



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

**«ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ
ΑΕΡΙΣΜΟΣ»**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ HIGH FLOW NASAL CANNULA ΣΤΗΝ
ΧΑΠ. ΜΙΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ»**

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ Β. ΚΟΝΤΟΜΗΤΡΟΥ

ΑΘΗΝΑ

ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Πανταζόπουλος Ιωάννης**, Επίκουρος Καθηγητής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων).
2. **Καδδά Όλγα**, Νοσηλεύτρια PhD, Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο.
3. **Ντάγανου Μαρία**, Εντατικολόγος- Πνευμονολόγος, διευθύντρια ΕΣΥ, ΜΕΘ ΓΝΝΘΑ«ΣΩΤΗΡΙΑ» .

Αφιέρωση

Στα Μ μου...

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλλαν για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας και σε όλους τους διδάσκοντες του μεταπτυχιακού προγράμματος που μας παρείχαν απλόχερα πλούσια ύλη και την νεότερη γνώση στην επιστήμη.

Περίληψη

Εισαγωγή: Η διαχείριση των ασθενών με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια (Χ.Α.Π.), Chronic Obstructive Pulmonary Disease (C.O.P.D.) αποτελεί πρόκληση, καθώς είναι πολύ συχνή νοσολογική οντότητα με συχνές νοσηλείες από διάφορες αιτίες και αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα στον τομέα της υγειονομικής περίθαλψης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της οξυγονοθεραπείας με την χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής (High Flow Nasal Cannula – HFNC) στην περίπτωση ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ και χρήζουν οξυγονοθεραπείας.

Υλικό & Μέθοδος: Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναζήτηση σε διεθνείς βάσεις δεδομένων Pubmed, Cinahl, Cochrane Library, European Respiratory Society (ERS) publication αλλά και σε ελληνικά επιστημονικά περιοδικά. Τέθηκε χρονικός περιορισμός αναφορικά με την ημερομηνία δημοσίευσης των άρθρων (άρθρα που έχουν δημοσιευθεί από 01/01/2010 έως τον Σεπτέμβριο 2021).

Αποτελέσματα: Από την μελέτη των κλινικών δοκιμών που συμπεριλήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση προκύπτουν συμπεράσματα, που συνηγορούν στην αναγνώριση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του HFNC σε ασθενείς με όλα τα στάδια της νόσου. Επιπλέον σε κάποιες από τις μελέτες σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι μετά την χρήση της νέας συσκευής οι ασθενείς παρουσιάζουν βελτίωση σε σημαντικές κλινικές παραμέτρους.

Συμπεράσματα: Η συγκεκριμένη μελέτη προσφέρει στην κλινική πράξη καθώς προσδιορίζει εάν είναι επωφελές για την διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ η αντικατάσταση παλαιότερων μεθόδων χορήγησης οξυγόνου με την νέα συσκευή HFNC.

Λέξεις- κλειδιά: Ρινική κάνουλα υψηλής ροής, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, παρόξυνση.

ABSTRACT

Introduction: Handling patients who suffer from Chronic Obstructive Pulmonary Disease (C.O.P.D) constitutes a challenge as it is a very common nosologic entity with frequent hospitalizations due to different causes and it is a serious problem in the healthcare sector.

Purpose: The goal of this systematic review was to investigate the cases in which the use of the high flow nasal cannula (H.F.N.C) in patients suffering from C.O.P.D, is more beneficial compared to other methods of oxygen therapy.

Materials & Method: A systematic review of the bibliography was conducted along with research in international data bases (Pubmed, Cinahl, Cochrane Library, ERS publication) and in Greek scientific magazines as well. At the same time, a temporal constriction was given regarding the publication date of the articles (articles which have been published between 01/01/2010 and September of 2021.)

Results: From the study of the clinical trials that were included in this systematic review arise conclusions which advocate for the recognition of the effectiveness of the use of H.F.N.C in patients whose symptoms vary from all stages of the disease. In addition, in some of the studies, a great finding is the fact that after the use of the new device patients show improvement in important clinical parameters.

Conclusions: This specific study enriches the clinical act as it determines whether the replacement of the older methods of oxygen administration with the new H.F.N.C. device is more beneficial when handling patients with C.O.P.D.

Keywords: High flow nasal cannula, chronic obstructive pulmonary disease, exacerbation.

Περιεχόμενα

Περίληψη	5
ABSTRACT	6
Εισαγωγή.....	9
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	12
1.1 Ορισμός της νόσου	12
1.2 Παθογένεια της νόσου.....	13
1.3 Παράγοντες κινδύνου	14
2. Διαγνωστική προσέγγιση.....	16
2.1 Ταξινόμηση νόσου κατά GOLD	17
2.2 Κλινικές εκδηλώσεις	19
2.3 Φαινότυποι στην ΧΑΠ.....	21
2.4 Εκτίμηση βαρύτητας δύσπνοιας.....	22
3. Παρόξυνση της νόσου και συννοσηρότητες	25
3.1 Παρόξυνση ΧΑΠ	25
3.1.1. Αξιολόγηση κινδύνου παροξύνσεων κριτήρια και αιτίες	25
3.1.2. Παρόξυνση ΧΑΠ και ΜΕΘ.....	26
3.1.3 Συνθήκες αερισμού στην παρόξυνση.	26
3.1.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση παρόξυνσης	29
3.2 Συν-νοσηρότητες και ΧΑΠ.....	30
4. Θεραπευτική προσέγγιση.....	33
4.1 Φαρμακευτική αγωγή.....	33
4.2 Μη φαρμακευτική προσέγγιση	38
4.3 Ρινική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής	41
4.3.1 Βασικές λειτουργίες της συμπληρωματικής θεραπείας.....	41
4.3.2 Κλινική εφαρμογή της συμπληρωματικής θεραπείας	42
4.3.3 Κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με ΧΑΠ	45

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	47
1. Σκοπός.....	48
2. Υλικό-Μέθοδος.....	48
2.1 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος.....	48
2.2 Αναζήτηση βιβλιογραφίας.....	48
2.3 Καθορισμός κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού μιας μελέτης.	49
3. Αποτελέσματα	51
4. Συζήτηση.....	75
Βιβλιογραφία.....	92
Παράρτημα	99
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ.....	99
Κατάλογος πινάκων / εικόνων:	100

Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) - Chronic Obstructive Pulmonary Disease (C.O.P.D) είναι μια συχνή χρόνια νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής αέρα εξαιτίας της παθολογίας των αεραγωγών και/ή των κυψελίδων, που οφείλεται συνήθως σε σημαντική έκθεση σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Ο χρόνιος περιορισμός της ροής αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ οφείλεται στο συνδυασμό της νόσου των αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), η συνύπαρξη των οποίων ποικίλει από άτομο σε άτομο. Πρόκειται για μια νόσο που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί.¹

Η ΧΑΠ είναι σήμερα η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και υπολογίζεται πως είναι υπεύθυνη για το 5% περίπου όλων των θανάτων παγκοσμίως, ενώ το 2020 αναμενόταν να αποτελέσει την 3η αιτία θανάτου και την 5η αιτία αναπηρίας.²

Η οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής, High Flow Nasal Cannula (HFNC) αρχικά χρησιμοποιήθηκε σε πρόωρα βρέφη και παιδιατρικούς ασθενείς και μετέπειτα επεκτάθηκε σε ενήλικες με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια ως εναλλακτική λύση για αντικατάσταση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA)-Non Invasive Mechanical Ventilation (NIV) σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς καθώς και σε ασθενείς μετά από την αποδέσμευση τους από τον μηχανικό αερισμό για την αποφυγή της επαναδιασωλήνωσης.

Η συσκευή HFNC είναι μια νέα μορφή συσκευής αερισμού που επιτρέπει την παροχή οξυγόνου, μέσω ρινικής κάνουλας, υψηλών ροών (έως 60 lt/min) εφυγρασμένου και θερμού αέρα που συνδέεται με ροόμετρο ρύθμισης του FiO₂ (από 21 έως 100%). Η υψηλή ροή αποβάλλει τα αέρια από τους άνω αεραγωγούς, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου και μειώνοντας τον ανατομικό νεκρό χώρο.^{2,3}

Τα πλεονεκτήματά του περιλαμβάνουν την αυξημένη έκπλυση CO₂, βελτίωση της κάθαρσης των βλεννογόνων και καλή συμμόρφωση από τον ασθενή. Με βάση τα έως τώρα κλινικά δεδομένα, η χρήση θεραπείας οξυγόνου υψηλής ροής μέσω HFNC σε κατάλληλους ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση, να μειώσει το έργο της αναπνοής του ασθενούς και χρησιμεύει ως εναλλακτική λύση σε ασθενείς με

συμπτώματα αναπνευστικής δυσχέρειας πριν γίνουν αναγκαίες πιο επεμβατικές μορφές θεραπείας, όπως ως μηχανικός αερισμός.^{3,4}

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης της βιβλιογραφίας ήταν να αναδείξει εάν είναι επωφελής η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια. Πιο συγκεκριμένα, στο γενικό μέρος, παρουσιάζονται και αναλύονται οι βασικές έννοιες ορισμού, επιδημιολογίας της ΧΑΠ, οι κύριες αιτίες που την προκαλούν, τα σημεία- συμπτώματα της και όλοι οι δυνατοί τρόποι παρακολούθησης και θεραπείας της. Στο ειδικό μέρος παρουσιάζεται ο σκοπός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε, τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα που προκύπτουν από την παρούσα συστηματική ανασκόπηση για την χρήση της νέας συσκευής ρινικής κάνουλας υψηλής ροής σε ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου ΧΑΠ.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

1.1 Ορισμός της νόσου

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια- ΧΑΠ είναι μια συχνή χρόνια νόσος, η οποία χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής αέρα εξαιτίας της παθολογίας των αεραγωγών και/ή των κυψελίδων, που οφείλεται συνήθως σε σημαντική έκθεση σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Ο χρόνιος περιορισμός της ροής αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ οφείλεται στο συνδυασμό της νόσου των αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και της καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), η συνύπαρξη των οποίων ποικίλει από άτομο σε άτομο. Πρόκειται για μια νόσο που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί¹.

Επιδημιολογικά δεδομένα της νόσου, στην Ελλάδα και παγκοσμίως

Η ΧΑΠ είναι σήμερα η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και υπολογίζεται πως είναι υπεύθυνη για το 5% περίπου όλων των θανάτων, ενώ το 2020 αναμενόταν να αποτελέσει την 3η αιτία θανάτου και την 5η αιτία αναπηρίας. Αποτελούσε την 6η αιτία θανάτου το 1990. Αυτό ίσως να οφείλεται στην αύξηση της καπνιστικής συνήθειας, την μείωση της θνησιμότητας από άλλα νοσήματα καθώς και από την αύξηση του ηλικιακού φάσματος στον πληθυσμό.²

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια παραμένει συχνή αιτία θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι συχνή επιπλοκή της ΧΑΠ και σχετίζεται με την ανάγκη για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής και αυξανόμενο κίνδυνο θανάτου. Έτσι η ΧΑΠ αποτελεί σοβαρή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, αντιπροσωπεύοντας σημαντικό πρόβλημα της δημόσιας υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο που οδηγεί σε αυξανόμενες οικονομικές και κοινωνικές επιπτώσεις. Υπολογίζεται πως οι πάσχοντες ανέρχονται σήμερα στα 450-500.000.000 και στη νόσο αυτή οφείλονται πάνω από 3.000.000 θάνατοι ανά έτος παγκοσμίως. Βρίσκεται στην πρώτη πεντάδα των δαπανών για την υγεία παγκοσμίως. Στην Ευρώπη το συνολικό ετήσιο κόστος που αφορά στη θεραπεία της ΧΑΠ αγγίζει τα 38,7 δισεκατομμύρια ευρώ.¹

Η επίπτωση, η νοσηρότητα και η θνητότητα της ΧΑΠ ποικίλει ανάμεσα στις διάφορες χώρες, καθώς και ανάμεσα σε διαφορετικές ομάδες της ίδιας χώρας. Η παγκόσμια επίπτωση της ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό υπολογίζεται στο 10% σε ενήλικες άνω των

40 ετών. Το 50% περίπου των πασχόντων είναι ηλικίας κάτω από 65 ετών. Η επίπτωση της νόσου αναμένεται να αυξηθεί περαιτέρω τις επόμενες δεκαετίες, λόγω της συνεχιζόμενης έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου (κύριος επιβαρυντικός παράγοντας είναι η καπνιστική συνήθεια) της γήρανσης του πληθυσμού, ενώ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Global strategy for the diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) η επίπτωση της νόσου αναμένεται να αυξηθεί τα επόμενα 40 έτη και να φτάσει το 2060 να καταγράφονται πάνω από 5,4 εκ. θάνατοι παγκοσμίως. Μέχρι πρόσφατα θεωρούνταν πως ο επιπολασμός καθώς και η θνητότητα είναι μεγαλύτερη στους άνδρες αλλά νεότερα δεδομένα δείχνουν πως δεν υπάρχει σημαντική διαφορά με αυτή των γυναικών.²

Τέλος, αξίζει να αναφέρουμε ότι η ΧΑΠ αποτελεί σοβαρή αιτία νοσηρότητας και θνητότητας και στην Ελλάδα. Η επίπτωση της φτάνει στο 8.4% στο γενικό πληθυσμό (11.6% στους άντρες και 4.8% στις γυναίκες).²

1.2 Παθογένεια της νόσου

Η ΧΑΠ ως νόσος παρουσιάζει μη αναστρέψιμες δομικές αλλοιώσεις του τραχειοβρογχικού δέντρου και του πνευμονικού παρεγχύματος. Στις αλλοιώσεις του τραχειοβρογχικού δέντρου περιλαμβάνεται η διαταραχή των λείων μυϊκών ινών και των τραχειοβρογχικών αδένων, ενώ στο παρέγχυμα παρουσιάζεται διάσπαση των κυψελιδικών τοιχωμάτων.

Στις αναστρέψιμες λειτουργικές διαταραχές που εμφανίζονται στην ΧΑΠ εντάσσουμε το οίδημα του βλεννογόνου και την στένωση των βρόγχων από παχύρρευστες εκκρίσεις. Λόγω των αναστρέψιμων διαταραχών προκαλείται ο βρογχόσπασμος. Για τον λόγο αυτό χαρακτηρίζεται ως μερικώς αναστρέψιμη νόσος όσον αφορά τον περιορισμό στην ροή του αέρα.

Πολύ σημαντικό ρόλο παίζει η μελέτη αυτής της ετερογένειας της νόσου, καθώς ο κάθε ασθενής χρήζει εξατομικευμένης φροντίδας και διαγνωστικής προσέγγισης.³ Τέλος, η παθογένεια της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από τρεις ομάδες διαταραχών: πνευμονικό εμφύσημα, χρόνια βρογχίτιδα και βρογχιολίτιδα.^{3,4}

1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η ΧΑΠ προκαλείται από παράγοντες που προκαλούν φλεγμονή στους πνεύμονες. Οι παράγοντες κινδύνου είναι οι εξής:^{1,5}

Κάπνισμα: Αυτός είναι ο κύριος παράγοντας κινδύνου για τη ΧΑΠ. Περίπου 40-50% των καπνιστών θα εμφανίσουν ΧΑΠ, σε σύγκριση με το 10% των ανθρώπων που δεν έχουν καπνίσει. Οι καπνιστές έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν συμπτώματα από το αναπνευστικό, μεγαλύτερη ετήσια πτώση του ταχέως εκπνεόμενου όγκου αέρα σε ένα δευτερόλεπτο, Forced Expiratory Volume in 1' (FEV₁) καθώς επίσης και μεγαλύτερη θνητότητα, ενώ δεν φαίνεται να υπάρχει διαφορά ανάμεσα στα είδη καπνού. Το παθητικό κάπνισμα φαίνεται να επηρεάζει εξίσου και αναφέρεται στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, ενώ τέλος η καπνιστική συνήθεια κατά την εγκυμοσύνη επηρεάζει την ανάπτυξη των πνευμόνων κατά την εμβρυική ζωή. Ωστόσο δεν πρόκειται να εμφανίσουν όλοι οι καπνιστές την νόσο, το οποίο υποδηλώνει ότι η γενετική προδιάθεση, όπως αναλύεται παρακάτω, διαδραματίζει σημαντικό ρόλο και έτσι κάποιοι καπνιστές καθίστανται πιο ευάλωτοι από άλλους.

Επαγγελματική έκθεση: Περίπου το 15-20% των περιπτώσεων ΧΑΠ σχετίζονται με έκθεση σε επαγγελματική σκόνη, χημικές ουσίες, ατμούς ή άλλους αέριους ρύπους στο χώρο εργασίας τα οποία μπορούν να προκαλέσουν ΧΑΠ. Η επαγγελματική έκθεση σε ρύπους επηρεάζει την ροή αέρα αλλά επιπλέον προκαλεί και παγίδευση αέρα καθώς κι εμφύσημα, όπως αυτά απεικονίζονται σε αξονική τομογραφία στην ίδια συχνότητα και στα δύο φύλα.

Ατμοσφαιρική ρύπανση: Τα άτομα με ΧΑΠ έχουν υψηλό κίνδυνο επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους όταν υπάρχουν υψηλά επίπεδα ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Η οικιακή ατμοσφαιρική ρύπανση από τη χρήση καυσίμων βιομάζας για μαγείρεμα και θέρμανση αποτελεί και αυτή παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου.

Κοινωνικοοικονομική κατάσταση: Από έρευνες έχει φανεί ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ σχετίζεται με χαμηλότερα μορφωτικά και εισοδηματικά επίπεδα. Αυτό ίσως οφείλεται σε παράγοντες όπως η διατροφή, η ατμοσφαιρική ρύπανση και άλλα.

Πρώτα χρόνια ζωής και περιβαλλοντικοί παράγοντες: Οι λοιμώξεις των πνευμόνων στα πρώτα χρόνια της ζωής και οι μητέρες που καπνίζουν αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για τη ΧΑΠ.

Γενετικοί παράγοντες: Το πιο εκτενώς μελετημένο γενετικό πρόβλημα που συνδέεται με τη ΧΑΠ είναι η ανεπάρκεια Α₁ αντιθρυψίνης, ασθένεια στην οποία το άτομο δεν διαθέτει την πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Η πρωτεΐνη διακρίνεται για την προστατευτική της λειτουργία, καθώς εμποδίζει την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων που είναι βλαβερά για τους πνευμονικούς ιστούς. Η ανεπάρκεια της μπορεί να είναι επίκτητη ή κληρονομική και επιτρέπει σε πρωτεολυτικά ένζυμα να προκαλέσουν βλάβη στους ιστούς του πνεύμονα, με αποτέλεσμα την εμφάνιση εμφυσήματος ακόμα και στην αρχή της ενηλικίωσης. Στους δε καπνιστές, η ανεπάρκεια της επιφέρει σημαντική επιδείνωση των συμπτωμάτων λόγω της καταστροφής των τοιχωμάτων των κυψελίδων. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) – World Health Organization (W.H.O.) προτείνει όλοι οι ασθενείς που διαγιγνώσκονται με Χ.Α.Π. να εξετάζονται για έλλειψη της Α₁ αντιθρυψίνης, καθώς και οι συγγενείς τους.^{1,5}

2. Διαγνωστική προσέγγιση

Η ΧΑΠ είναι μια σοβαρή, χρόνια νόσος, με συστηματικές εκδηλώσεις που συχνά υποδιαγιγνώσκονται και τα συμπτώματα υποεκτιμώνται από τους ασθενείς. Η διάγνωση βασίζεται στο ιστορικό του ασθενούς, τη φυσική εξέταση και κλινικό-εργαστηριακές εξετάσεις (ακτινογραφία, αξονική τομογραφία, σπιρομέτρηση, βιοδείκτες κλπ). Το ιατρικό ιστορικό πρέπει να είναι λεπτομερές και κρίνεται απαραίτητο προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της νόσου. Στην φυσική εξέταση του ασθενούς πρέπει ο κλινικός ιατρός να στοχεύει στην εκμαίευση πληροφοριών για την παρουσία αναπνευστικών και συστηματικών συμπτωμάτων που προκύπτουν από την νόσο, καθώς στα αρχικά στάδια της τα ευρήματα συχνά δεν είναι παθολογικά ή δεν είναι ειδικά της νόσου.⁶

Από τον εργαστηριακό έλεγχο ιδιαίτερη σημασία έχει η σπιρομέτρηση στη διάγνωση και την παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς. Για τη διάγνωσή της απαιτείται η σταθερή μείωση του δείκτη Tiffenau $FEV_1/FVC\% < 70\%$ (γρήγορα εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα- forced vital capacity) της προβλεπόμενης. Για να τεθεί η διάγνωση χρειάζεται να αποδειχθεί η μερικώς αναστρέψιμη απόφραξη των μικρών αεραγωγών πριν και μετά βρογχοδιαστολής με 4 puffs 400 μg σαλβουταμόλης και έλεγχο βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, ενώ ο έλεγχος της διαχυτικής ικανότητας εξυπηρετεί τη διάκριση μεταξύ χρόνιας βρογχίτιδας και πνευμονικού εμφυσήματος.

Η σπιρομέτρηση παραμένει η μόνη ακριβής μέτρηση του βαθμού απόφραξης σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ωστόσο δεν μπορεί να διακρίνει το άσθμα από την ΧΑΠ, και για να γίνει διαφορό-διάγνωση επαναλαμβάνεται μετά την χορήγηση βρογχοδιαστολής.

Στην σπιρομέτρηση οι μορφολογικές μεταβολές της καμπύλης ροής-όγκου, μπορεί να δώσουν πληροφορίες για τον βαθμό απόφραξης στους μικρούς αεραγωγούς. Η μέτρηση της βραδείας ζωτικής χωρητικότητας επιτρέπει την εκτίμηση της απόφραξης, σε ασθενείς που δεν είναι σε θέση να εκτελέσουν μια πλήρη βίαιη εκπνοή ζωτικής χωρητικότητας.⁶

Άλλες εργαστηριακές εξετάσεις

Απεικονιστικές μέθοδοι: η ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν βοηθάει στην διάγνωση της νόσου, ωστόσο είναι σημαντική για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων καθώς και για τον εντοπισμό συνοδών παθήσεων. Χρήσιμα ακτινολογικά

ευρήματα μπορεί να είναι η παρουσία υπερδιάτασης ή στοιχεία πνευμονικού εμφυσήματος.

Η αξονική τομογραφία παρότι δεν συνίσταται σαν εξέταση ρουτίνας για να τεθεί η διάγνωση της νόσου, είναι ωφέλιμη στην διαφορό- διάγνωση της καθώς και για τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων.

Αέρια αρτηριακού αίματος και Οξυμετρία: η μέτρηση και η αξιολόγηση των αερίων αρτηριακού αίματος είναι σημαντικά σε νοσηλεύόμενους ασθενείς με βεβαρημένη κλινική εικόνα ή σε ασθενείς προχωρημένου σταδίου της νόσου. Γενικά, αναπνευστική ανεπάρκεια θεωρείται όταν το PaO_2 είναι μικρότερο από 60 mm/Hg, με ή χωρίς αύξηση του $PaCO_2$ μεγαλύτερο από 50 mm/Hg σε FiO_2 21%. Η παλμική οξυμετρία βοηθά στην αξιολόγηση του κορεσμού των ασθενών με ΧΑΠ με σκοπό να διαπιστωθεί αν χρειάζονται συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου.

Όγκοι πνευμόνων και διαχυτική ικανότητα: η καταγραφή της διαχυτικής ικανότητας του CO_2 - diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide (DL_{CO}) παρέχει πληροφορίες σχετικά με τον βαθμό βαρύτητας του πνευμονικού εμφυσήματος, που μπορεί να είναι η κλινική εκδήλωση της νόσου. Τέλος δεν αποτελεί εξέταση ρουτίνας για να τεθεί διάγνωση, με εξαίρεση περιπτώσεις όπου η δύσπνοια παρουσιάζει σημεία πέραν του αναμενόμενου.^{1,6}

Η μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ταχύτητας ροής- peak expiratory flow rate (PEFR), που διενεργείται μέσω ενός πνευμονό-ταχογράφου, υποεκτιμά σημαντικά το βαθμό αποφράξεως, επειδή ελέγχει μόνο την περιοχή των μεγάλων αεραγωγών. Η διάγνωση της ΧΑΠ δεν μπορεί να βασιστεί σε μέτρηση της PEFR, καθώς μια φυσιολογική PEFR δεν αποκλείει την παρουσία ΧΑΠ. Η διάγνωση της απόφραξης τίθεται όταν ο FEV_1 βρεθεί <80% της προβλεπόμενης τιμής του.⁷

2.1 Ταξινόμηση νόσου κατά GOLD

Σύμφωνα με τα κριτήρια **GOLD**, όπως ορίστηκαν από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία, American Thoracic Society (ATS) και την Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία, European Respiratory Society (ERS) η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια ταξινομείται σε τέσσερα στάδια. Σύμφωνα με τον υπάρχοντα ορισμό των GOLD & ATS/ERS για τον περιορισμό της ροής του αέρα

είναι η αναλογία FEV_1/FVC μικρότερη από 70% της προβλεπόμενης, μετρηθείσα μετά από βρογχοδιαστολή.

Ομάδα ασθενών	Χαρακτηριστικά	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλού κινδύνου, Λιγότερα συμπτώματα	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
B	Χαμηλού κινδύνου, Περισσότερα συμπτώματα	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10
C	Υψηλού κινδύνου, Λιγότερα συμπτώματα	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
D	Υψηλού κινδύνου, Περισσότερα συμπτώματα	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10

Πίνακας 1: Ταξινόμηση ΧΑΠ κατά GOLD⁸

Γενικά, με βάση της σπιρομέτρηση, η ΧΑΠ σταδιοποιείται, κατά GOLD, σε τέσσερα στάδια βαρύτητας:

1. στάδιο I ήπια ($FEV_1 \geq 80\%$ προβλεπόμενης)
2. στάδιο II μέτρια ($FEV_1 50\% - 79\%$ προβλ.)
3. στάδιο III σοβαρή ($FEV_1 30\% - 49\%$ προβλ.)
4. στάδιο IV πολύ σοβαρή ($FEV_1 \leq 30\%$ προβλ.).¹

Στο αρχικό στάδιο, οι ασθενείς βρίσκονται σε δυσμενή κατάσταση εξαιτίας του χρόνιου βήχα και της παραγωγής πτυέλων. Ωστόσο, η πνευμονική τους λειτουργία κατά τη σπιρομέτρηση είναι σε φυσιολογικά επίπεδα.

Στο πρώτο στάδιο της νόσου, το οποίο χαρακτηρίζει τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ως ήπια (mild) ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι FEV_1/FVC , 70% της προβλεπόμενης, αλλά $FEV_1 > 80\%$ και συνήθως συνοδεύεται από χρόνια βήχα και παραγωγή πτυέλων.

Κατά το δεύτερο στάδιο της μέτριας (moderate) κατάστασης ο περιορισμός του αέρα εμφανίζει επιδείνωση της ροής του αέρα ($80\% < FEV_1$), όπου τα συμπτώματα εξελίσσονται, με κύριο χαρακτηριστικό, την ανάπτυξη της δύσπνοιας. Σε αυτό το στάδιο οι ασθενείς αναζητούν ιατρική βοήθεια είτε λόγω της δύσπνοιας είτε εξαιτίας της επιδείνωσης της νόσου.

Στο τρίτο στάδιο κατατάσσονται οι ασθενείς με ιδιαίτερη επιδείνωση, οι οποίοι εμφανίζουν ($FEV_1 < 50\%$). Οι επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις στο στάδιο αυτό έχουν αρνητικό αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Στο τέταρτο και τελευταίο στάδιο, η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται ως πολύ σοβαρή (very severe) και παρατηρείται σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα ($FEV_1 < 30\%$), ενώ είναι πιθανή η εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε αυτό στάδιο, η ποιότητα ζωής είναι αισθητά μειωμένη και οι παροξύνσεις μπορεί να γίνουν απειλητικές για τη ζωή.¹

Η ανικανότητα που προκαλείται από την ΧΑΠ μπορεί να εκτιμηθεί από τον FEV_1 και λαμβάνοντας υπόψη το βαθμό της απόφραξης, τη συχνότητα των παροξύνσεων, προγνωστικούς παράγοντες, όπως η δύσπνοια, εκτιμώμενη με την κλίμακα της MRC (medical research council), την μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας DL_{CO} , το ιστορικό του ασθενούς, την ανοχή στην άσκηση, τον δείκτη μάζας σώματος- body mass index (BMI), την PaO_2 , και ευρήματα χρόνιας πνευμονικής καρδιάς. Ο υπολογισμός του δείκτη BODE (BMI, απόφραξη, δύσπνοια- MRC score και ικανότητα στην άσκηση) είναι απαραίτητος εφόσον παρέχονται οι απαραίτητες πληροφορίες. Ο FEV_1 αποτελεί κρίσιμης σημασίας μεταβλητή που επηρεάζει τις μεταβολές της πνευμονικής λειτουργίας και την επιβίωση, ενώ ο μετά βρογχοδιαστολή FEV_1 είναι ο ασφαλέστερος δείκτης εκτίμησης του προσδόκιμου επιβίωσης.^{1,7}

2.2 Κλινικές εκδηλώσεις

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια είναι μια προοδευτικά εξελισσόμενη ασθένεια. Πολλά σημάδια και συμπτώματα της μπορεί να είναι ήπια στην αρχή και να γίνουν πιο σοβαρά με την πάροδο του χρόνου και την πρόοδο της νόσου.

Η ΧΑΠ αποτελεί ένα κράμα αποτελούμενο από δύο νοσολογικές καταστάσεις, τη χρόνια βρογχίτιδα και το πνευμονικό εμφύσημα που καθιστούν πιο δύσκολη τη διαδικασία της αναπνοής. Από τη μία, η χρόνια βρογχίτιδα ερεθίζει και στενεύει τους

αεραγωγούς, ενώ από την άλλη πλευρά, το εμφύσημα καταστρέφει το πνευμονικό παρέγχυμα.^{1,8}

Η χρόνια βρογχίτιδα παρουσιάζεται βιβλιογραφικά σε ποσοστό 4 έως 22% στους μη καπνιστές, γεγονός που υποδηλώνει την ύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου. Για να διαγνωσθεί ένα άτομο με χρόνια βρογχίτιδα θα πρέπει να έχει παραγωγικό βήχα τις περισσότερες μέρες του μήνα για τουλάχιστον ένα τρίμηνο. Οι κλινικές συνέπειές της περιλαμβάνουν αυξημένο ρυθμό παρόξυνσης, επιταχυνόμενη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και επηρεασμένη την ποιότητα ζωής του ασθενούς, καθώς επίσης και αυξημένη θνησιμότητα. Η νόσος προκαλείται από την υπερπαραγωγή και την υπερέκκριση βλέννας, γεγονός που προκαλεί επιδείνωση της ροής του αέρα και παράλληλη απόφραξη του αυλού των μικρών αεραγωγών, επιθηλιακή αναδιαμόρφωση και μεταβολές στην επιφανειακή τάση των αεραγωγών.⁸

Στο πνευμονικό εμφύσημα παρατηρούνται ατροφικές μεταβολές στους βρόγχους και εξασθένηση των πνευμονικών δομών, που επιβαρύνουν την αναπνευστική λειτουργία, εξαιτίας της διάτασης ή της καταστροφής των τοιχωμάτων των πνευμόνων, λόγω της παθολογικής αύξησης του μεγέθους των τμημάτων τους. Χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των τοιχωμάτων των κυψελιδικών σάκων πέραν του τελικού βρογχιολίου με μία δυσανάλογη αύξηση του μεγέθους των περιφερειακών αεραγωγών. Το κεντρολοβιδιακό εμφύσημα είναι αποτέλεσμα της διαστολής ή της καταστροφής των βρογχιολίων και πρόκειται για μια μορφή εμφυσήματος που σχετίζεται με το κάπνισμα.⁸

Η εμφάνιση και η συχνότητα των συμπτωμάτων της ΧΑΠ εξαρτάται από πολλούς παράγοντες και αυτό έχει σημασία καθώς η έγκαιρη διάγνωση της νόσου είναι καθοριστική για την επιτυχή θεραπεία.

Βήχας ξηρός ή με βλεννώδη απόχρεμψη, δύσπνοια και κόπωση, παραγωγή πτυέλων, συριγμός, συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού, πρωινοί κεφαλαλγία είναι μερικά από τα συμπτώματα της ΧΑΠ.

Δύσπνοια: Είναι το κύριο σύμπτωμα. Αίσθημα αυξημένης προσπάθειας για αναπνοή, βάρος στο στήθος, «αίσθηση δίψας για αέρα».

Χρόνιος βήχας: Είναι ένα από τα πρώτα συμπτώματα. Συχνά ο ασθενής το θεωρεί ως κάτι φυσιολογικό (λόγω καπνίσματος, περιβαλλοντικής μόλυνσης κ.λπ.). Με την

πρόοδο της νόσου εμφανίζεται καθημερινά καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας. Μπορεί να είναι ξηρός ή με βλεννώδη απόχρεμψη.

Παραγωγή πτυέλων: Είναι ένα από τα συχνά συμπτώματα της. Η μεγάλη παραγωγή πτυέλων μπορεί να οφείλεται και στην ύπαρξη βρογχιεκτασιών ή λόγω λοιμώδους παροξύνσεως.

Συριγμός: Προκαλείται από την στένωση των μικρών αεραγωγών. Παρουσιάζεται κατά τη διάρκεια του ύπνου ή κατά τη διάρκεια της ημέρας και έχει αρκετές διακυμάνσεις στην ένταση του.

Θωρακαλγία: Συνήθως προκύπτει μετά από κόπωση του ασθενούς, δεν μπορεί να εντοπισθεί και έχει χαρακτηρηες μυϊκού πόνου

Κόπωση: Συνήθως τα άτομα που πάσχουν από ΧΑΠ κουράζονται ευκολότερα.

Συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού.

Πρωινή κεφαλαλγία σε περιπτώσεις υπνό- απνοϊκού συνδρόμου το οποίο μπορεί να προκαλέσει πονοκεφάλους και τέλος,

Περιφερική κυάνωση των χειλιών ή των ονύχων.

Κλείνοντας, ιδιαίτερη αξία έχει η κλινική εξέταση του ασθενή. Κατά την διάρκεια της πρέπει σε όλους τους ασθενείς να ελέγχεται η αναπνευστική συχνότητα, το βάρος και το ύψος τους. Συχνά οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν παράταση εκπνοής, συριγμό, αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, υπερδιάταση πνευμόνων, επιπέδωση των ημιδιαφραγμάτων, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, αναπνοή με προπύετα χείλους, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, εισολκή κατώτερου θωρακικού κλωβού και οιδήματα κάτω άκρων.^{1,8}

2.3 Φαινότυποι στην ΧΑΠ

Οι κλινικοί φαινότυποι των ασθενών με ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από διαφορετική ανταπόκριση σε συγκεκριμένη θεραπευτική παρέμβαση και χρησιμεύουν στο να κατατάξουμε τους ασθενείς σε ομάδες με διαφορετική ανταπόκριση στη θεραπευτική προσέγγιση και διαφορετική πρόγνωση.⁹

Δύο ευρέως γνωστοί φαινότυποι είναι του 'blue bloater' και του 'pink puffer'. Ο 'blue bloater' (φαινότυπος της χρόνιας βρογχίτιδας) χαρακτηρίζεται από χρόνια

υπερέκκριση βλέννης, αυξημένο σωματικό βάρος, περιφερικό οίδημα, υποξυγοναιμία και υπερκαπνία, πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, χωρίς κλινικά σημαντική δύσπνοια. Εμφύσημα μπορεί να παρατηρηθεί και στους δύο αυτούς τύπους των ασθενών, συχνότερα όμως παρατηρείται στον 'pink puffer'.⁸

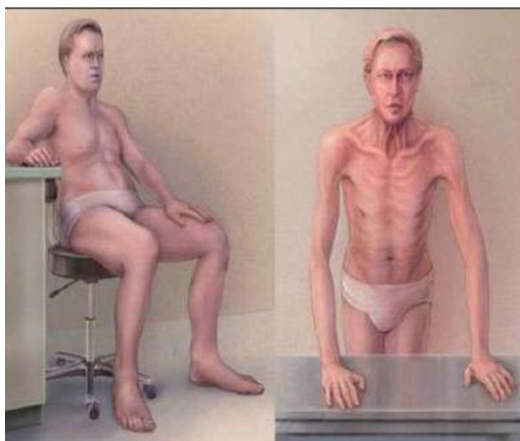
Ο 'pink puffer' (ο φαινότυπος του πνευμονικού εμφυσήματος) περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι διαγιγνώσκονται με εμφύσημα, δύσπνοια, εργώδη αναπνοή, δυσανεξία στην άσκηση, χαμηλό BMI και σχετικά φυσιολογικά αέρια αίματος.¹⁰

Τρεις φαινότυποι έχουν περιγραφεί εκτός από τους δύο προαναφερθέντες και είναι:

α) ο «παροξυντής», που χαρακτηρίζεται από την παρουσία τουλάχιστον δύο παροξύνσεων της νόσου τον προηγούμενο χρόνο και χρειάζεται εκτός από β₂ διεγέρτη μακράς δράσης -long acting beta agonists (LABA) και αντιφλεγμονώδη φάρμακα,

β) ο φαινότυπος του άσθματος που αλληλεπικαλύπτεται με ΧΑΠ και παρουσιάζεται με συμπτωματολογία αυξημένης μεταβλητότητας και μη πλήρως αναστρέψιμης απόφραξης της ροής του αέρα και

γ) ο εμφυσηματικός φαινότυπος που χαρακτηρίζεται από υπερδιάταση και η θεραπεία με LABA σε συνδυασμό με πνευμονική αποκατάσταση είναι η θεραπεία εκλογής.⁹



Εικόνα 1: Φαινότυπος blue bloater (αριστερά) και pink puffer (δεξιά)¹⁰

2.4 Εκτίμηση βαρύτητας δύσπνοιας

Για την αξιολόγηση και την εκτίμηση της δύσπνοιας και των συμπτωμάτων η GOLD προτείνει τη χρήση της κλίμακας mMRC (modified Medical Research Council) κατά τη διάρκεια της φυσικής δραστηριότητας. Η βαθμολογία στην κλίμακα αυτή κυμαίνεται

από 0-4. Το 0 αντιστοιχεί σε εμφάνιση δύσπνοιας σε έντονη άσκηση και το 4 σε σοβαρού βαθμού δύσπνοια που δεν επιτρέπει τον ασθενή να εκτελεί δραστηριότητες που προκαλούν ελάχιστου βαθμού κόπωση και άρα αυτό σημαίνει ότι ο ασθενής αδυνατεί να αυτοεξυπηρετηθεί.¹

Στάδιο:

Περιγραφή:

- | | |
|---|--|
| 0 | Έχω δύσπνοια μόνο στην έντονη άσκηση. |
| 1 | Έχω δύσπνοια κατά την επιτάχυνση σε επίπεδο έδαφος ή κατά τη βάρδιση σε ανηφόρα. |
| 2 | Βαδίζω πιο αργά από συνομηλίκους ή αναγκάζομαι να σταματάω κατά τη βάρδιση με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος. |
| 3 | Σταματάω κάθε 100 μέτρα ή μετά από λίγα λεπτά όταν βαδίζω σε Επίπεδο έδαφος. |
| 4 | Έχω τόση δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι και δε μπορώ να αυτοεξυπηρετηθώ (π.χ να ντυθώ). |

Τέλος, υπάρχει και το ερωτηματολόγιο CAT (COPD Assessment Test) όπου αποτελεί χρήσιμο εργαλείο και οι απαντήσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν από τον θεράποντα ιατρό προκειμένου να καθοριστεί η καλύτερη δυνατή θεραπεία.⁷

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

Δεν βήχω ποτέ	0 1 2 3 4 5	Βήχω συνέχεια	
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0 1 2 3 4 5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0 1 2 3 4 5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0 1 2 3 4 5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0 1 2 3 4 5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0 1 2 3 4 5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0 1 2 3 4 5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	
ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ			

Το ερωτηματολόγιο COPD αναπτύχθηκε από μια διεθνή πολυεπιστημονική ομάδα ειδικών στον τομέα της COPD με την υποστήριξη της GSK. Οι δράσεις της GSK όσον αφορά το ερωτηματολόγιο COPD εμποπτεύονται από ένα διοικητικό συμβούλιο το οποίο απαρτίζεται από εξωτερικούς ειδικούς, ένας εκ των οποίων υπηρετεί ως πρόεδρος του συμβουλίου.

Οι ονομασίες CAT, ερωτηματολόγιο COPD και το λογότυπο CAT είναι εμπορικά σήματα του ομίλου εταιρειών GSK. ©2009 GSK. Με την επιφύλαξη κάθε νόμιμου δικαιώματος.

Εικόνα 2: Ερωτηματολόγιο CAT (COPD Assessment Test)⁷

3. Παρόξυνση της νόσου και συννοσηρότητες

3.1 Παρόξυνση ΧΑΠ

3.1.1. Αξιολόγηση κινδύνου παροξύνσεων κριτήρια και αιτίες

Η παρόξυνση της ΧΑΠ ορίζεται ως ένα οξύ επεισόδιο που χαρακτηρίζεται από επίμονη επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων, πέρα από τη συνήθη ημερήσια διακύμανση και η οποία απαιτεί τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής.

Η συχνότητα τους σχετίζεται με ταχύτερη μείωση του FEV₁, ενώ η οξεία παρόξυνση της νόσου χρήζει νοσηλείας σε νοσοκομείο, όταν υπάρχει αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων (επίταση δύσπνοιας, βήχα ή αύξηση της ποσότητας απόχρεμψης ή/και αλλαγή της σύστασης των πτυέλων), αποτυχία αντιμετώπισης τους σε πρωτοβάθμια βαθμίδα, εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (κυάνωση, περιφερικό οίδημα), αδυναμία φροντίδας κατ' οίκον, αλλαγή διανοητικής κατάστασης, προϋπάρχουσα βαριά ΧΑΠ με χρήση οξυγονοθεραπείας κατ' οίκον, εμφάνιση νέων αρρυθμιών και διαγνωστική αβεβαιότητα.¹²

Οι παροξύνσεις κατατάσσονται κατά τις οδηγίες της GOLD του 2020 ως εξής:

- Ήπια παρόξυνση που αντιμετωπίζεται με ένα βρογχοδιασταλτικό β₂ διεγέρτης μικρής δράσης -short- acting beta agonists (SABA).
- Μέτριας σοβαρότητας που αντιμετωπίζεται με ένα βρογχοδιασταλτικό συν αντιβιοτικά και/ή κορτικοστεροειδή και
- Σοβαρή παρόξυνση στην οποία οι ασθενείς χρήζουν νοσηλείας, ενώ μπορεί η παρόξυνση να σχετίζεται με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.¹

Οι παροξύνσεις της νόσου επιδεινώνουν τη συνολική κατάσταση του ασθενούς καθώς και την ποιότητα ζωής. Επιπλέον μειώνουν τη φυσική δραστηριότητα που αποτελεί τον κυριότερο προγνωστικό παράγοντα κινδύνου που συσχετίζεται άμεσα με τη θνητότητα.¹³

Οι αιτίες της παρόξυνσης είναι λοιμογόνους και μη-λοιμογόνους παράγοντες. Οι λοιμογόνους παράγοντες φαίνεται να αντιστοιχούν στο 80% των παροξύνσεων, αποδίδονται σε αερόβια Gram+ και Gram- μικρόβια, αναπνευστικούς ιούς και «άτυπα» παθογόνα. Σε ορισμένους ασθενείς απομονώνονται παθογόνα και σε σταθερή κατάσταση, όταν η νόσος είναι σε προχωρημένο στάδιο. Αντίστοιχα, η απομόνωση

ενός παθογόνου σε μία παρόξυνση δεν σημαίνει ότι μόνο αυτό πρωταγωνιστεί ως αιτιολογικός παράγοντας, καθώς συχνή είναι η συλλοίμωξη από ιούς και βακτήρια.¹⁴

Στους μη-λοιμογόνους παράγοντες ανήκουν η ατμοσφαιρική ρύπανση, οι μετεωρολογικές συνθήκες και οι συννοσηρότητες. Παρόλα αυτά, περίπου στο 1/3 των παροξύνσεων ο αιτιολογικός παράγοντας παραμένει άγνωστος ακόμα και μετά από ενδελεχή διερεύνηση.¹⁵

3.1.2. Παρόξυνση ΧΑΠ και Μονάδα Εντατικής Θεραπείας- ΜΕΘ

Πολλές φορές οι παροξύνσεις οδηγούν σε νοσηλεία στην μονάδα εντατικής θεραπείας (Μ.Ε.Θ) και ανάγκη για διασωλήνωση της τραχείας ή μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Οι παροξύνσεις επηρεάζουν την πρόγνωση της ΧΑΠ, με διαβάθμιση όταν απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο.

Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις έχουν ταχύτερη και μεγαλύτερη έκπτωση του FEV₁, μειωμένη δραστηριότητα στην καθημερινότητά τους, ενώ παρατηρείται και αύξηση των ποσοστών θνητότητας. Οι παροξύνσεις τέλος, κατέχουν το μεγαλύτερο μερίδιο από τα συνολικά κόστος παροχής υπηρεσιών υγείας για τη ΧΑΠ.¹

Οι ενδείξεις για εισαγωγή σε ΜΕΘ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD είναι:

- α) η σοβαρή δύσπνοια που δεν ανταποκρίνεται στην αρχική θεραπεία,
- β) η έκπτωση του επιπέδου συνείδησης,
- γ) η επίμονη ή επιδεινούμενη υποξυγοναιμία ($PaO_2 < 40$ mmHg) παρά την χορήγηση O_2 και/ή η σοβαρή ή επιδεινούμενη αναπνευστική οξέωση ($pH < 7,25$) παρά την εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού,
- δ) η ανάγκη για μηχανικό αερισμό,
- ε) η αιμοδυναμική αστάθεια και η ανάγκη για χορήγηση αγγειοσυσπαστικών.¹⁶

3.1.3 Συνθήκες αερισμού στην παρόξυνση.

- Χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA)

Είναι γνωστό, ότι η χρήση MEMA σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και μέτρια ή σοβαρή αναπνευστική οξέωση, μειώνει την πιθανότητα για διασωλήνωση και

βελτιώνει την επιβίωση. Ακόμη και σε σοβαρή αναπνευστική οξέωση όπου απαιτείται μηχανικός αερισμός, η χρήση του αποτρέπει τη διασωλήνωση στο 50% περίπου των περιπτώσεων.

Η αποτελεσματικότητα του MEMA είναι συγκρίσιμη με την διασωλήνωση της τραχείας όσον αφορά στη μείωση του έργου της αναπνοής και τη βελτίωση της ανταλλαγής αερίων, ενώ η χρήση του έχει λιγότερες επιπλοκές σε σύγκριση με τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Συγκεκριμένα, ο MEMA αποτρέπει τις επιπλοκές της διασωλήνωσης, προφυλάσσει από τον κίνδυνο πνευμονίας που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα και από τις επιπλοκές της μακράς παραμονής στη ΜΕΘ. Παρ' όλα αυτά, περίπου 50% των ασθενών θα χρειαστούν τελικά διασωλήνωση λόγω αντενδείξεων, μη ανοχής ή αποτυχίας του MEMA.¹⁶

Οι αντενδείξεις για τη χρήση του MEMA είναι:

1. Καρδιακό ή αναπνευστικό arrest.
2. Μη Αναπνευστική Οργανική ανεπάρκεια όπως για παράδειγμα:
 - Σοβαρή εγκεφαλοπάθεια Glasgow Coma Scale <10 (GCS),
 - Αιμοδυναμική αστάθεια ή σοβαρή αρρυθμία.
3. Απόφραξη στους ανώτερους αεραγωγούς.
4. Χειρουργική επέμβαση ή τραύμα στο πρόσωπο.
5. Αδυναμία συνεργασίας.
6. Αδυναμία αποβολής εκκρίσεων.
7. Σοβαρός κίνδυνος εισρόφησης.¹⁶

Παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την επιτυχία του MEMA είναι η πνευμονία, η αδυναμία αποβολής των εκκρίσεων, το επηρεασμένο επίπεδο συνείδησης και η σοβαρή οξέωση, ιδιαίτερα αν δεν βελτιώνεται μετά από μια ώρα εφαρμογής.

Ένας άλλος σημαντικός ρόλος του MEMA είναι η διευκόλυνση της αποδέσμευσης από τον μηχανικό αερισμό του διασωληνωμένου ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ. Σε αρκετές μελέτες η χρήση MEMA σε ασθενείς που απέτυχαν στη δοκιμασία αυτόματης αναπνοής (Spontaneous Breathing Test, SBT) συνδυάστηκε με μικρότερη διάρκεια

χρήσης μηχανικού αερισμού, μείωση της επίπτωσης της πνευμονίας του αναπνευστήρα, μειωμένη θνητότητα στη ΜΕΘ και μειωμένη ανάγκη για τραχειοστομία. Οι ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είχαν υψηλότερο κίνδυνο για αποτυχία αποσωλήνωσης, αλλά ανταποκρίθηκαν καλύτερα χρησιμοποιώντας ΜΕΜΑ αμέσως μετά την αποσωλήνωση.¹⁶

- *Επεμβατικός μηχανικός αερισμός.*

Οι ενδείξεις για διασωλήνωση στη σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ είναι οι παρακάτω:

1. Αποτυχία ή μη καλή ανοχή του ΜΕΜΑ.
2. Αναπνευστικό ή καρδιακό arrest.
3. Η διαταραχή του επίπεδου συνείδησης.
4. Ο κίνδυνος εισρόφησης.
5. Η αδυναμία αποβολής εκκρίσεων.
6. Η σοβαρή κοιλιακή αρρυθμία.
7. Η βαριά υποξυγοναιμία.
8. Η αιμοδυναμική αστάθεια που δεν ανταποκρίνεται στη χορήγηση υγρών και αγγειοσυσπαστικών φαρμάκων.¹⁶

Πολλές φορές, η απόφαση για την μηχανική υποστήριξη της αναπνοής των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ είναι δύσκολη, καθώς ανήκουν σε μια κατηγορία ασθενών με ανάγκη για μακρά παραμονή στη ΜΕΘ και αυξημένη πιθανότητα για διενέργεια τραχειοστομίας και δυσχερή απογαλακτισμό από τον αναπνευστήρα. Επιπλέον, παρατηρούνται αρκετές επιπλοκές κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους και τελικώς, κακή έκβαση. Οι παράγοντες που πρέπει να συνεκτιμώνται πριν τη διασωλήνωση είναι: η επιθυμία του ασθενή, η ηλικία, ο FEV₁, το ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας σε ΜΕΘ, η προηγούμενη λειτουργική κατάσταση, ο BMI, η χρόνια οξυγονοθεραπεία και τα συνοδά νοσήματα.

Για τη καλύτερη όμως ρύθμιση του αναπνευστήρα σε μοντέλα ελεγχόμενου αερισμού είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η παθοφυσιολογία της παρόξυνσης της ΧΑΠ, όπου η βασική διαταραχή είναι ο περιορισμός στην εκπνευστική ροή και η δυναμική

υπερδιάταση. Η δυναμική υπερδιάταση αυξάνει το έργο της αναπνοής, αυξάνει την αντίσταση των αεραγωγών και δημιουργεί νεκρό χώρο.¹⁶

Οι στόχοι του μηχανικού αερισμού στην παρόξυνση είναι οι εξής:

A) Μείωση της δυναμικής υπερδιάτασης και της παγίδευσης αέρα με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών και με τις κατάλληλες ρυθμίσεις του αναπνευστήρα που περιλαμβάνουν παρατεταμένο χρόνο εκπνοής, υψηλή εισπνευστική ροή, χαμηλή αναπνευστική συχνότητα, τιτλοποίηση της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης- Positive End Expiratory Pressure (PEEP) στο 80% της ενδογενούς PEEP.

B) Ικανοποιητική ανταλλαγή αερίων. Η επαρκής οξυγόνωση επιτυγχάνεται με σχετικά χαμηλά μίγματα O_2 , καθώς ο κύριος παθοφυσιολογικός μηχανισμός της υποξυγοναιμίας σε αυτούς τους ασθενείς είναι διαταραχή του λόγου V/Q (σχέση αερισμού/ αιμάτωσης) και όχι το βραχυκύκλωμα (shunt).

Η διόρθωση του $PaCO_2$ γίνεται με στόχο να επιστρέψει στις συνήθεις τιμές αναφοράς του ασθενούς σε κατάσταση ηρεμίας πριν την παρόξυνση.

Γ) Αποφυγή βλάβης των πνευμόνων από τον αναπνευστήρα- Ventilator Induced Lung Injury (VILI), πρέπει να εφαρμόζονται μικροί αναπνεόμενοι όγκοι (5-7 ml/kg). Αυτό καλείται ελεγχόμενος υποαερισμός και μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική οξέωση, την οποία ανεχόμαστε αν το $pH > 7.25$ (επιτρεπτή υπερκαπνία- permissive hypercapnia).

Δ) Αποφυγή της μεθυπερκαπνικής αναπνευστικής αλκάλωσης. Η αλκάλωση μπορεί να προκαλέσει μείωση της καρδιακής παροχής, αγγειόσπασμο στα αγγεία του εγκεφάλου, μετατόπιση προς τα αριστερά της καμπύλης αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης διαταράσσοντας την απόδοση O_2 στους ιστούς και καταστολή του αναπνευστικού κέντρου με συνέπεια την αποτυχία αποδέσμευσης από τον αναπνευστήρα.

Ε) Ανάπαυση των αναπνευστικών μυών με τη χρήση μοντέλων ελεγχόμενου αερισμού και χορήγηση της καταστολής για 24-48 ώρες.^{1,16}

3.1.4. Θεραπευτική αντιμετώπιση παρόξυνσης

Η εκτίμηση του κινδύνου για συχνές παροξύνσεις βασίζεται είτε στην σταδιοποίηση κατά GOLD βάσει της σπироμέτρησης, είτε στο ιστορικό παροξύνσεων του ασθενούς.

Σύμφωνα με την ταξινόμηση της βαρύτητας ΧΑΠ τα στάδια III και IV υποδεικνύουν μεγαλύτερο κίνδυνο παροξύνσεων. Αλλά και η εμφάνιση 2 ή περισσότερων παροξύνσεων το τελευταίο έτος στο ιστορικό ενός ασθενούς υποδεικνύει αυξημένο κίνδυνο για μελλοντικές παροξύνσεις της νόσου.¹

Η ATS και η ERS συστήνουν τη χρήση αντιβιοτικών στη αντιμετώπιση της σοβαρής παρόξυνσης ΧΑΠ που απαιτεί εισαγωγή σε ΜΕΘ. Ωστόσο, συχνά δεν απομονώνεται κάποιο μικρόβιο από τις βρογχικές εκκρίσεις και αιτία της παροξύνσεις μπορεί να είναι κάποια ιογενής λοίμωξη, ενώ είναι πιθανό ο αποικισμός να προέρχεται από βακτήρια, γεγονός το οποίο μπορεί να κάνει δύσκολο τον διαχωρισμό από την λοίμωξη.¹⁷

Η συστηματική χρήση των κορτικοειδών στις παροξύνσεις συστήνεται από τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD ως Evidence A. Η προτεινόμενη δόση είναι 40 mg Prednisolone την ημέρα για 5 ημέρες. Η χρήση των κορτικοειδών συστηματικά μειώνει τον χρόνο αποκατάστασης, βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία (FEV₁), βελτιώνει την αρτηριακή υποξυγοναιμία (PaO₂) και επίσης, μειώνει τον κίνδυνο των πρώιμων υποτροπών και της αποτυχίας της θεραπείας ενώ μειώνει και τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο.¹

3.2 Συννοσηρότητες και ΧΑΠ

Οι συννοσηρότητες που εμφανίζονται συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η ισχαιμική καρδιακή νόσος, ο καρκίνος του πνεύμονα, ο σακχαρώδης διαβήτης, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη, η αναιμία και το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας στον ύπνο.^{18, 19}

Η ύπαρξη της συστηματικής φλεγμονής στην ΧΑΠ είναι πιθανόν να προκαλέσει την εκδήλωση νοσημάτων ή να τα επιδεινώσει τα ήδη υπάρχοντα.¹⁷ Σε έρευνα που έγινε σε 1.145 ασθενείς διαπιστώθηκε ότι το 50% είχαν 1- 2 συνοδά νοσήματα, το 15,8% είχαν 3-4 και το 6,8% περισσότερα από 5. Η παρουσία τους έχει ως συνέπεια την επιδείνωση της κατάστασης της υγείας των ασθενών καθώς παίζει σημαντικό ρόλο στην έκβαση της παρόξυνσης, ενώ μπορεί να αποδειχθούν και απειλητικά για την ζωή του ασθενούς ή να επιδεινώσουν την κλινική εικόνα και την ποιότητα ζωής.¹⁹

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα έχουν τους ίδιους παράγοντες κινδύνου με την ΧΑΠ, όπως το κάπνισμα, νοσήματα όμως όπως η κατάθλιψη και το μεταβολικό σύνδρομο δεν μπορούν να συσχετιστούν με το κάπνισμα.

Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η συστηματική φλεγμονή που αποτελεί καθοριστικό παράγοντα στη ΧΑΠ, παρατηρείται και σε άλλες χρόνιες παθήσεις. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ η αιτία θανάτου αποδίδεται στις καρδιαγγειακές παθήσεις ή στον καρκίνο του πνεύμονα και όχι στην αναπνευστική νόσο και την αναπνευστική ανεπάρκεια.

Πολλοί παράγοντες όπως το κάπνισμα, η μεγάλη ηλικία, η λήψη πολλών φαρμάκων και η αλληλεπίδραση μεταξύ τους ενισχύουν την πολυπλοκότητα των συνοδών νοσημάτων σε σχέση με τη ΧΑΠ. Η παρουσία συνοδών νοσημάτων αυξάνει τη νοσηρότητα, με αποτέλεσμα την αύξηση του χρόνου νοσηλείας, την αύξηση της θνησιμότητας και την αύξηση του κόστους της περίθαλψης ενώ μπορεί να περιπλέξει τη διαχείριση της νόσου.¹⁹

Ενδεικτικά αναφέρονται παρακάτω οι σημαντικότερες συν-νοσηρότητες:

Καρδιακή ανεπάρκεια: Πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ διαγιγνώσκονται με έκπτωση της καρδιακής λειτουργίας (χαμηλό κλάσμα εξώθησης <60%). Σε αυτή την περίπτωση πρέπει ο ασθενής να παρακολουθείται τακτικά από καρδιολόγο και πνευμονολόγο και η αγωγή που λαμβάνει για την μία πάθηση δεν θα πρέπει να επηρεάζει την άλλη.

Ισχαιμική καρδιοπάθεια: Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ θα πρέπει να ελέγχονται για την πιθανότητα ύπαρξης ισχαιμικής καρδιοπάθειας. Θα πρέπει οι ασθενείς με ΧΑΠ να υποβάλλονται σε καρδιολογικό έλεγχο (ηλεκτροκαρδιογράφημα, triplex καρδιάς, και καρδιολογικά ένζυμα).

Καρδιακές αρρυθμίες: Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι η συχνότερη αρρυθμία που συνυπάρχει με την ΧΑΠ. Η αγωγή που λαμβάνει ο ασθενής θα πρέπει να μην επιβαρύνει την αναπνευστική λειτουργία αλλά και το αντίθετο, ως αντιαρρυθμικά θα πρέπει να επιλέγονται εκλεκτικοί b-blocker και να μην γίνεται υπερβολική χρήση των β-διεγερτών.

Περιφερική αγγειακή νόσος: Συχνά συνυπάρχει με την ΧΑΠ. Κοινός παράγοντας κινδύνου για την ταυτόχρονη ανάπτυξη των δύο νοσημάτων είναι κυρίως η καπνιστική συνήθεια.

Αρτηριακή Υπέρταση: Η αρτηριακή υπέρταση είναι η πιο συχνή συν-νοσηρότητα στην ΧΑΠ και σχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου.

Οστεοπόρωση: Η οστεοπόρωση συνυπάρχει συχνά με την ΧΑΠ και ιδιαίτερα στον εμφυσηματικό τύπο και στα αδύνατα άτομα.

Άγχος και κατάθλιψη: Συχνά ο ασθενής με ΧΑΠ υποφέρει από άγχος και κατάθλιψη, ιδιαίτερα όταν η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι σημαντική.

Καρκίνος του Πνεύμονα: Παρατηρείται η συνύπαρξη ΧΑΠ και καρκίνου του πνεύμονα ιδιαίτερα στους εμφυσηματικούς. Φαίνεται να οφείλεται στο γεγονός ότι και τα δύο σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια.

Σακχαρώδης Διαβήτης: Ο σακχαρώδης διαβήτης συχνά συνυπάρχει με ΧΑΠ και μάλιστα σε ποσοστό που μπορεί να ξεπερνάει και το 30 %. Σχετίζεται με την πρόγνωση της νόσου. Η θεραπεία τόσο του διαβήτη όσο και της ΧΑΠ παραμένει η συνηθισμένη και δεν χρειάζεται να διαφοροποιείται εξαιτίας της συνύπαρξης των δύο νοσημάτων.

Βρογχεκτασίες: Ανευρίσκονται συχνά στην αξονική τομογραφία. Σχετίζονται με μεγαλύτερης διάρκειας παροξύνσεις και η χρήση στεροειδών σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να αποφεύγεται.¹⁸

Η **χρόνια νεφρική νόσος** συχνά είναι παρούσα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ σε μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου μακροχρόνιας θνησιμότητας η εμφάνιση περιφερικής αρτηριακής νόσου και χρόνιας νεφρικής νόσου. Για την παρουσία αυτών των νοσημάτων υπάρχουν ενδείξεις πως ευθύνεται η συστηματική φλεγμονή για τις εξωπνευμονικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ.²⁰

4. Θεραπευτική προσέγγιση

Η θεραπεία της ΧΑΠ έχει ως στόχο να αμβλύνει την ένταση των συμπτωμάτων, να βελτιώσει τη ποιότητα ζωής και να καθυστερήσει την επιδείνωση της νόσου. Η ΧΑΠ προκαλεί μη αναστρέψιμες βλάβες στους πνεύμονες, για αυτό η έγκαιρη διάγνωση, η αποφυγή της έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου, η διακοπή του καπνίσματος και η σωστή άσκηση και διατροφή είναι πολύ σημαντικά στην αντιμετώπιση της νόσου.

4.1 Φαρμακευτική αγωγή

Στόχος της φαρμακευτικής αγωγής είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα καθώς και η βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Η φαρμακευτική αγωγή χρησιμοποιείται κυρίως για την μείωση των συμπτωμάτων, την ανακούφιση του ασθενούς, την μείωση των πιθανοτήτων παρόξυνσης της νόσου και της σοβαρότητας παρόξυνσης καθώς και την αύξηση αντοχής στην άσκηση.

Οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD κρατούν σαν ακρογωνιαίο λίθο τα βρογχοδιασταλτικά μακράς διάρκειας δράσης, όσον αφορά την σταθερή νόσο και έναν αλγόριθμο που βασίζεται σε δείκτες, όπως τα αναπνευστικά συμπτώματα, η πνευμονική λειτουργία και οι πιθανοί κίνδυνοι επιδείνωσης της κατάστασης. Ωστόσο, κανένα από τα υπάρχοντα φάρμακα για την ΧΑΠ δεν έχει αποδειχθεί πως βελτιώνει την μακροπρόθεσμη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας, που αποτελεί το χαρακτηριστικό της νόσου.¹

Τα μακράς δράσης εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά κατέχουν εξέχουσα θέση στην διαχείριση της ΧΑΠ. Προτείνονται δύο κατηγορίες μακράς δράσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών για τη νόσο, οι μακράς δράσης β₂-αγωνιστές (LABA) και οι μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές- long acting muscarinic antagonists (LAMA). Η GOLD συνιστά την ταυτόχρονη χρήση των LAMA/LABA, ως παράλληλη-διπλή και εναλλακτική θεραπεία για τους ασθενείς των ομάδων II-III και IV.

Άλλες παρεμβατικές επιλογές περιλαμβάνουν τη θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, που παρά τα οφέλη δεν βελτιώνουν την FEV₁, ωστόσο έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων και βοηθούν στη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με FEV₁ μικρότερη από 50%.

Παρακάτω αναλύονται οι κατηγορίες φαρμάκων οι οποίες δίνονται στους ασθενείς με ΧΑΠ σύμφωνα με τις τελευταίες κατευθυντήριες οδηγίες κατά GOLD.¹

Εισπνεόμενα Φάρμακα:

Τα παρακάτω φάρμακα χορηγούνται είτε μόνα τους είτε συνδυαστικά.

β₂ – Αδρενεργικοί αγωνιστές: Οι β₂- αδρενεργικοί αγωνιστές είναι φάρμακα τα οποία χορηγούνται μέσω συσκευής εισπνοών. Η δράση τους είναι τοπική στους αεραγωγούς με τελικό αποτέλεσμα την διαστολή των βρόγχων. Ενεργούν στους β₂-αδρενεργικούς υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών με ελάχιστη έως ανύπαρκτη δράση στους β₁-αδρενεργικούς υποδοχείς του μυοκαρδίου. Διακρίνονται σε SABA (βραχείας δράσης) 4-6 ώρες, LABA (12ωρης δράσης) και ultra-LABA (24ωρης δράσης). Στην κατηγορία των SABA ανήκει το γνωστό aerolin. Η φορμοτερόλη και η σαλμετερόλη στην κατηγορία των LABAs, χορηγούνται δύο φορές ημερησίως και βελτιώνουν σημαντικά την κλινική εικόνα και τον FEV₁, μειώνουν την δύσπνοια και τον αριθμό των παροξύνσεων και την ανάγκη για νοσηλεία αλλά δεν επηρεάζουν την θνητότητα. Η ινδακατερόλη χορηγείται 1 φ/24 h και βελτιώνει την δύσπνοια και μειώνει την πιθανότητα εμφάνισης παρόξυνσης, ενώ τέλος πολλοί ασθενείς μετά την χορήγηση τους παρουσιάζουν βήχα. Στον αντίποδα πιθανές επιπτώσεις από την χορήγηση των β₂ αδρενεργικών υποδοχέων είναι η εμφάνιση φλεβοκομβικής ταχυκαρδίας και σωματικού τρόμου.

Αντιχολινεργικά: Χορηγούνται μέσω συσκευής εισπνοών. Το θεραπευτικό αποτέλεσμα προκύπτει από την τοπική δράση στους αεραγωγούς. Ενεργούν αναστέλλοντας την δράση της ακετυλοχολίνης με τελικό αποτέλεσμα την χάλαση των λείων μυϊκών ινών και την διαστολή των βρόγχων. Διακρίνονται σε βραχείας και μακράς διάρκειας δράσης μουσκαρινικούς αγωνιστές – short acting muscarinic agonists (SAMA) και long acting muscarinic agonists LAMA. Τα LAMA βελτιώνουν σημαντικά την αναπνευστική λειτουργία, την δύσπνοια και την ποιότητα ζωής. Έχουν μεγαλύτερη επίδραση στην μείωση των παροξύνσεων σε σύγκριση με τα LABA.¹

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή: Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή- inhaled corticosteroids (ICS) έχουν ισχυρή τοπική αντιφλεγμονώδη δράση. Αυτή ασκείται μέσω της αναστολής απελευθέρωσης μεσολαβητών της φλεγμονής. Έχουν χαμηλότερη συχνότητα και σοβαρότητα ανεπιθύμητων ενεργειών από εκείνες που παρατηρούνται με τα από του στόματος κορτικοειδή. Η χρήση των κορτικοστεροειδών ως μονοθεραπεία στην ΧΑΠ δεν μειώνει την θνητότητα ούτε και βελτιώνει τον FEV₁. Σε

ασθενείς με μέτρια μέχρι πολύ σοβαρή νόσο και παροξύνσεις υπάρχει σαφής βελτίωση από την χορήγηση συνδυασμού εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών με LABA.

Για την χορήγηση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών απαραίτητη είναι η μέτρηση των ηωσινόφιλων στο αίμα. Μελέτες δείχνουν ότι δεν υπάρχει όφελος από τα ICS όταν τα ηωσινόφιλα είναι κάτω από 100 cells/μl, με μέγιστο όριο τα 300 cells/μl .

Ως εκ τούτου, ο αριθμός των ηωσινόφιλων μπορεί να βοηθήσει τους κλινικούς ιατρούς να εκτιμήσουν την πιθανότητα μιας ευεργετικής προληπτικής απόκρισης στην προσθήκη ICS στην συστηματική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά και έτσι μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως βιοδείκτης σε συνδυασμό με την κλινική αξιολόγηση κατά τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη χρήση τους.

Η θεραπεία με ICS και το όφελος που παρέχουν είναι μεγαλύτερο σε ασθενείς με υψηλό αριθμό παροξύνσεων (≥ 2 παροξύνσεις και/ ή 1 νοσηλεία το περασμένο έτος). Τέλος συνηθέστερα σχήματα είναι οι παρακάτω συνδυασμοί ICS/LAMA/LABA και ICS/LABA vs LABA/ LAMA. Συνοψίζοντας στον παρακάτω πίνακα αναγράφονται παράγοντες που οδηγούν τον κλινικό ιατρό στην λήψη απόφασης χορήγησης ή μη ICS.^{1,8}

Ισχυρή σύσταση:

- Ιστορικό νοσηλείας λόγω παρόξυνσης
- ≥ 2 παροξύνσεις/ έτος
- Ηωσινόφιλα ≥ 300 cells/ μ l
- Ιστορικό άσθματος

Επιφύλαξη για χορήγηση:

- 1 σοβαρή παρόξυνση/ έτος
- Ηωσινόφιλα 100-300 cells/ μ l

Αντένδειξη χορήγησης:

- Επαναλαμβανόμενα επεισόδια πνευμονίας.
- Ηωσινόφιλα ≤ 100 cells/ μ l
- Ιστορικό βακτηριακής λοίμωξης

Μεθυλξανθίνες: Υπάρχει αμφιβολία σχετικά με τα ακριβή αποτελέσματα των παραγώγων ξανθίνης. Μπορεί να λειτουργήσουν ως μη επιλεκτικοί αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης, αλλά έχει επίσης αναφερθεί ότι διαθέτουν ένα εύρος μη βρογχοδιασταλτικής δράσης, η σημασία της οποίας αμφισβητείται, ενώ δεν υπάρχουν

δεδομένα σχετικά με τη διάρκεια δράσης τους στην ΧΑΠ. Η πλέον χρησιμοποιούμενη μεθυλξανθίνη είναι η θεοφυλλίνη.

Υπάρχουν ενδείξεις για μέτρια βελτίωση με την χρήση της θεοφυλλίνης, αν και η προσθήκη θεοφυλλίνης με σαλμετερόλη επιφέρει μεγαλύτερη βελτίωση στο FEV₁ και στην δύσπνοια από ότι μόνο η σαλμετερόλη. Τέλος υπάρχουν περιορισμένα και αντιφατικά στοιχεία σχετικά με την επίδραση της χαμηλής δόσης θεοφυλλίνης στα ποσοστά εμφάνισης συμπτωμάτων παρόξυνσης της νόσου.¹

Συνδυαστική θεραπεία βρογχοδιασταλτικών: Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών με διαφορετικό μηχανισμό και διάρκεια δράσης μπορεί να αυξήσει τον βαθμό βρογχοδιαστολής με χαμηλότερο κίνδυνο παρενεργειών σε σύγκριση με την αύξηση της δόσης ενός μόνο βρογχοδιασταλτικού.

Ο συνδυασμός των SABA και SAMA είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με οποιαδήποτε μονοθεραπεία στην βελτίωση του FEV₁ και στην μείωση των συμπτωμάτων. Η θεραπεία με φορμοτερόλη και τιοτρόπιο έχει μεγαλύτερη επίδραση στον FEV₁, ενώ βελτιώνεται και η πνευμονική λειτουργικότητα. Τέλος, η συνδυαστική θεραπεία LABA/LAMA είναι αποτελεσματική στο γκρουπ των ασθενών με μικρό αριθμό παροξύνσεων, καθώς έχει αποδειχθεί σε μελέτες ότι δεν έχει επίδραση στην μείωση του αριθμού των παροξύνσεων σε σύγκριση με την θεραπεία ICS/LABA.¹

Τριπλή εισπνεόμενη θεραπεία: Η θεραπεία με LAMA/LABA/ICS βελτιώνει την πνευμονική λειτουργικότητα και μειώνει τον κίνδυνο παρόξυνσης. Μια διπλή- τυπλή μελέτη απέδειξε πως η τριπλή θεραπεία έχει μεγαλύτερα κλινικά οφέλη στο γκρουπ ασθενών με πολλά συμπτώματα, πολλές παροξύνσεις και FEV₁ ≤ 50%, σε σχέση με το τιοτρόπιο ή την συνδυαστική θεραπεία LAMA/LABA.¹

Μη εισπνεόμενα φάρμακα: Τα παρακάτω φάρμακα χορηγούνται σε συγκεκριμένες ομάδες ασθενών με ΧΑΠ.

Χορήγηση A₁ αντιθρυψίνης: Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται στους ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν έλλειψη A₁ αντιθρυψίνης. Απευθύνεται σε μία πολύ μικρή μερίδα ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ. Χορηγείται ενδοφλέβια. Η συγκεκριμένη θεραπεία μειώνει τον ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και αναστέλλει την εξέλιξη του εμφυσήματος που εμφανίζει η συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Ροφλουμιλάστη: Η ροφλουμιλάστη είναι αναστολέας της φωσφοδιεστεράσης 4 (PDE₄) και είναι μια μη στεροειδής αντιφλεγμονώδης δραστική ουσία που στοχεύει στη συστηματική φλεγμονή και στη φλεγμονή των πνευμόνων που σχετίζονται με τη ΧΑΠ. Ο μηχανισμός δράσης είναι η αναστολή της PDE₄, η οποία είναι σημαντικό ένζυμο για το μεταβολισμό της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP) που βρίσκεται στα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα, τα οποία είναι σημαντικά στην παθογένεση της ΧΑΠ.¹

Αντιβηχικά (κιτρική βουταμιράτη, κωδεΐνη): Δεν έχει διαπιστωθεί ευεργετική δράση στην χρήση αντιβηχικών φαρμάκων, ενώ μπορεί να είναι επικίνδυνα καθώς δυσκολεύουν την αποβολή των εκκρίσεων μειώνοντας τον βήχα του ασθενούς.

Μακρολίδες: Οι μακρολίδες είναι αντιβιοτικά τα οποία σε διαφορετικές δόσεις έχουν ανοσοτροποποιητικές και όχι αντιμικροβιακές ιδιότητες. Τα τελευταία χρόνια συστήνονται από την GOLD. Πριν την έναρξη χορήγησης τους θα πρέπει ο ασθενής να έχει υποβληθεί σε καρδιολογικό έλεγχο, καθώς ενοχοποιούνται για παράταση του διαστήματος QT στο καρδιογράφημα και επιπλέον να έχει αποκλειστεί το ενδεχόμενο ο ασθενής στο μικροβίωμα του να περιέχει άτυπα μικρόβια ευαίσθητα στην μακρολίδη (ώστε μακροπρόθεσμα να μην υπάρξει ανθεκτικότητα). Η συνηθέστερη μακρολίδη που χορηγείται είναι η αζιθρομυκίνη.¹

Αντιβιοτικά: Τα αντιβιοτικά με εξαίρεση τις μακρολίδες δεν ενδείκνυται να χορηγούνται την περίοδο που ο ασθενής βρίσκεται στην σταθερή του κατάσταση. Τα αντιβιοτικά έχουν θέση στις παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

Την καταλληλότερη θεραπεία θα την επιλέξει ο θεράπων ιατρός. Παρακάτω παραθέτουμε τις κατευθυντήριες οδηγίες κατά GOLD. Σύμφωνα με αυτές καθοριστικός παράγοντας στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας είναι η ομάδα κινδύνου που ανήκει ο ασθενής όπως αυτές αναλύονται στην ενότητα ΧΑΠ και στάδια.

Έτσι προκύπτουν οι ακόλουθες οδηγίες κατά GOLD:

Ομάδα Α: Σύσταση χορήγησης ενός μόνο βρογχοδιασταλτικού	Ομάδα Β: Σύσταση χορήγησης ενός μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικού (LABA ή LAMA).
Ομάδα Γ: Σύσταση χορήγησης ενός μόνο μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικού και συγκεκριμένα LAMA και αυτό γιατί φαίνεται ότι τα αντιχολινεργικά μειώνουν την πιθανότητα νέας παρόξυνσης σε σχέση με τους β₂- διεγέρτες.	Ομάδα Δ: Σύσταση χορήγησης μόνο LAMA ή συνδυασμού LAMA με LABA (στην περίπτωση που τα συμπτώματα είναι αυξημένα ή ICS με LABA (στην περίπτωση που τα ηωσινόφιλα είναι μεγαλύτερα ή ίσα με 300).¹

4.2 Μη φαρμακευτική προσέγγιση.

Η μη φαρμακευτική θεραπεία της ΧΑΠ είναι εξίσου σημαντική και συμπληρώνει την φαρμακευτική αγωγή με στόχο την καλύτερη διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ.

A. Διακοπή καπνίσματος

Το κάπνισμα είναι ο σημαντικότερος ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ. Είναι γνωστό ότι οι καπνιστές έχουν αυξημένο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής τους λειτουργίας και η διακοπή του επιβραδύνει το ρυθμό της έκπτωσης ενώ μειώνει και τα συμπτώματα. Η καλύτερη και αποτελεσματικότερη μη φαρμακευτική παρέμβαση στη ΧΑΠ είναι η διακοπή του καπνίσματος όπως έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση των ασθενών. Ωστόσο καθώς η διακοπή του καπνίσματος μειώνει το βήχα και την απόχρεμψη που είναι βασικά συστατικά μιας παρόξυνσης είναι πολύ πιθανό ότι θα μειώνει και το κίνδυνο των συχνών παροξύνσεων. Έχει επίσης αποδειχθεί ότι η διακοπή του καπνίσματος αυξάνει την επιβίωση ενώ ασθενείς που δε διέκοψαν το κάπνισμα είναι πιθανό να έχουν αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων της νόσου.⁶

B. Εμβολιασμός

Ο αντιγριπτικός εμβολιασμός είναι απαραίτητος και πρέπει να γίνεται ετησίως το φθινόπωρο. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τις λοιμώξεις του αναπνευστικού ενώ προτείνεται για τους ασθενείς με ΧΑΠ ηλικίας > 65 ετών και ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου. Φαίνεται ότι οι νεώτεροι σε ηλικία (<65 ετών) ασθενείς και εκείνοι με σοβαρή απόφραξη ($FEV_1 < 40\%$) ωφελούνται περισσότερο από το αντι-πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο.

Το αντι- πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο PCV₁₃ (pneumococcal conjugate) και PPSV₂₃ (pneumococcal 23-valent polysaccharide) συστήνεται σε όλους τους ασθενείς ≥65 χρονών ή ακόμα και σε νεότερους με σημαντικές συννοσηρότητες, συμπεριλαμβανομένου αναπνευστικών και καρδιαγγειακών νοσημάτων. Έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο παρόξυνσης μέσω της προστασίας που παρέχει έναντι την πνευμονίας της κοινότητας.

Ο αντιγριπτικός εμβολιασμός συμβάλλει στη μείωση των παροξύνσεων ΧΑΠ με εξαιρετικά καλή σχέση κόστους/οφέλους καθώς ελαχιστοποιεί τις πιθανότητες νοσηλείας και θνητότητας καθώς μειώνεται η πιθανότητα παροξύνσεων κατά 50%. Ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιοκόκκου από την άλλη μεριά, μπορεί και αυτός να έχει προστατευτική δράση έναντι σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ.¹

Κατά τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD του 2020 για την σταθερή νόσο ισχύουν τα εξής:

- Ο αντιγριπτικός εμβολιασμός μειώνει την πιθανότητα σοβαρής νόσησης και θανάτου σε ασθενείς με COPD. (Evidence B)
- Το PPSV₂₃ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει την πιθανότητα νόσησης από πνευμονία της κοινότητας, σε ασθενείς που πάσχουν από COPD, ≤ 65 χρονών, με $FEV_1 \leq 40\%$ της προβλεπόμενης τιμής και σε αυτούς με συνοδά νοσήματα.
- Στον γενικό πληθυσμό σε ηλικία ≥65 το PCV₁₃ έχει αποδειχθεί ότι μειώνει σημαντικά τις βακτηριαιμίες και την σοβαρή πνευμονική νόσο. (Evidence B)¹

Γ. Οξυγονοθεραπεία

Η μακροχρόνια θεραπεία με οξυγόνο φαίνεται πως βελτιώνει την κατάσταση των υποξαιμικών ασθενών με ΧΑΠ. Σε αυτή την περίπτωση πρέπει να χρησιμοποιείται για 15-19 ώρες την ημέρα, ώστε να είναι αποτελεσματική η θεραπεία. Επιπλέον η οξυγονοθεραπεία αποτελεί πρωταρχική μη φαρμακολογική θεραπεία για ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV. Το οξυγόνο μπορεί να χορηγηθεί συνεχόμενα ή κατά τη διάρκεια σωματικής άσκησης ή για ανακούφιση της οξείας δύσπνοιας. Έχει φανεί ότι αυξάνει την επιβίωση και βελτιώνει την ικανότητα για άσκηση.

Οι ενδείξεις για οξυγονοθεραπεία αφορούν τους ασθενείς με μερική τάση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) $< 55 \text{ mmHg}$ ή κορεσμό οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (SaO_2) $< 88\%$, με ή χωρίς υπερκαπνία. Χορήγηση οξυγόνου συνιστάται και όταν η PaO_2 είναι 55-60 mmHg εφόσον συνυπάρχει πνευμονική υπέρταση, περιφερικό οίδημα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυκυτταραιμία (αιματοκρίτης $>55\%$). Στόχος είναι η διατήρηση $\text{SaO}_2 > 90\%$ κατά την ηρεμία, την άσκηση και τον ύπνο. Αν η ένδειξη για οξυγονοθεραπεία χορηγείται μετά από παρόξυνση, τότε θα πρέπει να επανελεγχθούν τα αέρια αίματος σε 30-90 ημέρες.¹

Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία μπορεί να συμβάλλει στη μείωση του αριθμού των παροξύνσεων σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ και επιπλέον φαίνεται να αυξάνει την επιβίωση. Τέλος, δρα ευεργετικά στα αιμοδυναμικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών, στην ικανότητα για άσκηση και στη διανοητική κατάσταση.⁶

Δ. Πνευμονική Αποκατάσταση

Η πνευμονική αποκατάσταση ορίζεται ως μια πολυσύνθετη προσέγγιση για ασθενείς με ΧΑΠ με στόχο την βελτιστοποίηση της φυσικής και κοινωνικής αυτονομίας του ασθενούς. Η πνευμονική αποκατάσταση βελτιώνει τη δύσπνοια, την ικανότητα για άσκηση και την κατάσταση υγείας των ασθενών, παρά την μικρή μεταβολή στα αποτελέσματα των σπироμετρήσεων. Τα προγράμματα αποκατάστασης προτείνονται από το στάδιο II της νόσου και περιλαμβάνουν σωματική άσκηση, εκπαίδευση-ενημέρωση, ψυχολογική υποστήριξη, διατροφική υποστήριξη και φυσικοθεραπεία. Έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την αντοχή στην άσκηση και την ποιότητα ζωής. Οι περισσότερες μελέτες έχουν εστιάσει στην εφαρμογή πνευμονικής αποκατάστασης σε σταθερούς ασθενείς, ενώ φαίνεται να έχει σημαντικό ρόλο και αμέσως μετά από μια παρόξυνση με στόχο να προληφθεί μια νέα, να μειωθεί η βαρύτητα της, και να

επανέλθει ο ασθενής στην προ της παρόξυνσης λειτουργική του κατάσταση. Πρέπει ωστόσο η εφαρμογή ενός κατάλληλα σχεδιασμένου προγράμματος αποκατάστασης αμέσως μετά μια παρόξυνση να διενεργείται με ιδιαίτερη προσοχή καθώς έχει κινδύνους.^{6,8}

Ε. Χειρουργική αντιμετώπιση

Εγχείρηση μείωσης όγκου του πνεύμονα (lung volume reduction surgery) είναι μια παρέμβαση που έχει ευνοϊκές συνέπειες για μια μερίδα ασθενών που εμφανίζουν εκτεταμένο εμφύσημα κυρίως στους άνω λοβούς και περιορισμό της ικανότητας για άσκηση. Οι ασθενείς παρουσιάζουν χαμηλότερη θνητότητα, βελτιωμένη ικανότητα άσκησης και καλύτερη ποιότητα ζωής μετά από αυτή τη χειρουργική παρέμβαση σε σύγκριση με άλλες ομάδες ασθενών με ΧΑΠ με ομοιόμορφο εμφύσημα και καλή ικανότητα για άσκηση. Το ευεργετικό αποτέλεσμα της παρέμβασης αυτής βασίζεται στην εκτομή των τμημάτων του πνευμονικού παρεγχύματος που πάσχουν με στόχο τη μείωση της υπερδιάτασης και την αύξηση της αποτελεσματικότητας των αναπνευστικών μυών.

Μια άλλη χειρουργική παρέμβαση είναι η εκτομή φυσαλίδων (bullaelectomy) όπου αφαιρούνται οι εμφυσηματικές φυσαλίδες με στόχο την ανακούφιση από συμπτώματα ώστε να επιτραπεί η επανέκπτυξη της συμπιεσμένης πνευμονικής περιοχής.

Τέλος, σε επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο η μεταμόσχευση πνεύμονα έχει φανεί να βελτιώνει την ποιότητα ζωής και την λειτουργική ικανότητα (Evidence C). Κριτήρια για παραπομπή του ασθενούς για εκτίμηση από μεταμοσχευτική ομάδα αποτελούν $FEV_1 < 35\%$ προβλ., $PaO_2 < 55-60\text{mmHg}$, $PaCO_2 > 50\text{mmHg}$ και δευτεροπαθής πνευμονική υπέρταση.^{1, 6}

Ρινική οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής (High Flow Nasal Cannula Therapy HFNC Therapy)

4.3.1 Βασικές λειτουργίες της συμπληρωματικής θεραπείας

Η οξυγονοθεραπεία HFNC αρχικά χρησιμοποιήθηκε σε πρόωρα βρέφη και παιδιατρικούς ασθενείς και μετέπειτα επεκτάθηκε σε ενήλικες με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια ως εναλλακτική λύση για αντικατάσταση του NIV σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς καθώς και σε ασθενείς μετά από αποσωλήνωση για την αποφυγή

της επαναδιασωλήνωσης. Η συσκευή HFNC είναι μια νέα μορφή συσκευής αερισμού που επιτρέπει την παροχή, μέσω ρινικής κάνουλας, υψηλών ροών (έως 60 Lt/ min) εφυγρασμένου και θερμού αέρα που συνδέεται με ροόμετρο ρύθμισης του FiO₂ (από 21 έως 100%). Αποτελείται από έναν μίκτη αέρα-οξυγόνου, έναν μετρητή ροής, έναν υγραντήρα και ρινική κάνουλα που εξασφαλίζουν την σταθερότητα του μείγματος αερίου. Η υψηλή ροή αποβάλλει τα αέρια από τους ανώτερους αεραγωγούς, αυξάνοντας τη συγκέντρωση του εισπνεόμενου οξυγόνου και μειώνοντας τον ανατομικό νεκρό χώρο.

Τα πλεονεκτήματα της HFNC περιλαμβάνουν την αυξημένη έκπλυση CO₂, τη βελτίωση της κάθαρσης των βλεννογόνων και την καλή συμμόρφωση του ασθενή. Αυτά τα χαρακτηριστικά της συσκευής την καθιστούν πιο χρηστική σε σύγκριση με τις συμβατικές συσκευές οξυγόνου χαμηλής και υψηλής ροής (π.χ. ρινικός καθετήρας, μάσκες non-rebreathing και μάσκες Venturi), ειδικά σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Με βάση τα έως τώρα κλινικά δεδομένα, η χρήση θεραπείας οξυγόνου υψηλής ροής μέσω HFNC σε κατάλληλους ασθενείς μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση, να μειώσει το έργο της αναπνοής του ασθενούς και να χρησιμεύσει ως εναλλακτική λύση σε πιο επεμβατικές μορφές θεραπείας, όπως ως μηχανικός αερισμός.²¹

4.3.2 Κλινική εφαρμογή της συμπληρωματικής θεραπείας

Η χορήγηση οξυγόνου μέσω συσκευής HFNC έχει πολλές κλινικές εφαρμογές. Μερικές από αυτές είναι οι παρακάτω:

1. Οξεία υποξαιμική Αναπνευστική Ανεπάρκεια (Ο.Α.Α.).

Έχει φανεί ότι με την χρήση συμβατικών μεθόδων χορήγησης O₂ υπάρχει σημαντική διαφορά στην χορηγούμενη ροή O₂, οι τιμές του FiO₂ διαφέρουν και είναι δύσκολο να υπολογιστούν, ενώ είναι συνήθως χαμηλότερες από το αναμενόμενο. Το HFNC φαίνεται να προσφέρει πραγματικά υψηλές ροές μείγματος O₂ χωρίς απώλειες στην ροή καθώς επίσης χορηγεί με ακρίβεια το μείγμα αερίου.

Σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια η χρήση του HFNC είναι αποτελεσματική για τους ανωτέρω λόγους και επιπλέον γιατί διατηρείται η θετική πίεση στον φάρυγγα, παρά την αύξηση της αντίστασης στην ροή του αέρα κατά την εκπνευστική προσπάθεια του ασθενούς.²²

Το HFNC έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικό για ήπια έως μέτρια υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι Sztrymf et.al.²³ διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και το αποτέλεσμα του HFNC το 2007 σε ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ με ΟΑΑ. Το HFNC συσχετίστηκε με μείωση στην αναπνευστική συχνότητα, του καρδιακού ρυθμού, της δύσπνοιας, αύξηση του θωρακό – κοιλιακού συγχρονισμού και βελτίωση του SPO₂. Η διάρκεια χρήσης του HFNC ήταν $2,8 \pm 1,8$ ημέρες (το πολύ 7 ημέρες) ενώ δεν χρειάστηκε να διακοπεί καθώς γινόταν καλά ανεκτό.²³

2. Μετεγχειρητική Αναπνευστική Ανεπάρκεια.

3. Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου/ καρδιογενές πνευμονικό οίδημα.

Διάφορες μέθοδοι οξυγόνωσης χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας μετά από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου. Μερικές φορές, αφού οι ασθενείς έχουν σταθεροποιηθεί παραμένει ένας βαθμός δύσπνοιας ή υποξαιμίας. Το HFNC είναι ένα καλό εναλλακτικό μέσο για τη βελτίωση της οξυγόνωσης. Οι Carratalá Perales et.al.²⁴ μελέτησαν την επίδραση του HFNC σε σύγκριση με την χρήση NIV ασθενείς με δύσπνοια και υποξαιμία, όπου και οι πέντε ασθενείς έδειξαν κλινικά βελτιωμένοι.²⁴

Οι Moriyama et.al.²⁵ επιτυχώς διατήρησαν την οξυγόνωση σε έναν ασθενή με απειλητικό για τη ζωή πνευμονικό οίδημα, το οποίο προέκυψε μετά από αγγειοπλαστική, εφαρμόζοντας, για 3 ημέρες, HFNC σε FiO₂ 100% και 50 L / min ροής.

4. Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια (ΥΑΑ) τύπου II/ Χ.Α.Π.

Οι ασθενείς που πάσχουν από υπερκαπνική Α.Α. αποτελούν πρόκληση όσον αφορά τον αερισμό τους, καθώς πολλοί πάσχουν από πολλαπλά νοσήματα ή δεν ενδείκνυται η διασωλήνωση και ο μηχανικός αερισμός. Ενώ λοιπόν έχει καθιερωθεί η εκ προοιμίου χρήση του MEMA, οι Miller et.al.,²⁶ αναφέρουν την επιτυχή εφαρμογή του HFNC, σε σχέση με τον μη καλά ανεκτό MEMA. Τέλος στην μελέτη των Chatila et.al.²⁷ απέδειξαν την βελτίωση της οξυγόνωσης και την καλύτερη αντοχή στην άσκηση σε υπερκαπνικούς ασθενείς με την χρήση του HFNC έναντι της αυτόματης αναπνοής. Έτσι υπάρχουν πολλά στοιχεία που υποδηλώνουν ότι το HFNC είναι μια πολλά υποσχόμενη μέθοδος χορήγησης O₂ σε ασθενείς με ορισμένου τύπου υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

5. Προ-οξυγόνωση προ διασωλήνωσης.

Πριν από την διασωλήνωση, για οξυγόνωση, μπορεί να εφαρμοστεί NIV, ωστόσο επειδή είναι απαραίτητη η αφαίρεση της μάσκας κατά την λαρυγγοσκόπηση, φαίνεται να είναι πιο εύκολη η προ- οξυγόνωση του ασθενούς με την χρήση του HFNC.

Σε κλινική δοκιμή των Miguel-Montanes et.al.²⁸ με 101 ασθενείς νοσηλευόμενους σε ΜΕΘ, συνέκριναν την οξυγόνωση κατά την διασωλήνωση με μάσκα μη επανεισπνοής και με ρινική κάνουλα υψηλής ροής. Με τη μάσκα μη επανεισπνοής το μέγιστο καταγεγραμμένο SPO₂ ήταν 94% και με το HFNC ήταν 100%. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το HFNC μείωσε σημαντικά τον επιπολασμό της σοβαρής υποξαιμίας και ότι η χρήση του θα μπορούσε να βελτιώσει την ασφάλεια των ασθενών κατά τη διάρκεια της διασωλήνωσης στην ΜΕΘ.

6. Οξυγόνωση μετά από αποσωλήνωση.

Η εκ νέου διασωλήνωση στην ΜΕΘ σχετίζεται με αυξημένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο και αύξηση στην θνησιμότητα. Η συσκευή φαίνεται να μειώνει την ανάγκη για ΜΕΜΑ και την εκ νέου διασωλήνωση. Στην κλινική μελέτη των Maggiore et.al.²⁹ οι ερευνητές συγκρίνουν την νέα συσκευή με την μάσκα ventouri. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα η αναλογία PaO₂/ FiO₂ ήταν καλύτερη με την νέα συσκευή και έτσι η ομάδα των ασθενών χρειάστηκαν λιγότερο ΜΕΜΑ και εκ νέου διασωλήνωση.

7. Αποφρακτικό υπνό- απνοϊκό σύνδρομο, ιδιαίτερα σε παιδιά.

Η αποφρακτική άπνοια ύπνου- Obstructive Sleep Apnea (OSA) αποδίδεται στην σύμπτωση των άνω αεραγωγών που σχετίζεται με διαλείπουσα υποξαιμία, νευρολογική σημειολογία και καρδιαγγειακά νοσηρότητα.

Η θεραπεία της άπνοιας ύπνου περιλαμβάνει συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση. Ενώ η συσκευή χορήγησης συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς-continuous positive airway pressure (CPAP) είναι η πιο αποτελεσματική θεραπεία, η μη καλή ανοχή της μάσκας που παρουσιάζουν στην πλειοψηφία οι ασθενείς συχνά αποτρέπει τη χρήση της.³⁰

Οι McGinley et.al.,³¹ διαπίστωσαν ότι η χρήση του HFNC για το υπνοπνοϊκό σύνδρομο μετρίασε την απόφραξη των ανωτέρων αεραγωγών σε παιδιά και ενήλικες

όταν εφαρμόστηκε με ροή 20 L / min. Και στις δύο ηλικιακές ομάδες μείωσε την εισπνευστική ροή, περιόρισε τις αφυπνίσεις και τον υπνωαπνοϊκό δείκτη.

8. Οξυγόνωση στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.
9. Σε ασθενείς που δεν επιθυμούν διασωλήνωση.
10. Προ και κατά την διάρκεια διεξαγωγής βρογχοσκόπησης.
11. Ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με A.A. και τέλος
12. Οξεία υπερκαπνική A.A. και παρόξυνση Χ.Α.Π.³²

4.3.3 Κλινική εφαρμογή σε ασθενείς με ΧΑΠ

Το HFNC σύστημα χορήγησης O₂ δίνει θερμό εφυγρασμένο μείγμα αερίου με ροή μέχρι 60 lt/min. Παρόλη την ισχυρή σύσταση για την χρήση του στην υποξαιμική οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι λίγα γνωστά μέχρι τώρα για τα πιθανά οφέλη στην περίπτωση των ασθενών που πάσχουν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η οξυγονοθεραπεία με HFNC θεωρείται ασφαλής και δείχνει να βελτιώνει την ανταλλαγή αερίων αίματος σε ασθενείς με A.A. ενώ είναι καλά ανεκτή σε σύγκριση με την χρήση προσωπίδων κατά την εφαρμογή NIV. Η χρήση NIV έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνει τον εισπνεόμενο όγκο, διατηρεί τον κυψελιδικό αερισμό, βελτιώνει την οξυγόνωση και συμβάλλει στην αποτελεσματική έκπλυση του CO₂. Ωστόσο για ένα σημαντικό ποσοστό της τάξεως του 25% των ασθενών υπάρχουν αντενδείξεις για την χρήση του και σε ποσοστό 15% δεν γίνεται καλά ανεκτός καθώς η μάσκα δημιουργεί αίσθημα κλειστοφοβίας και αναπτύσσει υγρασία δημιουργώντας έλκη εκ πίεσεως στο πρόσωπο. Σε αυτές λοιπόν τις περιπτώσεις των ασθενών μπορεί εναλλακτικά να χορηγηθεί οξυγόνο μέσω HFNC προκειμένου να αποφευχθεί η διασωλήνωση.

Η συσκευή HFNC όταν εφαρμόζεται σε υπερκαπνική A.A. δεν αυξάνει άμεσα τον αναπνεόμενο όγκο αλλά κυρίως "ξεπλένει" τον φαρυγγικό νεκρό χώρο και βελτιώνει τον κυψελιδικό αερισμό, βελτιώνει επίσης τον θωρακο-κοιλιακό συγχρονισμό, μειώνοντας έτσι την αναπνευστική συχνότητα. Ως εκ τούτου, ο κατά λεπτών αερισμός μειώνεται χωρίς να επηρεάζεται ο κυψελιδικός ενώ ταυτόχρονα μειώνεται το PCO₂.

Ένας ακόμα μηχανισμός που βοηθά στην υπερκαπνία είναι ότι η υψηλή ροή χορηγούμενου αέρα υπερνικά τις αντιστάσεις από την εκπνευστική ροή και δημιουργεί

θετική ρινοφαρυγγική πίεση, γεγονός το οποίο βοηθά στην “επιστράτευση” - recruitment του πνεύμονα και μειώνει το έργο της αναπνοής. Επιπλέον με την χορήγηση εφυγρασμένου οξυγόνου επιτυγχάνεται η βέλτιστη βλεννοκροσσωτή κάθαρση των αεραγωγών που σχετίζεται με μείωση των ατελεκτατικών περιοχών του πνεύμονα βελτιώνοντας έτσι την διάχυση των αερίων και παρέχοντας καλύτερη οξυγόνωση.

Όλα τα παραπάνω είναι κλινικά σημαντικά για τους ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο στην φάση παρόξυνσης όσο και σε σταθερή νόσο, καθώς ελλοχεύει ο κίνδυνος από την χορήγηση υψηλών μειγμάτων οξυγόνου καθώς επίσης και για την αντιμετώπιση της υπερκαπνίας.

Έτσι οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για την επιτυχή χρήση του HFNC σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια της ΧΑΠ είναι οι παρακάτω:

1. Υψηλή ροή αερίου συμβάλλει στο ξέπλυμα του ανατομικού νεκρού χώρου από το CO₂.
2. Βοηθά στο συγχρονισμό του θωρακο-κοιλιακού τοιχώματος βελτιώνοντας έτσι τον κυψελιδικό αερισμό.
3. Είναι καλά ανεκτή η ρινική κάνουλα, έναντι των προσωπίδων που χρησιμοποιούνται στις κλασσικές μορφές MEMA.
4. Η υψηλή ροή χορήγησης O₂ αυξάνει ελάχιστα την ενδογενή PEEP διατηρώντας το recruitment του πνεύμονα.
5. Ο ζεστός και υγρός αέρας συμβάλλει στην άνεση και στην ευκολότερη διαχείριση και αποβολή των εκκρίσεων και τέλος,
6. Αποτρέπει την τοξικότητα από υψηλά μείγματα O₂.³³

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης ήταν να διερευνηθεί η αποτελεσματικότητα της οξυγονοθεραπείας με τη χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής στην περίπτωση ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ και χρήζουν οξυγονοθεραπείας.

Επιμέρους στόχοι:

- Η διερεύνηση χρήσης της συσκευής σε διάστημα σταθερής νόσου.
- Η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της συσκευής σε περίπτωση λοιμώδους παροξύνσεως και ΧΑΠ.

2. Υλικό-Μέθοδος

2.1 Διατύπωση ερευνητικού ερωτήματος

«Είναι ωφέλιμη η συσκευή HFNC για χρήση σε ασθενείς με ΧΑΠ με σταθερή νόσο ή με παρόξυνση, ως μια νέα μέθοδος οξυγονοθεραπείας, με σκοπό να αντικαταστήσει παλαιότερες μεθόδους, που αν και έχει αποδειχθεί η αποτελεσματικότητά τους, συχνά δεν είναι καλά ανεκτές;»

2.2 Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και αναζήτηση άρθρων στις διεθνείς βάσεις δεδομένων Pubmed, Cinahl, Cochrane Library, ERS publication αλλά και σε ελληνικά επιστημονικά περιοδικά. Τέθηκε χρονικός περιορισμός στην ημερομηνία δημοσίευσης των άρθρων (άρθρα που έχουν δημοσιευθεί από 01/01/2010 έως τον Σεπτέμβριο 2021). Η τελευταία αναζήτηση της βιβλιογραφίας έγινε τον Σεπτέμβριο του 2021.

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: high flow nasal cannula- HFNC ρινική κάνουλα υψηλής ροής and chronic obstructive pulmonary disease-COPD χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια and/or exacerbation- παρόξυνση και αφορούσε την αναζήτηση στον τίτλο, την περίληψη ή τις λέξεις κλειδιά (title- abstract- keywords) σε όλους τους δυνατούς συνδυασμούς.

Έγινε αναζήτηση με τα παραπάνω κριτήρια και ανάγνωση των λεπτομερειών της εκάστοτε μελέτης και όσες κρίθηκαν ως μη σχετικές, απερρίφθησαν. Αναζητήθηκαν σχετικές μελέτες που δημοσιεύτηκαν σε έγκριτα περιοδικά και έγινε καταγραφή των

βασικών χαρακτηριστικών των μελετών και συγκεκριμένα, καταγράφονταν: το όνομα του πρώτου συγγραφέα η χώρα προέλευσης και το έτος δημοσίευσης, ο πληθυσμός της μελέτης, η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε και τα κύρια αποτελέσματα.

2.3 Καθορισμός κριτηρίων ένταξης και αποκλεισμού μιας μελέτης.

Τέθηκαν κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των υπό αξιολόγηση μελετών.

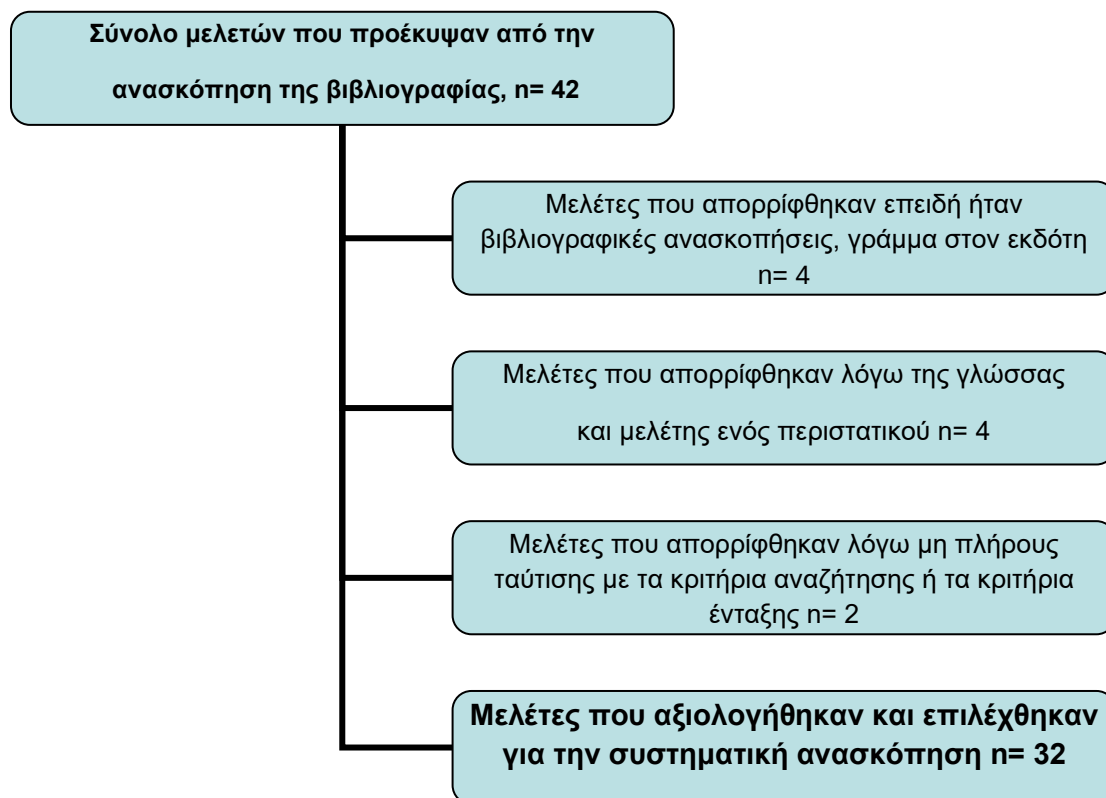
Ως κριτήρια ένταξης τέθηκαν τα εξής:

- Γλώσσα δημοσίευσης: Αγγλική ή Ελληνική.
- Πρωτότυπες ποιοτικές, ποσοτικές ή μεικτές έρευνες.
- Η χρονολογία συγγραφής των άρθρων να εκτείνεται από το 2010 μέχρι τον 09/2021.
- Να μελετώνται ενήλικες ασθενείς, πάσχοντες από ΧΑΠ.

Ως κριτήρια αποκλεισμού εισήχθησαν τα παρακάτω:

- Άλλη γλώσσα πλην της Αγγλικής ή της Ελληνικής.
- Γράμματα προς τον εκδότη ή άρθρα σύνταξης.
- Μελέτη περιστατικού.
- Άρθρα συστηματικών ανασκοπήσεων ή μεταanalύσεων.
- Έρευνες και άρθρα που αφορούν παιδιατρικούς ασθενείς.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψαν 42 μελέτες που αφορούσαν την χρήση της συσκευής HFNC σε ενήλικες ασθενείς, με νοσηλεία, οι οποίοι έπασχαν από διαφορετικές νοσολογικές οντότητες. Μετά από την εφαρμογή των κριτηρίων ένταξης/αποκλεισμού αποκλείστηκαν στο σύνολο 10 άρθρα βάσει των παραπάνω κριτηρίων, όπως αναπαρίσταται στο Διάγραμμα ροής 1.



Διάγραμμα ροής 1: Απεικόνιση των βημάτων επιλογής των μελετών.

Τέλος, προέκυψαν στο σύνολο 32 άρθρα, τα οποία εντάχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Ωστόσο δεν πραγματοποιήθηκε ποσοτική ανάλυση και αποτίμηση της ποιότητας των μελετών με άλλους ερευνητές καθώς ο σκοπός της εργασίας ήταν περιγραφικός.

3. Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά Μελετών Συστηματικής Ανασκόπησης

Από το σύνολο των 42 μελετών που ανασκοπήθηκαν, οι 4 απερρίφθησαν επειδή ήταν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και γράμμα στον εκδότη, 4 απερρίφθησαν λόγω της γλώσσας δημοσίευσης και μελέτης ενός περιστατικού, ενώ 2 μελέτες απερρίφθησαν λόγω μη πλήρους ταύτισης με τα κριτήρια αναζήτησης ή τα κριτήρια ένταξης. Τελικά μετά την ανάγνωση του πλήρους κειμένου των άρθρων και με βάση τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού συμπεριλήφθηκαν 32 μελέτες στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Στον **Πίνακα 2** παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά των μελετών της συστηματικής ανασκόπησης. Πρόκειται για άρθρα που αφορούν ενήλικες ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο με σταθερή όσο και σε φάση παρόξυνσης της νόσου, στους οποίους χορηγήθηκε οξυγόνο με αυτή την συσκευή σε διάφορες φάσεις της παρακολούθησης τους εναλλακτικά με κάποια άλλη μέθοδο οξυγονοθεραπείας.

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των μελετών της ανασκόπησης.

Ερευνητές-Χώρα- Έτος δημοσίευσης.	Είδος μελέτης- Δείγμα- Σκοπός.	Μεθοδολογία – Μελετώμενος πληθυσμός.	Αποτελέσματα.
1. Vogelsinger et.al. ³⁴ , Αυστρία, 2017.	Προοπτική μελέτη κοορτής. 77 ασθενείς. Σύγκριση HFNC με συμβατική οξυγονοθεραπεία (COT -conventional oxygen treatment).	Χορηγήθηκε για 60' O ₂ με HFNC και COT, με διακοπή 30' σε καθιστή θέση, σε ασθενείς με σταθερή νόσο που έχρηζαν LTOT (long term oxygen therapy).	Το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό και μείωσε σημαντικά το PaCO ₂ . Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους στατικούς και δυναμικούς όγκους του πνεύμονα, στην διαχυτική ικανότητα και στις αντιστάσεις των αεραγωγών.
2. Mc Kinsty et.al. ³⁵ , Νέα Ζηλανδία, 2019.	Μονή –τυφλή τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. 24 ασθενείς με ΧΑΠ. Σύγκριση HFNC	Χορηγήθηκε για 60' O ₂ και με τις δύο μεθόδους, με διακοπή 15', σε ασθενείς άνω των 40 ετών με ΧΑΠ και	Με το NIV παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του PtCO ₂ (transcutaneous carbon dioxide

	και NIV.	υπερκαπνία.	pressure), αλλά με αβέβαιη κλινική σημασία.
3. Bräunlich et.al. ³⁶ , Γερμανία, 2016.	Προοπτική μελέτη κοορτής. 67 ασθενείς. Σύγκριση HFNC με nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) και nBiPAP (nasal bilevel positive airway pressure).	Ασθενείς που έχουν στάδιο νόσου III-IV, χωρίς σημεία παρόξυνσης και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Τους χορηγήθηκε O ₂ με τις 3 συσκευές και αξιολογήθηκαν διάφορες παράμετροι.	Με το HFNC παρατηρήθηκε αύξηση στην μέση πίεση των αεραγωγών, στο ρh, μείωση του PaCO ₂ . Και με τις 3 συσκευές αυξήθηκε ο εισπνεόμενος όγκος αλλά με το HFNC μειώθηκε ο κατά λεπτόν αερισμός (minute ventilation- MV) και η αναπνευστική συχνότητα. Τέλος, ήταν καλύτερα ανεκτό.
4. Fraser et.al. ³⁷ , Αυστραλία, 2016.	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 30 ασθενείς με ΧΑΠ που χρησιμοποιούν LTOT. Σύγκριση των δύο συσκευών.	Μετρήθηκαν διάφορες παράμετροι σε ασθενείς που εφαρμόστηκε LTOT και HFNC διαλειπόντως για 20 λεπτά/ συσκευή.	Μειώνεται σημαντικά με το HFNC το PtO ₂ (Transcutaneous oxygen pressure) και το PtCO ₂ . Αυξήθηκε σημαντικά ο εισπνεόμενος όγκος, ενώ δεν βρέθηκε διαφορά σε καρδιακή συχνότητα, MV και SPO ₂ . Τέλος, ήταν λιγότερο ανεκτό και εμφάνισαν εντονότερη δύσπνοια.
5. Rea et.al. ³⁸ , Νέα Ζηλανδία, 2010.	Προοπτική τυχαιοποιημένη ανοιχτή, ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. 108	Επιλέχθηκαν ασθενείς με τουλάχιστον 2 παροξύνσεις σε 12	Με το HFNC έχουν λιγότερο συχνά παρόξυνση, για λιγότερες μέρες, ενώ

	ασθενείς με ΧΑΠ ή βρογχεκτασίες. Σύγκριση HFNC και COT.	μήνες και ημερήσια παραγωγή πτυέλων >5ml. Εξετάστηκαν σε σταθερή φάση, χωρίς έντονα συμπτώματα. Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν για τουλάχιστον 2 ώρες την συνήθη τους θεραπεία ή HFNC.	αυξάνεται το διάστημα με σταθερή νόσο. Τέλος, η ποιότητα ζωής και η πνευμονική λειτουργικότητα βελτιώθηκε σημαντικά στους 3 και 12 μήνες.
6. Cirio et.al. ³⁹ , Ιταλία, 2016.	Προοπτική, τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 12 ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ. Σύγκριση HFNC και COT κατά την διάρκεια άσκησης.	Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν HFNC ή COT. Οι ασθενείς ήταν σε σταθερή φάση της νόσου και εξετάστηκαν σε τρεις διαδοχικές ημέρες με δοκιμασίες κόπωσης.	Αυξήθηκε σημαντικά η αντοχή στην άσκηση και το SPO ₂ με την εφαρμογή HFNC. Τέλος, η δύσπνοια και η κόπωση μειώθηκε σημαντικά.
7. Nilius et.al. ⁴⁰ , Γερμανία, 2013.	Προοπτική μελέτη. ¹⁷ ασθενείς με σοβαρή νόσο και χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σύγκριση HFNC και COT.	Χορηγήθηκε για 45' οξυγόνο με HFNC 20lt/min και με COT 2 lt/min. Οι ασθενείς είχαν υποξυγοναιμία και υπερκαπνία.	Το HFNC μείωσε την αναπνευστική συχνότητα χωρίς να επιδεινωθεί η υπερκαπνία.
8. Bräunlich et.al. ⁴¹ , Γερμανία 2015.	Προοπτική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη κοορτής. 11 ασθενείς με σταθερή νόσο και χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σύγκριση HFNC και NIV.	Χορηγήθηκε για διάστημα 6 εβδομάδων και τουλάχιστον για 5 ώρες/ ημέρα HFNC και NIV. Οι ασθενείς ήταν σε σταθερή νόσο και ελεγχόμενη υπερκαπνία, χωρίς σημεία παρόξυνσης για 6	Το PCO ₂ μειώνεται αισθητά με την χρήση του HFNC. Ωστόσο δεν φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά από την χρήση του MEMA.

		εβδομάδες.	
9. Nagata et.al. ⁴² , Ιαπωνία, 2017.	Πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 32 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Από τους 32 οι 29 ασθενείς ολοκλήρωσαν τις δύο περιόδους. Σύγκριση συνδυασμού HFNC/LTOT και LTOT.	Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν για 6 εβδομάδες HFNC/LTOT και LTOT και ακολουθούσε 2 ^η περίοδος με εναλλαγή μεθόδων. Οι ασθενείς ήταν σταδίου II-IV με σταθερή νόσο υπό θεραπεία.	Η ομάδα HFNC/LTOT βελτίωσε το PaCO ₂ , το pH και την μέση νυχτερινή τιμή του P _t CO ₂ , ενώ βελτιώθηκε και η ποιότητα ζωής τους. Αντίθετα δεν βελτιώθηκαν τα PaO ₂ , η δύσπνοια, οι τιμές της σπιρομέτρησης και η αντοχή στην άσκηση.
10. Bräunlich et.al. ⁴³ , Γερμανία, 2019.	Τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, ελεγχόμενη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 102 ασθενείς με σταθερή νόσο. Σύγκριση με NIV.	Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν HFNC και NIV για 6 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 ώρες/ημέρα. Μελετήθηκαν το PaCO ₂ και συγκρίθηκαν με τις τιμές αναφοράς τους.	Οι τιμές βελτιώθηκαν σημαντικά και με τις δύο συσκευές, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Τέλος, βελτιώθηκε η ποιότητα ζωής.
11. Pisani et.al. ⁴⁴ , Ιταλία, 2018.	Προοπτική μελέτη. 14 ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Σύγκριση HFNC και NIV.	Χορηγήθηκε οξυγόνο και με τις δύο συσκευές για 30' και ελήφθησαν αέρια αρτηριακού αίματος προ και μετά.	Και με τις δύο μεθόδους μειώθηκε η εισπνευστική προσπάθεια και η αναπνευστική συχνότητα, ενώ αυξήθηκε ο χρόνος εκπνοής και ο εισπνεόμενος όγκος. Τέλος, το PaCO ₂ βελτιώθηκε αλλά όχι σημαντικά.
12. Di Mussi et.al. ⁴⁵ , Ιταλία, 2018.	Διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 57 ενήλικες ασθενείς με μέτρια- σοβαρή ΧΑΠ	Χορήγηση O ₂ μετά από αποσωλήνωση 14 ασθενών με την	Σε ασθενείς με ΧΑΠ, η εφαρμογή HFNC μείωσε σημαντικά το ηλεκτρική

	που νοσηλεύθηκαν στην ΜΕΘ. Μέτρηση δραστηριότητας διαφράγματος. Σύγκριση με COT.	νέα συσκευή και καταγράφηκαν τα αέρια αίματος και η κίνηση του διαφράγματος-electrical diaphragmatic activity (EAdi).	δραστηριότητα του διαφράγματος και το έργο της αναπνοής.
13.Bräunlich et.al. ⁴⁶ , Γερμανία, 2018.	Τυχαιοποιημένη τυφλή μελέτη. 46 πάσχοντες από ΧΑΠ. Μέτρηση PCO ₂ και λειτουργικού νεκρού χώρου.	Εκτιμήθηκε το PaCO ₂ μετά από 1h HFNC με διαφορετικές συνθήκες ροής/ διαφυγής.	Φαίνεται σημαντική μείωση του PCO ₂ . Αυτό δεν συσχετίζεται με αύξηση της μερικής πίεσης των αεραγωγών αλλά με την αυξημένη διαφυγή αέρα, που υποδηλώνει έκπλυση των αεραγωγών και μείωση του λειτουργικού νεκρού χώρου ως σημαντικούς μηχανισμούς.
14. Storgaard et.al. ⁴⁷ , Δανία, 2018.	Τυχαιοποιημένη προοπτική κλινική δοκιμή. 200 ενήλικες ασθενείς με υποξαιμική ΧΑΠ. Σύγκριση με LTOT.	Αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα αερίων αίματος, σπιρομέτρησης και έγινε 6 MWT μετά από χρήση της συσκευής ή LTOT σε 3-6-12 μήνες μετά από το εξιτήριο.	Η ομάδα των ασθενών με την χρήση του HFNC είχε λιγότερα συμπτώματα και παροξύνσεις.
15. Tan et.al. ⁴⁸ , Κίνα, 2020.	Τυχαιοποιημένη-πολυκεντρική ελεγχόμενη κλινική δοκιμή.96 ενήλικες με ΧΑΠ μετά από αποσωλήνωση. Σύγκριση με NIV.	Έλαβαν O ₂ με HFNC με 50lt/min και NIV σε spontaneous/timed μοντέλο (s/t mode). Μελετήθηκε η θεραπευτική αποτυχία, τα ABGs και λοιπά ζωτικά σημεία.	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας και ανάγκης για διασωλήνωση στις δύο ομάδες, ούτε στα κλινικά ευρήματα. Το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό.
16. Biselli	Προοπτική μελέτη	Χορηγήθηκε O ₂ με	Οι ασθενείς με ΧΑΠ

et.al. ⁴⁹ , Η.Π.Α., 2017.	παρατήρησης. 12 ασθενείς με ΧΑΠ και 6 control υγιείς καπνιστές. Σύγκριση με LTOT ή με 21% O ₂ κατά την διάρκεια του ύπνου.	τις 2 μεθόδους ή 21% κατά την διάρκεια του ύπνου και μελετήθηκαν διάφορες κλινικές παράμετροι, ενώ σε 6 ασθενείς τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και αξιολογήθηκε το έργο της αναπνοής και οι μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων.	είχαν παρόμοιο κατά λεπτόν αερισμό αλλά μικρότερο αναπνεόμενο όγκο. Φαίνεται πως η χρήση του HFNC βελτιώνει τον κυψελιδικό αερισμό και μπορεί να μειώσει το έργο της αναπνοής, συγκρινόμενο με LTOT και 21% O ₂ .
17. Bräunlich et.al. ⁵⁰ , Γερμανία, 2018.	Κλινική δοκιμή ενός κέντρου. 38 ασθενείς με παρόξυνση. Σύγκριση με NIV.	Έγινε χρήση του HFNC σε ασθενείς που δεν ανέχονταν το NIV, μέχρι να έχουν $ph > 7.38$, λιγότερα συμπτώματα ή λόγω μη ανοχής του HFNC. Μετρήθηκαν PaCO ₂ και ph.	Παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις τιμές του ph και του PaCO ₂ .
18. Kim ES et.al. ⁵¹ , Κορέα, 2019.	Αναδρομική κλινική μελέτη. 33 ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (33.4% με παρόξυνση) . Σύγκριση με COT.	Εφαρμόστηκε το HFNC με 50 lt/min με στόχο το SPO ₂ $\geq 90\%$ εφόσον δεν είχαν καλή ανοχή με το NIV και δεν είχαν κλινική βελτίωση με το COT.	Συγκριτικά με την COT βελτιώνει σημαντικά την υπερκαπνία.
19. Yuste et.al. ⁵² , Ισπανία, 2019.	Προοπτική μελέτη παρατήρησης. 33 ασθενείς με σοβαρή υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και παρόξυνση μικτής αιτιολογίας. Σύγκριση	Χορηγήθηκε το HFNC εφόσον δεν ήταν ανεκτό το NIV και είχαν SPO ₂ $\leq 88\%$ με ventouri mask 40% και παρουσίαζαν σημεία κλινικής επιδείνωσης.	Οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της αναπνευστικής συχνότητας 4 ώρες μετά την εφαρμογή, και 24 ώρες μετά επανήλθε το ph στα φυσιολογικά τους

	με COT.	Στόχος ήταν SpO ₂ 88–92% με ροή 50 lt/min.	επίπεδα. Το 13.3% αυτών δεν ανταποκρίθηκε.
20. Pilcher et.al. ⁵³ , Νέα Ζηλανδία, 2017.	Ελεγχόμενη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 24 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Σύγκριση με ρινική κάνουλα.	Χορηγήθηκε HFNC 35lt/min και ρινική κάνουλα για 30'. Έγινε έλεγχος στο PtCO ₂ , SPO ₂ , η καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα και η ανοχή στην συσκευή.	Οι ασθενείς παρουσίασαν σχετικά μεγαλύτερη μείωση του PtCO ₂ συγκριτικά με την ρινική κάνουλα. Τέλος η συσκευή ήταν καλά ανεκτή.
21. Lee MK et.al. ⁵⁴ , Νότια Κορέα, 2018.	Προοπτική μελέτη παρατήρησης. 88 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου. Σύγκριση με NIV.	Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν HFNC και NIV με χρήση BiPAP, μέχρι να βελτιωθούν ή να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Μελετήθηκε η συχνότητα διασωλήνωσης και άλλα κλινικά ευρήματα.	Δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα διασωλήνωσης μεταξύ των δύο μεθόδων, ούτε στις κλινικές παραμέτρους pH, PaO ₂ και PaCO ₂ , όπως αυτά μετρήθηκαν 6 και 24 ώρες και κατά την μέση διάρκεια εφαρμογής των συσκευών.
22. Longhini et.al. ⁵⁵ , Ιταλία, 2019.	Τυχαιοποιημένη, διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 30 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου. Σύγκριση με NIV και COT.	Επιλέχθηκαν οι ασθενείς μετά από χρήση NIV τουλάχιστον για 24 ώρες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εφαρμογή διάρκειας 30' στην 1 ^η -3 ^η -5 ^η με NIV και 2 ^η - 4 ^η με HFNC.	PaCO ₂ , pH και η μετατόπιση του διαφράγματος δεν διέφεραν. Ενώ το πάχος του διαφράγματος και αναπνευστική συχνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με COT. Τέλος, στους ασθενείς ήταν καλύτερα ανεκτό το

			HFNC.
23. Pavlov et.al. ⁵⁶ , Καναδάς, 2017.	Μελέτη 4 περιπτώσεων.	Ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και αντένδειξη χρήσης NIV ή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Χορηγήθηκαν 55 lt/min για 4-20 ώρες.	Σε όλους τους ασθενείς απέδωσε η χρήση και βελτιώθηκαν κλινικά.
24. Rittayamai et.al. ⁵⁷ , Ταϊλάνδη, 2019.	Προοπτική μελέτη, 12 ασθενείς. Σύγκριση με NIV.	12 υπερκαπνικοί ασθενείς με μέτρια-σοβαρή παρόξυνση μετά από NIV εφαρμόστηκε HFNC για 15'/μέθοδο και αύξηση ροής /10 lt. Τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και μετρήθηκαν διάφορες παράμετροι.	Στα 30lt/min μειώθηκε η εισπνευστική προσπάθεια συγκριτικά με $\leq 20\text{lt/min}$. HFNC με ροή $\geq 30\text{ lt/min}$ μειώνει μεν την αναπνευστική συχνότητα αλλά στους μισούς αυξάνει την αναπνευστική προσπάθεια.
25. Sun et.al. ⁵⁸ , Κίνα, 2019.	Προοπτική μελέτη κοόρτης. 82 ασθενείς με ΧΑΠ, σε 39 έγινε χρήση HFNC και σε 43 NIV.	Κριτήριο ένταξης η νοσηλεία σε ΜΕΘ με υπερκαπνική αν. ανεπάρκεια και pH 7.25–7.35, $\text{PaCO}_2 > 50\text{ mmHg}$.	Στην ομάδα χρήσης HFNC δεν απεδείχθη διαφορά στην 28 ήμερη θνητότητα αλλά ήταν λιγότερες οι παρεμβάσεις που χρειάστηκαν σε 24 ώρες σε σύγκριση με το NIV που σχετίζονταν με τον αεραγωγό.
26. Pisani et.al. ⁵⁹ , Ιταλία, 2020.	Κλινική δοκιμή. 50 ενήλικες ασθενείς μετά από αποσωλήνωση. Σύγκριση	Χρήση της συσκευής για τουλάχιστον 8 ώρες και κατά την	Μειώνεται σημαντικά η υπερκαπνία σε ασθενείς μετά από

	υπερκαπνίας προ και μετά HFNC.	διάρκεια του ύπνου, στην φάση αποδρομής της παρόξυνσης ΧΑΠ με συνοδό μέτρηση 3 φορές το PaCO ₂ .	παρόξυνση, δεν ωφελοούνται σημαντικά οι ασθενείς που πάσχουν και από άσθμα.
27. Jing et.al. ⁶⁰ , Κίνα, 2019.	Τυχασιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. 42 ασθενείς σε ΜΕΘ όπου τυχαιοποιήθηκαν για HFNC vs NIV.	Χορηγήθηκε οξυγόνο με HFNC ή NIV μετά από τυχαιοποίηση και μελετήθηκαν τα αέρια αίματος και άλλα ζωτικά σημεία προ και μετά διασωλήνωσης.	Το HFNC είναι μια πιθανή εναλλακτική λύση έναντι του NIV στην διαχείριση αποσωληνωμένων ασθενών με ΧΑΠ, ενώ είναι καλύτερα ανεκτή και βοηθάει στην αποβολή των εκκρίσεων.
28. Cong et.al. ⁶¹ , Κίνα, 2019.	Τυχασιοποιημένη προοπτική- τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. 168 ενήλικες ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Σύγκριση με NIPPV (noninvasive positive-pressure ventilation).	Τυχασιοποιήθηκαν 1:1 και έλαβαν NIPPV και HFNC με 30-35 lt/min. Μετρήθηκαν τα ABGs 12h και 5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας.	Τα αέρια αίματος δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 μεθόδων, ενώ με την χρήση του HFNC οι ασθενείς παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές, ήταν καλύτερα ανεκτό και μειώθηκε η ανάγκη για νοσηλευτικές παρεμβάσεις.
29. Pandya et.al. ⁶² , Η.Π.Α., 2020	Κλινική δοκιμή. 10 ενήλικες ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ.	Για τουλάχιστον 3 ημέρες χορηγήθηκε O ₂ με HFNC με 20-35 lt/min σε υπερκαπνικούς ασθενείς και μελετήθηκε το SPO ₂ με στόχο ≥90%, καθημερινά λήψη ABGs και σπιρομέτρηση.	Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του PaCO ₂ , ούτε επιδείνωση της δύσπνοιας, η οποία αξιολογήθηκε με την κλίμακα Borg. Τέλος, κανένας ασθενής δεν διέκοψε την χρήση του λόγω επιδείνωσης και

			ανάγκης για διασωλήνωση.
30. Li et.al. ⁶³ , Κίνα, 2020.	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή. 320 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ. Σύγκριση με COT.	Τυχαιοποιήθηκαν 1:1 οι ασθενείς με pH ≥ 7.35 , PaO ₂ <60 mmHg, and PaCO ₂ >45 mmHg. Στόχος ήταν το SpO ₂ 90-93%. Οι μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τουλάχιστον 15 h/ ημέρα και κατά ελάχιστο 5 ημέρες, ενώ ρυθμίστηκαν ανάλογα με τον βαθμό ανοχής των ασθενών.	Στην ομάδα ασθενών με χρήση HFNC παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής αποτυχίας και ανάγκη για διασωλήνωση.
31. Cortegiani et.al. ⁶⁴ , Ιταλία, 2020.	Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. ⁷⁹ ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ με ήπια- μέτρια νόσο. Σύγκριση με NIV.	Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν O ₂ με HFNC στα 60lt/min ή NIV σε pressure support μοντέλο με PEEP 3-5 cm H ₂ O. Μελετήθηκε, πρωταρχικά, η διαφορά στο PaCO ₂ 2 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας.	Η χρήση HFNC φαίνεται να μην υπερτερεί έναντι του MEMA 2 ώρες μετά την εφαρμογή τους, ενώ 36% των ασθενών μετέπεσε σε NIV 6 ώρες μετά.
32. Prieur et.al. ⁶⁵ , Γαλλία, 2019.	Τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή. 19 ασθενείς μετά από παρόξυνση με σοβαρή- πολύ σοβαρή νόσο που έχουν ενταχθεί σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης. Σύγκριση με COT.	Χορηγήθηκε O ₂ με τις μεθόδους για 3 ημέρες. Το HFNC με 60 lt/min. Μελετήθηκε η αντοχή στην άσκηση, μετά από παρόξυνση.	Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αντοχή στην άσκηση. Μειώθηκε το PtCO ₂ και η καρδιακή συχνότητα, ενώ στους μισούς ασθενείς δεν έγινε καλά ανεκτό.

Η ανάλυση των αποτελεσμάτων, στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση θα γίνει σε δύο μεγάλες κατηγορίες, όπως προκύπτει από τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα της ανασκόπησης. Στην πρώτη κατηγορία θα αναλυθούν οι μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με σταθερή νόσο και στην δεύτερη σε ασθενείς που νοσηλεύονται για παρόξυνση της νόσου. Στην πρώτη κατηγορία εντάσσονται οι δημοσιεύσεις από το νούμερο 1 έως 16 και για τους ασθενείς με παρόξυνση από τον αριθμό 17 έως 32, όπως περιγράφονται στον Πίνακα 2 παραπάνω.

Μελέτες σχετιζόμενες με την αποτελεσματικότητα του HFNC ασθενείς με σταθερή νόσο.

Στην προοπτική μελέτη κοορτής των Vogelsinger et.al.³⁴, η οποία δημοσιεύθηκε το 2017 από το BMC Pulmonary Medicine, εντάχθηκαν 77 ασθενείς, οι οποίοι ελάμβαναν ήδη οξυγονοθεραπεία με LTOT και ήταν σταθεροποιημένοι. Κριτήρια ένταξης ήταν να είναι νορμοκαπνικοί, ηλικίας 30-80 ετών και να νοσούν με ΧΑΠ σταδίου IV κατά GOLD. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η κλινική αστάθεια, η παρόξυνση νόσου τις τελευταίες 14 ημέρες, αδυναμία ελέγχου την πνευμονικής λειτουργικότητας και οι σοβαρές συννοσηρότητες.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε O₂ με COT και έπειτα με HFNC διάρκειας 60' για κάθε μία μέθοδο. Μεταξύ των δύο φάσεων μεσολάβησε διάστημα 30' χωρίς οξυγονοθεραπεία. Έγιναν κλινική εξέταση, ανάλυση των ζωτικών σημείων και των αερίων αρτηριακού αίματος (arterial blood gases ABGs), προ και κατά την διάρκεια χρήσης των δύο μεθόδων, μετά την λήξη και στο διάστημα των 30' χωρίς οξυγόνο. Έγινε σπιρομέτρηση, σωματική πληθυσμογραφία και έλεγχος DL_{CO} στην πρώτη επίσκεψη, προ και μετά την χρήση των δύο μεθόδων. Πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν η αλλαγή στο PaO₂ ενώ δευτερεύοντα ήταν τα SpO₂, PaCO₂ και AaDO₂ (alveolar – arterial oxygen gradient) καθώς και η ασφάλεια χρήσης της νέας μεθόδου σε νορμοκαπνικούς και υπερκαπνικούς ασθενείς. Από την συγκεκριμένη κλινική μελέτη φαίνεται πως το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό και μείωσε σημαντικά το PaCO₂. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στους στατικούς και δυναμικούς όγκους του πνεύμονα, στην διαχυτική ικανότητα και στις αντιστάσεις των αεραγωγών.

Στην μονή- τυφλή τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Mc Kinsty et.al.³⁵, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019 από το Asian Pacific Society of Respiriology, εντάχθηκαν 24 ασθενείς με σταθερή υπερκαπνική ΧΑΠ. Κριτήριο ένταξης ήταν να είναι άνω των

40 ετών, να έχουν $P_{cap}CO_2 \geq 45$ mmHg (capillary partial pressure of carbon dioxide – μερική τριχοειδική πίεση CO_2). Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η παρόξυνση με λήψη αντιβιοτικών και στεροειδών τις τελευταίες 2 εβδομάδες, η νοσηλεία τις προηγούμενες 6 εβδομάδες, η υποψία ύπαρξης υπερκαπνίας άλλης αιτιολογίας από την ΧΑΠ, η $FEV_1 \geq 70\%$ ή γνωστή αντένδειξη χρήσης NIV και HFNC. Σκοπός της κλινικής δοκιμής ήταν η σύγκριση των δύο αυτών μεθόδων.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν για 60' οξυγόνο και με τις δύο μεθόδους, με διακοπή 15' και μετρήθηκαν το $PtCO_2$, η αναπνευστική συχνότητα, το SpO_2 και η καρδιακή συχνότητα στην έναρξη και ανά 5' μέχρι την λήξη της 15λέπτης διακοπής. Πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν η καταγραφή του $PtCO_2$ στα 60' και δευτερεύον ήταν το ποσοστό των ασθενών που θα μείωναν το $PtCO_2$ κατά 4 και 8 mmHg. Τέλος, στους συμμετέχοντες δόθηκαν ερωτηματολόγια σχετικά με την ανεκτικότητα των συσκευών. Έτσι, με το NIV παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του $PtCO_2$ (transcutaneous carbon dioxide pressure), αλλά με αβέβαιη κλινική σημασία, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στο ποσοστό ασθενών με μεταβολή του $PtCO_2$ κατά 4 και 8 mmHg. Φαίνεται τέλος, το HFNC να είναι καλύτερα ανεκτό από τους ασθενείς σε σύγκριση με την χρήση του NIV.

Στην προοπτική κλινική μελέτη κοορτής των Bräunlich et.al.³⁶, η οποία δημοσιεύθηκε το 2016 από το International Journal of COPD, εντάχθηκαν 67 νοσηλεύόμενοι ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ με σκοπό την σύγκριση HFNC με nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) και nBiPAP (nasal bi-level positive airway pressure).

Στους ασθενείς με στάδιο νόσου III-IV, χωρίς σημεία παρόξυνσης και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια τους χορηγήθηκε O_2 με τις 3 συσκευές και αξιολογήθηκαν διάφορες παράμετροι, όπως η μέση πίεση των αεραγωγών, pH και η μείωση του PCO_2 , ο εισπνεόμενος όγκος και η αναπνευστική συχνότητα. Με το HFNC παρατηρήθηκε αύξηση στην μέση πίεση των αεραγωγών, στο pH, μείωση του PCO_2 . Και με τις 3 συσκευές αυξήθηκε ο εισπνεόμενος όγκος αλλά με το HFNC μειώθηκε ο κατά λεπτών αερισμός και η αναπνευστική συχνότητα. Τέλος, το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό.

Στην τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Fraser et.al.³⁷, η οποία δημοσιεύθηκε στο Thorax το 2016, συμπεριλήφθηκαν 30 άνδρες ασθενείς με σταθερή νόσο, οι οποίοι χρησιμοποιούν ήδη LTOT με σκοπό την σύγκριση των δύο μεθόδων.

Εφαρμόστηκε LTOT και HFNC με 30 lt/min διαλειπόντως για 20 λεπτά/ συσκευή. Μετρήθηκε το τριχοειδικό O₂ και CO₂, η αναπνευστική συχνότητα, ο λόγος εισπνοής – εκπνοής (I:E ratio), ο εισπνεόμενος όγκος (tidal volume- Vt) και οι πνευμονικές αντιστάσεις στο τέλος της εκπνοής, η καρδιακή συχνότητα, ο κατά λεπτόν αερισμός (MV Minute ventilation) και το SPO₂. Τέλος, μελετήθηκε η ανοχή στην νέα συσκευή και ο βαθμός δύσπνοιας.

Η συγκεκριμένη μελέτη απέδειξε πως με το HFNC μειώνεται σημαντικά το PtO₂, το PtCO₂, η αναπνευστική συχνότητα και ο λόγος εισπνοής – εκπνοής (I:E ratio). Αυξήθηκε σημαντικά ο εισπνεόμενος όγκος και οι πνευμονικές αντιστάσεις στο τέλος της εκπνοής. Δεν βρέθηκε διαφορά σε καρδιακή συχνότητα, MV και SPO₂. Τέλος, ήταν λιγότερο ανεκτό και εμφάνισαν εντονότερη δύσπνοια.

Στην προοπτική τυχαιοποιημένη ανοιχτή placebo – ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Rea et.al.³⁸, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Elsevier το 2010, τυχαιοποιήθηκαν και συμπεριλήφθηκαν 108 ασθενείς με ΧΑΠ ή βρογχεκτασίες, με σκοπό την σύγκριση HFNC και COT. Επιλέχθηκαν ασθενείς με τουλάχιστον 2 παροξύνσεις σε 12 μήνες και ημερήσια παραγωγή πτυέλων >5ml. Εξετάστηκαν σε σταθερή φάση, χωρίς έντονα συμπτώματα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν για τουλάχιστον 2 ώρες την συνήθη τους θεραπεία ή HFNC με ροή εφυγρασμένου αέρα 20-25 lt/min.

Μελετήθηκε η συχνότητα εμφάνισης παρόξυνσης, η ποιότητα ζωής, η πνευμονική λειτουργικότητα, η ικανότητα και αντοχή στην άσκηση και ο βαθμός φλεγμονής των αεραγωγών κατά την στιγμή ένταξής τους στην μελέτη, σε 3 και 12 μήνες. Πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν η συχνότητα εμφάνισης παρόξυνσης.

Σύμφωνα λοιπόν με την συγκεκριμένη κλινική δοκιμή με το HFNC οι ασθενείς έχουν λιγότερο συχνά επεισόδια παρόξυνσης, για λιγότερες μέρες συμπτώματα και νοσηλεία, ενώ αυξάνεται το διάστημα με σταθερή νόσο. Τέλος, η ποιότητα ζωής και η πνευμονική λειτουργικότητα βελτιώνεται σημαντικά στους 3 και 12 μήνες.

Στην προοπτική τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Cirio et.al.³⁹, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Elsevier το 2016, εντάχθηκαν 12 ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, με σκοπό την σύγκριση HFNC και COT με μάσκα Ventouri κατά την διάρκεια άσκησης σε τρεις διαφορετικές, διαδοχικές ημέρες. Στους ασθενείς

χορηγήθηκε οξυγόνο με την νέα συσκευή θερμού εφυγρασμένου αέρα με ροή 55-60 lt/min κατά την διάρκεια της άσκησης.

Πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν η αντοχή στην άσκηση και δευτερεύοντα το SPO₂, η καρδιακή συχνότητα, η αρτηριακή πίεση, ο βαθμός δύσπνοιας και κόπωσης των ποδιών σύμφωνα με την κλίμακα Borg, τα οποία καταγράφονταν καθ όλη την διάρκεια της δοκιμασίας, πριν και μετά. Στην δημοσίευση των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής φαίνεται ότι αυξήθηκε σημαντικά η αντοχή στην άσκηση και το SPO₂ με την εφαρμογή HFNC. Τέλος, η δύσπνοια και η κόπωση μειώθηκε σημαντικά με την χρήση του HFNC.

Στην προοπτική μελέτη των Nilius et.al.⁴⁰, η οποία δημοσιεύτηκε το 2013, μελετήθηκαν 17 ασθενείς με σοβαρή νόσο με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, με σκοπό να συγκριθεί το HFNC και η συμβατική οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε για 45' οξυγόνο με HFNC 20lt/min και με COT 2 lt/min, με τρεις μεθόδους (μόνο ρινική κάνουλα 2 lt/min, συνδυαστικά ρινική κάνουλα και HFNC 20lt/min στους δύο ή στον ένα ρώθωνα). Οι ασθενείς είχαν υποξυγοναιμία και υπερκαπνία (PaO₂<80 mm/Hg) και PaCO₂>50 mm/hg, pH>7.35). Βάσει των κριτηρίων αποκλεισμού δεν είχαν αναπνευστική οξέωση, αιμοδυναμική αστάθεια και άλλα.

Το σύνολο των ασθενών δεν παρουσίασε δύσπνοια ή αύξηση της καρδιακής συχνότητας, ενώ δεν παρατηρήθηκε επεισόδιο σοβαρής υποξαιμίας (πτώση για πάνω από 5' του SPO₂ ≤85%) και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στο τριχοειδικό CO₂ σε καμία ομάδα ασθενών. Τέλος, το HFNC φαίνεται να μείωσε την αναπνευστική συχνότητα χωρίς να επιδεινωθεί η υπερκαπνία.

Στην προοπτική, μη τυχαιοποιημένη μελέτη κοορτής των Bräunlich et.al.⁴¹, η οποία δημοσιεύθηκε το 2015 από το Multidisciplinary Respiratory Medicine, εντάχθηκαν 11 ασθενείς με σταθερή νόσο με σκοπό να μελετηθεί η διαφορά του HFNC με το "gold standard" για ασθενείς με ΧΑΠ, το NIV.

Οι ασθενείς που επιλέχθηκαν είχαν BMI ≤30 kg/m² (δείκτη μάζας σώματος) και σταθερή υπερκαπνία (≥50 mm/Hg), ενώ δεν έπρεπε να έχουν σημεία παρόξυνσης για τουλάχιστον 6 εβδομάδες, να πάσχουν από καρδιακή ανεπάρκεια ή από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια.

Τους χορηγήθηκε για διάστημα 6 εβδομάδων και τουλάχιστον για 5 ώρες/ ημέρα HFNC με 20lt/min και NIV. Στους ασθενείς πρωταρχικά εξετάστηκαν τα αποτελέσματα των ABGs και του PaCO₂, ενώ αυτά καταγράφονταν την ίδια στιγμή της ημέρας και μετά το πέρας 3 ωρών από την λήξη της συνεδρίας με κάποια από τις μεθόδους οξυγονοθεραπείας. Φαίνεται λοιπόν, πως το PaCO₂ μειώνεται αισθητά με την χρήση του HFNC. Ωστόσο δεν φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά με την χρήση του MEMA.

Στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Nagata et.al.⁴², η οποία δημοσιεύθηκε το 2017 στο American Thoracic Society, εντάχθηκαν 32 ασθενείς με σταθερή νόσο. Από τους 32 ασθενείς οι 29 ολοκλήρωσαν και καταγράφηκαν βάσει πρωτοκόλλου της έρευνας. Σκοπός της μελέτης ήταν να μελετηθεί το HFNC συνδυαστικά με LTOT, με πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα τις αλλαγές στην ποιότητα ζωής με κριτήριο τις απαντήσεις του ερωτηματολογίου St. George's Respiratory for COPD (SGRQ-C).

Οι ασθενείς ήταν σταδίου II-IV με σταθερή νόσο υπό θεραπεία. Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν για 6 εβδομάδες HFNC/LTOT και LTOT και ακολουθούσε 2^η περίοδος με εναλλαγή μεθόδων. Η ομάδα HFNC/LTOT βελτίωσε το PaCO₂, το pH και την μέση νυχτερινή τιμή του PtCO₂, ενώ βελτιώθηκε και η ποιότητα ζωής τους. Αντίθετα δεν βελτιώθηκαν τα PaO₂, η δύσπνοια, οι τιμές της σπιρομέτρησης και η αντοχή στην άσκηση.

Στην τυχαιοποιημένη πολυκεντρική ελεγχόμενη – διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Bräunlich et.al.⁴³, η οποία δημοσιεύθηκε από το International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease το 2019, συμμετείχαν συνολικά 102 ασθενείς με σταθερή νόσο.

Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν HFNC και NIV για 6 εβδομάδες για τουλάχιστον 6 ώρες/ημέρα. Μελετήθηκαν το PaCO₂ και συγκρίθηκαν με τις τιμές αναφοράς τους. Το HFNC ρυθμίστηκε στα 20lt/min και για το NIV ακολούθησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες της Γερμανίας. Το πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν οι τιμές του PaCO₂ και η διαφορά του από την τιμή αναφοράς των ασθενών κατά την λήξη εφαρμογής των δύο μεθόδων. Δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα ήταν οι διαφορές αερίων αίματος, η πνευμονική λειτουργικότητα, η αντοχή στην δοκιμασία 6 λεπτών βάδισης (6MWT), η ποιότητα ζωής και την ενδοτικότητα.

Από το σύνολο των ασθενών 91 ασθενείς ξεκίνησαν και ολοκλήρωσαν την δοκιμασία. Οι τιμές βελτιώθηκαν σημαντικά και με τις δύο συσκευές, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, βελτιώθηκε και η ποιότητα ζωής, ενώ στα υπόλοιπα δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά.

Στην προοπτική μελέτη που αφορά σε ασθενείς με σταθερή νόσο συμμετείχαν 14 ασθενείς με σκοπό την σύγκριση του HFNC με το NIV. Πρόκειται για την μελέτη των Pisani et.al.⁴⁴, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018 από το περιοδικό Thorax. Στους ασθενείς, μετά από τυχαιοποίηση, χορηγήθηκε οξυγόνο και με τις δύο μεθόδους διάρκειας 30' για 5 φορές με 20-30 lt/min. Ελήφθησαν από τους ασθενείς αέρια αρτηριακού αίματος προ και μετά από κάθε δοκιμασία. Και με τις δύο μεθόδους μειώθηκε η εισπνευστική προσπάθεια και η αναπνευστική συχνότητα, ενώ αυξήθηκε ο χρόνος εκπνοής και ο εισπνεόμενος όγκος. Τέλος, το PaCO₂ βελτιώθηκε αλλά όχι σημαντικά.

Στην διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Di Mussi et.al.⁴⁵ η οποία δημοσιεύτηκε στο Critical Care από την Ιταλία το 2018, μελετήθηκαν 57 ενήλικες ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ που νοσηλεύθηκαν στην ΜΕΘ μετά από οποιαδήποτε αιτιολογία εισαγωγής. Σε 14 ασθενείς μετά από την αποσωλήνωση τους χορηγήθηκε O₂ με την νέα συσκευή με διαλείποντα τρόπο. Τους χορηγήθηκε εναλλάξ με συμβατική μάσκα οξυγόνου σε περιόδους 1 ώρας/ μέθοδο. Στόχος της οξυγονοθεραπείας ήταν να διασφαλίσουν τιμές SPO₂ 88-92% τουλάχιστον.

Στους υπό μελέτη ασθενείς εξετάστηκαν τα αέρια αίματος, το έργο και ο τύπος της αναπνοής καθώς και η ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος (electrical diaphragmatic activity EAdi). Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν πως η χρήση του HFNC σε ασθενείς με μετρίου έως σοβαρού σταδίου της νόσου, μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό το έργο της αναπνοής και την ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος καθώς επίσης βελτιώνει και τον τύπο της αναπνοής. Τέλος, στατιστικά σημαντική ήταν και η βελτίωση της οξυγόνωσης των ασθενών και το καλύτερο P/F ratio, παρότι οι μελετητές δεν το αξιολόγησαν, με δεδομένη την υψηλή ροή χορήγησης O₂ με το HFNC.

Στην τυχαιοποιημένη τυφλή μελέτη των Bräunlich et.al.⁴⁶ η οποία δημοσιεύτηκε στο BMC Pulmonary Medicine, από την Γερμανία το 2018 μελετήθηκαν 46 ασθενείς πάσχοντες από ΧΑΠ οι οποίοι νοσηλεύθηκαν στο Πανεπιστημιακό νοσοκομείο της

Λειψίας το 2015. Κριτήρια ένταξης ήταν η διάγνωση και σταδιοποίηση της νόσου ΧΑΠ κατά GOLD, η σταθερότητα της νόσου, ηλικία ≥ 18 και τέλος η υπερκαπνία χωρίς συνοδά μεταβολικά νοσήματα.

Έγινε ανάλυση των αερίων αίματος μετά από 1h χρήσης του HFNC με διαφορετικές συνθήκες ροής/ διαφυγής και εκτιμήθηκαν οι διαφορές στο PaO_2 και PCO_2 και η μέση πίεση των αεραγωγών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης αναδείχθηκε πως η χρήση του HFNC μειώνει σημαντικά τα επίπεδα PCO_2 σε ασθενείς με ΧΑΠ, με την χρήση των υψηλών ροών μείγματος αερίου και με την χρήση της διαφυγής από τους ανώτερους αεραγωγούς. Τέλος, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν αύξηση στην μέση πίεση των αεραγωγών, το οποίο είναι κλινικά σημαντικό εύρημα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ ο κύριος μηχανισμός λειτουργίας του HFNC ήταν η έκπλυση των αεραγωγών από το PCO_2 .

Στην τυχαιοποιημένη προοπτική κλινική δοκιμή των Storgaard et.al.⁴⁷ που έγινε στην Δανία 2018 και δημοσιεύτηκε στο International Journal of COPD, μελετήθηκαν 200 ενήλικες ασθενείς με σταθερή υποξαιμική ΧΑΠ, τουλάχιστον έναν χρόνο μετά από παρόξυνση. Σύμφωνα με τα κριτήρια ένταξης έπασχαν από ΧΑΠ και χρόνια υποξαιμία, για την οποία θα πρέπει να χορηγείται μακράς διάρκειας οξυγονοθεραπεία -long term oxygen therapy(LTOT) για τουλάχιστον 3 μήνες πριν την έναρξη της μελέτης. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η νεοπλασματική νόσος, ψυχολογικές διαταραχές καθώς και η καπνιστική συνήθεια.

Αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα αερίων αίματος, σπироμέτρησης και 6λεπτης δοκιμασίας βάδισης- 6 minutes walking test (6-MWT) μετά από χρήση της συσκευής ή LTOT σε 3-6-12 μήνες μετά από το εξιτήριο. Η ομάδα ασθενών με HFNC είχε λιγότερα συμπτώματα και παροξύνσεις, ενώ τα γκρουπ των ασθενών δεν παρουσίασαν διαφορές στην θνητότητα.

Στην τυχαιοποιημένη πολυκεντρική ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Tan et.al.⁴⁸ εντάχθηκαν 96 ενήλικες με ΧΑΠ μετά από αποσωλήνωση με σκοπό την σύγκριση με NIV. Έλαβαν O_2 με HFNC με 50lt/min και NIV σε spontaneous/timed μοντέλο (s/t mode) και μελετήθηκε η θεραπευτική αποτυχία, η οποία ορίστηκε ως η ανάγκη για διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό ή ο αερισμός με NIV για την ομάδα του HFNC ή αντίστροφα, τα αέρια αρτηριακού αίματος και δευτερευόντως λοιπά ζωτικά σημεία, ο βαθμός δύσπνοιας, η ανοχή στην μέθοδο κ.α. 1-24-48 ώρες μετά την αποσωλήνωση.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας και ανάγκης για διασωλήνωση στις δύο ομάδες, ούτε στα κλινικά ευρήματα, ενώ το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό.

Τέλος στην τελευταία προοπτική μελέτη παρατήρησης των Biselli et.al.⁴⁹, που αφορά σε ασθενείς με σταθερή νόσο, εντάχθηκαν 12 ασθενείς με ΧΑΠ και 6 control υγιείς καπνιστές. Σκοπός ήταν η σύγκριση με LTOT ή με 21% O₂ κατά την διάρκεια του ύπνου.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε O₂ με τις 2 μεθόδους ή 21% κατά την διάρκεια του ύπνου και μελετήθηκαν διάφορες κλινικές παράμετροι, ενώ σε 6 ασθενείς τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και αξιολογήθηκε το έργο της αναπνοής και οι μηχανικές ιδιότητες των πνευμόνων. Σύμφωνα με την μελέτη οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν παρόμοιο κατά λεπτόν αερισμό αλλά μικρότερο αναπνεόμενο όγκο. Φαίνεται πως η χρήση του HFNC βελτιώνει τον κυψελιδικό αερισμό και μπορεί να μειώσει το έργο της αναπνοής, συγκρινόμενο με LTOT και 21% O₂.

Μελέτες σχετιζόμενες με την αποτελεσματικότητα του HFNC ασθενείς με νόσο σε παρόξυνση.

Στην κλινική δοκιμή των Bräunlich et.al.⁵⁰, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018 από το International Journal of COPD, συμμετείχαν 38 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου με σκοπό να συγκριθεί το HFNC με το NIV.

Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στην μελέτη παρουσίαζαν δυσκολία στην ανοχή χρήσης του NIV, πληρούσαν τα κριτήρια Anthonisen για παρόξυνση της νόσου, είχαν μείωση στις τιμές του pH και PaCO₂ ≥ 45 mmHg, δεν έπασχαν από μεταβολική διαταραχή και δεν πληρούσαν τα κριτήρια για διασωλήνωση. Η τιτλοποίηση στην ροή του αερίου έγινε με γνώμονα την μέγιστη ανεκτικότητα της συσκευής. Μετρήθηκαν PaO₂, PaCO₂ και pH και παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις τιμές του pH και του PaCO₂. Μεγαλύτερη βελτίωση παρουσίασαν 17 ασθενείς που είχαν κατά την έναρξη της χορήγησης οξυγόνου pH < 7.35.

Στην αναδρομική κλινική μελέτη των Kim E.S. et.al.⁵¹, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019 από το Journal of Thoracic Disease, συμμετείχαν 33 ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια (το 33.4% εξ αυτών με παρόξυνση και το 36.4% με πνευμονία). Συγκρίθηκε το HFNC με COT.

Κριτήρια ένταξης ήταν η αναπνευστική συχνότητα $> 25/\text{min}$, $P/F \text{ ratio} \leq 300 \text{ mmHg}$ με ροή χορήγησης οξυγόνου $\geq 10 \text{ lt/min}$, $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$. Κριτήρια αποκλεισμού ήταν η ουδετεροπενία, η αιμοδυναμική αστάθεια, η βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης < 12 , η αντένδειξη ή η οδηγία για μη διασωλήνωση. Εφαρμόστηκε το HFNC με 50 lt/min με στόχο το $\text{SPO}_2 \geq 90\%$ εφόσον δεν είχαν καλή ανοχή με το NIV και δεν είχαν κλινική βελτίωση με την χρήση COT. Έτσι οι ερευνητές καταλήγουν πως συγκριτικά με την χρήση COT, το HFNC βελτιώνει σημαντικά την υπερκαπνία μετά από μία ώρα χρήσης.

Στην προοπτική μελέτη παρατήρησης των Yuste et.al.⁵², η οποία δημοσιεύθηκε το 2019, εντάχθηκαν 33 ασθενείς με σοβαρή υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και παρόξυνση μикτής αιτιολογίας που νοσηλεύθηκαν στην ΜΕΘ, με σκοπό την σύγκριση του HFNC με το NIV.

Στους ασθενείς χορηγήθηκε το HFNC εφόσον δεν ήταν ανεκτό το NIV και είχαν $\text{SPO}_2 \leq 88\%$ με Ventouri mask 40% και παρουσίαζαν σημεία κλινικής επιδείνωσης. Στόχος ήταν SpO_2 $88\text{--}92\%$ με ροή 50 lt/min . Κριτήρια αποκλεισμού ήταν το $\text{pH} \leq 7.25$, η βαθμολογία στην κλίμακα Γλασκώβης ≤ 12 , η δυσλειτουργία άνω των 2 οργάνων και η ύπαρξη κλινικών και μεταβολικών ενδείξεων shock.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της αναπνευστικής συχνότητας 4 ώρες μετά την εφαρμογή του HFNC και 24 ώρες μετά επανήλθε το pH στα φυσιολογικά επίπεδα, ενώ το 13.3% αυτών δεν ανταποκρίθηκε.

Στην ελεγχόμενη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Pilcher et.al.⁵³, η οποία δημοσιεύθηκε στο περιοδικό Respiratory to 2017, έλαβαν μέρος 24 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου και συγκρίθηκε η ρινική κάνουλα με το HFNC. Οι ασθενείς έλαβαν οξυγόνο και με τις 2 μεθόδους διάρκειας 30' και ελέχθησαν τα PtCO_2 , SPO_2 , η καρδιακή και αναπνευστική συχνότητα και η ανοχή στην συσκευή ανά 5'. Τέλος στους ασθενείς δόθηκε ερωτηματολόγιο σχετικά με την άνεση που προσφέρουν οι 2 μέθοδοι μετά την λήξη της μελέτης.

Έτσι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της κλινικής δοκιμής οι ασθενείς παρουσίασαν σχετικά μεγαλύτερη μείωση του PtCO_2 με το HFNC συγκριτικά με την ρινική κάνουλα, ενώ δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων στην

αναπνευστική συχνότητα και τις τιμές στο SpO₂. Τέλος, η συσκευή ήταν καλά ανεκτή, παρότι επισημαίνεται πως είναι περισσότερο θορυβώδης.

Οι Lee M.K. et.al.⁵⁴ πραγματοποίησαν μια προοπτική μελέτη παρατήρησης, η οποία δημοσιεύθηκε το 2018 από το Clinical Respiratory Journal. Στην μελέτη εντάχθηκαν 88 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου με σκοπό να συγκριθεί το HFNC με την χρήση BiPAP.

Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν HFNC και NIV με χρήση Bi-Pap, μέχρι να βελτιωθούν ή να χρειαστούν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Μελετήθηκε η συχνότητα διασωλήνωσης, άλλα κλινικά ευρήματα και η θνησιμότητα 30 ημερών. Η συσκευή HFNC ρυθμίστηκε σε ροή από 35-60 lt/min και η Bi-Pap ρυθμίστηκε έτσι ώστε να επιτευχθεί να λαμβάνουν εισπνεόμενο όγκο 7-10 ml/kg προβλεπόμενου βάρους σώματος. Η λήψη των αρτηριακών δειγμάτων αίματος έγινε προ της έναρξης, καθώς 6 και 24 ώρες μετά.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που δημοσίευσαν οι ερευνητές δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα διασωλήνωσης μεταξύ των δύο μεθόδων, στην θνησιμότητα 30 ημερών, ούτε στις κλινικές παραμέτρους pH, PaO₂ και PaCO₂, όπως αυτά μετρήθηκαν 6 και 24 ώρες και κατά την μέση διάρκεια εφαρμογής των συσκευών.

Στην τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή των Longhini et.al.⁵⁵, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019 από το Critical Care Medicine, εντάχθηκαν 30 ενήλικες ασθενείς με παρόξυνση της νόσου, με σκοπό να συγκρίνουν το HFNC, το NIV και COT. Κριτήρια ένταξης ήταν να έχουν λάβει οξυγόνο με NIV για πάνω από 24 ώρες, να είναι συνεργάσιμοι, να διατηρούν pH ≥ 7.35 , να έχουν αναπνευστική συχνότητα ≤ 30 /min και να έχουν σημεία κλινικής βελτίωσης. Στα κριτήρια αποκλεισμού ήταν η πάρεση του διαφράγματος, σημεία αναπνευστικής κόπωσης και αιμοδυναμικής αστάθειας καθώς και η απειλητική για την ζωή αρρυθμία.

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εφαρμογή οξυγονοθεραπείας διάρκειας 30' στην 1^η-3^η-5^η με NIV και 2^η-4^η με HFNC ρυθμισμένο στα 50 lt/min. Εξετάστηκε με υπερηχογραφία το πάχος και ο βαθμός μετατόπισης του διαφράγματος στο τέλος κάθε δοκιμής, ελήφθησαν αέρια αρτηριακού αίματος, η αναπνευστική συχνότητα, ενώ μελετήθηκε και η άνεση χρήσης των δύο μεθόδων. Η κλινική δοκιμή καταλήγει πως τα PaCO₂, pH και η μετατόπιση του διαφράγματος δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά,

ενώ το πάχος του διαφράγματος και αναπνευστική συχνότητα ήταν σημαντικά μεγαλύτερη με COT σε σχέση με το NIV και HFNC. Τέλος, στους ασθενείς ήταν καλύτερα ανεκτό το HFNC.

Στην μελέτη 4 περιπτώσεων με παρόξυνση ΧΑΠ των Pavlov et.al.⁵⁶, η οποία δημοσιεύθηκε το 2017 από το Elsevier, οι ασθενείς έλαβαν HFNC με 55 lt/min για 4-20 ώρες με στόχο να έχουν $SPO_2 \geq 90\%$. Οι ασθενείς είχαν αντένδειξη χρήσης NIV ή ενδοτραχειακής διασωλήνωσης. Σε όλους τους ασθενείς απέδωσε η χρήση και βελτιώθηκαν κλινικά.

Στην προοπτική μελέτη των Rittayamai et.al.⁵⁷, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019 από το περιοδικό Annals Of Intensive Care, εντάχθηκαν 12 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου με σκοπό να συγκριθεί με το NIV.

Επιλέχθηκαν υπερκαπνικοί ασθενείς με μέτρια- σοβαρή νόσο και παρόξυνση, στους οποίους μετά από NIV εφαρμόστηκε HFNC για 15' μέθοδο και αύξηση ροής /10 lt μέχρι τα 50 lt/min. Τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και μετρήθηκαν διάφορες παράμετροι. Πρωτεύον ερευνητικό ερώτημα ήταν η εισπνευστική ικανότητα όπως αυτή καταγράφηκε από τον οισοφάγιο καθετήρα κατά την διάρκεια και των δύο μεθόδων και δευτερεύοντα ήταν η αναπνευστική συχνότητα, το SPO_2 , το $PtCO_2$, η αρτηριακή πίεση και η καρδιακή συχνότητα.

Από την προοπτική μελέτη προκύπτει πως στα 30lt/min του HFNC μειώνεται η εισπνευστική προσπάθεια συγκριτικά με $\leq 20lt/min$, ενώ η χρήση του HFNC με ροή $\geq 30 lt/min$ μειώνει μεν την αναπνευστική συχνότητα, αλλά στους μισούς αυξάνει την αναπνευστική προσπάθεια.

Η μελέτη των Sun et.al.⁵⁸ είναι προοπτική μελέτη κοορτής που δημοσιεύτηκε στο International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease το 2019. Ως δείγμα είχε 82 ασθενείς με ΧΑΠ, σε 39 έγινε χρήση HFNC και σε 43 NIV. Κριτήριο ένταξης ήταν η νοσηλεία σε ΜΕΘ με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια και $ph\ 7.25-7.35$, $PaCO_2 > 50\ mm/Hg$.

Στην ομάδα χρήσης HFNC δεν απεδείχθη διαφορά στην 28ήμερη θνητότητα αλλά ήταν λιγότερες οι παρεμβάσεις που χρειάστηκαν σε 24 ώρες σε σύγκριση με το NIV που σχετίζονταν με τον αεραγωγό. Τέλος, στην μελέτη αναδεικνύεται και η στατιστικά σημαντική διαφορά στην ευκολία χρήσης και στην ανεκτικότητα από τον ασθενή και

εκτιμάται πως το HFNC θα αποτελέσει στο μέλλον τον ακρογωνιαίο λίθο στην ενδονοσοκομειακή χορήγηση οξυγόνου σε ΧΑΠ μετρίου και άνω σταδίου.

Στην κλινική δοκιμή των Pisani et.al.⁵⁹ η οποία δημοσιεύθηκε από το BMC Pulmonary Medicine το 2020 από την Ιταλία, έλαβαν ως δείγμα και μελέτησαν 50 ενήλικες ασθενείς μετά την αποσωλήνωση τους που έπασχαν από ΧΑΠ με εμμένουσα υπερκαπνία, παρότι δεν παρουσίαζαν διαταραχές στις τιμές του pH. Στους ασθενείς έγινε χρήση της συσκευής για τουλάχιστον 8 ώρες και κατά την διάρκεια του ύπνου, στην φάση αποδρομής της παρόξυνσης ΧΑΠ με συνοδό μέτρηση 3 φορές του PaCO₂.

Η συγκεκριμένη κλινική δοκιμή απέδειξε πως μειώνεται σημαντικά η υπερκαπνία σε ασθενείς, και μετά από παρόξυνση μετά την χρήση του HFNC, ωστόσο δεν ωφελούνται σημαντικά οι ασθενείς που πάσχουν και από άσθμα.

Μια ακόμα μελέτη είναι των Jing et.al.⁶⁰ η οποία έγινε στην Κίνα το 2019 και δημοσιεύτηκε στο περιοδικό Research in Nursing and Health. Ήταν τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με 42 ασθενείς σε ΜΕΘ όπου τυχαιοποιήθηκαν για HFNC vs NIV και τους χορηγήθηκε οξυγόνο με HFNC ή NIV και μελετήθηκαν τα αέρια αίματος και το P/F ratio και άλλα ζωτικά σημεία προ και μετά διασωλήνωσης για 3-24-48 ώρες. Τα δευτερογενή ερευνητικά ερωτήματα αφορούσαν την διάρκεια παραμονής στην ΜΕΘ, τον βαθμό ανοχής και συμμόρφωσης με τις δύο μεθόδους και τέλος το ποσοστό ανάγκης διενέργειας βρογχοσκόπησης 48 ώρες μετά την αποσωλήνωση.

Από τη μελέτη αναδείχθηκε πως το HFNC είναι μια πιθανή εναλλακτική λύση έναντι του NIV στην διαχείριση ασθενών μετά από μηχανικό αερισμό καθώς είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς και βοηθάει στην αποβολή των εκκρίσεων παρότι στα πρωτεύοντα ερευνητικά ερωτήματα δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση.

Στην τυχαιοποιημένη προοπτική- τυφλή ελεγχόμενη κλινική δοκιμή με 168 ενήλικες ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, των Cong et.al.⁶¹, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019 έγινε σύγκριση με το NIPPV. Τυχαιοποιήθηκαν 1:1 και έλαβαν NIPPV και HFNC με 30-35 lt/min. Μετρήθηκαν τα αέρια αρτηριακού αίματος 12h και 5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα ήταν ο χρόνος αναπνευστικής υποστήριξης, ο χρόνος παραμονής στο νοσοκομείο και η συχνότητα εμφάνισης επιπλοκών. Τέλος, μελετήθηκε η άνεση χρήσης της συσκευής και η νοσηλευτική ικανοποίηση, χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια του συγκεκριμένου νοσηλευτικού ιδρύματος.

Απεδείχθη, λοιπόν ότι τα αέρια αίματος δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 μεθόδων, ενώ με την χρήση του HFNC οι ασθενείς παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές, ήταν καλύτερα ανεκτό και μειώθηκε η ανάγκη για νοσηλευτικές παρεμβάσεις.

Στην κλινική δοκιμή των Pandya et.al.⁶² συμμετείχαν 10 ενήλικες ασθενείς με παρόξυνση της νόσου. Η μελέτη δημοσιεύθηκε το 2020 από το Journal COPD Foundation. Στους ασθενείς χορηγήθηκε O₂ για τουλάχιστον 3 ημέρες με το HFNC στα 20-35 lt/min σε υπερκαπνικούς ασθενείς και μελετήθηκε το SpO₂ με στόχο $\geq 90\%$, καθημερινά λήψη αερίων αρτηριακού αίματος και σπιρομέτρηση. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του PaCO₂, ούτε επιδείνωση της δύσπνοιας, η οποία αξιολογήθηκε με την κλίμακα Borg. Τέλος, κανένας ασθενής δεν διέκοψε την χρήση του λόγω επιδείνωσης και ανάγκης για διασωλήνωση.

Στην τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική δοκιμή των Li et.al.⁶³ συμμετείχαν 320 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και το HFNC συγκρίθηκε με συμβατική οξυγονοθεραπεία με ρινικό καθετήρα. Τυχαιοποιήθηκαν 1:1 οι ασθενείς με pH ≥ 7.35 , PaO₂ <60 mm/Hg, και PaCO₂ >45 mm/Hg. Στόχος ήταν το SpO₂ να είναι 90-93%. Οι μέθοδοι χρησιμοποιήθηκαν για τουλάχιστον 15 h/ ημέρα και κατά ελάχιστο 5 ημέρες, ενώ ρυθμίστηκαν ανάλογα με τον βαθμό ανοχής των ασθενών. Πρωτογενές ερευνητικό ερώτημα ήταν η θεραπευτική αποτυχία, οριζόμενη ως η ανάγκη για MEMA ή μηχανικό αερισμό. Φαίνεται, λοιπόν στην ομάδα ασθενών με χρήση HFNC στατιστικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής αποτυχίας και ανάγκη για διασωλήνωση.

Στην τυχαιοποιημένη πολυκεντρική κλινική δοκιμή των Cortegiani et.al.⁶⁴ έγινε σύγκριση με το NIV. Στην κλινική δοκιμή συμμετείχαν 79 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ σε ήπιο- μέτριο στάδιο κατά GOLD.

Τυχαιοποιήθηκαν και έλαβαν O₂ με HFNC στα 60lt/min ή NIV σε pressure support μοντέλο με PEEP 3-5 cm H₂O. Μελετήθηκε, πρωταρχικά, η διαφορά στο PaCO₂ 2 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ενώ η επιθυμητή διαφορά ορίστηκε από τους ερευνητές στα 10 mm/Hg. Δευτερεύοντα ερωτήματα ήταν η μη ανοχή της συσκευής στις 6 ώρες χρήσης, η ανάγκη για αλλαγή τύπου αερισμού, το επίπεδο δύσπνοιας και άνεσης, η αναπνευστική συχνότητα, οι τιμές των αερίων αίματος κ.α.. Η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής δεν φαίνεται να υπερτερεί έναντι του MEMA 2 ώρες μετά την εφαρμογή τους, ενώ 36% των ασθενών μετέπεσε σε NIV 6 ώρες μετά. Στα

δευτερεύοντα ερευνητικά ερωτήματα δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά, εκτός της καλύτερης άνεσης των ασθενών με την ρινική κάνουλα υψηλής ροής.

Στην τελευταία τυχαioποιημένη διασταυρούμενη κλινική δοκιμή που εντάχθηκε στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση και αφορά σε ασθενείς με παρόξυνση της νόσου των Prieur et.al.⁶⁵, η οποία δημοσιεύθηκε το 2019, εντάχθηκαν 19 ασθενείς μετά από παρόξυνση με σοβαρή- πολύ σοβαρή νόσο που έχουν ενταχθεί σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης. Σκοπός της μελέτης ήταν η σύγκριση με συμβατική οξυγονοθεραπεία ή χωρίς οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς που δεν χρήζουν συμπληρωματική χορήγηση.

Η παρέμβαση διήρκησε για 3 ημέρες και κατά την διάρκεια τους μελετήθηκε η αντοχή στην άσκηση, μετά από παρόξυνση. Το HFNC ρυθμίστηκε στα 60 lt/min. Από την κλινική μελέτη δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην αντοχή στην άσκηση. Μειώθηκε το $PtCO_2$ και η καρδιακή συχνότητα, ενώ στους μισούς ασθενείς δεν έγινε καλά ανεκτό.

4. Συζήτηση

Στην ενότητα της συζήτησης συνοψίζονται και σχολιάζονται τα κύρια ευρήματα των επιλεγμένων μελετών που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση. Αναφέρονται κατηγοριοποιημένες οι κλινικές μελέτες με κριτήριο τα μελετώμενα κλινικά ευρήματα καθώς και την επιλεγμένη μεθοδολογία σύγκρισης της νέας συσκευής με άλλες κλασσικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς που νοσηλεύονται με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Τέλος, ανά άρθρο αναφέρονται τα πιθανά σφάλματα μεθοδολογίας των μελετών καθώς και σε ορισμένα άρθρα ο μικρός αριθμός δείγματος.

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση έγινε προσπάθεια να μελετηθεί η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ ή σε φάση παρόξυνσης της νόσου. Από τις μελέτες που επιλέχθηκαν και αναλύθηκαν, μελετήθηκαν διάφορες σημαντικές κλινικές παράμετροι που επηρεάζονται από την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Οι κλινικές μελέτες χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες, όπως προκύπτει και από τα επιμέρους ερευνητικά ερωτήματα. Σε αυτή με ασθενείς με σταθερή φάση της νόσου και σε αυτούς που νοσηλεύονται λόγω παρόξυνσης οποιασδήποτε αιτιολογίας. Ο διαχωρισμός αυτός γίνεται καθώς οι ασθενείς, παρότι πάσχουν από την ίδια νοσολογική οντότητα, χρήζουν ιδιαίτερης και εξατομικευμένης φροντίδας.

Μελέτες σχετιζόμενες με την αποτελεσματικότητα του HFNC σε ασθενείς με σταθερή νόσο.

Στις 16 κλινικές μελέτες με ασθενείς σταθερής νόσου εντάχθηκαν ασθενείς με ΧΑΠ που ανήκαν σε όλα τα στάδια της νόσου, οι οποίοι ελάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία βασισμένη στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD. Οι ασθενείς που έχρηζαν οξυγονοθεραπείας χρησιμοποιούσαν NIV ή COT.

Σε τρεις κλινικές δοκιμές μελετήθηκε η χρήση του HFNC για μεγάλο χρονικό διάστημα (6 εβδομάδων), ενώ στις υπόλοιπες κλινικές μελέτες έγινε χρήση και καταγραφή διάφορων κλινικών παραμέτρων για χρονικό διάστημα μικρότερο των 2 ωρών. Φαίνεται λοιπόν ότι το HFNC βελτιώνει τους ασθενείς και μειώνει τα επίπεδα του PaCO₂ σε όλα τα χρονικά διαστήματα και αυτό εξαρτάται από την ροή χορήγησης του οξυγόνου. Επιπλέον, με την νέα συσκευή παρατηρείται βελτίωση στην ποιότητα ζωής

ενώ η προς μελέτη συσκευή ήταν καλύτερα ανεκτή. Στον αντίποδα, η κλινική μελέτη των Fraser et.al.³⁷ καταλήγει πως με το HFNC οι ασθενείς δεν ανέχονταν καλά την συσκευή και είχαν περισσότερη δύσπνοια, με μειονέκτημα στον σχεδιασμό της μελέτης το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής της (20 min).

Σε 9 κλινικές μελέτες μελετήθηκε η χρήση του HFNC συγκρινόμενη με την χρήση COT.

Σε μία κλινική δοκιμή με μικρό δείγμα ασθενών μελετήθηκε το HFNC έναντι του COT σε υπερκαπνικούς και νορμοκαπνικούς ασθενείς. Ήταν καλύτερα ανεκτό και μείωσε σημαντικά το PaCO₂. Περιορισμοί της παρούσας κλινικής μελέτης ήταν ο σχετικά περιορισμένος αριθμός συμμετεχόντων, το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής της μεθόδου καθώς και η ρύθμιση της ροής στα 15 lt/min. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της έρευνας είναι ενθαρρυντικά καθώς είναι κλινικά σημαντικά ευρήματα, ιδιαίτερα για τους υπερκαπνικούς ασθενείς και μένει να διερευνηθεί περαιτέρω με μεγαλύτερο δείγμα σε μια πολυκεντρική κλινική δοκιμή.

Στην κλινική δοκιμή των Fraser et.al.³⁷ έγινε σύγκριση με το LTOT και φάνηκε πως με το HFNC μειώνεται σημαντικά το PtO₂, το PtCO₂, η αναπνευστική συχνότητα και ο λόγος εισπνοής – εκπνοής. Αυξήθηκε σημαντικά ο εισπνεόμενος όγκος και οι πνευμονικές αντιστάσεις στο τέλος της εκπνοής. Δεν βρέθηκε διαφορά σε καρδιακή συχνότητα, MV και SPO₂. Τέλος, ήταν λιγότερο ανεκτό και εμφάνισαν εντονότερη δύσπνοια, ενδεχομένως λόγω της ολιγόλεπτης εφαρμογής της συσκευής (20 λεπτά/μέθοδο). Περιορισμό της μελέτης αποτελεί το μικρό δείγμα καθώς και το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής.

Στην πιο παλιά κλινική δοκιμή της ανασκόπησης, η οποία δημοσιεύθηκε το 2010, έγινε εκτενής μελέτη σε ικανοποιητικό δείγμα ασθενών με ΧΑΠ και βρογχεκτασίες. Μελετήθηκαν προοπτικά σε διάστημα 12 μηνών 108 ασθενείς και φαίνεται πως με το HFNC έχουν λιγότερο συχνά παρόξυνση, για λιγότερες μέρες, ενώ αυξάνεται το διάστημα με σταθερή νόσο. Τέλος, η ποιότητα ζωής και η πνευμονική λειτουργικότητα βελτιώθηκε σημαντικά στους 3 και 12 μήνες. Αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς έπασχαν από βρογχεκτασίες που δεν ήταν απαραίτητα εξαιτίας της ΧΑΠ, παρά το γεγονός ότι παρουσιάζουν ομοιότητες, ενώ διαπιστώθηκε πως η ομάδα των ασθενών- placebo θα είχε επιπτώσεις από την λήψη θερμού μη εφυγρασμένου αερίου στους ανώτερους αεραγωγούς. Τέλος, από τους

ερευνητές παρατηρήθηκε πως οι συμμετέχοντες δεν είχαν πλήρη συμμόρφωση με το χρόνο εφαρμογής με την θεραπεία. Ωστόσο, παρά τις αδυναμίες της έρευνας αποτελεί ένα καλό έναυσμα για περαιτέρω έρευνα με πολυκεντρικές μελέτες και περισσότερο εστιασμένες στην ΧΑΠ, καθώς είναι ενθαρρυντικά τα στοιχεία που δίνουν σχετικά με τα στατιστικά εμφάνισης παρόξυνσης και τα μακροχρόνια οφέλη του HFNC καθώς και την βελτίωση στην ποιότητα ζωής.

Σε μία προοπτική μελέτη με μικρό δείγμα ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ συγκρίθηκε το HFNC με COT κατά την διάρκεια σωματικής άσκησης και φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά η αντοχή στην άσκηση και το SpO₂, ενώ η δύσπνοια και η κόπωση μειώθηκαν. Σαφής περιορισμός της μελέτης είναι ο μικρός αριθμός των ασθενών καθώς και το γεγονός ότι οι ασθενείς δεν είχαν τον χρόνο να εξοικειωθούν με την συσκευή. Επιπλέον, οι συγγραφείς επισημαίνουν ότι ένας ακόμα περιορισμός είναι η αδυναμία καταγραφής του MV κατά την διάρκεια της άσκησης. Ωστόσο είναι σημαντικά τα ευρήματα της μελέτης, καθώς αφορούν ασθενείς με σοβαρή νόσο και δείχνει να ωφελούνται από την χρήση του. Ενδεχομένως να αναδειχθεί σε μια πολυπληθή έρευνα με ασθενείς σταδίου II-IV ως μια ασφαλής μέθοδος οξυγονοθεραπείας κατά την διάρκεια άσκησης στα πλαίσια της πνευμονικής αποκατάστασης.

Σε μία ακόμα κλινική δοκιμή, επίσης με μικρό δείγμα ασθενών με σοβαρή υποξαιμική-υπερκαπνική νόσο, το HFNC μείωσε την αναπνευστική συχνότητα χωρίς να επιδεινωθεί η υπερκαπνία. Μειονεκτήματα στον σχεδιασμό της έρευνας αποτελεί η ανάγκη των ασθενών για συνεχή οξυγονοθεραπεία, γεγονός που εμποδίζει την μελέτη του τύπου αναπνοής, την καταγραφή των ABGs στις τιμές αναφοράς και την αδυναμία μέτρησης του εισπνεόμενου όγκου, παράγοντες οι οποίοι θα οδηγούσαν σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με τον μηχανισμό που επιδρά η συσκευή στους ασθενείς. Τέλος, στους περισσότερους ασθενείς η συσκευή ήταν καλά ανεκτή κατά την βραδινή οξυγονοθεραπεία. Έτσι μένει να μελετηθεί εκτενώς εάν η μείωση της αναπνευστικής συχνότητας δεν επιδεινώνει την υπερκαπνία προκειμένου να χρησιμοποιηθεί ευρέως ως εναλλακτική μέθοδος νυχτερινής οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμική ΧΑΠ.

Ενώ σε μια ακόμα πολυκεντρική κλινική δοκιμή, δημοσιευμένη το 2017, έγινε χρήση για 6 εβδομάδες και φάνηκε πως η ομάδα HFNC/LTOT βελτίωσε το PaCO₂, το pH και

την μέση νυχτερινή τιμή του $PtCO_2$, ενώ βελτιώθηκε και η ποιότητα ζωής τους. Μειονεκτήματα αποτελούν το σχετικά μικρό δείγμα και ο μονοκεντρικός χαρακτήρας της έρευνας, ενώ δεν αποτιμήθηκε η διαφορά στην ποιότητα ζωής με εξειδικευμένο ερωτηματολόγιο και οι ασθενείς ενδεχομένως να μην ήταν αντικειμενικοί στις απαντήσεις τους εξαιτίας του γεγονότος ότι δεν είναι τυφλή μελέτη. Στο μέλλον χρειάζεται να μελετηθεί σε μεγάλο πληθυσμό με σταθερή νόσο αν πραγματικά ωφελεί κλινικά, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και υπάρχει καλή αναλογία οφέλους/ κόστους ώστε να χρησιμοποιηθεί ευρέως σε αντικατάσταση του LTOT.

Σε μια ακόμα τυχαιοποιημένη προοπτική κλινική δοκιμή, που επίσης αποτιμήθηκε η ποιότητα ζωής και σχετικές παράμετροι μελετήθηκε ικανοποιητικό δείγμα ασθενών σε σταθερή φάση υποξαιμικής ΧΑΠ. Η ομάδα ασθενών με HFNC είχε λιγότερα συμπτώματα και παροξύνσεις, ενώ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην θνητότητα. Φαίνεται λοιπόν να υπερτερεί η χρήση της νέας συσκευής έναντι της κλασσικής οξυγονοθεραπείας σε όλες τις κλινικές παραμέτρους και σε όλα τα στάδια της νόσου. Σημαντικό επίσης εύρημα είναι το γεγονός πως βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Ωστόσο κενό στις μελέτες αποτελεί η σύγκριση των δύο μεθόδων σχετικά με την σχέση οφέλους/ κόστους.

Στην κλινική δοκιμή των Di Mussi et.al.⁴⁵ μετρήθηκε η δραστηριότητα του διαφράγματος, συγκριτικά με την χρήση συμβατικής οξυγονοθεραπείας και φάνηκε πως η εφαρμογή HFNC μείωσε σημαντικά την ηλεκτρική δραστηριότητα του διαφράγματος και το έργο της αναπνοής. Μειονέκτημα στην συγκεκριμένη μελέτη αποτελεί η ετερογένεια των ασθενών, το γεγονός ότι μόνο σε 14 ασθενείς τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και έγινε χρήση του HFNC, καθώς και ότι δεν υπήρχε δυνατότητα καταγραφής διάφορων αναπνευστικών μετρήσεων κατά την διάρκεια αυτόματης αναπνοής. Πρόκειται, ωστόσο για μία μελέτη που καταλήγει σε θετικά συμπεράσματα σε σχέση με την χρήση του HFNC σε ασθενείς με μέτριο έως πολύ σοβαρό στάδιο της ΧΑΠ. Τέλος, φαίνεται να ωφελούνται και να βελτιώνεται η κλινική τους εικόνα μετά από την αποσωλήνωση καθώς και να μειώνεται το αναπνευστικό έργο των ασθενών με ΧΑΠ.

Σε μια ακόμα κλινική δοκιμή, που έγινε χρήση οισοφάγειου καθετήρα και πιο πρόσφατα δημοσιευμένη, το 2019, συγκρίθηκε το HFNC με LTOT. Οι ασθενείς είχαν παρόμοιο κατά λεπτόν αερισμό αλλά μικρότερο αναπνεόμενο όγκο. Φαίνεται πως η

χρήση του HFNC κατά την διάρκεια του ύπνου βελτιώνει τον κυψελιδικό αερισμό και μπορεί να μειώσει το έργο της αναπνοής. Παρά την κλινική σημασία των ευρημάτων η μελέτη είχε μικρό δείγμα ασθενών (12 και 6 control) ενώ μόνο σε 6 τοποθετήθηκε οισοφάγιος καθετήρας και ήταν εφικτή η καταγραφή του έργου της αναπνοής και των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα. Οι ερευνητές καταλήγουν πως το HFNC μπορεί να αποτελέσει μία εναλλακτική λύση σε αυτήν την κατηγορία ασθενών και μένει να σχεδιαστούν πολυκεντρικές μελέτες.

Σε 6 κλινικές μελέτες συγκρίθηκε η χρήση του HFNC με την χρήση NIV.

Σε μία σχετικά πρόσφατη κλινική δοκιμή, δημοσιευμένη το 2019, συγκρίθηκε το HFNC με το NIV σε ασθενείς με σταθερή νόσο και με το NIV παρατηρήθηκε μεγαλύτερη μείωση του $PtCO_2$, αλλά με αβέβαιη κλινική σημασία, ενώ το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό από τους ασθενείς. Περιορισμός της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο σχετικά μικρός αριθμός δείγματος και το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής των δύο μεθόδων. Χρειάζεται επομένως να μελετηθεί η διαφορά των δύο συσκευών ώστε να προταθεί το HFNC ως μια εναλλακτική μέθοδος οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με σταθερή νόσο που δεν συμμορφώνονται με το NIV.

Σε μια ακόμα κλινική δοκιμή, η οποία δημοσιεύθηκε την ίδια χρονολογία μελετήθηκε η νέα συσκευή σε 102 ασθενείς με σταθερή υπερκαπνική νόσο. Τα επίπεδα $PaCO_2$ βελτιώθηκαν σημαντικά και με τις δύο συσκευές, χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά. Επίσης, βελτιώθηκε και η ποιότητα ζωής. Αδυναμία στον σχεδιασμό της μελέτης αποτελεί η διαφορά στις χορηγούμενες πιέσεις σε σύγκριση με την προηγούμενη μελέτη. Ωστόσο είναι μια πολυκεντρική μελέτη με ικανοποιητικό αριθμό συμμετεχόντων, για μεγάλο χρονικό διάστημα (6 εβδομάδες) και φαίνεται το HFNC να αποτελεί μια ασφαλή εναλλακτική λύση του NIV σε ασθενείς με σταθερή υπερκαπνική νόσο.

Στην κλινική δοκιμή που έγινε σύγκριση του HFNC με nCPAP και nBiPAP σε ασθενείς που έχουν στάδιο νόσου III-IV με το HFNC παρατηρήθηκε αύξηση στην μέση πίεση των αεραγωγών, στο pH και μείωση του $PaCO_2$. Και με τις 3 συσκευές αυξήθηκε ο εισπνεόμενος όγκος αλλά με το HFNC μειώθηκε ο κατά λεπτόν αερισμός και η αναπνευστική συχνότητα. Τέλος, ήταν καλύτερα ανεκτό. Σε ένα σχετικά ικανοποιητικό δείγμα φαίνεται να βελτιώνονται οι ασθενείς, παρότι δεν είχαν όλοι οι συμμετέχοντες

υπερκαπνία, έτσι μένει να μελετηθεί περαιτέρω ώστε να προταθεί εναλλακτικά σε ασθενείς με σταθερή σοβαρή νόσο.

Στην παλαιότερη κλινική δοκιμή της ανασκόπησης σε δείγμα 11 ασθενών το PaCO_2 μειώνεται αισθητά με την χρήση του HFNC. Ωστόσο δεν φαίνεται να διαφέρει στατιστικά σημαντικά με την χρήση του MEMA. Περιορισμός της έρευνας είναι ο σημαντικά μικρός αριθμός δείγματος, το γεγονός ότι είναι μονοκεντρική μελέτη και ότι εφαρμόστηκε μικρή ροή (20 lt/min). Χρειάζεται λοιπόν, να γίνει μια πολυπληθής και πολυκεντρική μελέτη προκειμένου να προταθεί ως εναλλακτική μέθοδος οξυγονοθεραπείας σε υπερκαπνικούς ασθενείς με σταθερή νόσο.

Το ίδιο συμπέρασμα αναδεικνύεται και στην κλινική μελέτη των Pisani et.al.⁴⁴, όπου και με τις δύο μεθόδους μειώθηκε η εισπνευστική προσπάθεια και η αναπνευστική συχνότητα, ενώ αυξήθηκε ο χρόνος εκπνοής και ο εισπνεόμενος όγκος. Τέλος, το PaCO_2 βελτιώθηκε αλλά όχι σημαντικά. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το μικρό δείγμα ασθενών και το μικρό χρονικό διάστημα εφαρμογής της συσκευής. Μένει να αποδειχθεί η αποτελεσματικότητα της συσκευής σε πολύ- κεντρική μελέτη καθώς φαίνεται να βοηθά σημαντικά τους ασθενείς με υπερκαπνική νόσο.

Στην τελευταία κλινική δοκιμή και πιο πρόσφατη, που δημοσιεύθηκε το 2020 εντάχθηκαν 96 ενήλικες με ΧΑΠ μετά από αποσωλήνωση και δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας και ανάγκης για διασωλήνωση στις δύο ομάδες, ούτε στα κλινικά ευρήματα, ενώ το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό. Αδυναμία της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι το HFNC ρυθμίστηκε ανάλογα με την ανοχή των ασθενών και όχι βάσει κάποιου συγκεκριμένου αλγόριθμου. Ωστόσο φαίνεται να αποτελεί μία ασφαλή εναλλακτική λύση ειδικά σε ασθενείς με δυσανεξία ή αντένδειξης χρήσης του MEMA.

Τελευταία αξίζει να αναφερθεί η κλινική δοκιμή των Bräunlich et.al.⁴⁶ στην οποία μελετήθηκε η χρήση του HFNC με διαφορετική ροή. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της αναδείχθηκε πως η χρήση του HFNC μειώνει σημαντικά τα επίπεδα PCO_2 σε ασθενείς με ΧΑΠ, με την χρήση των υψηλών ροών μείγματος αερίου και με την χρήση της διαφυγής από τους ανώτερους αεραγωγούς. Τέλος, οι ασθενείς δεν παρουσίασαν αύξηση στην μέση πίεση των αεραγωγών, το οποίο είναι κλινικά σημαντικό εύρημα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ ο κύριος μηχανισμός λειτουργίας του HFNC ήταν η έκπλυση των αεραγωγών από το PCO_2 . Μειονέκτημα της κλινικής δοκιμής είναι το γεγονός ότι

δεν ήταν εφικτή η εναλλαγή ροών σε όλους τους ασθενείς και χρειάζεται να σχεδιαστούν πολυκεντρικές τυφλές κλινικές δοκιμές με πρωτόκολλα μελέτης διαφορετικών ροών χορήγησης ζεστού, εφυγρασμένου οξυγόνου.

Συνοψίζοντας την ενότητα των κλινικών μελετών που αφορά ασθενείς με σταθερή νόσο, φαίνεται να μελετήθηκαν σημαντικές κλινικές παράμετροι που επηρεάζουν την έκβαση της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών μακροπρόθεσμα. Παρά τις μεθοδολογικές αδυναμίες που αναφέρονται στην κάθε μια κλινική μελέτη, φαίνεται πως η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής μπορεί να προταθεί σε αυτή την κατηγορία ασθενών αντικαθιστώντας την συμβατική οξυγονοθεραπεία και τον μη επεμβατικό αερισμό σε όλα τα στάδια της νόσου. Ωστόσο σε κάποιες από τις μελέτες παρότι δεν είχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε κλινικές παραμέτρους, συγκρινόμενη με τις άλλες μεθόδους, φαίνεται να είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς και μένει να σχεδιαστούν και να υλοποιηθούν πολυπληθέστερες κλινικές δοκιμές προκειμένου να καθιερωθεί η χρήση της ως εναλλακτική θεραπεία συμπληρώνοντας το πρωτόκολλο θεραπευτικών παρεμβάσεων ανάλογα με το στάδιο της νόσου.

Μελέτες σχετιζόμενες με την αποτελεσματικότητα του HFNC σε ασθενείς με νόσο σε φάση παρόξυνσης.

Στις 16 κλινικές μελέτες με ασθενείς με σημεία παρόξυνσης νόσου, οποιασδήποτε αιτιολογίας, εντάχθηκαν ασθενείς με ΧΑΠ που ανήκαν σε όλα τα στάδια της νόσου, οι οποίοι ελάμβαναν φαρμακευτική θεραπεία βασισμένη στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD. Οι ασθενείς που έχρηζαν οξυγονοθεραπείας χρησιμοποιούσαν NIV ή COT.

Σε 5 κλινικές μελέτες μελετήθηκε η χρήση του HFNC σε σύγκριση με COT.

Σε μία από αυτές εφαρμόστηκε το HFNC με 50 lt/min με στόχο το $SpO_2 \geq 90\%$, εφόσον δεν είχαν καλή ανοχή με το NIV και δεν είχαν κλινική βελτίωση με το COT και φάνηκε πως βελτιώνει σημαντικά την υπερκαπνία, κλινικά σημαντική παράμετρος δεδομένης της νοσολογικής οντότητας. Μειονέκτημα της μελέτης είναι το σχετικά μικρό δείγμα (33 ασθενείς) και ο αναδρομικός χαρακτήρας της.

Σε μία ακόμα προοπτική μελέτη 33 ασθενών με υπερκαπνική παρόξυνση οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της αναπνευστικής συχνότητας 4 ώρες μετά την εφαρμογή και 24 ώρες μετά επανήλθε το pH στα φυσιολογικά τους επίπεδα, κλινικά σημαντικά

ευρήματα. Αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης είναι η προοπτική επιλογή των ασθενών που μπορεί να περιλαμβάνει σφάλματα επιλογής, η μελέτη φλεβικού και όχι αρτηριακού αίματος και η αναγωγή που χρειάστηκε να γίνει. Φαίνεται ωστόσο το HFNC να βελτιώνει κλινικά τους ασθενείς με σοβαρή υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια.

Σε μια παλαιότερη κλινική δοκιμή, η οποία δημοσιεύθηκε το 2017, με μικρό δείγμα ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ παρουσίασαν σχετικά μεγαλύτερη μείωση του $PtCO_2$ συγκριτικά με την ρινική κάνουλα και η συσκευή είναι καλά ανεκτή. Παρά το μικρό μελετώμενο δείγμα φαίνεται πως η χορήγηση οξυγόνου με HFNC σταθεροποιεί και βελτιώνει κλινικά τους ασθενείς με παρόξυνση και χρήζει σχεδιασμό νέων μελετών.

Στην πρόσφατη κλινική δοκιμή, του 2020, φαίνεται πως στην ομάδα ασθενών με χρήση HFNC προκύπτει στατιστικά σημαντική μείωση της θεραπευτικής αποτυχίας και ανάγκη για διασωλήνωση. Μειονέκτημα ωστόσο, αποτελεί πως υπεισέρχεται ο υποκειμενικός παράγοντας στα κριτήρια διασωλήνωσης καθώς δεν ακολουθήθηκε συγκεκριμένο πρωτόκολλο από τους κλινικούς ιατρούς στα τρία νοσηλευτικά ιδρύματα. Τέλος, δεν υπάρχει αναφορά στην σχέση οφέλους/ κόστους.

Στην τελευταία κλινική μελέτη των Prieur et.al.⁶⁵ έγινε σύγκριση του HFNC με ρινικό καθετήρα ή χωρίς οξυγονοθεραπεία φαίνεται πως οι ασθενείς δεν βελτιώνουν την αντοχή στην άσκηση. Σε αντίθεση με τα αποτελέσματα των Cirio et.al.³⁹ που απέδειξαν πως η χρήση του βελτιώνει την αντοχή στην άσκηση και μειώνει την δύσπνοια σε ασθενείς με σταθερή νόσο. Μεθοδολογική αδυναμία της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι οι ρυθμίσεις της συσκευής δεν εξατομικεύονταν στις ανάγκες των ασθενών και κάποιοι δεν το ανέχονταν. Γι' αυτό για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα πρέπει να πραγματοποιηθούν πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Σε 7 κλινικές μελέτες μελετήθηκε η χρήση του HFNC συγκριτικά με το NIV.

Σε μια κλινική δοκιμή του 2018, με δείγμα 38 ασθενείς, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στις τιμές του pH και του $PaCO_2$. Μειονέκτημα της μελέτης είναι το σχετικά μικρό δείγμα και το γεγονός ότι είναι μονοκεντρική αναδρομική μελέτη. Φαίνεται όμως από την μελέτη πως ωφελούνται οι υπερκαπνικοί και μη ασθενείς με παρόξυνση σοβαρής νόσου που δεν ανέχονται τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Ωστόσο σε μία ακόμα κλινική δοκιμή της ίδιας χρονολογίας σε ασθενείς με παρόξυνση δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά στην συχνότητα διασωλήνωσης μεταξύ των δύο μεθόδων, ούτε στις κλινικές παραμέτρους pH , PaO_2 και $PaCO_2$, όπως αυτά μετρήθηκαν 6 και 24 ώρες και κατά την μέση διάρκεια εφαρμογής των συσκευών. Χρειάζεται επομένως να σχεδιαστούν νέες μελέτες καθώς είναι πιθανό να είναι ασφαλές να αντικατασταθεί το 'gold standard' NIV με το HFNC σε ασθενείς που αντενδίδνεται η χρήση του ή δεν είναι καλά ανεκτή.

Σε μία κλινική δοκιμή που αφορά σε ασθενείς με παρόξυνση και έγινε χρήση οισοφάγειου καθετήρα χρησιμοποιήθηκε μετά από NIV το HFNC για 15'/μέθοδο και αυξάνοντας την ροή /10 lt/min. Φαίνεται πως στα 30lt/min μειώθηκε η εισπνευστική προσπάθεια συγκριτικά με ≤ 20 lt/min, ενώ με ροή ≥ 30 lt/min μειώνει μεν την αναπνευστική συχνότητα, αλλά στους μισούς αυξάνει την αναπνευστική προσπάθεια. Αδύνατο σημείο της συγκεκριμένης μελέτης αποτελεί το μικρό δείγμα ασθενών, που δεν τυχαιοποιήθηκαν και ο μικρός χρόνος εφαρμογής των μεθόδων. Επίσης, δεν αξιολογήθηκε το FiO_2 με NIV, ο εισπνεόμενος όγκος και η ενδογενής PEEP με το HFNC, ενώ δεν μελετήθηκε και το επίπεδο άνεσης με την συσκευή. Ως εκ τούτου, χρειάζεται περαιτέρω μελέτη σε μεγαλύτερο δείγμα για να προταθεί η χρήση σε ασθενείς του σε ασθενείς με μέτρια- σοβαρή νόσο και παρόξυνση.

Σε μία μελέτη με ικανοποιητικό δείγμα ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ δεν απεδείχθη διαφορά στην 28 ήμερη θνητότητα αλλά ήταν λιγότερες οι παρεμβάσεις που χρειάστηκαν σε 24 ώρες που σχετίζονταν με τον αεραγωγό σε σύγκριση με το NIV. Τέλος, σε αυτή την μελέτη αναδεικνύεται και η στατιστικά σημαντική διαφορά στην ευκολία χρήσης και στην ανοχή από τον ασθενή και εκτιμάται πως το HFNC θα αποτελέσει στο μέλλον τον ακρογωνιαίο λίθο στην ενδονοσοκομειακή χορήγηση οξυγόνου σε ΧΑΠ μετρίου και άνω σταδίου.

Μια ακόμα κλινική δοκιμή που υποδεικνύει πως το HFNC είναι μια πιθανή εναλλακτική λύση έναντι του NIV στην διαχείριση ασθενών μετά από τον μηχανικό αερισμό, δημοσιεύθηκε το 2019. Σύμφωνα με την μελέτη είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, βοηθάει στην αποβολή των εκκρίσεων παρότι στα πρωτεύοντα ερευνητικά ερωτήματα (P/F ratio και ανάλυση αερίων αίματος) δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση. Αδυναμία της συγκεκριμένης μελέτης είναι ο μονοκεντρικός χαρακτήρας της και το σχετικά μικρό δείγμα ασθενών.

Στα ίδια συμπεράσματα καταλήγουν και στην κλινική δοκιμή των Cong et.al.⁶¹ όπου έγινε σύγκριση των NIPPV και HFNC σε 168 ασθενείς. Προέκυψαν σημαντικά οφέλη καθώς οι ασθενείς παρουσίασαν λιγότερες επιπλοκές, ήταν καλύτερα ανεκτό και μειώθηκε η ανάγκη για νοσηλευτικές παρεμβάσεις, ενώ δεν προέκυψαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα αέρια αίματος.

Στην πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή, του 2020, που έγινε σύγκριση των δύο μεθόδων σε 79 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ παρότι φαίνεται να μην υπερτερεί η χρήση του έναντι του MEMA, είναι καλύτερα ανεκτό.

Κλείνοντας στην κλινική δοκιμή των Longhini et.al.⁵⁵ οι οποίοι συνέκριναν το HFNC με NIV και COT, εντάχθηκαν 30 ασθενείς μετά από χρήση NIV τουλάχιστον για 24 ώρες. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εφαρμογή NIV και μάσκα ventouri ή HFNC και εξετάστηκε με υπερηχογραφία το πάχος και ο βαθμός μετατόπισης του διαφράγματος. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι η εξέταση του διαφράγματος με υπερηχογράφημα μπορεί να εμπεριέχει κάποιο σφάλμα λόγω του χειριστή και γι' αυτό ορίστηκαν δυο συγκεκριμένοι εξεταστές, ενώ εξαιτίας του μειωμένου χρόνου εφαρμογής της μεθόδου 11 από τους συμμετέχοντες δεν κατάφεραν να απογαλακτιστούν από το NIV. Η διαπίστωση πως επηρεάζεται το πάχος του διαφράγματος με την συμβατική οξυγονοθεραπεία χρειάζεται περαιτέρω μελέτη

Σε 3 κλινικές μελέτες μελετήθηκε η χρήση του HFNC με χρονικό περιορισμό.

Σε παλαιότερη μελέτη 4 περιπτώσεων χορηγήθηκαν 55 lt/min για 4-20 ώρες και φαίνεται πως σε όλους τους ασθενείς απέδωσε η χρήση και βελτιώθηκαν κλινικά. Φαίνεται λοιπόν, πως μπορεί να χρησιμοποιηθεί εναλλακτικά του gold standard σε ασθενείς που δεν το ανέχονται ή σε περιπτώσεις που αντενδείκνυται η χρήση του MEMA, μένει να μελετηθεί εκτενώς σε μεγαλύτερο δείγμα ασθενών.

Στην πρόσφατη κλινική δοκιμή που δημοσιεύθηκε το 2020, στην οποία έλαβαν ως δείγμα και μελέτησαν 50 ενήλικες ασθενείς μετά την αποσωλήνωση τους έγινε χρήση HFNC για τουλάχιστον 8 ώρες. Μειώνεται σημαντικά η υπερκαπνία σε ασθενείς μετά από παρόξυνση για τουλάχιστον 72 ώρες, αν και δεν ωφελούνται σημαντικά οι ασθενείς που πάσχουν και από άσθμα ή υπνό- απνοϊκό σύνδρομο. Μειονέκτημα στον σχεδιασμό της μελέτης είναι το γεγονός ότι εντάχθηκαν ασθενείς με σταθερό rh.

Ενώ σε μια ακόμα πρόσφατη και την τελευταία κλινική δοκιμή σε μικρό δείγμα ασθενών (n=10) δεν παρατηρήθηκε αύξηση των επιπέδων του PaCO₂, ενώ κανένας ασθενής δεν διέκοψε την χρήση του λόγω επιδείνωσης και ανάγκης για διασωλήνωση.

Από τις 16 κλινικές μελέτες που αφορούν σε ασθενείς με παρόξυνση της ΧΑΠ, παρά τις μεθοδολογικές του αδυναμίες, φαίνεται πως το HFNC μπορεί να αποτελέσει την μέθοδο- 'κλειδί' στους ασθενείς που έχουν αντένδειξη χρήσης της μάσκας του μη επεμβατικού αερισμού, που είναι το 'gold standard', καθώς βελτιώνει εξίσου τις κλινικές παραμέτρους που αναλύθηκαν παραπάνω και επιπλέον είναι καλύτερα ανεκτή ως συσκευή, συγκρινόμενο τόσο με την συμβατική οξυγονοθεραπεία και τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Κενό στις μελέτες αποτελεί το ερωτηματικό αν ωφελεί τους ασθενείς στην αντοχή στην άσκηση, καθώς οι Prieur et.al.⁶⁵ και Cirio et.al.³⁹ κατέληξαν σε αντίθετα αποτελέσματα σε παρόξυνση και σταθερή νόσο αντίστοιχα. Για να αποδειχθεί η ασφάλεια αντικατάστασης του NIV χρειάζεται οι ασθενείς να βρίσκονται υπό συνεχή παρακολούθηση της κλινικής και εργαστηριακής τους κατάστασης και να σχεδιαστούν πολύ-κεντρικές μελέτες προκειμένου να αποδειχθεί εάν κάτι τέτοιο είναι ασφαλές και δεν επηρεάζει το κόστος παροχής υγειονομικών υπηρεσιών.

5 μελέτες που αφορούν ασθενείς μετά από αποσωλήνωση.

Σε 5 κλινικές δοκιμές οι ερευνητές σχεδίασαν το πρωτόκολλο τους και ενέταξαν ασθενείς με σταθερή και σε φάση παρόξυνσης νόσο μετά από την αποσωλήνωση τους, μελετώντας διάφορες κλινικές παραμέτρους.

Η πρώτη καταλήγει σε θετικά συμπεράσματα σε σχέση με την χρήση του HFNC σε ασθενείς με ΧΑΠ μετά από την αποσωλήνωση, καθώς βελτιώνεται η κλινική τους εικόνα και μειώνεται το αναπνευστικό τους έργο . Αντίθετα στην κλινική δοκιμή των Tan et.al.⁴⁸ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά αποτυχίας και ανάγκης για επαναδιασωλήνωση, ούτε στα κλινικά ευρήματα, ενώ το HFNC ήταν καλύτερα ανεκτό. Ωστόσο φαίνεται να αποτελεί μία ασφαλή εναλλακτική λύση ειδικά σε ασθενείς με δυσανεξία ή αντένδειξης χρήσης του MEMA.

Στην πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή σε δείγμα 50 ασθενών όπου έγινε χρήση HFNC για τουλάχιστον 8 ώρες, μειώθηκε σημαντικά η υπερκαπνία σε ασθενείς μετά από παρόξυνση για τουλάχιστον 72 ώρες μετά την χρήση του. Στην προοπτική μελέτη των Yuste et.al.⁵² οι ασθενείς παρουσίασαν μείωση της αναπνευστικής συχνότητας 4

ώρες μετά την εφαρμογή HFNC , και 24 ώρες μετά επανήλθε το pH στα φυσιολογικά τους επίπεδα, κλινικά σημαντικά ευρήματα. Τέλος, στην μελέτη των Jing et.al.⁶⁰ αναδείχθηκε πως το HFNC είναι μια πιθανή εναλλακτική λύση έναντι του NIV στην διαχείριση ασθενών μετά από τον μηχανικό αερισμό καθώς είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς, βοηθάει στην αποβολή των εκκρίσεων παρότι στα κλινικά ευρήματα δεν υπερτερεί.

Έτσι, αναδεικνύεται η ανάγκη για περαιτέρω σχεδιασμό μελετών με ασθενείς σε όλα τα στάδια της νόσου για να αποδειχθεί εάν κρίνεται ασφαλής η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής μετά από αποσωλήνωση σε ασθενείς με ΧΑΠ.

4 μελέτες που αφορούν ασθενείς με υποξαιμική ΧΑΠ.

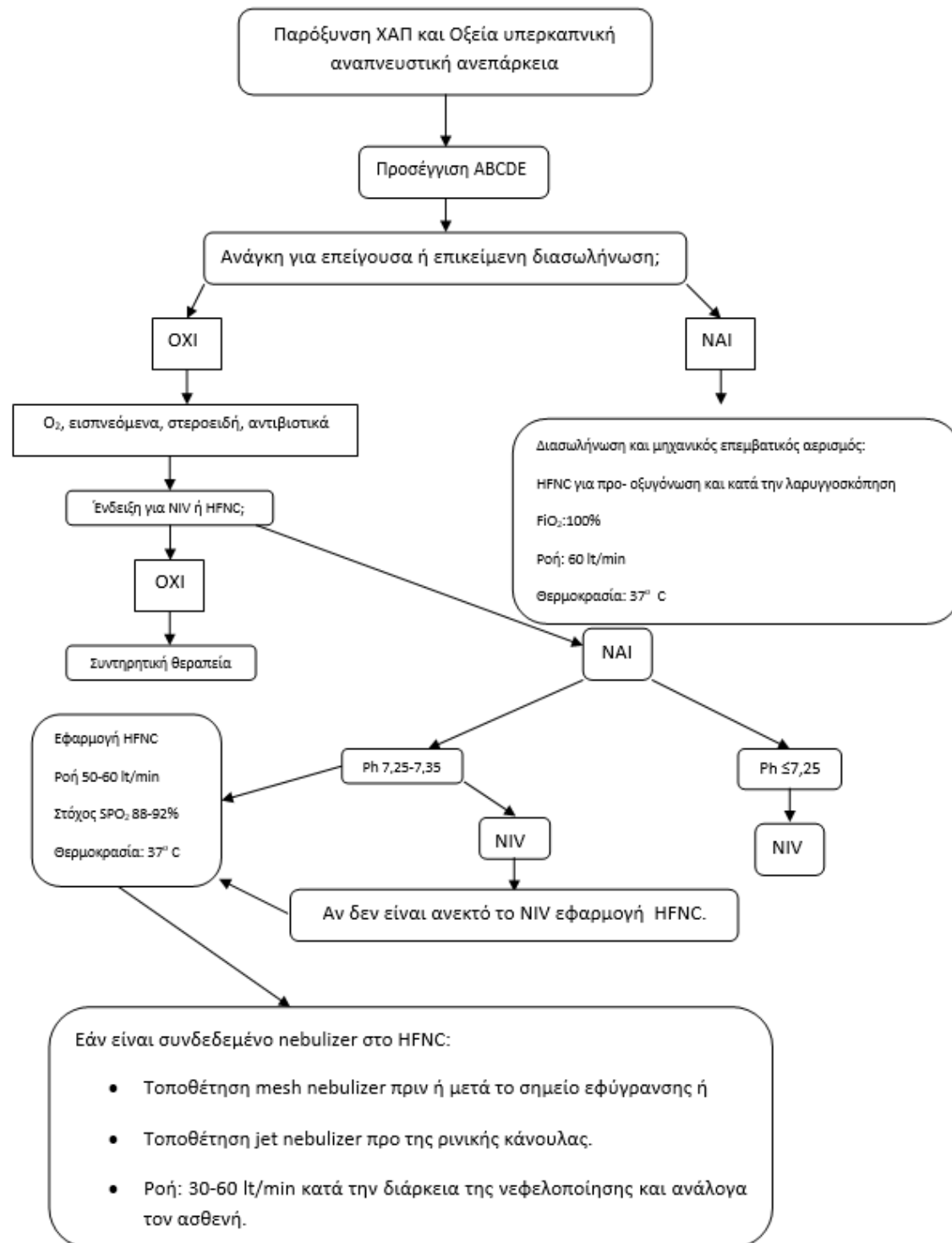
Στην παλαιότερη κλινική δοκιμή με ασθενείς σε σταθερή νόσο έγινε σύγκριση με το LTOT και φάνηκε πως μειώνεται σημαντικά με το HFNC το PtO_2 , το $PtCO_2$, παρότι δεν βρέθηκε διαφορά στο SpO_2 , ενώ σε νεότερη μελετήθηκαν 200 ενήλικες ασθενείς, σε σταθερή φάση υποξαιμικής ΧΑΠ και η ομάδα ασθενών με HFNC δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα PaO_2 . Φαίνεται λοιπόν να υπερτερεί η χρήση της νέας συσκευής έναντι της κλασσικής οξυγονοθεραπείας σε όλες τις κλινικές παραμέτρους και σε όλα τα στάδια της νόσου, αλλά όχι στα επίπεδα οξυγόνου.

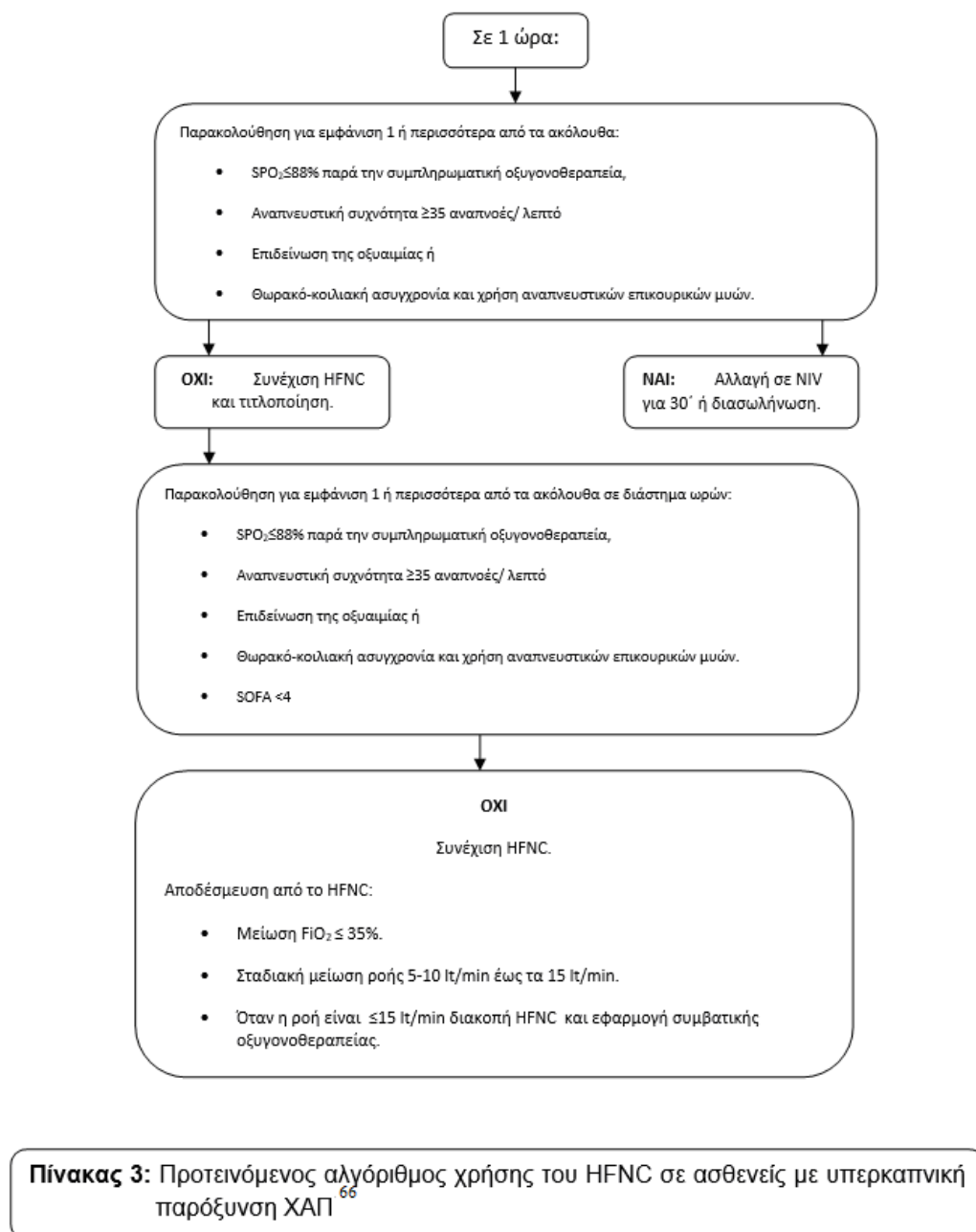
Στην κλινική δοκιμή των Pilcher et.al.⁵³ όπου σε 24 ασθενείς με παρόξυνση της νόσου συγκρίθηκε η ρινική κάνουλα με το HFNC δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο μεθόδων στην αναπνευστική συχνότητα και τις τιμές στο SpO_2 . Τέλος, στην πιο πρόσφατη κλινική δοκιμή με ικανοποιητικό δείγμα ασθενών έγινε σύγκριση με το NIPPV. Μετρήθηκαν τα αέρια αρτηριακού αίματος 12 ώρες και 5 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας. Απεδείχθη ότι τα αέρια αίματος δεν είχαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των 2 μεθόδων.

Από τις τέσσερις κλινικές μελέτες που προαναφέρθηκαν, το HFNC δεν φαίνεται να βελτιώνει σημαντικά τα επίπεδα οξυγόνου των ασθενών, παρότι μένει να ερευνηθεί εκτενώς εάν η ρινική κάνουλα υψηλής ροής μπορεί να αντικαταστήσει τις κλασσικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας εφόσον στα άλλα κλινικά ευρήματα υπερτερεί των μεθόδων.

Κλείνοντας την συζήτηση της συστηματικής ανασκόπησης αξίζει να αναφερθούμε στην δημοσίευση των Pantazopoulos I. et.al.⁶⁶, η οποία δημοσιεύθηκε τον 01/2020

στο COPD Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, στην οποία προτείνουν έναν αλγόριθμο χρήσης του HFNC σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, σε περιπτώσεις ασθενών όπου το NIV δεν είναι καλά ανεκτό ή ως μέθοδο εκλογής για αναπνευστική υποστήριξη αυτών των ασθενών είτε τέλος, ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς που έχουν διακόψει το NIV, καθώς φαίνεται η χρήση του, έναντι του COT, να είναι καλύτερα ανεκτή και να προλαμβάνει την αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας, του PaCO₂ και της δύσπνοιας (πίνακας 3).





Από τον προτεινόμενο αλγόριθμο προκύπτει πως το HFNC μπορεί να εφαρμοστεί σε ασθενείς με υπερκαπνική παρόξυνση ΧΑΠ, εφόσον έχει εκτιμηθεί η πιθανότητα έκτακτης ή επικείμενης διασωλήνωσης και εφαρμογής επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Εάν υπάρχει η δυνατότητα χρήσης του HFNC προτείνεται να χρησιμοποιηθεί κατά την διάρκεια της λαρυγγοσκόπησης με 60 lt/min και FiO_2 100%, καθώς φαίνεται να αυξάνει το απνοϊκό κατώφλι διατηρώντας σε ασφαλή επίπεδα τις τιμές του SpO_2 .

Για τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μπορεί να εφαρμοστεί συσκευή mesh nebulizer, τοποθετημένο προ ή μετά τη συσκευή εφύγρανσης, ενώ στην περίπτωση jet nebulizer αυτό τοποθετείται προ της ρινικής κάνουλας με ρύθμιση του αερίου στα 5-6 lt/min. Προτείνεται, κατά την διάρκεια της νεφελοποίησης, η ροή του HFNC να ρυθμιστεί στα 30-60 lt/min ή ανάλογα τις ανάγκες του ασθενή να εξατομικεύεται.

Στους ασθενείς που δεν χρήζουν άμεσης διασωλήνωσης προτείνεται η χρήση του, με στόχο SPO₂ 88-92%, με επαναξιολόγηση σε 1 ώρα για σημεία αναπνευστικής δυσχέρειας, όπως περιγράφεται στον αλγόριθμο, με εφαρμογή NIV εφόσον υπάρχουν κλινικά ευρήματα δυσχέρειας ή συνέχιση της εφαρμογής, σε περίπτωση βελτίωσης, με σταδιακή αποκλιμάκωση και αποδέσμευση, όπως περιγράφεται παραπάνω, όταν η ροή του HFNC είναι ≤ 15 lt/min και χορήγηση συμβατικής οξυγονοθεραπείας.

Συνολικά στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση προέκυψαν κάποιοι περιορισμοί που αφορούν στα κριτήρια επιλογής των άρθρων. Αυτοί οι περιορισμοί σχετίζονται με την γλώσσα συγγραφής και το χρονικό εύρος δημοσίευσης τους. Ένας ακόμα περιορισμός ήταν να μην συμπεριληφθούν συστηματικές ανασκοπήσεις και μεταanalύσεις, ενώ κατά την επιλογή των άρθρων δεν αποτιμήθηκε η ποιότητα των μελετών. Σε ορισμένα άρθρα εντοπίζονται μεθοδολογικές αδυναμίες, όπως το περιορισμένο δείγμα των συμμετεχόντων, ο μικρός χρόνος εφαρμογής των μεθόδων οξυγονοθεραπείας και σε κάποιες η μη τυχαιοποίηση των συμμετεχόντων. Τέλος, στον σχετικά μικρό αριθμό κλινικών μελετών που επιλέχθηκαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση υπάρχει ανομοιογένεια στην μεθοδολογία επιλογής των ασθενών και στην καταγραφή κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων, γεγονός που επηρεάζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, μέχρι να σχεδιαστούν και να υλοποιηθούν μεγαλύτερες και περισσότερο ομοιογενείς κλινικές μελέτες.

5. Συμπεράσματα

Από την μελέτη όλων των κλινικών δοκιμών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση προκύπτουν συμπεράσματα, που συνηγορούν στην αναγνώριση της αποτελεσματικότητας της χρήσης του HFNC σε ασθενείς με σταθερή ή παροξυντική ΧΑΠ. Στις μελέτες που επιλέχθηκαν σημαντικό εύρημα αποτελεί το γεγονός ότι, μετά την χρήση της νέας συσκευής, οι ασθενείς παρουσιάζουν εφάμιλλη βελτίωση σε σημαντικές κλινικές παραμέτρους (pH, ABGs, αναπνευστική συχνότητα κ.α.) μειώνοντας το έργο της αναπνοής, δεδομένου του γεγονότος ότι αναφερόμαστε σε μια ομάδα ασθενών επιβαρυνμένων αναπνευστικά και με μειωμένες εφεδρείες.

Επίσης, τα θετικά ευρήματα των μελετών περιλαμβάνουν την βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την μείωση του επιπέδου δύσπνοιας, τα οφέλη που προσφέρει σε ομάδα ασθενών μετά την αποσωλήνωση τους, σε ασθενείς με υποξαιμική ΧΑΠ και την βελτίωση των αποτελεσμάτων κατά την άσκηση.

Φαίνεται λοιπόν, πως το HFNC μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς είτε σε σταθερή είτε σε φάση παρόξυνσης της νόσου, σε όλα τα στάδια κατά GOLD. Αυτό μπορεί να γίνει υπό παρακολούθηση ως μόνη μέθοδος οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με κακή ανοχή στο NIV ή με αντένδειξη στην χρήση του μη επεμβατικού αερισμού είτε εναλλάξ για να μειωθούν οι επιπλοκές από την χρήση του NIV. Επιπλέον η ρινική κάνουλα υψηλής ροής είναι καλύτερα ανεκτή από τους ασθενείς. Απαιτούνται περαιτέρω κλινικές μελέτες για τη διερεύνηση της σχέσης κόστους/ οφέλους συγκριτικά με τις άλλες μεθόδους οξυγονοθεραπείας.

Ο συνεχώς αυξανόμενος αριθμός τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών κατά την τελευταία δεκαετία έχει βοηθήσει σημαντικά στην καλύτερη δυνατή διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ που εφαρμόζεται η οξυγονοθεραπεία με HFNC. Έτσι προτείνεται η χρήση του σε ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια που τυγχάνουν στενής παρακολούθησης με βάσει τον προτεινόμενο αλγόριθμο. Είναι αναγκαία ωστόσο η πραγματοποίηση περαιτέρω μελετών και με μεγαλύτερο διάστημα παρακολούθησης και καταγραφής ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ και λαμβάνουν οξυγόνο με την ρινική κάνουλα υψηλής ροής με σκοπό να διευρυνθεί η αποτελεσματικότητα της χρήσης του καθώς και η ασφαλής αντικατάσταση των κλασικών μεθόδων οξυγονοθεραπείας και του 'gold standard' NIV, δεδομένου του μεγάλου πλήθους νοσοούντων παγκοσμίως.

Βιβλιογραφία

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2020 report.
2. Tzanakis N., Anagnostopoulou U., Filaditaki V., Christaki P., Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004 Mar;125(3):892-900.
3. William MacNee Pathology, pathogenesis, and pathophysiology *BMJ*. 2006 May 20; 332(7551): 1202–1204.
4. Turato, Graziella, Renzo Zuin, Saetta M.. "Pathogenesis and pathology of COPD." *Respiration* 68.2 2001; 117-128.
5. Mannino D.M., Buist A.S., Global burden of COPD: risk factors, prevalence, and future trends *Lancet*. 2007; Sep 1;370(9589):765-773.
6. Vestbo J., Hurd S.S., Rodriguez-Roisin R. The 2011 revision of the global strategy for the diagnosis, management and prevention of COPD (GOLD)--why and what? *Clin Respir J*.2012 Oct;6(4):208-214.
7. Μαθιουδάκης Γ., Μαθιουδάκης Α. ΧΑΠ και σπιρομέτρηση. *Θεματολόγιο Πνευμονολογίας*. [online], σελίδα 1. Ημ. Δημοσίευσης; 22/12/2016. Διαθέσιμο από: <http://respi-gam.net/node/4740> . Ημ. ανάκτησης; 10/06/2020.
8. Μαθιουδάκης Γ., Μαθιουδάκης Α. Το κλινικό φάσμα των φαινοτύπων της ΧΑΠ . *Θεματολόγιο Πνευμονολογίας*. [online], σελίδα 1. Ημ. Δημοσίευσης; 28/01/2017. Διαθέσιμο από: <http://respi-gam.net/node/4120> . Ημ. ανάκτησης; 10/06/2020.
9. Miravittles M., Calle M., Soler-Cataluna J.J. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. 2012 Mar; 48(3):86-98.
10. Rennard S.I., Fogarty C., Kelsen S. The safety and efficacy of infliximab in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 May 1; 175(9):926-934.
11. Bestall J., Paul E.A., Garrod R., et. al. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999 Jul; 54(7):581-586.
12. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)2016.

13. Washki B., Kirsten A., Holz O., et al. Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with COPD: a prospective cohort study. *Chest*. 2011 Aug; 140(2):331.
14. Papi A., Bellettato C.M., Braccioni F., Romagnoli M., Casolari P., Caramori G., et. al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 May 15; 173(10): 1114-1121.128.
15. Sapey E., Stockley R.A. COPD exacerbations 2: aetiology. *Thorax*. 2006 Mar; 61(3): 250-258.
16. Κυριακούδη Α., Ντάγανου Μ., Κυριακοπούλου Μ., Ποντίκης Κ., Κουλούρης Ν., Κουτσούκου Α., Ροβίνα Ν. Παρόξυνση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). ΠΝΕΥΜΩΝ Ιούλιος - Σεπτέμβριος 2014;3 (27): 236-241.
17. Agustí A. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease: what we know and what we don't know (but should). *Proceedings of the American Thoracic Society* 2007; 4(7), 522-525.
18. Barnes, P.J., Celli B.R. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *European Respiratory Journal* 2009; 33(5), 1165-1185.
19. Chatila, W., Thomashow M., Minai B.M., Criner O.A., Make G. J. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2008; 5(4), 549.
20. Nussbaumer-Ochsner Y., & Rabe, K. F. Systemic manifestations of COPD. *CHEST Journal* 2011; 139(1), 165-173.
21. Elshof J. and Duiverman M. Clinical Evidence of Nasal High-Flow Therapy in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Respiracion*, 2020 Feb; 99 (2): 140-153.
22. Parke R., McGunness S., Eccleston M. Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *Br J Anaesth*. 2009;103: 886–890.
23. Sztrymf B., Messika J., Bertrand F., Hure I.D., Leon R., Dreyfuss D., et al. Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Med*. 2011;37:1780–1786.
24. Carratalá Perales J.M., Llorens P., Brouzet B., Albert Jiménez A.R., Fernández J.M., Carbajosa Dalmau J., et al. High-flow therapy via nasal cannula in acute heart failure. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:723–725.

25. Moriyama K., Satoh T., Motoyasu A., Kohyama T., Kotani M., Kanai R., et al. High-flow nasal cannula therapy in a patient with reperfusion pulmonary edema following percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *Case Reports in Pulmonology* 2014;
26. Millar J., Lutton S., O'Connor P. The use of high-flow nasal oxygen therapy in the management of hypercarbic respiratory failure. *Ther Adv Respir Dis.* 2014;8(2):63–64.
27. Chatila W., Nugent T., Vance G., Gaughan J., Criner G.J. The effects of high-flow vs low-flow oxygen on exercise in advanced obstructive airways disease. *Chest.* 2004;126(4):1108–1115.
28. Miguel-Montanes R., Hajage D., Messika J., Bertrand F., Gaudry S., Rafat C., et. al. Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate Hypoxemia. *Crit Care Med.* 2015;43:574–583.
29. Maggiore S.M., Idone F.A., Vaschetto R., Festa R., Cataldo A., Antonicelli F., et. al. Nasal high flow versus Venturi mask oxygen therapy after extubation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:282–288.
30. McGinley B.M., Patil S.P., Kirkness J.P., Smith P.L., Schwartz A.R., Schneider H. A nasal cannula can be used to treat obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:194–200.
31. McGinley B., Halbower A., Schwartz A.R., Smith P.L., Patil S.P., Schneider H. Effect of a high-flow open nasal cannula system on obstructive sleep apnea in children. *Pediatrics.* 2009;124:179–188.
32. Ischaki E., Pantazopoulos I., Zakynthinos S. Nasal high flow therapy: a novel treatment rather than a more expensive oxygen device *Eur Respir Rev* 2017 Aug 9;26(145):170028.
33. Mittal A., Varshney M., Rath V., Pranav I. High flow nasal cannula in acute hypercapnic exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease: an emerging utility. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020 Jan 21;90(1).
34. Vogelsinger H., Halank M., Braun S., Wilkens H., Geiser T., Ott S. Et.al. Efficacy and safety of nasal high-flow oxygen in COPD patients. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1):143.
35. Mc Kinstry S., Singer J., Baarsma JP., Weatherall M., Beasley R., Fingleton J. Nasal high-flow therapy compared with non-invasive ventilation in COPD

- patients with chronic respiratory failure: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2019 Nov; 24(11):1081-1087.
36. Bräunlich J., Kohler M., Wirtz H. Nasal high flow improves ventilation in patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016; 11:1077–1085.
37. Fraser JF., Spooner AJ., Dunster KR., Anstey C.M., Corley A. Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. *Thorax* 2016; 71(8): 759–761.
38. Rea H., Mc Auley S., Jayaram L., Garrett J., Hockey H., Storey L. et. al. The clinical utility of long-term humidification therapy in chronic airway disease. *Respir Med*. 2010; 104(4):525–533.
39. Cirio S., Piran M., Vitacca M., Piaggi G., Ceriana P., Prazzoli M. et. al. Effects of heated and humidified high flow gases during high-intensity constant-load exercise on severe COPD patients with ventilatory limitation. *Respir Med*. 2016; 118:128–132.
40. Nilius G., Franke K.J., Domanski U., Rulle K.H., Kirkness J.P., Schneider H. Effects of nasal insufflation on arterial gas exchange and breathing pattern in patients with chronic obstructive pulmonary disease and hypercapnic respiratory failure. *Adv Exp Med Biol*. 2013; 755:27–34.
41. Bräunlich J., Seyfarth HJ., Wirtz H. Nasal high flow versus non-invasive ventilation in stable hypercapnic COPD: a preliminary report. *Multidiscip Respir Med*. 2015; 10(1):27.
42. Nagata K., Kikuchi T., Horie T., Shiraki A., Kitajima T., Kadowaki T. et al. Domiciliary high flow nasal cannula oxygen therapy for patients with stable hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease. a multicenter randomized crossover trial. *Ann ATS*. 2018; 15(4):432–439.
43. Bräunlich J., Dellweg D., Bastian A., Budweiser S., Randerath W., Triche D. et.al. Nasal high- flow versus non invasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. *COPD*. 2019; 14:1411–1421.
44. Pisani L., Fasano L., Corcione N. Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. *Thorax* April 2017; 72(4): 373-375.
45. Di Mussi R., Spadaro S., Stripoli T., Volta C.A., Trerotoli P., Pierucci P., et.al. High-flow nasal cannula oxygen therapy decreases post extubation

- neuroventilatory drive and work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care* 2018; 22:180.
46. Bräunlich J., Mauersberger F., Wirtz H. Effectiveness of nasal high flow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. *BMC Pulmonary Medicine* 2018; 18:14.
47. Storgaard L., Hockey H-U., Schantz Laursen B. Long-term effects of oxygen-enriched high- flow nasal cannula treatment in COPD patients with chronic hypoxemic respiratory failure. *International Journal of COPD* 2018; 13 1195–1205.
48. Tan D., Walline J.H., Ling B., Xu Y., Sun J., Wang B., et al. High-flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease patients after extubation: a multicenter, randomized controlled trial. *Crit Care*. 2020; 24(1):489.
49. Biselli P.J., Kirkness J.P., Grote L., Fricke K., Schwartz A.R., Smith P., Schneider H.. Nasal high-flow therapy reduces work of breathing compared with oxygen during sleep in COPD and smoking controls: a prospective observational study. *J Appl Physiol (1985)* 2017; 122: 82–88.
50. Bräunlich J., Wirtz H. Nasal high flow in acute hypercapnic exacerbation of COPD. *COPD*. 2018; 13:3895–3897.
51. Kim E.S., Lee H., Kim S.J., et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia. *J Thorac Dis*. 2018; 10(2):882–888.
52. Yuste M.E., Moreno O., Narbona F., Acosta F., Penas L., Colmenero M. Efficacy and safety of high-flow nasal cannula oxygen therapy in moderate acute hypercapnic respiratory failure. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019; 31(2):156–163.
53. Pilcher J., Eastlake L., Richards M., Power S., Cripps T., Bibby S., Braithwaite I. et. al. Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannula in COPD exacerbations: A randomized controlled cross-over trial. *Respirology* 2017 Aug; 22(6):1149-1155.
54. Lee M.K., Choi J., Park B., Kim B., Lee S.K., Kim S.H. et al. High flow nasal cannula oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. *Clin Respir J*. 2018; 12(6):2046–2056.

55. Longhini F., Pisani L., Lungu R., Comellini V., Bruni A., Garofalo E., Vega M.L. et. al. High-Flow Oxygen Therapy after Noninvasive Ventilation Interruption in Patients Recovering From Hypercapnic Acute Respiratory Failure: A Physiological Crossover Trial. *Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health* June 2019; 47(6):506-511.
56. Pavlov I., Plamondon P., Delisle S. Nasal high-flow therapy for type II respiratory failure in COPD: a report of four cases. *Respir Med Case Rep.* 2017; 20:87–88.
57. Rittayamai N., Phuangchoei P., Tscheikuna J., Praphruekit N., Brochard L. Effects of high-flow nasal cannula and non-invasive ventilation on inspiratory effort in hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a preliminary study. *Ann Intensive Care.* 2019; 9(1):122.
58. Sun J., Yujie L., Ling B., Zhu Q., Hu Y., Tan D., Geng P., Xu J. High flow nasal cannula oxygen therapy versus non-invasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease with acute-moderate hypercapnic respiratory failure: an observational cohort study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 2019; 14: 1229–1237.
59. Pisani L., Betti S., Biglia C., Fasano L., Catalanotti V., Prediletto I. et.al. Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study. *BMC Pulmonary Medicine* 2020; 20:12.
60. Jing G., Li J., Hao D., Wang T., Sun Y., Tian H., et.al. Comparison of high flow nasal cannula with noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients with hypercapnia in preventing postextubation respiratory failure: A pilot randomized controlled trial. *Res Nurs Health.* 2019; 1:9.
61. Cong L., Zhou L., Liu H., Wang J. Outcomes of high-flow nasal cannula versus non-invasive positive pressure ventilation for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 2019; 12:10863–10867.
62. Pandya A., Criner G., Thomas J., Jacobs M., Criner P.G. Tolerability and Safety of High-Flow Nasal Therapy in Patients Hospitalized with an Exacerbation of COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2019; 7: 199.

63. Li X.Y., Tang X., Wang P., Yuan X., Zhao Y., Wang L. et. al. High-Flow Nasal Cannula for Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Acute Compensated Hypercapnic Respiratory Failure: A Randomized, Controlled Trial. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2020; 15:3051–3061.
64. Cortegiani A., Longhini F., Madotto F., Groff P., Scala R., Crimi C. et.al. High flow nasal therapy versus noninvasive ventilation as initial ventilatory strategy in COPD exacerbation: a multicenter non-inferiority randomized trial. *Crit Care*, 2020; 24(1):692.
65. Prieur G., Medrinal C., Combret Y., Lozeron E.D., Bonnevie T., Gravier F.E. et. al. Nasal high flow does not improve exercise tolerance in COPD patients recovering from acute exacerbation: A randomized crossover study. *Respirology*, 2019; 24: 1088–1094.
66. Pantazopoulos I., Daniil Z., Moylan M., Gourgoulisanis K., Chalkias A., Zakynthinos S. et. al. Nasal high flow use in COPD patients with hypercapnic respiratory failure: treatment algorithm & review of the literature. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020;7:101–11.

Παράρτημα

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Χ.Α.Π.: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια **C.O.P.D.:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease

H.F.N.C.: ρινική κάνουλα υψηλής ροής, high flow nasal cannula

G.O.L.D.: Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
Global strategy for the diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease.

I.C.U.: Intensive Care Unit **M.E.Θ.:** Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

A.T.S.: American Thoracic Society

E.R.S.: European Respiratory Society

N.I.V.: non- invasive ventilation **M.E.M.A.:** Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

PaO₂: partial pressure of arterial oxygen, μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου

PaCO₂: partial pressure of arterial carbon dioxide, μερική πίεση διοξειδίου άνθρακα

FiO₂: fraction of inspired oxygen, κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου

SPO₂: peripheral oxygen saturation, περιφερικός κορεσμός οξυγόνου

F.E.V₁: forced expiratory volume in 1', ταχέως εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο

F.V.C.: forced vital capacity, γρήγορα εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα

D.L.co: diffusing capacity or transfer factor of the lung for carbon monoxide, διαχυτική ικανότητα του CO₂

P.E.F.R.: peak expiratory flow rate, μέγιστη εκπνευστική ταχύτητα ροής

B.M.I.: body mass index, δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ)

M.R.C.: medical research council

L.A.B.A.: long-acting beta agonists, β₂ διεγέρτης μακράς δράσης

m.M.R.C.: modified Medical Research Council

S.A.B.A.: short- acting beta agonists, β₂ διεγέρτης μικρής δράσης

G.C.S.: Glasgow Coma Scale

P.E.E.P.: positive end- expiratory pressure, θετική τελοεκπνευστική πίεση

VIQ: σχέση αερισμού αιμάτωσης

V.I.L.I.: Ventilator Induced Lung Injury, βλάβη των πνευμόνων σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα

L.A.M.A.: long acting muscarinic antagonists, μακράς δράσης μουσκαρινικοί ανταγωνιστές

S.A.M.A.: short acting muscarinic antagonists, μικρής διάρκειας δράσης μουσκαρινικούς αγωνιστές

I.C.S.: inhaled corticosteroids, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

PCV₁₃: pneumococcal conjugate

PPSV₂₃: pneumococcal 23-valent polysaccharide

A.A.: αναπνευστική ανεπάρκεια

C.O.T.: conventional oxygen therapy, συμβατική οξυγονοθεραπεία

C.P.A.P.: continuous positive airway pressure, χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς

n.C.P.A.P.: nasal continuous positive airway pressure, ρινική χορήγηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς

L.T.O.T.: long term oxygen therapy, μακράς διάρκειας οξυγονοθεραπεία

V.T.: tidal volume

P/F ratio: PaO₂/FiO₂ ratio

Bi.P.A.P.: bi-level positive airway pressure

n.Bi.P.A.P.: nasal bi-level positive airway pressure

NI.P.P.V.: noninvasive positive-pressure ventilation, μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης

M.V.: minute ventilation, κατά λεπτόν αερισμός

E.A.Di.: electrical diaphragmatic activity, ηλεκτρική δραστηριότητα διαφράγματος

A.B.Gs.: arterial blood gas test, ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος

PtO₂: transcutaneous oxygen pressure, διαδερμική πίεση οξυγόνου

PtCO₂: transcutaneous carbon dioxide pressure, διαδερμική πίεση διοξειδίου του άνθρακα

Κατάλογος πινάκων / εικόνων:

Πίνακας 1: Ταξινόμηση Χ.Α.Π. κατά GOLD ⁸18

Εικόνα 1: Φαινότυπος blue bloater και pink puffer ¹⁰22

Εικόνα 2: Ερωτηματολόγιο CAT (COPD Assessment Test)⁷24

Διάγραμμα ροής 1: Απεικόνιση των βημάτων επιλογής των μελετών.....50

Πίνακας 2: Συνοπτική παρουσίαση των μελετών της ανασκόπησης.....51

Πίνακας 3: Προτεινόμενος αλγόριθμος χρήσης του HFNC σε ασθενείς με υπερκαπνική παρόξυνση ΧΑΠ⁶⁶88-89