μηχανικό αερισμό ασθενών με ARDS.⁴⁴

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Τα τελευταία χρόνια όλο και περισσότερα φάρμακα μελετώνται στη θεραπεία του ARDS. Τα φάρμακα αυτά στοχεύουν στη μείωση του καταρράκτη της φλεγμονής και στην επιτάχυνση της επιδιόρθωσης της κυψελιδικής βλάβης.⁵¹

A) Νευρομυϊκοί αποκλειστές

Οι ασθενείς με ARDS έχουν έντονη φλεγμονώδη αντίδραση, υψηλό ρυθμό μεταβολισμού και υπερκαπνία λόγω του αερισμού με χαμηλό αναπνεόμενο όγκο. Όλοι αυτοί οι παράγοντες μπορούν να οδηγήσουν σε ασυγχρονία μεταξύ του ασθενούς και του αναπνεστήρα, προκαλώντας έτσι βαρότραυμα και ογκότραυμα. Οι νευρομυϊκοί αποκλειστές μπορούν να βελτιώσουν τον συγχρονισμό ασθενή-αναπνεστήρα προκαλώντας χάλαση των λείων μυών και να μειώσουν τη φλεγμονώδη αντίδραση αν χορηγηθούν εγκαίρως.

Μια έρευνα που έγινε σε ασθενείς με ARDS, οι οποίοι είχαν PaO₂/FiO₂ < 150mmHg και στους οποίους χορηγήθηκε πρώιμα σις-ατρακούριο για 48 ώρες, έδειξε μείωση της θνησιμότητας εντός 90 ημερών, του βαροτραύματος, της παραμονής στον αναπνευστήρα και της διάρκειας παραμονής στη ΜΕΘ, χωρίς

ταυτόχρονα την αύξηση εμφάνισης της πολυνευρομυοπάθειας της ΜΕΘ. ⁵² Παρ'όλα αυτά, η χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών δε συνίσταται σε όλους τους ασθενείς με ARDS, λόγω τελευταίων ερευνών που κατέληξαν σε διφορούμενα συμπεράσματα. ⁵⁴ Οι ασθενείς οι οποίοι φαίνεται να επωφελούνται απ'τη χορήγηση τους είναι αυτοί που παρουσιάζουν μη – συγχρονισμό με τον αναπνευστήρα, εμμένουσα υποξαιμία και αυξημένο κίνδυνο βαροτραύματος. ^{54,60} Η χορήγηση του σις-ατρακούριου θα πρέπει να γίνεται πάντα πρώιμα (εντός 48 ωρών από την έναρξη του ARDS), υπό συνεχή έγχυση, για διάρκεια μέχρι 48 ώρες και με τακτική επανεκτίμηση του ασθενούς. ¹¹

Β) Κορτικοστεροειδή

Λόγω της αντιφλεγμονώδους δράσης τους, τα κορτικοστεροειδή έχουν μελετηθεί πολύ στη θεραπεία του ARDS. Τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που προσπάθησαν να εξακριβώσουν τη δράση των κορτικοστεροειδών στη θεραπεία των ασθενών με ARDS, αλλά τα αποτελέσματα ήταν διφορούμενα και το θέμα είναι ακόμα αμφιλεγόμενο. Οι περισσότερες μελέτες δεν έδειξαν βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή ως μέρος της θεραπείας τους. ^{61, 62} Έδειξαν όμως βελτίωση των καρδιοαναπνευστικών παραμέτρων, όπως για παράδειγμα μείωση των ημερών στον αναπνευστήρα και της αγωγής με αγγειοσυσπαστικά και βελτίωση της πνευμονικής ενδοτικότητας τις πρώτες 28 ημέρες χορήγησης στεροειδών. Σε μια πρόσφατη ανασκόπηση, η οποία συνέλεξε δεδομένα από 10 τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, φάνηκε μείωση της παραμονής στον αναπνευστήρα και της νοσοκομειακής θνησιμότητας σε ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή (δεξαεθαζόνη, μεθυλπρεδνιζολόνη) ⁶³ Μιας και η μεθυλπρεδνιζολόνη είχε καλύτερα αποτελέσματα, έγινε σύσταση για τη χορήγηση της σε ασθενείς που πάσχουν από μέτριας ή σοβαρής βαρύτητας ARDS, εφόσον η έναρξη της γίνει εντός 14 ημερών απ'την έναρξη της νόσου σε δόση 1mg/Kg/day για πρώιμη (< 7 ημέρες) χορήγηση και σε δόση 2mg/Kg/day για όψιμη (> 7 ημέρες).⁴⁴

Γ) Εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά

Ο μηχανισμός με τον οποίον δρουν τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά είναι ότι προκαλούν αγγειοδιαστολή στα πνευμονικά αγγεία των πνευμονικών περιοχών που έχουν καλό αερισμό, και έτσι στις περιοχές αυτές συγκεντρώνεται μεγάλη ποσότητα αίματος που κανονικά αιματώνει τις φτωχά αεριζόμενες πνευμονικές περιοχές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη βελτίωση του αερισμού. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά είναι το μονοξειδίο του αζώτου και οι προστακυκλίνες. Παρά τη βελτίωση στην οξυγόνωση, το εισπνεόμενο μονοξείδιο του αζώτου δεν έχει μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ARDS, και μπορεί μάλιστα να επιδεινώσει τη νεφρική βλάβη. ⁵⁴ Γι'αυτό το

λόγο δε συνίσταται η χορήγηση του ως μέρος της βασικής θεραπείας, αλλά μόνο ως προσωρινή λύση μέχρι την έναρξη άλλης θεραπείας π.χ. ECMO.⁶⁴ Η χορήγηση εισπνεόμενων προστακυκλινών δεν υπερέχει έναντι του μονοξειδίου του αζώτου ως προς την κλινική έκβαση των ασθενών. Φαίνεται όμως ότι η χορήγηση τους προτιμάται σε ασθενείς με εμμένουσα υποξαιμία και προϋπάρχουσα πνευμονική υπέρταση. Επιπλέον, ίσως προτιμηθεί από πολλούς κλινικούς γιατρούς λόγω της πιο απλής διαδικασίας χορήγησης του.⁶⁵

Δ) Επικουρική αγωγή

Οι ασθενείς με ARDS διατρέχουν μεγάλο κίνδυνο εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης, και γι' αυτό συνίσταται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (μη – κλασματοποιημένη ηπαρίνη, ΧΜΒ ηπαρίνη, φονταπαρινόξη), αν δεν υπάρχει σοβαρή αντένδειξη. Λόγω του αυξημένου κινδύνου αυτών των ασθενών για την εμφάνιση ελκών από στρες, συνίσταται επίσης η συστηματική χορήγηση γαστροπροστασίας. Τέλος, οι ασθενείς που βρίσκονται υπό μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 72 ώρες, είναι ωφέλιμο να λάβουν εντερική σίτιση, για να διατηρήσουν την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου και να αποτρέψουν την ατροφία του.⁶⁶

ΜΗ – ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Α) ECMO (Εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη)

Είναι μια εξωσωματική τεχνική παροχής παρατεταμένης καρδιακής και αναπνευστικής υποστήριξης σε άτομα των οποίων η καρδιά και οι πνεύμονες δεν είναι σε θέση να παρέχουν επαρκή ποσότητα ανταλλαγής αερίων ή αιμάτωσης για τη διατήρηση της ζωής. Η μέθοδος συνίσταται σε εγκατάσταση πολυήμερης εξωσωματικής κυκλοφορίας δια μέσου οξυγονωτού, στην ειδική μεμβράνη του οποίου γίνεται κατά το μεγαλύτερο μέρος της η ανταλλαγή των αερίων και έτσι μπορεί να περιορισθεί σημαντικά ο μηχανικός αερισμός. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες για την αξιολόγηση της ECMO στους ασθενείς με ARDS. Οι δύο πιο γνωστές μελέτες (CESAR, EOLIA) έδειξαν μια μικρή (όχι στατιστικά σημαντική) βελτίωση της επιβίωσης στους ασθενείς που τέθηκαν σε ECMO. Οι πιο συχνές ενδείξεις για τη χρήση ECMO σε ασθενείς με ARDS και αναπνευστική ανεπάρκεια είναι το Murray score > 3, η εμμένουσα υποξαιμία (P/F < 100) παρά την εφαρμογή προστατευτικού μηχανικού αερισμού, τη χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών και την τοποθέτηση σε πρηνή θέση και το pH < 7,2, λόγω αναπνευστικής οξέωσης.^{11,67} Οι αντενδείξεις έναρξης της ECMO είναι η νόσος τελικού σταδίου, ο μεταστατικός καρκίνος, η οξεία ενδοκράνια αιμορραγία και η ύπαρξη αντενδείξεων για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Στις επιπλοκές της νόσου αναφέρονται η αιμορραγία και νευρολογικές επιπλοκές, όπως ενδοεγκεφαλική αιμορραγία, ισχαιμικό ΑΕΕ, επιληπτικές κρίσεις κ.ά.⁶⁷

B) Πρηνής θέση

Η πρώτη εφαρμογή της πρηνούς θέσης σε ασθενείς με ARDS καταγράφηκε το 1976 από τη Margaret Piehl, η οποία κατά την δοκιμή ενός νέου κρεβατιού που επέτρεπε την αλλαγή της θέσης του μέχρι 180°, τοποθέτησε τους ασθενείς σε πρηνή θέση. Σε 5 ασθενείς με ARDS, η PaO₂ αυξήθηκε για περίπου 30mmHg κατά μέσο όρο. Αρχικά η βελτίωση αυτή αποδόθηκε στην τεχνολογία του νέου κρεβατιού και γι' αυτό καθυστέρησε τόσο η κατανόηση της σημασίας της πρηνούς θέσης.⁶⁸

Παρ' όλα αυτά τα περισσότερα στοιχεία σχετικά με την πρηνή θέση και το ρόλο της στο σοβαρό ARDS έχουν συλλεχθεί την τελευταία δεκαετία, και ειδικά κατά τη διάρκεια της πανδημίας του COVID-19.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση συνίσταται εδώ και χρόνια σε ασθενείς με υποξυγοναιμία και σοβαρό ARDS (PaO₂/FiO₂ < 150mmHg, FiO₂ > 0,6, PEEP > 5 cmH₂O και Vt = 6ml/kg), οι οποίοι βρίσκονται σε καταστολή και υπό μηχανικό αερισμό για λιγότερο από 36 ώρες.⁶⁹ Κατά τη διάρκεια της πανδημίας του Covid-19, η πρηνής θέση έχει εφαρμοστεί και σε ασθενείς με υποξυγοναιμία και αυτόματη αναπνοή.⁶⁹ Σκοπός της τεχνικής αυτής είναι να βελτιώσει την οξυγόνωση, να μειώσει την πνευμονική βλάβη και τη θνησιμότητα.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Η μόνη απόλυτη αντένδειξη για την τοποθέτηση σε πρηνή θέση είναι το ασταθές κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Στις σχετικές αντενδείξεις περιλαμβάνονται η αιμοδυναμική αστάθεια, τα ασταθή κατάγματα μακρών οστών και πυέλου, η πρόσφατη στερνοτομή, η μαζική αιμόπτυση, τα ανοιχτά κοιλιακά τραύματα, τα εγκαύματα προσώπου και κοιλιακής χώρας, οι απειλητικές για τη ζωή καρδιακές αρρυθμίες, η προχωρημένη εγκυμοσύνη, η ρευματοειδής αρθρίτιδα κ.ά. Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς που φέρουν σωλήνα θωρακικής παροχέτευσης ή τραχειοστομία, που έχουν αυξημένη ενδοκράνια πίεση ή ενδοκοιλιακή πίεση (π.χ. παχύσαρκοι, ασθενείς με ασκτική συλλογή κτλ.)^{44, 69, 70}

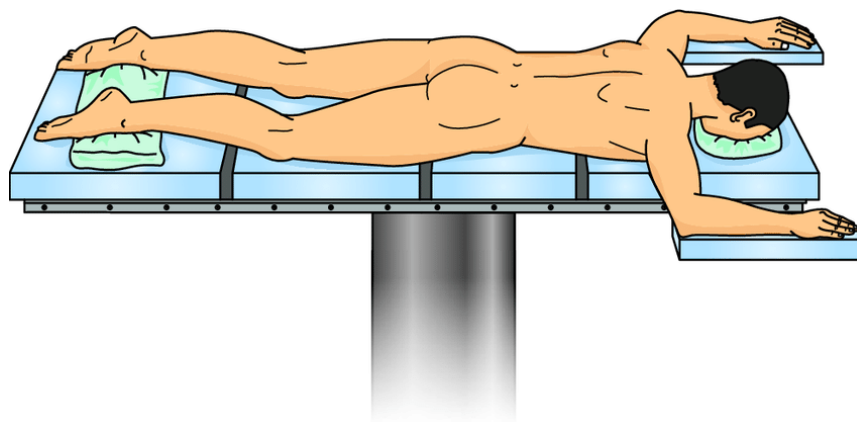
ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ

Διάφορες επιπλοκές έχουν καταγραφεί κατά τη μετακίνηση των ασθενών σε πρηνή θέση, όπως για παράδειγμα αποσύνδεση συσκευών, εμετός, αποσωλήνωση, μετακίνηση σωλήνων σίτισης/θωρακικής

παροχέτευσης ή τραχειοσωλήνα, μετακίνηση φλεβοκαθετήρων, αιμοδυναμική αστάθεια, αύξηση εκκρίσεων που συσσωρεύονται στον αεραγωγό και τραυματισμός του βαρχιόνιου νευρικού πλέγματος.^{44,71} Στους ασθενείς που βρίσκονται σε πρηνή θέση έχει παρατηρηθεί μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης έλκων κατακλίσεως, γι'αυτό είναι σημαντικό πριν την τοποθέτηση τους να λαμβάνονται υπ'όψιν όλα τα απαραίτητα μέτρα για την πρόληψη τους.⁷² Λόγω της πίεσης από το κρεβάτι στους οφθαλμούς και τις παρειές είναι πιθανή η εμφάνιση τραύματος ή δερματικών αλλοιώσεων στο πρόσωπο, η ισχαιμία του οφθαλμικού κόγχου, η αύξηση της ενδοοφθαλμικής πίεσης κ.ά.^{70,73}

ΤΟΠΟΘΕΤΗΣΗ ΣΕ ΠΡΗΝΗ ΘΕΣΗ

Η τοποθέτηση του ασθενούς σε πρηνή θέση πρέπει να γίνεται με μεγάλη προσοχή και με τη βοήθεια εξειδικευμένου προσωπικού. Όλο το προσωπικό που συμμετέχει στη διαδικασία θα πρέπει να ελέγχει ταυτόχρονα μεγάλο αριθμό πραγμάτων. Συνίσταται να υπάρχει ένα άτομο, του οποίου η αρμοδιότητα θα είναι μόνο να παρακολουθεί τις κεντρικές γραμμές και τον ενδοτραχειακό σωλήνα κατά τη διάρκεια της τοποθέτησης. Συνήθως οι ασθενείς τοποθετούνται με τα χέρια παράλληλα στον κορμό ή σε θέση ελεύθερης (crawl) κολύμβησης και με το πρόσωπο στραμμένο δεξιά ή αριστερά. (εικ. 13) Οι θέσεις αυτές αλλάζουν κάθε 2 – 4 ώρες.⁶⁹



Εικόνα 13. Τοποθέτηση ασθενούς σε πρηνή θέση.⁷⁴

Προετοιμασία ⁷⁰

1. Έλεγχος για την ύπαρξη αντενδείξεων.
2. Επεξήγηση της θέσης που θα τοποθετηθεί ο ασθενής στον ίδιο (αν είναι σε εγρήγορση) και στους συγγενείς του.
3. Έλεγχος της θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα με ακτινογραφία θώρακος (2-4εκ. πάνω απ'την τρόπιδα).
4. Εξασφάλιση της σταθεροποίησης του ενδοτραχειακού σωλήνα και των περιφερικών και κεντρικών γραμμών.
5. Τοποθέτηση όλων των απαραίτητων εξαρτημάτων (π.χ. μαξιλαριών, foam pads..) που θα χρειαστούν. Διευκρίνιση της θέσης τοποθέτησης της κεφαλής, του αυχένα και του ώμου, μόλις τοποθετηθεί ο ασθενής σε πρηνή θέση.
6. Διακοπή σίτισης απ'τη γαστροστομία, κλείσιμο του σωλήνα γαστροστομίας και του Levin, κένωση του στομάχου.
7. Προετοιμασία σωλήνα αναρρόφησης , σε περίπτωση εκκρίσεων απ'τον αεραγωγό, οι οποίες εμποδίζουν τον αερισμό.
8. Καθορισμός στροφής του ασθενούς (δεξιόστροφη ή αριστερόστροφη τοποθέτηση).
9. Προετοιμασία όλων των συσκευών που θα συνδεθούν αφού ο ασθενής τοποθετηθεί σε πρηνή θέση
 - α. εξασφάλιση επαρκούς μήκους των σωλήνων
 - β. μετακίνηση των δοχείων παροχέτευσης στην αντίθετη μεριά της κλίνης
 - γ. μετακίνηση του δοχείου παροχέτευσης του θωρακικού σωλήνα μεταξύ των κάτω άκρων
 - δ. τοποθέτηση των συσκευών ενδοφλέβιας χορήγησης υγρών στην αντίθετη μεριά της κλίνης

Η διαδικασία τοποθέτησης

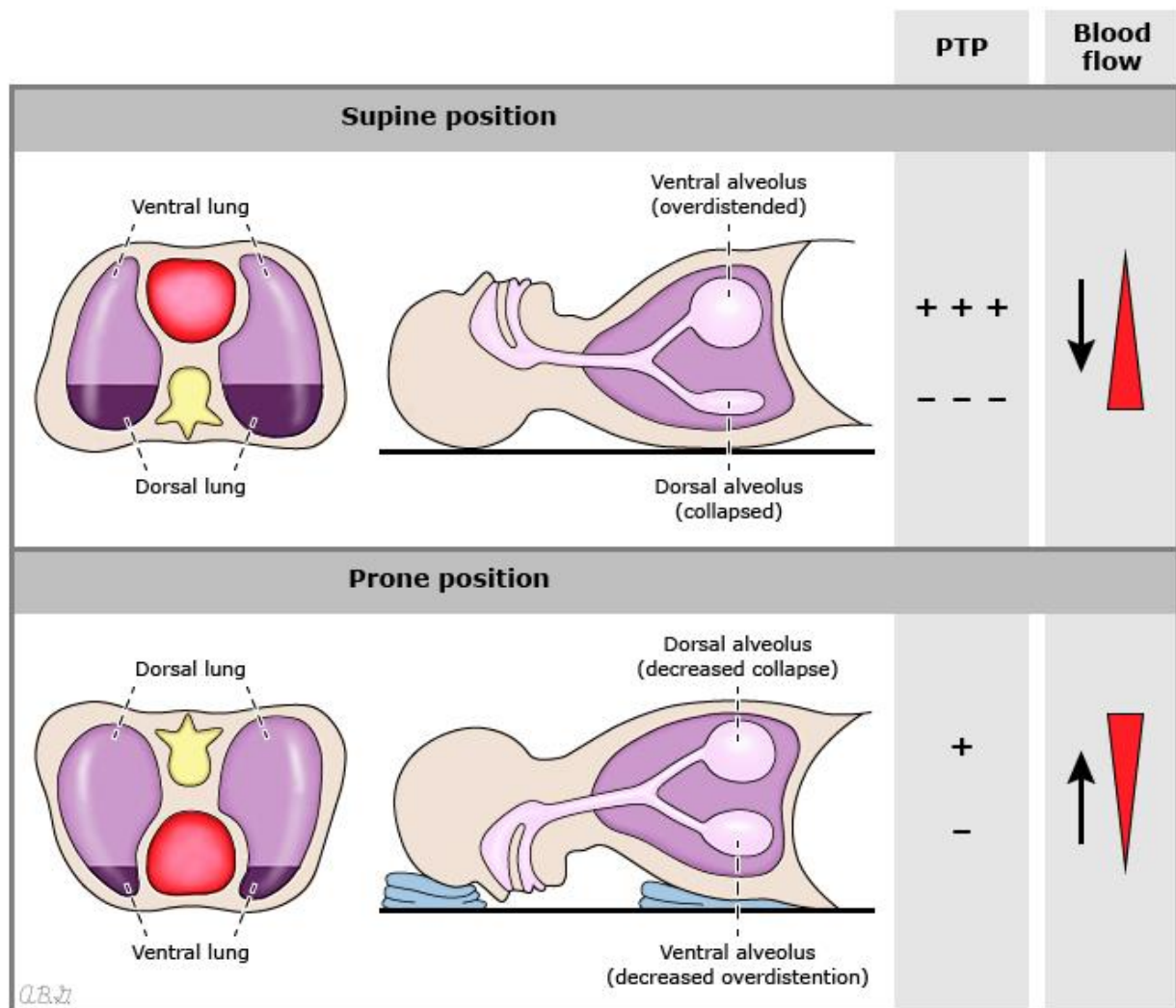
1. Τοποθέτηση του προσωπικού εκατέρωθεν της κλίνης και τοποθέτηση ενός ατόμου στην κεφαλή της κλίνης, το οποίο θα είναι υπεύθυνο για τη θέση του ενδοτραχειακού σωλήνα και των κεντρικών γραμμών.
2. Αύξηση του FiO₂ στο 100% και καταγραφή του μοντέλου αερισμού, του αναπνεόμενου όγκου, του κατά λεπτό αερισμού και των Ppeak και Pplateau.
3. Έλξη του ασθενούς στην άκρη της κλίνης.
4. Τοποθέτηση ενός σεντονιού στην μεριά της κλίνης που θα βρεθεί να αντικρύζει ο ασθενής ,όταν τοποθετηθεί σε πλάγια θέση.

5. Τοποθέτηση του ασθενούς σε πλάγια θέση με το ένα χέρι ελαφρώς ακινητοποιημένο κάτω από τον θώρακα. Το άλλο χέρι θα είναι ανυψωμένο πάνω απ'την κεφαλή του ασθενή κατά την μετακίνηση του.
6. Αφαίρεση των αυτοκόλλητων (patches) και των απαγωγών του ΗΚΓ. Αναρρόφηση του αεραγωγού, της στοματικής και ρινικής κοιλότητας, αν κριθεί απαραίτητο.
7. Συνέχιση της μετακίνησης του ασθενούς.
8. Επανατοποθέτηση στο κέντρο της κλίνης, χρησιμοποιώντας το σεντόνι που είχε τοποθετηθεί νωρίτερα.
9. Κλίση της κεφαλής προς τη μεριά του αναπνευστήρα. Έλεγχος της θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα. Αναρρόφηση των εκκρίσεων.
10. Σωστή τοποθέτηση του προσώπου και των ώμων, ώστε να μην υπάρχει επαφή των κλινοσκεπασμάτων με τους κόγχους ή τους οφθαλμούς.
11. Τοποθέτηση των χεριών με σκοπό την καλύτερη δυνατή άνετη θέση για τον ασθενή. Αποφυγή έκτασης των άνω άκρων που μπορεί να οδηγήσει σε τραυματισμό του βραχιονίου πλέγματος.
12. Ακρόαση του θώρακα για την επιβεβαίωση της σωστής θέσης του ενδοτραχειακού σωλήνα. Επανεκτίμηση του αναπνεόμενου όγκου και του κατά λεπτό αερισμού.
13. Επανατοποθέτηση όλων των σωλήνων και επανεκτίμηση της λειτουργίας τους.
14. Επανασύνδεση των αυτοκόλλητων και των απαγωγών του ΗΚΓ στη ράχη του ασθενούς.
15. Τοποθέτηση του ασθενούς σε θέση αντί – Trendelenburg. Σύσταση για ελαφρά, πλάγια επανατοποθέτηση (20–30°) του ασθενούς, με αλλαγή πλευράς κάθε 2 ώρες.
16. Πραγματοποίηση ενδεδειγμένης εξέτασης του δέρματος.

ΠΩΣ ΒΟΗΘΑΕΙ Η ΠΡΗΝΗΣ ΘΕΣΗ ΣΤΟ ARDS

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση βοηθάει τους ασθενείς με ARDS με διάφορους τρόπους. Αρχικά, όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα, βελτιώνει τη διαταραχή αερισμού – αιμάτωσης (V/Q mismatch) και το ενδοπνευμονικό shunt. Οι πνεύμονες χωρίζονται σε ραχιαία και κοιλιακή επιφάνεια. Στην ύπτια θέση έχει αποδειχθεί ότι η ραχιαία επιφάνεια των πνευμόνων έχει τη μεγαλύτερη αιμάτωση σε σχέση με την κοιλιακή, πιθανόν λόγω μεγαλύτερου μεγέθους αγγείων ή μικρότερης αντίστασης των πνευμονικών αγγείων στην περιοχή αυτή. Έχει όμως και το μικρότερο αερισμό. Αυτό συμβαίνει για τους εξής λόγους. Στην ύπτια θέση, το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα και η καρδιά ασκούν πίεση στους πνεύμονες και τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα ασκούν πίεση στο διάφραγμα, με αποτέλεσμα την αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης στη ραχιαία επιφάνεια των πνευμόνων και τη μείωση της ενδοτοκότητας του πνεύμονα. Αυτό οδηγεί έτσι σε σύμπτωση

των κυψελίδων και αδυναμία καλού αερισμού στις περιοχές αυτές. Επιπλέον, οι πνεύμονες των ασθενών με ARDS είναι οιδηματώδεις, με αποτέλεσμα στην ύπτια θέση όλο το βάρος τους να επιβαρύνει τις ραχιαίες περιοχές και να έχουμε περαιτέρω σύμπτωση των κυψελίδων. Τέλος, στο ARDS, το υγρό συσσωρεύεται κυρίως στις ραχιαίες επιφάνειες των πνευμόνων. Μέσω όλων αυτών των μηχανισμών, στις ραχιαίες περιοχές ο αερισμός είναι πολύ φτωχός και οι κυψελίδες υποδιατεταμένες, παρ'ότι η αιμάτωση είναι η καλύτερη σε σχέση με τον υπόλοιπο πνεύμονα (V/Q mismatch). Αντίστοιχα, οι κοιλιακές περιοχές, παρά την μικρότερη αιμάτωση τους έχουν καλύτερο αερισμό. Πολλές φορές, οι ασθενείς αυτοί τίθενται σε μηχανισμό αερισμού με υψηλές πιέσεις λόγω της προσπάθειας των θεραπόντων ιατρών να επιστρατεύσουν τις κυψελίδες του ραχιαίου τμήματος, με αποτέλεσμα οι κυψελίδες του κοιλιακού τμήματος να υπερδιατείνονται και να προκαλείται πνευμονική βλάβη (VILI). Για να βελτιωθεί η διαταραχή αερισμού – αιμάτωσης στο πνευμονικό παρέγχυμα υπάρχουν δύο εναλλακτικές. Η 1^η είναι να γίνει η βελτίωση του αερισμού στις καλά αιματούμενες περιοχές και η 2^η είναι η μείωση της αιμάτωσης στις περιοχές με φτωχό αερισμό. Κατά την τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση μελετήθηκαν αυτοί οι δύο μηχανισμοί. Φάνηκε ότι στην πρηνή θέση, η αιμάτωση εξακολουθούσε να είναι μεγαλύτερη στις ραχιαίες περιοχές των πνευμόνων. Αντίθετα, όμως, με την τοποθέτηση στην πρηνή θέση βελτιώθηκε ο αερισμός στις περιοχές αυτές μειώνοντας έτσι το ενδοπνευμονικό shunt. Αυτό συμβαίνει διότι στην πρηνή θέση το πρόσθιο θωρακικό τοίχωμα, η καρδιά και τα ενδοκοιλιακά σπλάγχνα δεν ασκούν πίεση στις ραχιαίες περιοχές των πνευμόνων, με αποτέλεσμα να μην υπάρχει σύμπτωση των κυψελίδων, να επιστρατεύονται όλο και περισσότερες και να βελτιώνεται έτσι ο αερισμός (βελτίωση της σχέσης αερισμού – αιμάτωσης). Επιπλέον, μειώνεται και η υπερδιάταση των κυψελίδων στις κοιλιακές περιοχές και συνεπώς και η πνευμονική βλάβη που προκαλείται απ'τον μηχανικό αερισμό.^{75, 76, 77, 78} (εικ.14)



Εικόνα 14. Στην εικόνα απεικονίζονται εγκάρσιες και επιμήκεις τομές του θωρακικού κλωβού παρουσιάζοντας τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά την τοποθέτηση από ύπτια σε πρηνή θέση. Στην ύπτια θέση, η κοιλιακή διαπνευμονική πίεση είναι μεγαλύτερη από την ραχιαία, με αποτέλεσμα την μεγαλύτερη διάταση των κυψελίδων που βρίσκονται κοιλιακά απ'ότι ραχιαία. Αυτό επιτείνεται στο ARDS, με αποτέλεσμα οι κυψελίδες της κοιλιακής επιφάνειας να υπερδιατείνονται και της ραχιαίας να ατελεκτατούν (σκούρο μωβ χρώμα). Στην πρηνή θέση η διαφορά μεταξύ κοιλιακής και ραχιαίας διαπνευμονικής πίεσης μειώνεται, οδηγώντας έτσι σε πιο ομοιόμορφο αερισμό, μείωση της διάτασης των κυψελίδων της κοιλιακής επιφάνειας και επιστράτευση των κυψελίδων της ραχιαίας επιφάνειας, που είχαν υποστεί ατελεκτασία. (gue)

Άλλος τρόπος με τον οποίο η πρηνής θέση βοηθάει την αναπνευστική λειτουργία είναι με την αύξηση της αποβολής των εκκρίσεων απ' το αναπνευστικό σύστημα, με αποτέλεσμα την αποφυγή πνευμονίας. Παρ' όλα αυτά το ποσοστό εμφάνισης πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα (VAP) φάνηκε να είναι η το ίδιο τόσο στην ύπτια όσο και στην πρηνή θέση.⁷⁹ Η πρηνής θέση φαίνεται επίσης ότι μειώνει τη

φλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες, μιας και όπως έδειξε μια μελέτη στους ασθενείς με πρηνή θέση και ARDS τα επίπεδα των προφλεγμονώδων κυτοκινών (IL-6, IL-8, IL-1β) ήταν μειωμένα.⁸⁰

Όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, φαίνεται ότι η πρηνής θέση προσφέρει και εδώ σημαντικά οφέλη. Καταρχάς, λόγω της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης αυξάνεται η φλεβική επιστροφή απ' τα κοιλιακά σπλάγχνα, με αποτέλεσμα την αύξηση του προφόρτιου της δεξιάς κοιλίας και εν συνεχεία της αριστερής. Έχουμε έτσι αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη (καρδιακή παροχή διηρημένη προς την επιφάνεια σώματος). Επιπλέον, με την πρηνή θέση βελτιώνεται η υποξία και γίνεται επιστράτευση νέων κυψελίδων. Αυτό οδηγεί σε μείωση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων και συνεπώς του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας και αύξηση του προφορτίου της αριστερής κοιλίας, με αποτέλεσμα την αύξηση της καρδιακής παροχής και του καρδιακού δείκτη.^{78,81} Αξιοσημείωτη είναι επίσης η επίδραση της πρηνούς θέσης στην Διαπνευμονική Κλίση Πίεσης (Transpulmonary Gradient, TPG), που ορίζεται ως η διαφορά μεταξύ μέσης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και πνευμονικής πίεσης ενσφήνωσης. Η TPG χρησιμοποιείται για την ανίχνευση ενδογενούς πνευμονικής αγγειακής νόσου σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Έχει δειχθεί ότι $TPG > 12\text{mmHg}$ σε τέτοιους ασθενείς είναι διαγνωστική για πνευμονική υπέρταση. Η πρηνής θέση φαίνεται ότι μειώνει την TPG και έτσι οδηγεί σε βελτίωση της λειτουργίας της δεξιάς κοιλίας. Επίσης, φαίνεται να αυξάνει την Πίεση Ενσφήνωσης (PAOP, PCWP), γεγονός που οδηγεί σε επιστράτευση πνευμονικών αγγείων μέσω αύξησης της πνευμονικής φλεβικής πίεσης σε τιμές μεγαλύτερες της κυψελιδικής πίεσης σε κάποιες πνευμονικές περιοχές. Τέλος, η πρηνής θέση μπορεί να βοηθήσει την αιμοδυναμική κατάσταση διότι μιας και βελτιώνει την οξυγόνωση, μειώνονται οι ανάγκες για υψηλή PEEP στον μηχανικό αερισμό των ασθενών. Όπως γνωρίζουμε η υψηλή PEEP οδηγεί σε αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, με αποτέλεσμα τη μείωση του προφόρτιου της δεξιάς κοιλίας, την αύξηση του μεταφορτίου της δεξιάς κοιλίας, η οποία με τη σειρά του οδηγεί σε μείωση του προφόρτιου της αριστεράς κοιλίας και τη μείωση του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, ως συνέπεια των ανωτέρω και στην αυξημένη αντίσταση της αορτής. Συμπερασματικά λοιπόν η αυξημένη PEEP προκαλεί αιμοδυναμική αστάθεια, οπότε η μείωση της θα συμβάλλει στην αιμοδυναμική σταθερότητα των ασθενών.^{78,81} Μπορεί η πρηνής θέση να επηρεάζει σε γενικές γραμμές με θετικό τρόπο την αιμοδυναμική κατάσταση των ασθενών με ARDS, αλλά θα ήταν καλό να αναφερθούν και οι ανεπιθύμητες ενέργειες της εφαρμογής της. Καταρχάς, λόγω της αύξησης της ενδοκοιλιακής πίεσης, συμπιέζονται οι σπλαχνικές αρτηρίες με αποτέλεσμα να μειώνεται η αιμάτωση των ενδοκοιλιακών σπλάγχων. Παρ' όλα αυτά έχει φανεί ότι η αιμάτωση των νεφρών δεν επηρεάζεται σε τέτοιο βαθμό που να προκαλείται νεφρική δυσλειτουργία.⁸¹ Επιπλέον, λόγω της αύξησης του μεταφορτίου της αριστερής κοιλίας, παρατηρήθηκε αύξηση της ΜΑΠ κατά 5mmHg .⁷⁸

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η συστηματική ανασκόπηση είναι ένας τύπος βιβλιογραφικής ανασκόπησης, κατά την οποία συλλέγονται δεδομένα που αναλύονται μετέπειτα ποιοτικά ή ποσοτικά. Συχνά σχεδιάζεται διότι παρέχει μια περίληψη όλων των δεδομένων που αφορούν ένα συγκεκριμένο επιστημονικό θέμα. Για να γίνει μια συστηματική ανασκόπηση πρέπει αρχικά να τεθεί ένα επιστημονικό ερώτημα, να βρεθεί η διαθέσιμη βιβλιογραφία που αναφέρεται στο ερώτημα αυτό και έπειτα να αξιολογηθεί η ποιότητα της, και τέλος αφού γίνει μια σύνοψη όλων των ερευνητικών στοιχείων, να ερμηνευτούν τα ευρήματα, ώστε να απαντηθεί το ερευνητικό ερώτημα. Είναι σημαντικό σε μια συστηματική ανασκόπηση να καθορίζονται με ακρίβεια τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των διάφορων μελετών. Σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης είναι η μελέτη της πρηνούς θέσης ως θεραπευτικό μέσο στο ARDS και η επίδραση της στη θνησιμότητα των ασθενών. Παρά τις προόδους που έχουν γίνει όσον αφορά την κατανόηση της παθοφυσιολογίας του ARDS, δεν έχουν βρεθεί ακόμα συγκεκριμένες θεραπείες που θα εμποδίσουν την εξέλιξη του και θα οδηγήσουν στην ίαση του. Για το λόγο αυτό κρίνεται σκόπιμη η επισκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τις διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές που εφαρμόζονται για τη θεραπεία της νόσου, ώστε να απαντηθεί αν όντως επηρεάζουν την πρόγνωση των ασθενών. Η τοποθέτηση των ασθενών με ARDS σε πρηνή θέση οδηγεί σε βελτίωση της οξυγόνωσης, όπως έχει διαπιστωθεί εδώ και χρόνια. Σκοπός της μελέτης αυτής είναι να μελετηθεί η διεθνής βιβλιογραφία ώστε να απαντήσει στο ερώτημα αν η τοποθέτηση σε πρηνή θέση βελτιώνει τη θνητότητα των ασθενών με ARDS. Στη βιβλιογραφία σχετικά με την πρηνή θέση και το ρόλο της στο ARDS υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες, συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις. Στόχος της μελέτης αυτής ήταν η συλλογή όλων των δεδομένων σχετικά με την πρηνή θέση και η εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με το ρόλο της στην πρόγνωση της νόσου.

ΥΛΙΚΟ – ΜΕΘΟΔΟΙ

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΜΕΛΕΤΩΝ

Για τη συγγραφή της ανασκόπησης αυτής χρησιμοποιήθηκαν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, συστηματικές ανασκοπήσεις, μελέτες παρατήρησης και μετα-αναλύσεις. Οι τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές είναι σίγουρα οι πιο αξιόπιστες όσον αφορά τη συγγραφή μιας ανασκόπησης (λόγω της μείωσης εμφάνισης συστηματικού σφάλματος). Παρ'όλα αυτά, στην ανασκόπηση αυτή δε συμπεριλήφθηκαν μόνο αυτές, λόγω του μικρού αριθμού τους όσον αφορά το συγκεκριμένο θέμα. Παρουσιάσεις περιστατικών (case report) δε συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη αυτή. Στην ανάλυση, θα συμπεριληφθούν ασθενείς άνω των 18 ετών με ARDS ανεξαρτήτου αιτιολογίας. Λήφθηκαν άρθρα τα οποία εκδόθηκαν τα τελευταία 20 χρόνια και ήταν γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα.

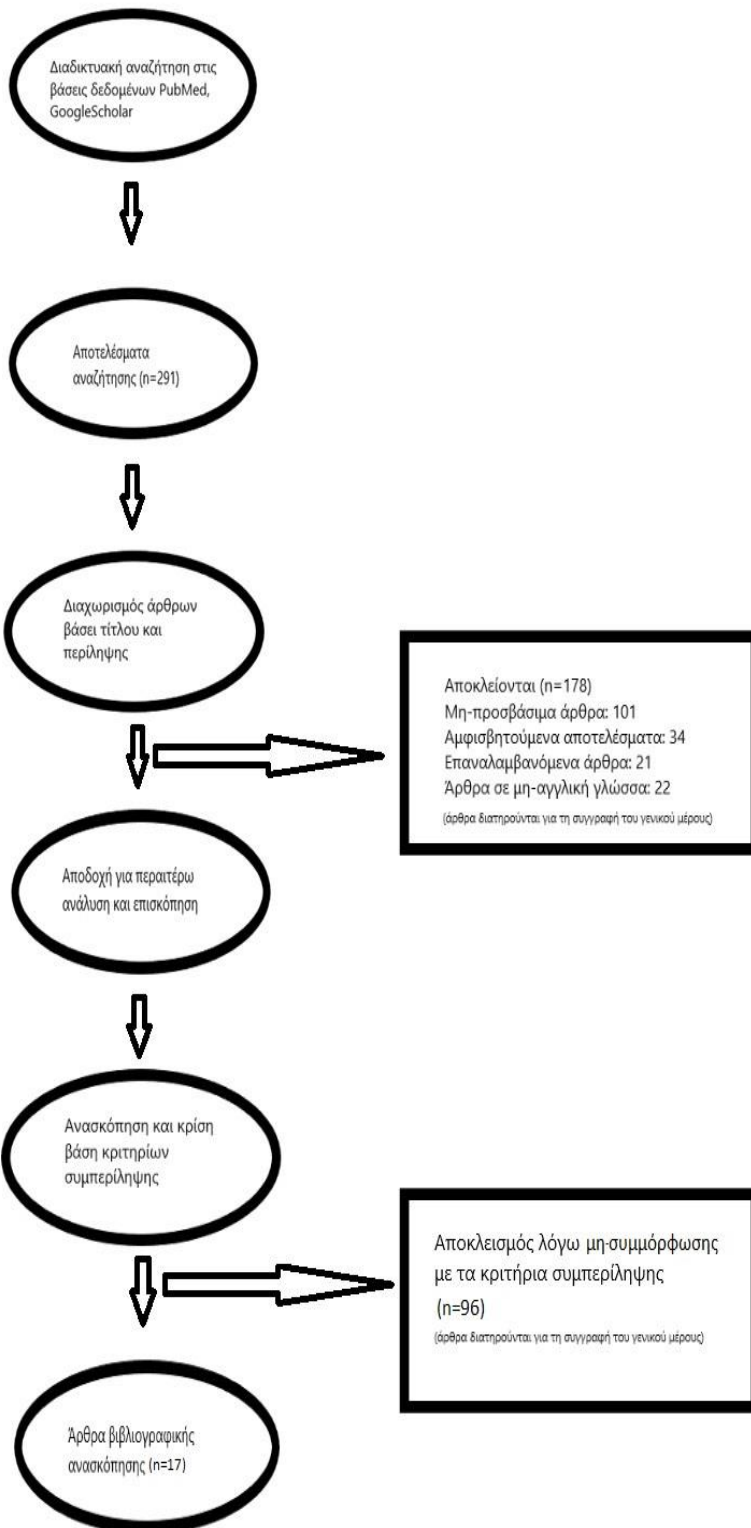
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΗ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗ

Η αναζήτηση της βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε τον Μάρτιο του 2022. Οι βάσεις δεδομένων που χρησιμοποιήθηκαν ήταν το PubMed και το GoogleScholar. Ως φράσεις αναζήτησης χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις-κλειδιά “ARDS AND Prone position” ή “Prone position and ARDS mortality” και τέθηκε περιορισμός στο είδος των μελετών (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις, μετααναλύσεις, μελέτες -παρατήρησης) και στη χρονολογία δημοσίευσής τους. Λόγω της μεγάλης εμφάνισης ARDS στα πλαίσια της πανδημίας με τον SARS-COVID-19, κρίθηκε σκόπιμη και η μελέτη της πρηνούς θέσης ως θεραπευτικό μέσο στους ασθενείς αυτούς. Για το λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε και μια δεύτερη αναζήτηση, χρησιμοποιώντας τις φράσεις “COVID-19 and ARDS” και “COVID-19 and Prone position”. Και εδώ τέθηκε περιορισμός στο είδος των μελετών (τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές, ανασκοπήσεις, μετααναλύσεις,) καθώς και στο χρόνο δημοσίευσής τους (από 01/01/2020 έως 01/03/2022). Οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν είχαν μεγάλο αριθμό δείγματος ($n > 100$).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Απ'την 1^η αναζήτηση ανευρέθησαν 291 άρθρα. Μετά από έλεγχο τίτλων και περιλήψεων, τα 178 αποκλείστηκαν. Από αυτά, τα 17 πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και λήφθηκαν υπ'όψιν στη συγγραφή της ανασκόπησης. (διαγρ. 2) Απ'την 2^η αναζήτηση ανευρέθησαν 87 άρθρα. Από αυτά, τα 8 πληρούσαν όλα τα κριτήρια εισαγωγής και λήφθηκαν υπ'όψιν στη συγγραφή της ανασκόπησης.

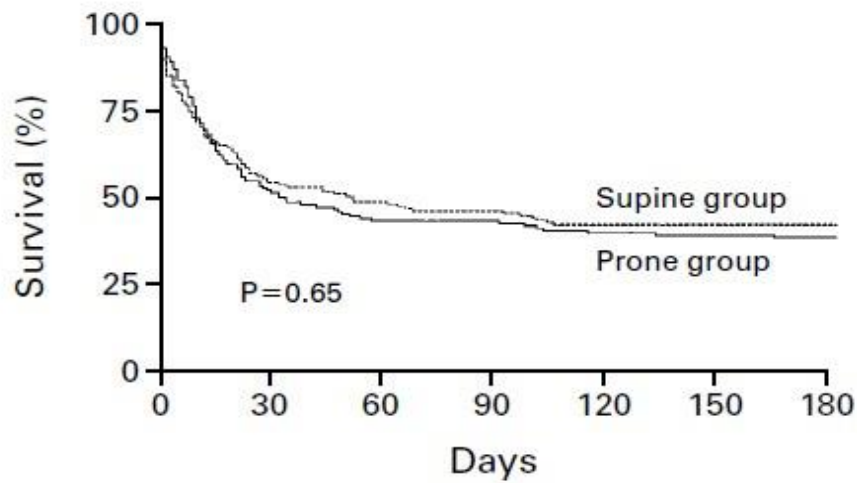
Ο πιο συνηθισμένος λόγος για τον αποκλεισμό ενός άρθρου από οποιαδήποτε περαιτέρω εξέταση ήταν η έλλειψη του συνδυασμού των αρχικών δεδομένων και η αδυναμία πρόσβασης στο πλήρες άρθρο.



Διάγραμμα 2. Βιβλιογραφική αναζήτηση

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μεσολάβησαν πολλά χρόνια από την πρώτη φορά που τέθηκε η υποψία ότι η πρηνής θέση βοηθάει τους ασθενείς με ARDS, μέχρι τη στιγμή που αυτό αποδείχτηκε. Παρακάτω παρατίθενται οι σημαντικότερες κλινικές δοκιμές και μετα-αναλύσεις που έγιναν τα τελευταία 20 χρόνια και μελετούσαν της επιδράσεις της πρηνούς θέσης στην οξυγόνωση και τη θνητότητα των ασθενών με ARDS. Όλες οι κλινικές μελέτες ακολουθούσαν κάποια συγκεκριμένα βήματα. Με βάση τις κλινικές παρατηρήσεις, δημιουργούνταν μια θεωρία, η οποία χρησιμοποιούνταν ως βάση για τη γέννηση μιας υπόθεσης. Η κλινική μελέτη που σχεδιάζονταν και πραγματοποιούνταν είχε ως στόχο τον έλεγχο αυτής της υπόθεσης. Σε περίπτωση που αποτύγχανε να κάνει κάτι τέτοιο, επανεξετάζονταν η θεωρία για να δημιουργηθεί μια νέα υπόθεση κ.ο.κ.⁸² Η πρώτη μεγάλη κλινική δοκιμή δημοσιοποιήθηκε από τον Gattinoni et al. το 2001.^{82, 83} Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε από το 1996 μέχρι το 1999 και βασιζόταν στις θεωρίες ότι η καλύτερη οξυγόνωση επιδρά θετικά στην επιβίωση και ότι η πρηνής θέση βελτιώνει την οξυγόνωση. Η υπόθεση που εξετάστηκε ήταν ότι η πρηνής θέση βοηθάει την επιβίωση των ασθενών αυτών. Στη μελέτη συμμετείχαν 304 ασθενείς. Η πρηνής θέση εφαρμόστηκε στους μισούς ασθενείς για 6 ώρες κάθε μέρα για 10 ημέρες. Αξίζει να αναφερθεί ότι εκείνη την εποχή δεν εφαρμόζονταν ο «προστατευτικός μηχανικός αερισμός» και ο αναπνεόμενος όγκος που χορηγούνταν ήταν περίπου 10ml/kg ιδανικού ΣΒ. Η έρευνα δεν έδειξε καμία βελτίωση στη θνησιμότητα μετά την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, παρά μόνο βελτίωση στην οξυγόνωση σε ποσοστό περίπου 70% των ασθενών. (διαγρ. 3) Το ποσοστό ελκών κατάκλισης ήταν μεγαλύτερο στους ασθενείς που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση. Η επίπτωση των υπόλοιπων επιπλοκών στην ύπτια και πρηνή θέση δεν είχε καμία στατιστική διαφορά.^{82, 83}



NO. AT RISK							
Supine group	152	82	72	68	62	62	62
Prone group	152	78	63	63	58	57	56

Διάγραμμα 3. Η επιβίωση των ασθενών σε πρηνή και ύπτια θέση. Η διαφορά στις 2 ομάδες δεν ήταν στατιστικώς σημαντική.⁸³

Η 2η μεγάλη κλινική δοκιμή πραγματοποιήθηκε το 2004 από τον Guerin et al. απ' το 1998 μέχρι το 2002.^{82, 84} Συμμετείχαν 791 ασθενείς, εκ των οποίων οι 413 τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση για τουλάχιστον 8 ώρες κάθε μέρα για 4,1 ημέρες κατά μέσο όρο. Η υπόθεση που εξετάστηκε ήταν η ίδια όπως στην 1^η έρευνα και τα αποτελέσματα ήταν τα ίδια. Ενώ φάνηκε βελτίωση των ασθενών που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση, δεν αποδείχθηκε καμία θετική επίδραση στην επιβίωση τους. (πιν.5) Στην έρευνα αυτή η εμφάνιση έλκων κατάκλισης και των υπόλοιπων επιπλοκών ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που βρίσκονταν σε πρηνή θέση.^{82, 84}

Table 3. Outcome Measures				
Outcome Measures	Supine (n = 378)	Prone (n = 413)	Relative Risk (95% Confidence Interval)	P Value†
Mortality, No./Total (%) of patients				
28 Day	119/378 (31.5)	134/413 (32.4)	0.97 (0.79-1.19)	.77
90 Day	159/377 (42.2)	179/413 (43.3)	0.98 (0.84-1.13)	.74
Mechanical ventilation assessed at 90 days				
Mechanical ventilation, mean (SD), d*	14.1 (8.6)	13.7 (7.8)		
Patients successfully extubated, No./total (%)	248/378 (65.8)	266/413 (64.4)		
Inclusion to successful extubation, mean (SD), d	16.0 (13.6)	14.9 (11.2)		
Intubation to successful extubation, mean (SD), d	17.6 (13.7)	16.9 (11.4)		
First episode of VAP				
Episodes of VAP/patient days of intubation (rate per 100-patient days of intubation)	91/4247 (2.14)	85/5120 (1.66)		.045
Patients with VAP, No. (%)	91 (24.1)	85 (20.6)		
Inclusion to VAP, median IQR, d	10 (6-16)	10.5 (6-17)		
PaO ₂ /FiO ₂ , mean (SD)				<.001
Day				
1	182 (78) [n = 365]	188 (78) [n = 305]		
2	193 (76) [n = 338]	210 (82) [n = 317]		
3	199 (78) [n = 325]	213 (85) [n = 310]		
4	206 (84) [n = 311]	227 (87) [n = 286]		
5	205 (79) [n = 278]	224 (88) [n = 286]		
6	204 (78) [n = 265]	223 (91) [n = 274]		
7	206 (78) [n = 238]	228 (91) [n = 254]		

Πίνακας 5. Η μελέτη της θνητότητας, του μηχανικού αερισμού, της οξυγόνωσης και της πνευμονίας σχετιζόμενης με τον αναπνευστήρα σε ασθενείς σε ύπτια και πρηνή θέση.⁸⁴

Ο Mancebo et al. πραγματοποίησε την 3^η κλινική δοκιμή απ' το 1998 μέχρι το 2002.^{82, 85} Συμμετείχαν 136 ασθενείς, οι 80 απ' τους οποίους τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση εντός 48 ωρών από τη διάγνωση του ARDS. Σε αυτή την κλινική δοκιμή έγιναν κάποιες αλλαγές στην εφαρμογή της πρηνούς θέσης, όπως για παράδειγμα ότι εφαρμόστηκε για περισσότερες ώρες ημερησίως (περίπου 20), μέχρι να ξεκινήσει η προσπάθεια αποσωλήνωσης. Επίσης, όσον αφορά τον μηχανικό αερισμό, η Pplat. διατηρήθηκε σε τιμές μικρότερες των 35cmH₂O και ο αναπνεόμενος όγκος σε τιμές μικρότερες των 10ml/kg ιδανικού ΣΒ. Η

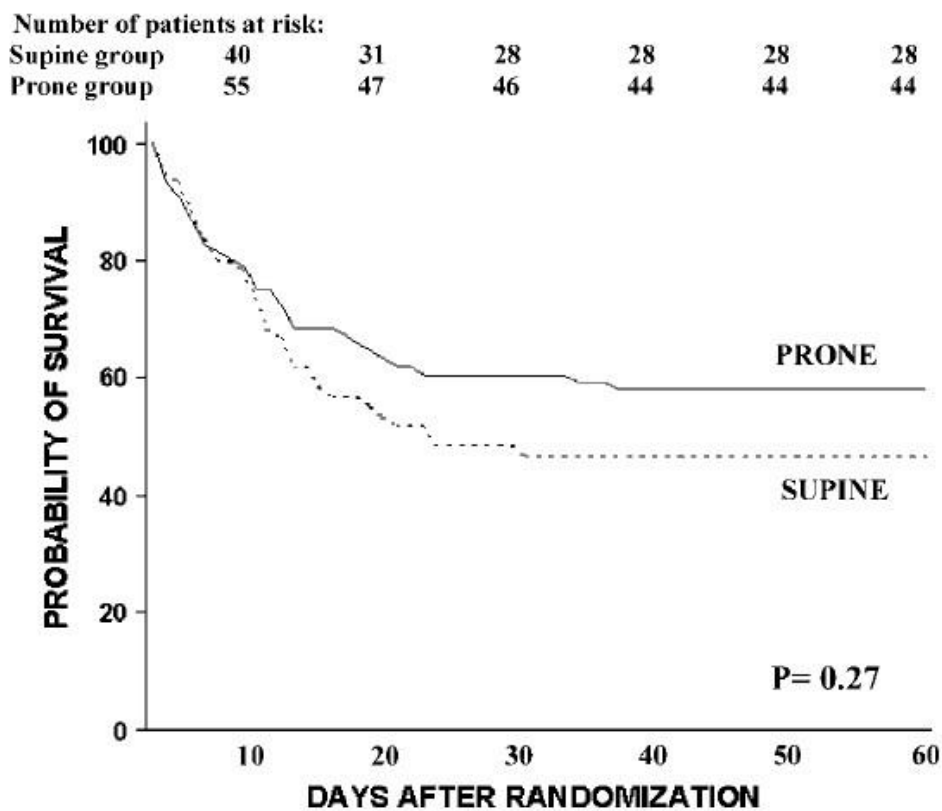
έρευνα διακόπηκε λόγω δυσκολιών στη συμμετοχή των ασθενών. Το αποτέλεσμα της ήταν μια μείωση της θνητότητας κατά 15% στους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε η πρηνής θέση, η οποία θεωρήθηκε όμως μη-στατιστικώς σημαντική. (πιν.6, 7, 8) Αυτή η μείωση της θνητότητας στους ασθενείς με πρηνή θέση έρχεται σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των 2 προηγούμενων μελετών. Αυτό συμβαίνει πιθανώς, διότι στην 1^η έρευνα (Gattinoni et al.), η πρηνής θέση εφαρμόστηκε για πολύ μικρότερο χρονικό διάστημα και ενώ πολλοί ασθενείς βρισκόταν σε προχωρημένο στάδιο ARDS. Επιπλέον δεν εφαρμόστηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες όσον αφορά το μηχανικό αερισμό και τη διαδικασία της αποσωλήνωσης. Τέλος, η μελέτη τερματίστηκε πρόωρα λόγω άρνησης των συγγενών να δώσουν τη συγκατάθεση τους για την τοποθέτηση των ασθενών σε πρηνή θέση. Όσον αφορά τη 2^η έρευνα (Guerin et al.), εδώ η πρηνής θέση εφαρμόστηκε μεν άμεσα στους ασθενείς, αλλά για επίσης πολύ μικρότερη χρονική διάρκεια. Επιπλέον, πολλοί ασθενείς που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση δεν είχαν ARDS αλλά αναπνευστική ανεπάρκεια άλλης αιτιολογίας. Στη μελέτη αυτή εφαρμόστηκαν οι κατευθυντήριες οδηγίες για την αποσωλήνωση, αλλά όχι για το μηχανικό αερισμό.^{82, 85}

Day	Patients in Prone Position (n)	Hours in Prone Position (Mean ± SD)	Patients Undergoing Weaning from the Ventilator (n)	Deaths in the ICU (n)*
1	71	14 ± 7.1	—	5
2	69	20.4 ± 3.4	—	7
4	49	18.7 ± 4.8	13	13
7	23	19.4 ± 4	32	16
10	16	18.3 ± 5	33	21
20	5	12.6 ± 9.9	21	29

Πίνακας 6. Εφαρμογή της πρηνούς θέσης.⁸⁵

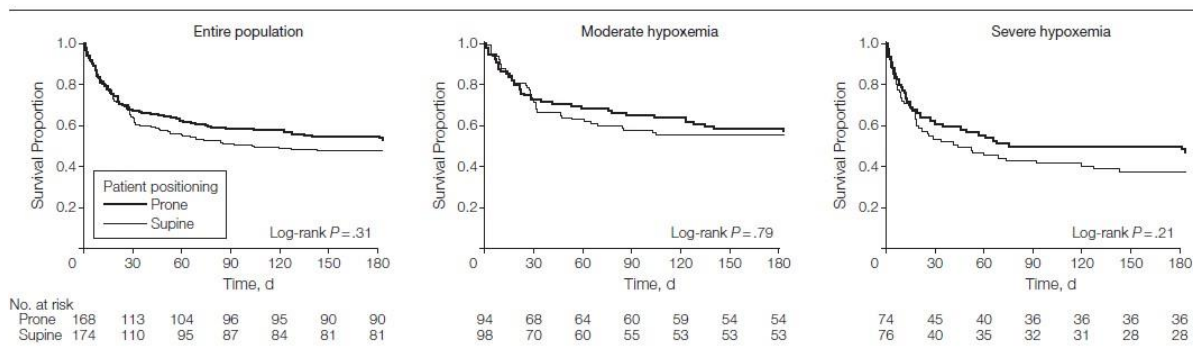
Variable	Supine Group (n = 60)	Prone Group (n = 76)	p Value
ICU mortality, n (%)	35 (58)	33 (43)	0.12
95% CI	45–71%	32–55%	
Hospital mortality, n (%)	37 (62)	38 (50)	0.22
95% CI	48–74%	38–62%	
ICU length of stay, d	19.1 ± 23.1	20.5 ± 18.2	0.70
Survivors	22 ± 14.1	27.9 ± 18.5	
Nonsurvivors	17 ± 27.9	10.9 ± 12.5	0.002
Pneumothorax, n (%)	4 (6.7)	7 (9.2)	0.76
Unplanned tracheal extubation, n (%)	1 (1.7)	6 (7.9)*	0.13
Ventilator-associated pneumonia, n (%)	9 (15)	14 (18.4)	0.65
Days under vasopressors [†]	6.35 ± 5.03	5.43 ± 5.22	0.32

Πίνακας 7. Αποτελέσματα διάφορων μεταβλητών ύστερα από τοποθέτηση σε πρηνή θέση.⁸⁵



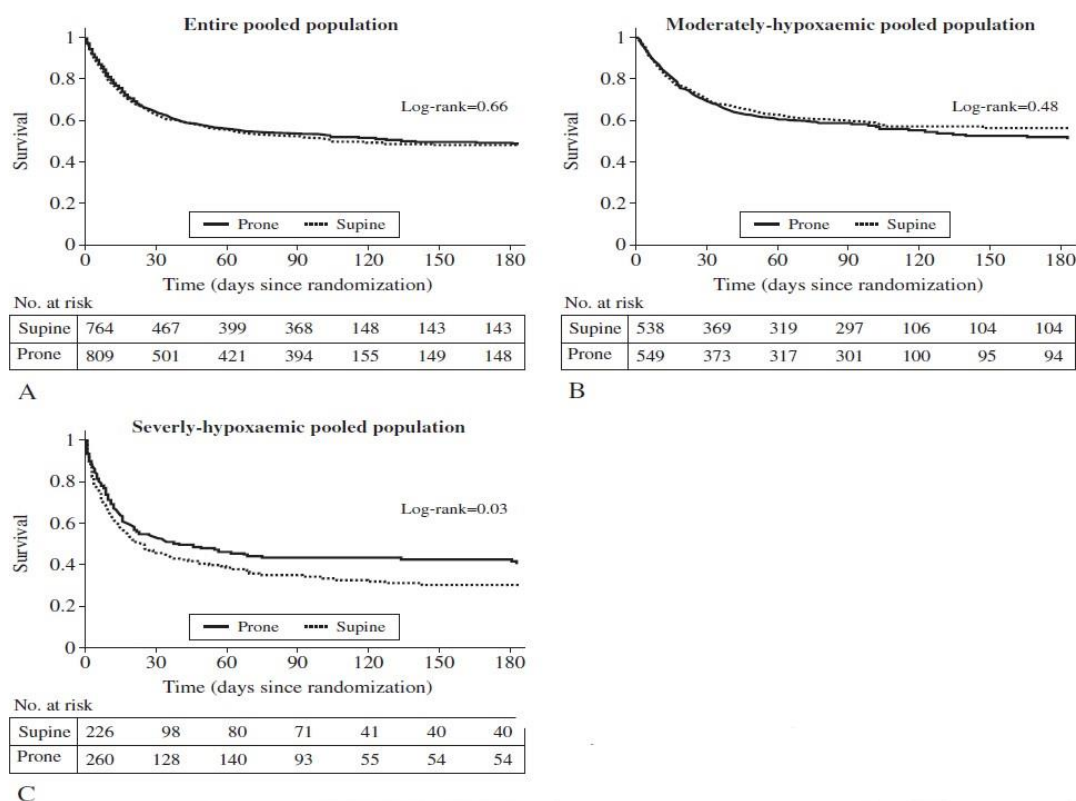
Πίνακας 8. Επιβίωση ασθενών της ΜΕΘ μετά από τοποθέτηση σε ύπτια και πρηνή θέση,⁸⁵

Η 4^η κλινική μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Taccone et al. απ' το 2004 μέχρι το 2008.^{82, 86} Σε αυτή τη μελέτη η υπόθεση βασίστηκε στη θεωρία ότι η πρηγής θέση βοηθάει μέσω της αύξησης της ομοιογένειας των πνευμόνων και της καλύτερης κατανομής του αερισμού. Συμμετείχαν 342 ασθενείς, εκ των οποίων οι 168 τοποθετήθηκαν σε πρηγής θέση για 20 ώρες καθημερινά μέχρι την ύφεση της αναπνευστικής ανεπάρκειας ή το πέρας των 28 ημερών, που ήταν η διάρκεια της μελέτης. Ήταν η πρώτη μελέτη στην οποία οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 υποομάδες: σε αυτούς με $PiO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$ και σε αυτούς με $PiO_2/FiO_2 = 100 - 200\text{mmHg}$. Ο αναπνεόμενος όγκος ήταν μέχρι 8ml/kg ιδανικού ΣΒ και η $P_{plat} < 30\text{cmH}_2\text{O}$. Η τοποθέτηση στην πρηγής θέση έγινε εντός 72 ωρών απ' τη διάγνωση του ARDS. Τα αποτελέσματα όσον αφορά τη θνησιμότητα ήταν κι εδώ μη – στατιστικώς σημαντικά, με την μεγαλύτερη επιβίωση να εμφανίζεται στην ομάδα που τοποθετήθηκε σε πρηγής θέση και κυρίως στην υποομάδα που είχε τη σοβαρή υποξαιμία. (πιν.9)



Πίνακας 9. Η επιβίωση των ασθενών (γενικός πληθυσμός, μέτριο και σοβαρό ARDS) σε ύπτια και πρηγής θέση.⁸⁶

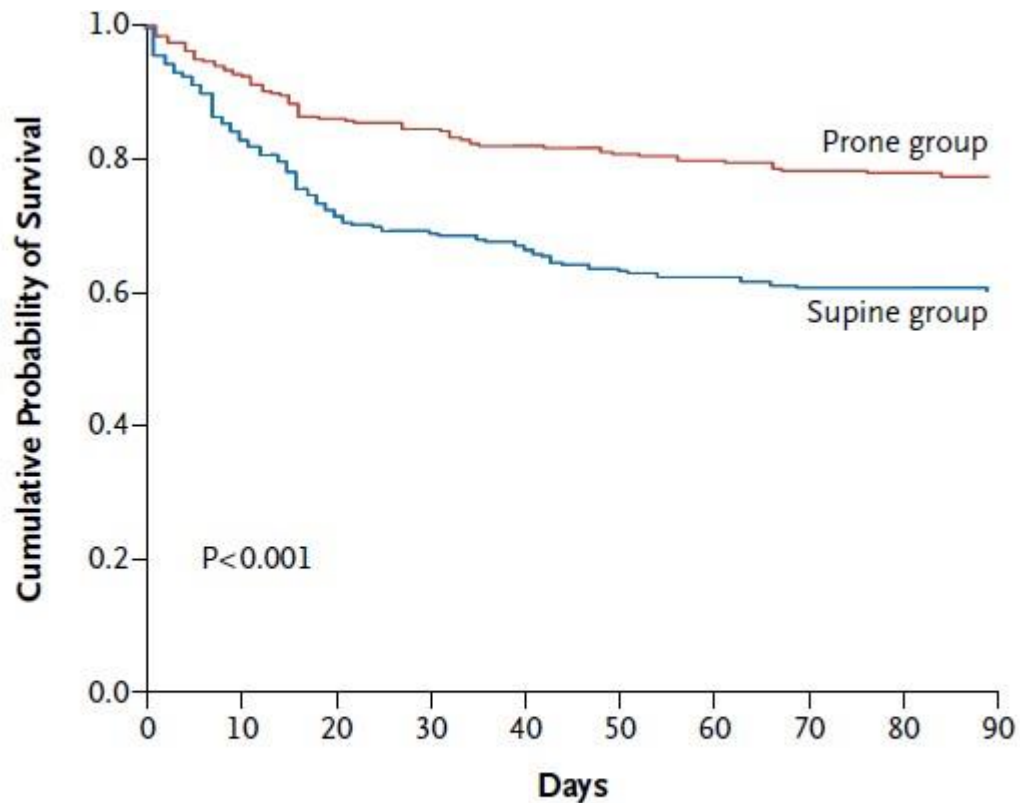
Το 2010 πραγματοποιήθηκαν 2 μετα-αναλύσεις των 4 κλινικών δοκιμών που αναφέρθηκαν παραπάνω από τον Gattinoni et al. και τον Sud et al. Και οι δύο κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα, με βάση τα δεδομένα που συλλέχθηκαν: η πρηγής θέση φάνηκε να βελτιώνει την επιβίωση στην υποομάδα των ασθενών με ARDS, οι οποίοι είχαν $PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$ ενώ δεν είχε καμία επίπτωση στην επιβίωση των ασθενών με $PaO_2/FiO_2 > 100\text{mmHg}$.^{87, 88} (πιν. 10)



Πίνακας 10. Η επιβίωση των ασθενών σε ύπτια και πρηνή θέση, με βάση τις 4 προηγηθείσες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές. A. ARDS ανεξαρτήτου βαρύτητας, B. μέτριο ARDS, C. σοβαρό ARDS ⁸⁷

Η 5^η μελέτη πραγματοποιήθηκε από τον Guerin et al. (Proseva trial) απ' το 2008 έως το 2011 και ήταν αυτή που άλλαξε όλα τα δεδομένα που ήταν μέχρι τότε γνωστά για την πρηνή θέση και τη θνητότητα στους ασθενείς με ARDS. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 27 ΜΕΘ, οι οποίες χρησιμοποιούσαν την πρηνή θέση συνεχώς την τελευταία 5ετία ως θεραπευτικό μέσο στους ασθενείς με ARDS και συμμετείχαν 466 ασθενείς. Στη μελέτη αυτή, τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση όλοι οι ασθενείς που νοσούσαν από βαρύ ARDS, είχαν δηλαδή $PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$ και βρίσκονταν υπό μηχανικό αερισμό με $PEEP \geq 10\text{mmHg}$, $FiO_2 \geq 0,6$ και $V_T = 6\text{ ml/kg}$ ιδανικού ΣΒ για λιγότερες από 36 ώρες. Η Pplat. διατηρούνταν σε επίπεδα $\leq 30\text{cmH}_2\text{O}$. Μετά την διαπίστωση ότι ο ασθενής ήταν κατάλληλος για τη συμμετοχή του στη μελέτη, μεσολαβούσε μία περίοδος σταθεροποίησης του, η οποία διαρκούσε 12 με 24 ώρες. Μετά την τυχαιοποίηση, ο ασθενής τοποθετούνταν σε πρηνή θέση για τουλάχιστον 16 ώρες. Η θνητότητα στις 28 ημέρες στην ομάδα που τέθηκε σε πρηνή θέση ήταν σημαντικά μικρότερη από αυτή που τέθηκε στην ύπτια θέση, και συγκεκριμένα 16% (38 από τους 237 συμμετέχοντες) και 32.8% (75 από τους 229) αντίστοιχα ($P < 0.001$). (διαγρ.4) Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με αυτά των τελευταίων μετα-αναλύσεων. Η μελέτη κατέληξε στο

συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με βαρύ ARDS μπορεί να ωφεληθούν από την τοποθέτηση σε πρηνή θέση, αρκεί να αυτή να εφαρμοστεί πρώιμα και για μεγάλη διάρκεια.^{82, 89}



No. at Risk					
Prone group	237	202	191	186	182
Supine group	229	163	150	139	136

Διάγραμμα 4. Επιβίωση των ασθενών που βρίσκονται σε ύπτια και πρηνή θέση.⁸⁹

Τα επόμενα χρόνια πραγματοποιήθηκαν αρκετές μετα-αναλύσεις, οι οποίες περιλάμβαναν όλες τις ανωτέρω κλινικές δοκιμές και οι οποίες κατέληξαν στο ίδιο συμπέρασμα: ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση, σε συνδυασμό με προστατευτικό αερισμό, μειώνει τη θνητότητα σε ασθενείς με ARDS.^{75, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97} (πιν. 11) Αξίζει να αναφερθεί ότι μία από τις πιο πρόσφατες μετα-αναλύσεις (Sud et al. 2021) κατέδειξε τη σημασία του προστατευτικού αερισμού με χαμηλούς αναπνεόμενους όγκους, όταν αυτός εφαρμόζεται σε

συνδυασμό με την πρηνή θέση. Ο συγκεκριμένος αυτός συνδυασμός (πρηνής θέση-χαμηλός V_T) βρέθηκε να οδηγεί στη μεγαλύτερη μείωση της θνητότητας σε ασθενείς με μέτριο ή σοβαρό ARDS, συγκριτικά με τον συνδυασμό οποιωνδήποτε άλλων επικουρικών θεραπειών. ⁹⁷ (πιν.12)

Characteristics	First author				
	Gattinoni (22)	Guerin (23)	Mancebo (24)	Taccone (25)	Sud (28)
No. of patients (SP/PP)	152/152	378/413	60/76	174/168	229/237
% of ARDS (SP/PP)	93.3/94.7	28/33.9	100/100	100/100	100/100
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	127	150	147	113	100
Tidal volume (mL/kg)	10.3 MBW	8 MBW	8.4 PBW	8 PBW	6.1 PBW
PEEP (cmH ₂ O)	10	8	12	10	10
PP session duration (average hours per session)	7	8	17	18	17
Mortality (SP/PP) (%)	25/21.1	31.5/32.4	58/43	32.8/31	32.8/16

SP, supine position; PP, prone position; MBW, measured body weight; PBW, predicted body weight; PEEP, positive end-expiratory pressure.

Πίνακας 11. Περίληψη των 5 μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών, σχετικά με το ARDS και την πρηνή θέση. ⁷⁶

Low V _T -prone						
0.95 (0.66–1.37)	VV ECMO					
0.81 (0.64–1.04)	0.85 (0.64–1.14)	Low V _T -High PEEP				
0.74 (0.60–0.92)	0.78 (0.58–1.05)	0.91 (0.81–1.03)	Low V _T			
0.72 (0.55–0.95)	0.76 (0.55–1.05)	0.89 (0.74–1.06)	0.97 (0.82–1.15)	HFO		
0.65 (0.47–0.89)	0.68 (0.48–0.97)	0.80 (0.62–1.02)	0.87 (0.69–1.11)	0.90 (0.69–1.18)	High V _T -prone	
0.63 (0.48–0.81)	0.66 (0.49–0.88)	0.77 (0.65–0.91)	0.84 (0.73–0.98)	0.87 (0.72–1.06)	0.96 (0.80–1.16)	High V _T
High certainty	Moderate certainty	Low certainty	Very low certainty			

Πίνακας 12. Ποσοστά κινδύνου νοσοκομειακής θνητότητας σε ασθενείς με ARDS και Αξιολόγηση των Συστάσεων για όλους τους συνδυασμούς που συγκρίνονται. Οι τιμές με τα έντονα γράμματα δείχνουν ότι το αποτέλεσμα ήταν στατιστικά σημαντικό

HFO5high-frequency oscillation; high VT-prone5high VT with prone positioning for part of the day; low VT-high PEEP5low VT combined with a high-PEEP strategy; low VT-prone5low VT with prone positioning for part of the day; PEEP5positive end-expiratory pressure; VV ECMO5venovenous extracorporeal membrane oxygenation.

Παρά τα θετικά αποτελέσματα της πρηνούς θέσης στη θνητότητα, φαίνεται ότι η χρήση της είναι ακόμα αρκετά περιορισμένη στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας. Αυτό τουλάχιστον έδειξαν δύο μεγάλες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν. Η πρώτη μελέτη (LUNG SAFE) πραγματοποιήθηκε για 4 συνεχόμενες χειμερινές εβδομάδες το 2014 και συμμετείχαν 459 ΜΕΘ από 50 διαφορετικές χώρες. Η μελέτη αυτή ασχολήθηκε με την επιδημιολογία, έγκαιρη διάγνωση, θεραπεία και πρόγνωση των ασθενών με ARDS. Από τους 2377 ασθενείς με ARDS που συμμετείχαν στη μελέτη, μόνο οι 187 (7,9%) τέθηκαν σε πρηνή θέση. Αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό άγγιξε το 16,3% σε ασθενείς που έπασχαν από βαρύ ARDS. Αυτό φάνηκε να οφείλεται στο μεγάλο ποσοστό υποδιάγνωσης του ARDS όπως και στην αμφισβήτηση από κάποιους επαγγελματίες υγείας της ποιότητας των στοιχείων αναφορικά με τα οφέλη της πρηνούς θέσης.²⁰ Η επόμενη μελέτη (APRONET) που πραγματοποιήθηκε ήταν μια μελέτη επιπολασμού διάρκειας 1 ημέρας, η οποία πραγματοποιήθηκε για 4 μήνες (Απρίλιος, Ιούλιος και Οκτώβριος 2016, Ιανουάριος 2017). Συμμετείχαν 735 ασθενείς με ARDS από 141 ΜΕΘ από 20 χώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση ανέρχονταν στο 5,9% σε ασθενείς με ήπιο ARDS, 10,3% σε ασθενείς με μέτριο και 32,9% σε ασθενείς με βαρύ. Οι ασθενείς με ARDS, που πληρούσαν τα κριτήρια της μελέτης Proseva (Guerin, 2013), και τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση έφταναν το 40,2% των συμμετεχόντων. Το πιο συχνό αίτιο (σε ποσοστό 64,3%) μη-τοποθέτησης σε πρηνή θέση ήταν η μη αξιολόγηση της υποξυγοναιμίας των ασθενών ως αρκετά σοβαρή από τους θεράποντες ιατρούς, για να δικαιολογήσουν αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση ως ιδανική λύση. Το 2^ο συχνότερο αίτιο ήταν η ΜΑΠ<65mmHg και το 3^ο η απόφαση για μη-εφαρμογή επιπλέον μέτρων θεραπείας. Όπως φαίνεται, στη μελέτη αυτή το ποσοστό τοποθέτησης σε πρηνή θέση ήταν μεν χαμηλό, αλλά υψηλότερο απ'ότι στην πρώτη. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε αρκετούς λόγους. Καταρχάς, στη μελέτη APRONET συμμετείχαν κυρίως ασθενείς από ΜΕΘ στη Γαλλία, Ισπανία και Ιταλία, χώρες οι οποίες χρησιμοποιούν την πρηνή θέση εδώ και πολλά χρόνια.⁹⁸ Αντίθετα, στη LUNG SAFE μελέτη, σχεδόν οι μισοί ασθενείς νοσηλεύονται σε ΜΕΘ εκτός Ευρώπης.⁹⁹ Τα δεδομένα έχουν δείξει ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση είναι 8 φορές συχνότερη στην Ευρώπη απ'ότι στον υπόλοιπο κόσμο.⁹⁹ Η διαφορά αυτή βέβαια μπορεί να οφείλεται στην διάδοση της τοποθέτησης αυτής ως τμήμα της θεραπείας του ARDS. Όσον αφορά τα ποσοστά των επιπλοκών της πρηνούς θέσης, στην μελέτη APRONET, ήταν πολύ μικρότερα απ'ότι αυτά που έχουν καταγραφεί σε παλαιότερες μελέτες. Όσον αφορά τον αεραγωγό, καταγράφηκαν μόνο 2 επιπλοκές. Αντίθετα, παλαιότερα είχε καταγραφεί συχνότερα ατυχηματική αποσωλήνωση (7,9% σε μία μελέτη, 13,3% σε άλλη), μετακίνηση του ενδοτραχειακού σωλήνα (10,9%) και απόφραξη του 4,9%).^{84, 86.}

87

Πρηνής θέση και COVID-19

Τον Δεκέμβριο του 2019 εμφανίστηκαν πολλά κρούσματα πνευμονίας άγνωστης αιτιολογίας στο Wuhan της Κίνας. Όπως ανακαλύφθηκε η πνευμονία οφειλόταν σε έναν β-κορονοϊό, τον Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-COV-2). Ο ιός εξαπλώθηκε παγκοσμίως προκαλώντας πανδημία (Coronavirus Disease 2019 - COVID-19). Μέχρι σήμερα έχουν καταγραφεί περίπου 520.000.000 κρούσματα και 6.290.000 επιβεβαιωμένοι θάνατοι.¹⁰⁰ Τα συμπτώματα της νόσου ποικίλλουν και περιλαμβάνουν εμπύρετο, βήχα, ρινική συμφόρηση και καταροή, κεφαλαλγία, ανοσμία, αγευσία, κόπωση, μυϊκή αδυναμία, δύσπνοια κ.ά. Η λοίμωξη από SARS-COV-2 μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές επιπλοκές όπως πνευμονία, ARDS, αρρυθμίες, μυοκαρδίτιδα, φλεβοθρομβώσεις και νευρολογικές διαταραχές.^{101, 102} Το ποσοστό των ασθενών με πνευμονία από SARS – COV - 2 που καταλήγει να νοσεί από ARDS ανέρχεται περίπου στο 42% και η πλειοψηφία από αυτούς καταλήγει να διασωληνώνεται 8,5 ημέρες μετά την έναρξη των συμπτωμάτων.¹⁰³

Το ARDS που οφείλεται στον SARS-COV-2 φαίνεται ότι έχει την ίδια παθοφυσιολογία με το ARDS που προκαλείται απ'όλα τα υπόλοιπα αίτια, με το χαρακτηριστικό εύρημα της διάχυτης κυψελιδικής καταστροφής και της επακόλουθης πνευμονικής ίνωσης. Παρ'όλα αυτά φαίνεται να έχει και κάποιες διαφορές. Καταρχάς, έχει μεγαλύτερο ποσοστό εμφάνισης φλεβικών θρομβώσεων, και κυρίως στα πνευμονικά αγγεία, τα οποία εμφανίζονται με αυξημένο μέγεθος στις απεικονιστικές εξετάσεις. Η πρόγνωση του είναι επίσης χειρότερη, με μεγαλύτερα ποσοστά επιπλοκών και θνητότητας από το ARDS άλλης αιτιολογίας. Τέλος, εμφανίζει χαρακτηριστικά απεικονιστικά ευρήματα στην Αξονική Τομογραφία θώρακος, με τα διηθήματα να είναι αμφοτερόπλευρα, πολυεστιακά και εντοπισμένα κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων (ονομάζονται συχνά Covid balls).¹⁰³

Η πρηνής θέση εφαρμόζεται ως θεραπευτικό μέσο στους ασθενείς που νοσούν από ARDS λόγω της λοίμωξης με SARS-COV-2. Αξίζει να αναφερθεί ότι το ποσοστό εφαρμογής της πρηνούς θέσης στους ασθενείς αυτούς είναι πολύ μεγαλύτερο συγκριτικά με αυτό που έχει καταγραφεί στους ασθενείς με ARDS άλλης αιτιολογίας. Χαρακτηριστικά, σε 3 μεγάλες μελέτες που έγιναν, βρέθηκε ότι η πρηνής θέση εφαρμόστηκε σε ποσοστό 61%, 70% και 76% σε ασθενείς με ARDS λόγω COVID-19 ανεξαρτήτως βαρύτητας, σε αντίθεση με το 7,9% που είχε καταγραφεί στη μελέτη LUNG SAFE και αφορούσε ασθενείς με κλασικό ARDS.^{101, 104, 105} Μέχρι στιγμής δεν έχει πραγματοποιηθεί καμία τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη, η οποία να απαντάει με σιγουριά στο ερώτημα πως η πρηνή θέση επηρεάζει την οξυγόνωση και τη θνητότητα στους ασθενείς με ARDS- COVID - 19. Τα συμπεράσματα που έχουν καταγραφεί είναι

αμφιλεγόμενα. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση δε γίνεται σύμφωνα με τις οδηγίες της μελέτης Proseva. Για παράδειγμα, πολλοί ασθενείς με $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100\text{mmHg}$ δεν τοποθετούνται έγκαιρα ή και καθόλου στην πρηνή θέση. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στον μειωμένο αριθμό, την εξάντληση και την έλλειψη εξειδικευμένου προσωπικού και στον αυξημένο φόρτο εργασίας λόγω της πανδημίας. Πολλοί ασθενείς επίσης τοποθετούνται σε πρηνή θέση χωρίς να πληρούν τα κριτήρια που απαιτούνται (π.χ. έχουν $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 > 150\text{mmHg}$). Η απουσία συγκεκριμένων κατευθυντήριων οδηγιών έχει οδηγήσει στην εξαγωγή διαφορετικών συμπερασμάτων.¹⁰⁶ Πολλές μελέτες παρατήρησης που έχουν γίνει έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση των ασθενών με Covid-19 -ARDS οδηγεί σε αύξηση του $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ κατά περίπου 20mmHg .^{101, 107} Η πρηνή θέση φαίνεται να σχετίζεται επίσης με μειωμένη θνητότητα.¹⁰³ Συγκεκριμένα, μελέτη που έχει πραγματοποιηθεί δείχνει ότι η πρόωπη τοποθέτηση σε πρηνή θέση (εντός 2 ημερών απ'την εισαγωγή των ασθενών στη ΜΕΘ) σχετίζεται με μειωμένη θνητότητα και μεγαλύτερη επιβίωση.¹⁰² Στα αντίθετα αποτελέσματα κατέληξε μια άλλη μελέτη παρατήρησης, στην οποία η πρηνή θέση εφαρμόστηκε την 1^η μέρα εισαγωγής των ασθενών στη ΜΕΘ και η θνητότητα βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς αυτούς απ'ότι σε αυτούς που τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση αργότερα.¹⁰⁶

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, η πρηνή θέση εφαρμόστηκε και σε ασθενείς που λάμβαναν μη-επεμβατικό αερισμό και βρίσκονταν εκτός ΜΕΘ. Αυτό είχε γίνει για πρώτη φορά το 1999 σε παιδιατρικούς ασθενείς, στους οποίους η οξυγόνωση βελτιώθηκε μετά από την τοποθέτησή τους σε πρηνή θέση.¹⁰⁸ Δυστυχώς δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία που να τεκμηριώνουν τον ακριβή αντίκτυπο της πρηνούς θέσης στον μηχανικό αερισμό και τη θνητότητα. Σε μια μελέτη που έγινε τον Αύγουστο του 2021, με 1100 ασθενείς που βρίσκονταν υπό οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής, βρέθηκε ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση μείωσε την ανάγκη τους για μηχανικό αερισμό.¹⁰⁹ Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και μια συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση που πραγματοποιήθηκε το 2022.¹¹⁰ Αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις περισσότερες τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες που έχουν γίνει σε ξύπνιους ασθενείς, και όπου φαίνεται ότι η πρηνή θέση δε μειώνει την ανάγκη για μηχανικό αερισμό.^{111, 112, 113, 114, 115, 116} Όσον αφορά την οξυγόνωση, η πρηνή θέση φαίνεται ότι βοηθά στη βελτίωση της, η οποία παρέμεινε και μετά την επανατοποθέτηση των ασθενών σε ύπτια θέση.¹⁰⁸ Τέλος, όσον αφορά τη θνητότητα, σε κάποιες μελέτες φαίνεται ότι δρα ευεργετικά, μειώνοντας το ποσοστό της ειδικά στους ασθενείς με βαρύ ARDS.¹¹⁷

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση φαίνεται να είναι σήμερα απ' τις βασικότερες στρατηγικές αντιμετώπισης του ARDS και εφαρμόζεται αφενός για τη βελτίωση της οξυγόνωσης (θεραπεία-διάσωσης για τη σοβαρή υποξυγοναιμία) και αφετέρου για τη μείωση της θνητότητας. Τα τελευταία 20 χρόνια, πραγματοποιήθηκαν 5 μεγάλες τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές και πολυάριθμες συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις σχετικά με τη σχέση της πρηνούς θέσης και της θνητότητας των ασθενών με ARDS. Ενώ τα αποτελέσματα αρχικά ήταν αποθαρρυντικά και φαινόταν ότι η πρηνής θέση βοηθά μόνο την οξυγόνωση των ασθενών, η μελέτη του Guerin et. al (2013) επιβεβαίωσε την υπόθεση ότι βελτιώνει και την επιβίωση των ασθενών αυτών. Όπως προαναφέρθηκε, η πρηνής θέση βελτιώνει την πρόγνωση μόνο των ασθενών που πάσχουν από βαρύ ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 100\text{mmHg}$), βρίσκονται υπό προστατευτικό μηχανικό αερισμό και τοποθετούνται στη θέση αυτή για πολλές ώρες (> 16). Αυτές οι προϋποθέσεις είναι προαπαιτούμενες για την εφαρμογή της πρηνούς θέσης και δείχνουν πως μια επικουρική θεραπεία μπορεί να φανεί χρήσιμη μόνο όταν εφαρμοστεί υπό τις κατάλληλες συνθήκες και στον κατάλληλο πληθυσμό. Κρίνεται σκόπιμη η πραγματοποίηση περισσότερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών για να βρεθούν οι ακόμα καλύτερες συνθήκες εφαρμογής της πρηνούς θέσης, ώστε να έχει τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα στην επιβίωση των ασθενών. Επίσης, μπορεί να μελετηθεί ο ρόλος της σε ασθενείς ανάλογα με τις συνοσηρότητες τους, ώστε να βρεθεί αν βοηθά περισσότερο μια συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Η εκπαίδευση του κατάλληλου προσωπικού και η εφαρμογή του σωστού εξοπλισμού είναι απαραίτητα για τη μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών της πρηνούς θέσης, που μερικές φορές είναι αρκετά σοβαρές.

Τα τελευταία χρόνια, λόγω της πανδημίας του COVID-19, η εφαρμογή της πρηνούς θέσης έχει αυξηθεί σε μεγάλο βαθμό. Τα στοιχεία είναι ακόμα ελλιπή για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με το κατά πόσο βοηθάει την επιβίωση των ασθενών. Είναι πολύ σημαντική η πραγματοποίηση περαιτέρω τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και μετα-αναλύσεων ώστε να ξεκαθαριστεί η πιθανή ευεργετική δράση της πρηνούς θέσης στους ασθενείς με COVID-19 που βρίσκονται είτε σε μηχανικό είτε σε μη-μηχανικό αερισμό. Τα ευρήματα των μελετών θα βοηθήσουν τους θεράποντες ιατρούς των ασθενών αυτών να εφαρμόσουν στην καθημερινή κλινική πράξη νέες πρακτικές που μπορεί να βοηθήσουν με την πανδημία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η πρηγής θέση αποτελεί μαζί με τον προστατευτικό μηχανικό αερισμό και τον νευρομυϊκό αποκλεισμό μια αποδεδειγμένη θεραπευτική στρατηγική στους ασθενείς με ARDS ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Μετά από πολυετείς έρευνες, αποδείχθηκε ότι η εφαρμογή της βελτιώνει την πρόγνωση και επιβίωση των ασθενών αυτών. Παρ'όλα αυτά, ακόμα δεν έχει απαντηθεί ακριβώς το ερώτημα γιατί η χρήση της είναι τόσο περιορισμένη από το ιατρικό προσωπικό. Η κατάσταση αυτή άλλαξε με την πανδημία του COVID-19, όπου η τοποθέτηση σε πρηγή θέση εφαρμόστηκε σε μεγάλο βαθμό και τα μέχρι στιγμής στοιχεία δείχνουν τη θετική της επίδραση στην επιβίωση των ασθενών.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Vander A., Sherman J., Dorothy L. Τσακόπουλος Μ. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΝΘΡΩΠΟΥ – ΤΟΜΟΣ ΙΙ, Εκδόσεις Πασχαλίδη 2011
2. Moore LK., Dalley FA., Agur MRA. ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΑ, Εκδόσεις Πασχαλίδη 2016
3. West JB. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ – ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ, Εκδόσεις Παρισιάνου 1995 (5^η έκδοση)
4. Bittenworth JF., Mackey DC., Wasnick JD. Morgan και Mikhai ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑ, Εκδόσεις Παρισιάνου 2018 (5^η έκδοση)
5. Parillo JE., Dellinger RP. Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult (2014) 11:167-78
6. Holmgren H. On the formation and physical behaviour of exhaled particles. Ph.D. dissertation (2011), Chalmers University of Technology , Göteborg, Sweden
7. Halvachizadeh, Sascha & Jensen, Kai & Pape, Hans. (2019). Compartment Syndrome Due to Patient Positioning; p: 113-123
8. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. Lancet. (1967) 2(7511):319-323.
9. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am J Respir Crit Care Med 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24
10. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. (2012) 38(10):1573-1582
11. Papazian L., Aubron C. et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. Ann. Intensive Care (2019) 9:69
12. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al; ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition JAMA (2012) Jun 20;307(23):2526-33
13. Villar J, Blanco J, Añón JM, et al; ALIEN Network. The ALIEN study: incidence and outcome of acute respiratory distress syndrome in the era of lung protective ventilation. Intensive Care Med (2011) 37 (12):1932-1941
14. Fan E., Brodie D., Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome Advances in Diagnosis and Treatment. JAMA (2018) 319(7):698-710
15. Meyer NJ, Gattinoni L, Calfee CS, Acute Respiratory Distress Syndrom, Lancet 2021; 398: 622–37

16. Thompson BT, Chambers RC, Liu KD. Acute Respiratory Distress Syndrome, *N Engl J Med* (2017) 377:562-72
17. Paternot A., Repesse X., Vieillard-Baron A. Rationale and Description of Right Ventricle-Protective Ventilation in ARDS, *Respiratory Care* October (2016) 61 (10) 1391-1396
18. Biswas A. Right heart failure in acute respiratory distress syndrome: An unappreciated albeit a potential target for intervention in the management of the disease. *Indian journal of critical care medicine : peer-reviewed, official publication of Indian Society of Critical Care Medicine* (2015) 19(10), 606–609
19. Naeije R, Vachiery JL, Yerly P, Vanderpool R, The transpulmonary pressure gradient for the diagnosis of pulmonary vascular disease, *European Respiratory Journal* (2013) 41: 217-223
20. Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* (2016) 315: 788-800
21. Bellani G, Pham T, Laffey JG. Missed or delayed diagnosis of ARDS: a common and serious problem. *Intensive Care Med.* (2020) Jun;46(6):1180-1183
22. Guerin C., Moss M., Dalmor D. A glossary of ARDS for beginners. *Intensive Care Med* (2016) 42:659–662
23. Beitler JR, Malhotra A, Thompson T, Ventilator-induced Lung Injury, *Clin Chest Med* 37 (2016) 633–646
24. Ware L., Matthay MA. Acute Pulmonary Edema. *N Engl J Med* (2005) 353:2788-96
25. Βασιλάκος Δ. ΘΕΜΑΤΑ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ, Εκδόσεις POTONTA 2012
26. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. Group CE and CC, ed. *Cochrane Database Syst Rev.* (2013)
27. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? *Am J Respir Crit Care Med.* (1994);150(6):1722–1737
28. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA, Pereira VGM, Espósito DC, Pasqualucci M de OP, et al. Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA.* (2012) Oct 24;308(16):1651–9
29. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* (2000) 342(18):1301–8
30. Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* (2000) 342(18):1360–1361

31. Bein T, Weber-Carstens S, Goldmann A, et al. Lower tidal volume strategy (≤ 3 ml/kg) combined with extracorporeal CO₂ removal versus 'conventional' protective ventilation (6 ml/kg) in severe ARDS: The prospective randomized Xtravent-study. *Intensive Care Med.* (2013) 39(5):847–856
32. Morales-Quinteros L, Camprubí-Rimblas M, Bringué J, Bos LD, Schultz MJ, Artigas A. The role of hypercapnia in acute respiratory failure. *Intensive Care Med Exp.* (2019) 7(S1):39
33. Acosta P, Santisbon E, Varon J. "The use of positive end-expiratory pressure in mechanical ventilation". *Crit Care Clin.* (2007) Apr;23(2):251-61
34. Fellahi JL, Valtier B, Beauchet A, Bourdarias JP, Jardin F. Does positive end-expiratory pressure ventilation improve left ventricular function? A comparative study by transesophageal echocardiography in cardiac and noncardiac patients. *Chest.* (1998) Aug;114(2):556-62
35. Frost, EA. Effects of positive end-expiratory pressure on intracranial pressure and compliance in brain-injured patients. *J Neurosurg.* (1977) 47 (2): 195–200
36. Caricato, A; Conti, G; Della Corte, F; Mancino, A; et al. Effects of PEEP on the intracranial system of patients with head injury and subarachnoid hemorrhage: The role of respiratory system compliance. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* (2005) 58 (3): 571–6
37. Mekontso Dessap A, Boissier F, Charron C, Begot E, Repesse X, Legras A, et al. Acute cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome: prevalence, predictors, and clinical impact. *Intensive Care Med.* (2016) 42(5):862–70
38. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* (2008) 299(6):646–55
39. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* (2008) 299: 637–45
40. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* (2004) 351: 327–36
41. Briel M, Meade M, Mercat A, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA.* (2010) 303 (9):865
42. Walkey AJ, Goligher EC, Del Sorbo L, Hodgson CL, Adhikari NKJ, Wunsch H, et al. Low tidal volume versus non-volume-limited strategies for patients with acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc.*(2017) 14(Supplement_4):S271–9

43. Sembroski E, Sanghavi D, Bhardwaj A. Inverse Ratio Ventilation. 2021 Aug 2. In: StatPearls Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30571016
44. Banavasi H., Nguyen P., Osman H., Soubani AO. Management of ARDS – What Works and What Does Not. *The American Journal of the Medical Sciences* (2021) vol.362, No1
45. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res.* (2019) 6(1): e000420
46. Cavalcanti AB, Suzumura ÉA, Laranjeira LN, et al.; Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial (ART) Investigators. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA.* (2017) 318(14): 1335-1345
47. Constantin JM, Godet T, Jabaudon M, Bazin JE, Futier E. Recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* (2017) 5(14):290
48. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* (2008)178(11):1156–63
49. Godet T, Constantin JM, Jaber S, Futier E. How to monitor a recruitment maneuver at the bedside. *Curr Opin Crit Care.* (2015) 21(3):253–8
50. Jabaudon M, Godet T, Futier E, Bazin JE, Sapin V, Roszyk L, et al. Rationale, study design and analysis plan of the lung imaging morphology for ventilator settings in acute respiratory distress syndrome study (LIVE study): study protocol for a randomised controlled trial. *Anaesth Crit Care Pain Med.* (2017) 36(5):301–6
51. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, Meade MO (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care.* (2013);17(2):R43
52. Fan E, Del Sorbo L, Goligher EC, et al. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine clinical practice guideline: mechanical ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195(11): 1540]. *Am J Respir Crit Care Med.* (2017) 195(9): 1253-1263
53. Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, Mehta S, Hand L, Austin P, et al. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* (2013) 368(9):795–805
54. Wei X, Wang Z, Liao X, Guo W, Qin T, Wang S. Role of neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: an updated metaanalysis of randomized controlled trials. *Front Pharmacol.* (2020) 10:1637

55. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* (2006) 174(3):268–78
56. Narendra DK, Hess DR, Sessler CN, et al. Update in management of severe hypoxemic respiratory failure. *Chest.* (2017) 152(4):867–879
57. Daoud E. Airway pressure release ventilation. *Ann Thorac Med.* (2007) 2(4):176-179
58. Afshari A, Brok J, Moller AM, Etterslev J (2010) Inhaled nitric oxide for acute respiratory distress syndrome (ARDS) and acute lung injury in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2010) Jul 7;(7):CD002787
59. Amato MBP, Meade MO, Slutsky AS, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* (2015) 372(8):747–755
60. Steinberg KP, Hudson LD, Goodman RB, et al. Efficacy and safety of corticosteroids for persistent acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* (2006) 354(16):1671–1684
61. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care.* (2016) 20(1):329
62. Villar J, Confalonieri M, Pastores SM, Meduri GU. Rationale for prolonged corticosteroid treatment in the acute respiratory distress syndrome caused by Coronavirus Disease (2019) *Crit Care Explor.* 2020;2(4):e0111
63. Swindin J, Sampson C, Howatson A, Airway pressure release ventilation, *BJA Education.* (2020) 20(3): 80-88
64. Cherian S V, Kumar A, Akasapu K, Ashton RW, Aparnath M, Malhotra A. Salvage therapies for refractory hypoxemia in ARDS. *Respir Med.* (2018) 141:150–158
65. Patel B, Chatterjee S, Davignon S, Herlihy JP. Extracorporeal membrane oxygenation as rescue therapy for severe hypoxemic respiratory failure. *J Thorac Dis.* (2019) Sep;11(Suppl 14):S1688-S1697
66. Saguil A., Fargo MV. Acute Respiratory Distress Syndrome: Diagnosis and Management. *American Family Physician*(2020);101(12):730-738
67. Powers KA, Dhamoon AS. Physiology, Pulmonary Ventilation and Perfusion. [Updated 2022 Jan 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan
68. Gattinoni L, Giomarelli P. Acquiring knowledge in intensive care: merits and pitfalls of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* (2015) 41(08):1460–1464
69. Guerin C. et al. Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom. *Intensive Care Med* (2020) 46:2385–2396

70. Messerole E., Peine P., Marini JJ, Albert RK. The Pragmatics of Prone Positioning. *Am J Respir Crit Care Med* (2002) Vol 165. pp 1359–1363
71. Grant GP, Szirth BC, Bennett HL, Huang SS, Thaker RS, Heary RF, Turbin RE. Effects of prone and reverse trendelenburg positioning on ocular parameters. *Anesthesiology* (2010) 112:57–65
72. Girard R., Baboi L. et al. The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning. *Intensive Care Med* (2014) 40:397–403
73. Scholten EL, Beitler JR, Prisk GK, Malhotra A. Treatment of ARDS with prone positioning. *Chest*. (2017) 151(1):215–224
74. Taccone P, Pesenti A, Latini R, Polli F, Vagginelli F, Mietto C, Caspani L, Raimondi F, Bordone G, Iapichino G, Mancebo J, Guerin C, Ayzac L, Blanch L, Fumagalli R, Tognoni G, Gattinoni L. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* (2009) 302:1977–1984
75. Lai-Fook SJ, Rodarte JR. Pleural pressure distribution and its relationship to lung volume and interstitial pressure. *J Appl Physiol*. (1991) 70 (3):967–978
76. Guerin C. Prone positioning acute respiratory distress syndrome patients, *Ann Transl Med* (2017) 5(14):289
77. Guerin C, Baboi L, Richard JC. Mechanisms of the effects of prone positioning in acute respiratory distress syndrome, *Intensive Care Med* (2014) 40:1634–1642
78. Ayzac L, Girard R, Baboi L, et al. Ventilator-associated pneumonia in ARDS patients: the impact of prone positioning. A secondary analysis of the PROSEVA trial. *Intensive Care Med* (2016) 42:871-8
79. Papazian L, Gannier M, Marin V, et al. Comparison of prone positioning and high-frequency oscillatory ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* (2005) 33:2162-71
80. Repesse X, Vieillard-Baron A. Right heart function during acute respiratory distress syndrome, *Ann Transl Med* (2017) 5(14):295
81. Hering R, Wrigge H, Vorwerk R et al . The effects of prone positioning on intraabdominal pressure and cardiovascular and renal function in patients with acute lung injury. *Anesth Analg* (2001) 92:1226–1231
82. Gattinoni L, Busana M, Giosa L, Macri MM, Quintel M. Prone Positioning in Acute Respiratory Distress Syndrome, *Semin Respir Crit Care Med* (2019) 40:94–100
83. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* (2001) 345(08): 568–573

84. Guérin C, Gaillard S, Lemasson S, et al. Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* (2004) 292(19):2379–2387
85. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al. A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* (2006) 173(11):1233–1239
86. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; Prone-Supine II Study Group. Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* (2009) 302(18):1977–1984
87. Gattinoni L., Carlesso E., Taccone P., Polli F., Guerin C., Mancebo J. Prone positioning improves survival in severe ARDS: a pathophysiologic review and individual patient meta-analysis. *Minerva Anesthesiol* (2010) 76:448-54
88. Sud S., Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* (2010) 36:585–599
89. Guerin C, Reignier J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* (2013) 368:2159–2168
90. Beitler JR, Shaefi S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta-analysis. *Intensive Care Med* (2014) 40:332-41
91. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NK, et al. Effect of prone positioning during mechanical ventilation on mortality among patients with acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* (2014) 186:E381-90
92. Bloomfield R, Noble DW, Sudlow A. Prone position for acute respiratory failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* (2015) 11:CD008095
93. Lee JM, Bae W, Lee YJ, et al. The efficacy and safety of prone positional ventilation in acute respiratory distress syndrome: updated study-level meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Crit Care Med* (2014) 42 (5):1252-1262
94. Hu SL, He HL, Pan C, Liu AR, Liu SQ, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. The effect of prone positioning on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care*. (2014) May;18(3):R109
95. Park SY, Kim HJ, Yoo KH, Park YB, Kim SW, Lee SJ, Kim EK, Kim JH, Kim YH, Moon JY, Min KH, Park SS, Lee J, Lee CH, Park J, Byun MK, Lee SW, Rlee C, Jung JY, Sim YS. The efficacy and safety of prone positioning in adults patients with acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Dis*. (2015) 7(3):356

96. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ, Hodgson CL, Wunsch H, Meade MO, Uleryk E, Mancebo J, Pesenti A, Ranieri VM, Fan E . Prone Position for Acute Respiratory Distress Syndrome. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc.* (2017) 14(Supplement_4):S280
97. Sud S, Friedrich JO, Adhikari NKJ, Fan E, Ferguson ND, Guyatt G, Meade MO. Comparative Effectiveness of Protective Ventilation Strategies for Moderate and Severe Acute Respiratory Distress Syndrome. A Network Meta-Analysis. *Am J Respir Crit Care Med.* (2021) 203(11):1366
98. Guerin C. et al. A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study. *Intensive Care Med* (2018) 44:22–37
99. Laffey JG, Kavanagh BP. Fifty years of research in ARDS. Insight into Acute Respiratory Distress Syndrome. From models to patients. *Am J Respir Crit Care Med* (2017) 196:18–28
100. Ritchie H., Mathieu E., Rodes., Guirao L., Appel C., Giattino C., Ortiz-Ospina E., Hasell J., Macdonald B., Beltekian D., Dattani S., Roser M. Coronavirus Pandemic (COVID-19). (2020-2021) Our World in Data
101. Langer T. et al. Prone position in intubated, mechanically ventilated patients with COVID-19: a multi-centric study of more than 1000 patients. *Crit Care* (2021) 25:128
102. Mathews KS. Prone Positioning and Survival in Mechanically Ventilated Patients With Coronavirus Disease 2019–Related Respiratory Failure. *Crit Care Med.* (2021) July 01; 49(7): 1026–1037
103. Gibson PG., Qin L., Puah SH. COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS. *Med J Aust.* 2020 Jul;213(2):54-56
104. Ferrando, C., Suarez-Sipmann, F., Mellado-Artigas, R. et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med.* (2020) Dec;46(12):2200-2211
105. COVID-ICU Group on behalf of the REVA Network and the COVID-ICU Investigators. Clinical characteristics and day-90 outcomes of 4244 critically ill adults with COVID-19: a prospective cohort study. *Intensive Care Med.* (2021) Jan;47(1):60-73
106. Le Terrier, C., Sigaud, F., Lebbah, S. et al. Early prone positioning in acute respiratory distress syndrome related to COVID-19: a propensity score analysis from the multicentric cohort COVID-ICU network—the ProneCOVID study. *Crit Care.* (2022) Mar 24;26(1):71
107. Kharat A., Simon M., Guerin C. Prone position in COVID 19-associated acute respiratory failure. *Curr Opin Crit Care* (2022) 28:57–65

108. Touchon F, Trigui Y, Prud'homme E, et al. Awake prone positioning for hypoxaemic respiratory failure: past, COVID-19 and perspectives. *Eur Respir Rev.* 2021 May 5;30(160):210022
109. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* (2021) 9: 1387–95
110. Li J., Luo J., Pavlov I. et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* (2022) 10: 573–83
111. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* (2021) 25: 209
112. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C, et al. Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res* (2021) 7: 00692–02020
113. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard care versus awake prone position in adult nonintubated patients with acute hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19 infection—a multicenter feasibility randomized controlled trial. *J Intensive Care Med* (2021) 36: 918–24
114. Gad S. Awake prone positioning versus non invasive ventilation for COVID-19 patients with acute hypoxemic respiratory failure. *Egypt J Anaesth* (2021) 37: 85–90
115. Fralick M, Colacci M, Munshi L, et al. Prone positioning of patients with moderate hypoxia due to COVID-19: a multicenter pragmatic randomized trial [COVID PRONE]. *medRxiv* (2021) published online Nov 8, 2021
116. Garcia MA, Rampon GL, Doros G, et al. Rationale and design of the awake prone position for early hypoxemia in COVID-19 (APPEX-19) study protocol. *Ann Am Thorac Soc* (2021) 18: 1560–66
117. Beran A, Mhanna M, Srour O, et al. Effect of prone positioning on clinical outcomes of non-intubated subjects with COVID-19: A comparative systematic review and meta-analysis. *Respir Care* (2022) 67(4): 471-479