

**ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ COVID-19**

ΟΔΗΓΙΕΣ ΚΑΙ ΑΛΓΟΡΙΘΜΟΣ

ΟΜΑΔΑ ΕΡΓΑΣΙΑΣ «ΕΝΤΑΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ»

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Αλγόριθμος αντιμετώπισης οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας από COVID-19¹⁶

Επί SpO₂ < 92% ή/και σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας*: χορήγηση και τιτλοποίηση συμπληρωματικού οξυγόνου με στόχο SpO₂ > 94% και αναπνευστική συχνότητα < 30/min

Αν SpO₂ < 90% με ροή οξυγόνου 6-12 lt/min με μάσκα μη επανεισπνοής

Κριτήρια για επικείμενη ή άμεση διασωλήνωση#

OXI

ΝΑΙ

Μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξηξ

Διασωλήνωση και επεμβατικός μηχανικός αερισμός

**Οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής
(high flow nasal oxygen-HFNO)**

CPAP

FiO₂: 60%,
10 cmH₂O

BiPAP¶ PEEP=5-10 cmH₂O
& PS=5-10 cmH₂O

FiO₂=100%, Ροή=60 L/min, θ=37 °C

Εντός 1-2 ωρών

Παρακολούθηση

Αναπν συχν>35/min, SpO₂ < 88-90 %, αναπνευστική δυσχέρεια, αναπν οξέωση, SOFA score > 4© (κυρίως αιμοδυναμική αστάθεια), ROX index < 3@, επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης

Παρακολούθηση Όπως σε HFNO και επιπλέον

HACOR score > 5†, V_T < 9 ml/kg PBW®

OXI

OXI

ΝΑΙ

Τιτλοποίηση±

FiO₂ με στόχο SpO₂ > 88-90%
Ροή βάσει αναπν συχνότητας (<25-30/min)
Θερμοκρασία βάσει άνεσης ασθενούς

Τιτλοποίηση

CPAP&BiPAP:
PEEP&FiO₂ με στόχο SpO₂ > 88-90%
BiPAP: PS με στόχο V_T < 9 ml/kg PBW

Διασωλήνωση και επεμβατικός μηχανικός αερισμός

ΝΑΙ

Διασωλήνωση και επεμβατικός μηχανικός αερισμός+

Στενή παρακολούθηση

Παρουσία ενός από τα παρακάτω παρά την βέλτιστη τιτλοποίηση

Αναπν συχνότητα > 35/min, SpO₂ < 88-90%, αναπνευστική δυσχέρεια, αναπνευστική οξέωση (pCO₂ > 45 με pH<7.35), SOFA score > 4 (κυρίως αιμοδυναμική αστάθεια), ROX index < 3 (αν HFNO), επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης

OXI

ΝΑΙ

OXI

Απογαλακτισμός από HFNO

Αρχικά μείωση FiO₂

Όταν FiO₂ < 0.4, μείωση ροής 5-10 L/min

Όταν ροή <15 L/min τότε απογαλακτισμός από HFNO

Διασωλήνωση και επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Απογαλακτισμός από CPAP

Αρχικά μείωση FiO₂

Όταν FiO₂ < 0.5 και αναπν. συχνότητα <25/min, σταδιακή μείωση PEEP

Μείωση υποστήριξης διάρκειας CPAP (εναλλαγή CPAP με συμπληρωματικό οξυγόνο/HFNO)

Υποσημειώσεις

Εξαιρούνται ασθενείς με PaCO₂>45mmHg

*ταχύπνοια, χρήση επικουρικών μυών και/ή παράδοξη κινητικότητα θωρακο-κοιλιακού τοιχώματος.

#πτώση επιπέδου συνείδησης, καταπληξία (ΣΑΠ<90mmHgπαρά τη χορήγηση υγρών), υπερκαπνία/οξέωση και επιδείνωση αναπνευστικής δυσχέρειας.

£Η επιλογή μεταξύ HFNO και Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (MEMA-CPAP/BiPAP) εξαρτάται από τη διαθεσιμότητα συσκευών και την εξοικείωση με αυτές. Σε περίπτωση που και τα δύο είδη είναι διαθέσιμα, το HFNO προτείνεται ως πρώτη επιλογή, εξαιτίας της καλύτερης ανοχής του ασθενούς και της ευκολίας χρήσης.

¶Η BiPAP μπορεί να επιλεγεί σε περίπτωση αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι αρχικές ρυθμίσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με το είδος της μάσκας (στοματορινική-ολοπροσωπική-σκάφανδρο).

@VT=αναπνεόμενος όγκος, PBW=προβλεπόμενο βάρος σώματος

†HACOR score= προβλεπτικός δείκτης αποτυχίας NIV

HACOR score >5 μια ώρα μετά την εφαρμογή NIV υποδεικνύει ασθενή με κίνδυνο αποτυχίας του NIV >80% ανεξαρτήτως διάγνωσης, ηλικίας και βαρύτητας νόσου.

Variables	Category (j)	Assigned points
Heart rate, beats/min	≤120	0
	≥121	1
pH	≥7.35	0
	7.30–7.34	2
	7.25–7.29	3
	<7.25	4
GCS	15	0
	13–14	2
	11–12	5
PaO ₂ /FiO ₂	≤10	10
	≥201	0
	176–200	2
	151–175	3
	126–150	4
Respiratory rate, breaths/min	101–125	5
	≤100	6
	≤30	0
	31–35	1
	36–40	2
	41–45	3
	≥46	4

©SOFA score=sequential organ failure assessment (αξιολόγηση οργανικής ανεπάρκειας)

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration					
PaO ₂ /FIO ₂ , mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation					
Platelets, ×10 ³ μL ⁻¹	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver					
Bilirubin, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (20)	1.2–1.9 (20–32)	2.0–5.9 (33–101)	6.0–11.9 (102–204)	>12.0 (204)
Cardiovascular	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) ^a	Dopamine 5.1–15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 ^a	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 ^a
Central Nervous System (CNS)					
Glasgow Coma Scale score ^b	15	13–14	10–12	6–9	<6
Renal					
Creatinine, mg dL ⁻¹ (μmol L ⁻¹)	<1.2 (110)	1.2–1.9 (110–170)	2.0–3.4 (171–299)	3.5–4.9 (300–440)	>5.0 (440)
Urine output, mL per day				<500	<200

FIO₂: fraction of inspired oxygen; MAP: mean arterial pressure; PaO₂: partial pressure of oxygen.

^aCatecholamine doses are given as μg kg⁻¹ min⁻¹ for at least 1 h.

^bGlasgow Coma Scale scores range from 3 to 15; higher score indicates better neurological function.

Table 3: Distribution of SOFA score with mortality

Maximum SOFA score	Mortality
0 to 6	<2%
7 to 9	0-10%
10 to 12	10-30%
13 to 14	40-60%
15	75-90%
16 to 24	>90%

@ROX index= δείκτης εκτίμησης κινδύνου διασωλήνωσης σε 2, 6 και 12 ώρες σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια σε HFNO

ROX Index = SaO₂ / (FIO₂/100) / Αναπνευστική συχνότητα

≥4.88: Μειωμένος κίνδυνος για διασωλήνωση

≥3.85 και <4.88: Ακαθόριστος κίνδυνος

<3.85: Αυξημένος κίνδυνος διασωλήνωσης

± Η τιλοποίηση συνθηκών HFNO γίνεται ως ακολούθως: α) η αύξηση της ροής αποσκοπεί στην μείωση του έργου της αναπνοής με ταυτόχρονη μείωση της αναπνευστικής συχνότητας, της δύσπνοιας, της χρήσης επικουρικών αναπνευστικών μυών και της παράδοξης κινητικότητας θωρακο-κοιλιακού τοιχώματος β) η αύξηση του FiO₂ προκαλεί αύξηση σε PaO₂ και SpO₂ γ) η θερμοκρασία εφαρμόζεται στους 37°C ή χαμηλότερα ανάλογα με την άνεση του ασθενή

+Σε περίπτωση αποτυχίας HFNO, μπορεί να εξετασθεί μια δοκιμή με MEMA εφόσον ο ασθενής βρίσκεται σε χώρο ΜΕΘ/ΜΑΦ

Οξυγονοθεραπεία και Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (MEMA) για την υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια σε ασθενείς με COVID19

Η υψηλή θνητότητα των ασθενών με COVID-19 που έχουν ανάγκη διασωλήνωσης και επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε συνδυασμό με την έλλειψη κλινών ΜΕΘ καθιστούν την αποφυγή διασωλήνωσης, όπου είναι εφικτό, απαραίτητη για την πρόγνωση¹. Στο πλαίσιο αυτό, μέθοδοι μη επεμβατικής υποστήριξης της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως η χορήγηση ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής (High Flow Nasal Oxygen-HFNO) και ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (MEMA-Non Invasive Ventilation (NIV)) χρησιμοποιήθηκαν ευρέως σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω λοίμωξης από COVID-19.

Η χορήγηση ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής είναι μια μη επεμβατική μέθοδος αναπνευστικής υποστήριξης κατά την οποία χορηγείται υγροποιημένο οξυγόνο σε θερμοκρασία 37°C και σε μέγιστη ροή 60L/min με εισπνεόμενο μείγμα (FiO₂) έως 100%, μέσω ειδικής ρινικής κάνουλας²⁻³. Σε σύγκριση με τη χορήγηση συμπληρωματικού συμβατικού οξυγόνου όπου η ροή δεν ξεπερνά τα 15 L/min, οι υψηλές ροές στο HFNO καλύπτουν τις αυξημένες ανάγκες των ασθενών με αναπνευστική δυσχέρεια. Επιπλέον, οι υψηλές εισπνευστικές ροές ελαχιστοποιούν την ανάμειξη με ατμοσφαιρικό αέρα και εξασφαλίζουν υψηλότερο και ακριβέστερο FiO₂. Επιπρόσθετα παθοφυσιολογικά οφέλη περιλαμβάνει η δημιουργία χαμηλής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory pressure-PEEP), επιτρέποντας την επιστράτευση κυψελιδικών μονάδων και τη μείωση του νεκρού χώρου.

Πριν την εποχή της πανδημίας COVID-19, η χρήση HFNO αποδεδειγμένα μείωσε στατιστικά σημαντικά την ανάγκη για ενδοτραχειακή διασωλήνωση στην πλειοψηφία ασθενών με σοβαρή οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, χωρίς ωστόσο να επηρεάζει τη θνητότητα ή τη διάρκεια νοσηλείας σε ΜΕΘ⁴⁻⁵. Σε σοβαρή υποξαιμία απότοκου λοίμωξης από COVID-19, τα διαθέσιμα στοιχεία για τη χρήση HFNO προέκυψαν μόνο από αναδρομικές μελέτες παρατήρησης⁶⁻⁷. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι η χρήση HFNO πέτυχε να αποτρέψει την αναβάθμιση της θεραπείας ή/και την ενδοτραχειακή διασωλήνωση στους μισούς ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία σχετιζόμενη με COVID-19, χωρίς αντίστοιχη μείωση στη θνητότητα. Προκειμένου να απαντηθεί το ερώτημα αν το HFNO μειώνει τη θνητότητα στη σοβαρή νόσο από COVID-19, τόσο άμεσα όσο και έμμεσα μειώνοντας τις επιπλοκές που σχετίζονται με τη ΜΕΘ και αυξάνοντας τη διαθεσιμότητα κλινών ΜΕΘ μέσω της μείωσης της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης, απαιτούνται μεγαλύτερες και καλά σχεδιασμένες μελέτες.

Στην περίπτωση της χρήσης MEMA σε οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια, τα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Ωστόσο, πρόσφατες μετα-αναλύσεις ανέδειξαν αξιοσημείωτη μείωση στα ποσοστά διασωλήνωσης⁸⁻⁹. Τα αποτελέσματα των μελετών που πραγματοποιήθηκαν για τη χρήση MEMA σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία από COVID-19 δεν έδειξαν διαφορά στη θνητότητα ή στο ποσοστό διασωλήνωσης ανάμεσα στα διάφορα είδη αναπνευστικής υποστήριξης. Σημαντικό εύρημα είναι η αυξημένη θνητότητα των ασθενών που αποτυγχάνουν σε MEMA, η οποία προσομοιάζει αυτής των ασθενών που έρχονταν διασωλήνωσης και επεμβατικού μηχανικού αερισμού¹⁰. Παρόμοια αποτελέσματα έδειξαν οι αναλύσεις από το HOPE COVID-19 registry, όπου πάνω από το 50% των ασθενών που έλαβαν MEMA επιβίωσαν χωρίς την ανάγκη διασωλήνωσης¹¹.

Οι κυριότερες ανησυχίες σχετικά με την εφαρμογή μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία στην COVID-19 είναι η καθυστέρηση στη διασωλήνωση και ο κίνδυνος διασποράς της νόσου.

Έχει αποδειχθεί, ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια δεν απέφυγε τη διασωλήνωση και τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό παρά την εφαρμογή μη επεμβατικής υποστήριξης¹². Η αποτυχία αυτή οδηγεί σε καθυστέρηση της διασωλήνωσης και σε επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης. Η μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη δεν εγγυάται προστατευτικό αερισμό, καθώς οι ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία παρουσιάζουν υψηλή αναπνευστική ώση (respiratory drive) και έντονες αναπνευστικές προσπάθειες που ευοδώνουν την πνευμονική βλάβη μέσω αύξησης του αναπνεόμενου όγκου, του φαινομένου pendeluft και πνευμονικού οιδήματος¹³. Στις περιπτώσεις αυτές, η αποτυχία της μη επεμβατικής υποστήριξης συσχετίστηκε με επιδείνωση της πνευμονικής βλάβης και αύξηση της θνητότητας. Επομένως, είναι απαραίτητη η συνεχής παρακολούθηση και επαναξιολόγηση του ασθενούς με σοβαρή υποξαιμία λόγω COVID-19 που επιλέγεται να αντιμετωπιστεί με HFNO ή MEMA.

Τόσο το HFNO, όσο και ο MEMA είναι παρεμβάσεις που προκαλούν τη δημιουργία αερολύματος και είναι δυνατόν να διασπείρουν τον ιό στο περιβάλλον. Υπάρχει εκτενής συζήτηση γύρω από το αν η αντιμετώπιση των ασθενών με COVID-19 με μη επεμβατικούς τρόπους αναπνευστικής υποστήριξης αυξάνει το κίνδυνο μόλυνσης του υγειονομικού προσωπικού. Η διαθέσιμη βιβλιογραφία δεν έχει ακόμη δώσει σαφή απάντηση σε αυτό το ερώτημα (μελέτες προσομείωσης και μελέτες παρατήρησης)¹⁴⁻¹⁵. Φαίνεται ωστόσο, ότι ο κίνδυνος ιογενούς μετάδοσης δεν διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με την αυτόματη αναπνοή και τη χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου. Ο κίνδυνος μειώνεται όταν HFNO και MEMA εφαρμόζονται σε θαλάμους αρνητικής πίεσης ή σε καλά αεριζόμενους χώρους, το υγειονομικό προσωπικό εφαρμόζει μέτρα ατομικής προστασίας και η εφαρμογή θετικής πίεσης ή το μέγεθος της ροής είναι όσο το δυνατόν μικρότερα. Επιπλέον, η προσθήκη απλής χειρουργικής μάσκας σε ασθενείς που λαμβάνουν HFNO φαίνεται να μειώνει τη δημιουργία αερολύματος και την διασπορά μικροσταγονιδίων.

Η ομάδα εργασίας «Εντατική Θεραπεία» της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας προτείνει έναν αλγόριθμο αντιμετώπισης της οξείας υποξαιμικής αναπνευστικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με λοίμωξη από COVID19 με βάση τις δημοσιευμένες οδηγίες ελληνικής ομάδας ιατρών, εξειδικευμένων στο αντικείμενο της μη επεμβατικής αναπνευστικής υποστήριξης¹⁶.

Βιβλιογραφία

1. Gorman, E.; Connolly, B.; Couper, K.; Perkins, G.D.; McAuley, D.F. Non-Invasive Respiratory Support Strategies in COVID-19. *Lancet Respir. Med.* **2021**, *9*, 553–556.
2. Frat, J.-P.; Thille, A.W.; Mercat, A.; Girault, C.; Ragot, S.; Perbet, S.; Prat, G.; Boulain, T.; Morawiec, E.; Cottreau, A.; et al. High-Flow Oxygen through Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure. *N. Engl. J. Med.* **2015**, *372*, 2185–2196.
3. Ischaki, E.; Pantazopoulos, I.; Zakynthinos, S. Nasal High Flow Therapy: A Novel Treatment Rather than a More Expensive Oxygen Device. *Eur. Respir. Rev.* **2017**, *26*, 145.
4. Ferreyro, B.L.; Angriman, F.; Munshi, L.; Del Sorbo, L.; Ferguson, N.D.; Rochweg, B.; Ryu, M.J.; Saskin, R.; Wunsch, H.; daCosta, B.R.; et al. Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA* **2020**, *324*, 57.
5. Lin, S.; Liu, K.; Lin, Z.; Lin, P. Does High-Flow Nasal Cannula Oxygen Improve Outcome in Acute Hypoxemic Respiratory Failure? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir. Med.* **2017**, *131*, 58–64.
6. Demoule, A.; Vieillard Baron, A.; Darmon, M.; Beurton, A.; Géri, G.; Voiriot, G.; Dupont, T.; Zafrani, L.; Girodias, L.; Labbé, V.; et al. High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *202*, 1039–1042.
7. Patel, M.; Gangemi, A.; Marron, R.; Chowdhury, J.; Yousef, I.; Zheng, M.; Mills, N.; Tragesser, L.; Giurintano, J.; Gupta, R.; et al. Retrospective Analysis of High Flow Nasal Therapy in COVID-19-Related Moderate-to-Severe Hypoxaemic Respiratory Failure. *BMJ Open Respir. Res.* **2020**, *7*, e000650.
8. Ferrer, M.; Esquinas, A.; Leon, M.; Gonzalez, G.; Alarcon, A.; Torres, A. Noninvasive Ventilation in Severe Hypoxemic Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2003**, *168*, 1438–1444.
9. Xu, X.P.; Zhang, X.C.; Hu, S.L.; Xu, J.Y.; Xie, J.F.; Liu, S.Q.; Liu, L.; Huang, Y.Z.; Guo, F.M.; Yang, Y.; et al. Noninvasive Ventilation in Acute Hypoxemic Nonhypercapnic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit. Care Med.* **2017**, *45*, e727–e733.
10. Karagiannidis, C.; Mostert, C.; Hentscher, C.; Voshaar, T.; Malzahn, J.; Schillinger, G.; Klauber, J.; Janssens, U.; Marx, G.; Weber-Carstens, S.; et al. Case Characteristics, Resource Use, and Outcomes of 10 021 Patients with COVID-19 Admitted to 920 German Hospitals: An Observational Study. *Lancet Respir. Med.* **2020**, *8*, 853–862.
11. Alviset, S.; Riller, Q.; Aboab, J.; Dilworth, K.; Billy, P.-A.; Lombardi, Y.; Azzi, M.; Ferreira Vargas, L.; Laine, L.; Lermuzeaux, M.; et al. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Face-Mask Ventilation Is an Easy and Cheap Option to Manage a Massive Influx of Patients Presenting Acute Respiratory Failure during the SARS-CoV-2 Outbreak: A Retrospective Cohort Study. *PLoS ONE* **2020**, *15*, e0240645.
12. Bellani, G.; Laffey, J.G.; Pham, T.; Madotto, F.; Fan, E.; Brochard, L.; Esteban, A.; Gattinoni, L.; Bumbasirevic, V.; Piquilloud, L.; et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2017**, *195*, 67–77.
13. Vaporidi, K.; Akoumianaki, E.; Teli, I.; Goligher, E.C.; Brochard, L.; Georgopoulos, D. Respiratory Drive in Critically Ill Patients. Pathophysiology and Clinical Implications. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **2020**, *201*, 20–32.
14. Agarwal, A.; Basmaji, J.; Muttalib, F.; Granton, D.; Chaudhuri, D.; Chetan, D.; Hu, M.; Fernando, S.M.; Honarmand, K.; Bakaa, L.; et al. High-Flow Nasal Cannula for Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Patients with COVID-19: Systematic Reviews of Effectiveness and Its Risks of Aerosolization, Dispersion, and Infection Transmission. *Can. J. Anesth./J. Can. Anesth.* **2020**, *67*, 1217–1248.
15. Tran, K.; Cimon, K.; Severn, M.; Pessoa-Silva, C.L.; Conly, J. Aerosol Generating Procedures and Risk of Transmission of Acute Respiratory Infections to Healthcare Workers: A Systematic Review. *PLoS ONE* **2012**, *7*, e35797.
16. Akoumianaki, E.; Ischaki, E.; Karagiannis, K.; Sigala, I.; Zakynthinos, S. The Role of Noninvasive Respiratory Management in Patients with Severe COVID-19 Pneumonia. *J. Pers. Med.* **2021**, *11*, 884.