



ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΚΟΣ ΑΕΡΙΣΜΟΣ»

**Παρατεταμένη πρηνής Θέση σε Ασθενείς με Σύνδρομο Οξείας
Αναπνευστικής Δυσχέρειας από COVID-19 και άλλα Αίτια**

Διπλωματική Εργασία

της

Βασιλάκης Αικατερίνης

Επιβλέπουσα : Βαπορίδη Αικατερίνη

Μέλη Τριμελής Επιτροπής: Α) Χαντζίαρα Βασιλική

Β) Κουτσούκου Αντωνία

Η ΣΕΛΙΔΑ ΑΥΤΗ ΕΙΝΑΙ ΣΚΟΠΙΜΑ ΛΕΥΚΗ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών «Αναπνευστική Ανεπάρκεια και Μηχανικός Αερισμός» στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ως την ελάχιστη δυνατή μνεία, με την παρούσα παράγραφο οφείλω να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνησή της και ιδιαίτερα, την επιβλέπουσα μου Χαντζιάρια Βασιλική για την πολύτιμη υποστήριξή της, τις παραγωγικές υποδείξεις της και το πολύ καλό κλίμα συνεργασίας που διαμόρφωσε συμβάλλοντας τα μέγιστα για την εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας.

Ταυτόχρονα, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τις καθηγήτριες μου Κουτσούκου Αντωνία, Βαπορίδη Αικατερίνη και Χαντζιάρια Βασιλική, για τη συμμετοχή τους στην επιτροπή επίβλεψης της παρούσας διπλωματικής εργασίας. Παράλληλα, κρίνεται επιτακτική ανάγκη να ευχαριστήσω τους φίλους και συνάδελφους που στάθηκαν σημαντικοί αρωγοί στην προσπάθεια συγγραφής της διπλωματικής μου εργασίας.

Πάνω απ' όλα, είμαι ευγνώμων στους γονείς μου, οι οποίοι στηρίζουν όλες μου τις επιλογές και αποτελούν κινητήριο δύναμη σε κάθε μου προσπάθεια.

Αφιερώνω αυτή την εργασία στους γονείς μου.

© 2024

της Βασιλάκης Αικατερίνης

Ιατρική Σχολή

Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΥΠΕΥΘΥΝΗ ΔΗΛΩΣΗ ΠΡΩΤΟΤΥΠΙΑΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και δηλώνω ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, έχω αναφέρει τις πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε αυτές αναφέρονται ακριβώς είτε παραφρασμένες. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία προετοιμάστηκε από εμένα προσωπικά ειδικά για τη συγκεκριμένη μεταπτυχιακή διπλωματική εργασία.

Υπογραφή

Βασιλάκη Αικατερίνη

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η παρατεταμένη πρηνής θέση, ως θεραπευτική στρατηγική για το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει τη τοποθέτηση ασθενών με ARDS για παρατεταμένες περιόδους, διάρκειας που υπερβαίνει τις 24 ώρες, για να βελτιωθεί η οξυγόνωση και ενδεχομένως να μειωθεί η θνησιμότητα. Η πρακτική αυτή έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, δεδομένης της αύξησης των εισαγωγών στη ΜΕΘ και της ανάγκης για αποτελεσματική διαχείριση του ARDS.

ΣΚΟΠΟΣ

Η παρούσα εργασία αποσκοπεί να διερευνήσει μέσω συστηματικής ανασκόπησης τα αποτελέσματα της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS) σχετιζόμενο με τον COVID-19 έναντι του ARDS άλλης αιτιολογίας.

ΥΛΙΚΑ – ΜΕΘΟΔΟΙ

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Ο σχεδιασμός και η υλοποίηση αυτής της μελέτης περιελάμβανε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας και οργάνωση των εγγράφων για την ανασκόπηση, περίληψη και αξιολόγηση ποιότητας κάθε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στο παρόν κείμενο και τέλος σύνθεση των δεδομένων και σύνταξη της έκθεσης.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η παρατεταμένη πρηνής τοποθέτηση οδηγεί σταθερά σε βελτιωμένη οξυγόνωση, όπως αποδεικνύεται από την αύξηση της αναλογίας μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου/κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (P/F). Αυτό το όφελος έχει παρατηρηθεί τόσο σε περιπτώσεις ARDS που δεν σχετίζονται με τον COVID-19 όσο και σε περιπτώσεις COVID-19. Ενώ η οξυγόνωση βελτιώνεται, οι επιδράσεις της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης σε άλλες αναπνευστικές παραμέτρους όπως

το PaCO₂, η πίεση (P_{pl}) και η compliance (διατασιμότητα πνεύμονα) έχουν αποδώσει μικτά αποτελέσματα. Οι μελέτες έχουν αναφέρει τόσο θετικές όσο και περιορισμένες αλλαγές σε αυτές τις παραμέτρους.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ενώ η παρατεταμένη πρηγής θέση μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση και ενδεχομένως να μειώσει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ARDS, υπάρχουν ακόμη πολλά να μάθουμε για τη βέλτιστη χρήση, την επιλογή ασθενών και τη μακροπρόθεσμη επίδρασή της. Ισχυρές, πολυκεντρικές μελέτες και συνεχείς ερευνητικές προσπάθειες θα είναι ζωτικής σημασίας για τον καθορισμό του ρόλου της παρατεταμένης πρηγούς θέσης στη διαχείριση του ARDS.

ABSTRACT

INTRODUCTION

Prolonged prone position, as a therapeutic strategy for acute respiratory distress syndrome (ARDS), has received considerable attention in recent years. This approach involves positioning patients with ARDS for prolonged periods, exceeding 24 hours, to improve oxygenation and potentially reduce mortality. This practice has gained particular importance during the COVID-19 pandemic, given the increase in ICU admissions and the need for effective management of ARDS.

PURPOSE

This paper aims to investigate through a systematic review the effects of prolonged prone positioning in acute respiratory distress syndrome (ARDS) related to COVID-19 versus ARDS of other etiologies.

MATERIALS – METHODS

This systematic review was designed according to the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) guidelines. The design and implementation of this study included a systematic search of the literature and organization of documents for the review, summary and quality assessment of each study used in this text and finally synthesis of the data and drafting of the report.

RESULTS

Prolonged prone positioning consistently results in improved oxygenation, as evidenced by an increase in the ratio of arterial oxygen partial pressure/inspired oxygen fraction (P/F). This benefit has been seen in both non-COVID-19 and COVID-19 cases of ARDS. While oxygenation is improved, the effects of prolonged prone positioning on other respiratory parameters such as PaCO₂, plateau pressure (P_{plat}) and static compliance have yielded mixed results. Studies have reported both positive and limited changes in these parameters.

CONCLUSION

While prolonged prone positioning may improve oxygenation and potentially reduce mortality in patients with ARDS, much remains to be learned about its optimal

use, patient selection, and long-term impact. Robust, multicenter studies and continued research efforts will be crucial to define the role of prolonged prone position in the management of ARDS.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
1. Εισαγωγή	10
2. Γενικό Μέρος	12
2.1 Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS)	12
2.2 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) σχετιζόμενο με τον COVID-19	23
2.3 Πρηνής θέση στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).....	25
2.4 Ο ρόλος των φαρμάκων στην πρηνή θέση κατά την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια	31
3. Ειδικό Μέρος	37
4. Αποτελέσματα	41
4.1 Παρατεταμένη πρηνής τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του μη σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)	41
4.2 Παρατεταμένη πρηνής τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)	45
5. Συζήτηση	50
6. Συμπεράσματα	53
Βιβλιογραφία	56

1.Εισαγωγή

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση, παρόλο που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη θνησιμότητα σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS), εξακολουθεί να χρησιμοποιείται ελάχιστα [1,2]. Ένας από τους λόγους που αποτρέπουν την ευρύτερη χρήση της, σύμφωνα με του Guérin et.al. (2018), είναι ο αυξημένος φόρτος εργασίας που απαιτείται λόγω της ανάγκης για καθημερινή επανατοποθέτηση των ασθενών σε ύπτια θέση [2]. Η στρατηγική της τοποθέτησης σε πρηνή θέση για μικρά χρονικά διαστήματα σε ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία σχετιζόμενη με το ARDS, σύμφωνα με τις πρώτες αναφορές, μπορεί να αναχθεί στη δεκαετία του εβδομήντα [3]. Η στρατηγική αυτή υιοθετήθηκε και εφαρμόστηκε στις πρώτες τυχαioποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, όπου ασθενείς με ARDS τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση για διάστημα 6-8 ωρών [4].

Μετά τα αρνητικά αποτελέσματα αυτών των πρώτων δοκιμών και με βάση μελέτες που ανέδειξαν ότι η οξυγόνωση συνέχισε να βελτιώνεται μετά το πέρας των 8 ωρών [5], οι επόμενες κλινικές δοκιμές εφάρμοσαν πρωτόκολλα που διαρκούσαν για μεγαλύτερα διαστήματα [1, 6, 7]. Μετά την κυκλοφορία της δοκιμής PROSEVA, η οποία ήταν η πρώτη μελέτη που απέδειξε σαφώς τα οφέλη της τοποθέτησης σε πρηνή θέση για την επιβίωση των ασθενών με ARDS [1], η πρακτική της τοποθέτησης σε πρηνή θέση για 16-20 ώρες έγινε το πρότυπο που εξακολουθεί να εφαρμόζεται μέχρι σήμερα. Η έρευνα αυτή αφορούσε 466 ασθενείς με σοβαρό ARDS ($PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg), όπου έδειξαν σημαντική βελτίωση στη θνητότητα 28 και 90 ημερών στην ομάδα που εφαρμόστηκε η πρηνή θέση, σε σύγκριση με την ύπτια (16,0% vs 32,8% και 23,6% vs 41,0% αντίστοιχα, $p < 0,001$)[1].

Ωστόσο, οι περισσότεροι ασθενείς χρειάζονται τοποθέτηση σε πρηνή θέση για διάστημα >20 ωρών, ώστε να επιτευχθεί η σταθερή βελτίωση στην ανταλλαγή αερίων [1]. Όμως η παρατεταμένη τοποθέτηση σε πρηνή θέση καθώς και ο χρόνος που απαιτείται για την επαναφορά των ασθενών σε ύπτια θέση είναι ακόμη υπό διερεύνηση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η διαδικασία επαναφοράς σε ύπτια θέση, έχει τη δική της πολυπλοκότητα, όπως ότι αυξάνει τον φόρτο εργασίας του προσωπικού, παράγοντας που έγινε κρίσιμος κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 [3,5,6,9], ή ότι η οξυγόνωση μπορεί να επιδεινωθεί γρήγορα μετά την επαναφορά, ιδιαίτερα τις

πρώτες ημέρες [1,3]. Τα ανωτέρω ζητήματα αποτέλεσαν αντικείμενο ερευνών για να διαπιστωθούν τα οφέλη της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης σε ασθενείς με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS).

Ειδικότερα, συνεδρίες παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης (πέραν των 24 ωρών) έχουν αναφερθεί κυρίως σε μικρές κλινικές δοκιμές [4,5,6]. Το 2005, ορισμένα κέντρα άρχισαν να εφαρμόζουν παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση, χωρίς χρονικό περιορισμό, θέτοντας ως στόχο ένα προκαθορισμένο όριο οξυγόνωσης σε πρηνή θέση [7]. Η πρακτική αυτή άρχισε να εδραιώνεται με την έλευση της πανδημίας COVID-19, η οποία δημιούργησε άνευ προηγουμένου πίεση στα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης παγκοσμίως και στη συνέχεια προκάλεσε σημαντικές αλλαγές στην οργάνωση των υπηρεσιών υγειονομικής περίθαλψης.

Η νόσος του κορονοϊού έχει ένα ευρύ φάσμα κλινικών εκδηλώσεων που κυμαίνονται από ασυμπτωματική λοίμωξη έως κρίσιμη ασθένεια, που παρουσιάζεται συχνότερα ως οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που ανταποκρίνεται στον ορισμό του Βερολίνου για το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS). Οι ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 συνήθως απαιτούν εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και επεμβατικό μηχανικό αερισμό και έχουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας [7,8]. Τα αίτια αυτά οδήγησαν στη σύσταση της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης σε ασθενείς σε μηχανικό αερισμό με μέτριο έως σοβαρό ARDS είτε σχετίζεται με τον COVID-19 είτε όχι, πρακτική η οποία υιοθετήθηκε από τα περισσότερα κέντρα σε παγκόσμιο επίπεδο [9,10].

Τα ταχέως αναδυόμενα δεδομένα για την πίεση που υπέστησαν τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης από την πανδημία COVID-19 καταστούν επιτακτική την ανάγκη διερεύνησης των πρακτικών που εφαρμόζονται στον ARDS. Αναγνωρίζοντας λοιπόν τη σημαντικότητα του θέματος αυτού η παρούσα εργασία αποσκοπεί να διερευνήσει μέσω συστηματικής ανασκόπησης τα αποτελέσματα της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης στο σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) σχετιζόμενο με τον COVID-19 έναντι του ARDS άλλης αιτιολογίας. Τέλος, το παρόν κείμενο προσδοκά, να συμβάλει στον καθορισμό του εάν η συνεχής παρατεταμένη τοποθέτηση σε πρηνή θέση μπορεί να γίνει εναλλακτική στην τρέχουσα προσέγγιση της διαλείπουσας καθημερινής τοποθέτησης σε πρηνή θέση.

2. Γενικό Μέρος

2.1 Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS)

Το Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) αποτελεί μία οξεία προ φλεγμονώδης κατάσταση που βλάπτει σε σημαντικό βαθμό τις πνευμονικές κυψελίδες και επιδρά αρνητικά στην επαρκή παροχή οξυγόνου στο ανθρώπινο σώμα, με αποτέλεσμα την οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο επιπολασμός του συνδρόμου κυμαίνεται από 10 έως 86 περιστατικά ανά 100.000 ασθενείς και η θνησιμότητα κυμαίνεται από 25 έως 46% αναλόγως τη σοβαρότητα της αρχικής υποξαιμίας. [45]

Το ARDS χαρακτηρίζεται από διαταραχή του ενδοθηλίου και των κυψελιδικών επιθηλιακών φραγμών συμπεριλαμβανομένης και της αυξημένης αγγειακής διαπερατότητας που έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία πνευμονικού οιδήματος. Πιο συγκεκριμένα, το οίδημα προκαλείται από την καταστροφή του ενδοθηλίου και την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών καθώς και οι παρατηρούμενες ατελεκτασίες, οφείλονται στην καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων και του επιφανειοδραστικού παράγοντα των πνευμόνων. Συνεπώς, εξαιτίας της διαταραχής της ακεραιότητας της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, η οποία αποτρέπει τη φυσιολογική ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες γίνεται πλήρωση του διάμεσου χώρου και των κυψελίδων με εξιδρωματικό υγρό, δημιουργώντας πνευμονικό οίδημα και ατελεκτασίες [11,60].

Το ARDS αναπτύσσεται συνήθως ύστερα από ένα εκλυτικό γεγονός, όπως έναν σοβαρό τραυματισμό, πνευμονική λοίμωξη, ή άλλες καταστάσεις που επηρεάζουν τη λειτουργία των πνευμόνων.

Οι κύριες φυσιολογικές διαταραχές που συνοδεύουν το ARDS περιλαμβάνουν, τη μείωση του λειτουργικού όγκου και της ενδοτικότητας του πνεύμονα, καθώς και την ύπαρξη βαριάς υποξυγοναιμίας λόγω της ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης, γνωστής ως "shunt".

Η θεραπευτική προσέγγιση περιλαμβάνει τη χρήση προστατευτικού αερισμού, που περιλαμβάνει τη χρήση μικρού αναπνεόμενου όγκου και την εφαρμογή θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) για να βελτιωθεί η έκβαση των ασθενών.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η μείωση του όγκου του πνεύμονα που μπορεί να συμμετάσχει στην ανταλλαγή των αερίων και στον αερισμό, γνωστή ως λειτουργικός όγκος, αποτελεί ένα από τα κύρια χαρακτηριστικά του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS). Σε αυτήν την κατάσταση, ο όγκος του πνεύμονα είναι περιορισμένος, προκαλώντας παθοφυσιολογικές διαταραχές. [51]

Ο όγκος αέρος που εξέρχεται των πνευμόνων μετά από μια βαθιά εκπνοή (γνωστή ως ζωτική χωρητικότητα) (VC) είναι μειωμένη, και η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC), δηλαδή ο όγκος αέρος στο τέλος μιας ήρεμης εκπνοής, είναι πιο μικρή της προβλεπόμενης. Αυτό οφείλεται στο ότι οι κυψελίδες γεμίζουν με εξιδρωματικό υγρό. [51]

Επιπλέον, η ενδοτικότητα του πνεύμονα (γνωστή ως compliance) είναι επίσης σημαντικά μειωμένη λόγω της μείωσης του όγκου του πνεύμονα, της ύπαρξης υγρού στον διάμεσο χώρο, καθώς και των προβλημάτων στη δομή και τη λειτουργικότητα της επιφανειοδραστικής ουσίας, πράγμα που οδηγεί στη δημιουργία ατελεκτασιών. [51]

Επομένως, ο πνεύμονας στο ARDS περιγράφεται ως "παιδικός πνεύμονας," (baby lung) καθώς ο όγκος του πνεύμονα που μπορεί να εκπτυχθεί αντιστοιχεί στον όγκο ενός παιδιού, αν και οι βλάβες στο ARDS δεν είναι ομοιογενείς. Συνεπώς, η ανταλλαγή αερίων εμφανίζει ανθεκτική υποξυγοναιμία ως βασική διαταραχή, μερικές φορές συνοδευόμενη από υπερκαπνία. Αυτό οφείλεται στην αύξηση της ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt) αφού οι κυψελίδες γεμίζουν με εξιδρωματικό υγρό και οι συνυπάρχουσες ατελεκτασίες είναι περιοχές χωρίς αερισμό αλλά διαθέτουν αιμάτωση. Η υπερκαπνία οφείλεται συνήθως στην αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου των πνευμόνων.[51]

Στο πλαίσιο της ανταλλαγής των αερίων, η πίεση στην πνευμονική κυκλοφορία είναι συνήθως υψηλή και οι πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις έχουν αυξηθεί. [51]

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η κύρια παθοφυσιολογική αιτία του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) αντιστοιχεί στη σταδιακή καταστροφή της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων και τη δημιουργία πνευμονικού οιδήματος. Σε αυτή τη διαδικασία συμμετέχουν ενεργά φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, οι οποίες απελευθερώνονται μετά από άμεσα ή έμμεσα ερεθίσματα στον πνεύμονα. Η φλεγμονή αυτή προκαλεί την απελευθέρωση επιπλέον μεταβιβαστών από τα μακροφάγα και, πιθανώς, άλλους κυτταρικούς πληθυσμούς, ενώ ενεργοποιεί τα ουδετερόφιλα, ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και άλλα συστατικά του αίματος και απελευθερώνει μόρια προσκόλλησης. [51]

Τα ενεργοποιημένα πολυμορφοπύρρηνα προσκολλώνται στο ενδοθήλιο του πνεύμονα και απελευθερώνουν πρωτεάσες και προϊόντα οξειδωσης, τα οποία βλάπτουν τα αγγειακά τοιχώματα και αυξάνουν τη διαπερατότητά του. Το ARDS χαρακτηρίζεται από τον θάνατο των κυψελιδικών κυττάρων τύπου I και τη δυσλειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων τύπου II, τα οποία είναι υπεύθυνα για την παραγωγή της επιφανειοδραστικής ουσίας (surfactant), η οποία καθίσταται ανενεργή. Οι ανωτέρω βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα την καταστροφή του τοιχώματος των κυψελίδων, την εμφάνιση υαλοειδούς μεμβράνης, την πλήρωση του διάμεσου χώρου με εξιδρωματικό υγρό και άλλα στοιχεία, καθώς και τη δημιουργία ατελεκτασιών. Το σύνδρομο εξελίσσεται συνήθως σε τρεις φάσεις: την οξεία εξιδρωματική φάση (24-72 ώρες), την υπερπλαστική φάση (3-7 ημέρες) και την ινωτική φάση (7-14 ημέρες). [51]

ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Παρά το σύνθετο φυσιολογικό μηχανισμό και το μεγάλο αριθμό πιθανών αιτιών, στην κλινική εικόνα του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) υπερισχύουν τα συμπτώματα της βασικής νόσου, της οξείας πνευμονικής ανεπάρκειας και της ανεπάρκειας λειτουργίας των οργάνων, η οποία ενδεχομένως να εμφανίζεται συγχρόνως. Το ARDS χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη αναπνευστικής ανεπάρκειας, συνοδευόμενη από ανησυχία και δύσπνοια, η οποία

γρήγορα εξελίσσεται σε ταχύπνοια, κυάνωση, εργώδη αναπνοή και ανάγκη χρήσης βοηθητικών μέσων αναπνοής. Συνήθως, το σύνδρομο προκαλεί γρήγορη επιδείνωση (12-48 ώρες) που οδηγεί σε σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια, απαιτώντας διασωλήνωση και μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Κατά την ακρόαση του θώρακα, παρατηρούνται εισπνευστικοί μουσικοί και μη μουσικοί ρόγχοι. [51]

Τα εργαστηριακά ευρήματα που συνδέονται με το σύνδρομο είναι περιορισμένα. Συνήθως, τα παθολογικά ευρήματα σχετίζονται με τη βασική νόσο, γενικευμένη φλεγμονή ή δυσλειτουργία των οργάνων που συνοδεύει το σύνδρομο.

Οι ακτινολογικές εικόνες αποτυπώνουν την πρόοδο των φυσιολογικών σταδίων του συνδρόμου. Τα ακτινολογικά ευρήματα μοιάζουν με αυτά του πνευμονικού οιδήματος δηλαδή μπορεί να περιλαμβάνουν αμφοτερόπλευρα διηθήματα, τα οποία μπορεί να είναι κυψελιδικά ή/και διάμεσα, είτε με συμμετρική είτε όχι κατανομή. Επιπλέον, ενδέχεται να υπάρχουν πλευριτικές συλλογές. Τα αποτελέσματα της υπολογιστικής τομογραφίας περιλαμβάνουν διάχυτες, αμφοτερόπλευρες σκιάσεις της μορφής "θαμβής υάλου"(ground glass), πυκνώσεις με αεροβρογχόγραμμα (λόγω της πλήρωσης των κυψελίδων με πρωτεϊνώδες υγρό), ατελεκτασίες (λόγω της σύγκλισης των πνευμονικών μονάδων) ή συνδυασμό των προηγούμενων. [51]

Η υποξυγοναιμία, η οποία οφείλεται κυρίως στο shunt, είναι δύσκολο να διορθωθεί με την αύξηση του μείγματος του οξυγόνου(FiO_2) στον εισπνεόμενο αέρα. Επιπρόσθετα, η μερική πίεση του διοξειδίου στο αρτηριακό αίμα κατά την πρώιμη φάση είναι συνήθως χαμηλή ή φυσιολογική, αύξηση παρατηρείται κατά την ινωτική φάση του συνδρόμου. [51]

Η κλινική εικόνα της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας εξαρτάται από τον αιτιολογικό παράγοντα και το βαθμό της ανεπάρκειας. Ορισμένα κοινά συμπτώματα που μπορεί να παρατηρηθούν σε περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας περιλαμβάνουν: [51]

Δυσκολία στην αναπνοή: Ο ασθενής μπορεί να αντιλαμβάνεται ότι δυσκολεύεται να αναπνεύσει. Αυτό μπορεί να είναι συνδεδεμένο με την ανάγκη για αυξημένη προσπάθεια για την εισπνοή ή/και εκπνοή.

Ταχύπνοια (Ταχύς ρυθμός αναπνοής): Ο ασθενής είναι ταχυπνοϊκός, προσπαθώντας να αντισταθμίσει την ανεπάρκεια οξυγόνου.

Κυάνωση (μπλε χρώμα στα χείλη ή/και την περιοχή γύρω από τα μάτια): Αυτό μπορεί να είναι ένα σημάδι ότι ο ασθενής δεν λαμβάνει αρκετό οξυγόνο.

Επιτάχυνση του καρδιακού παλμού (ταχυκαρδία): Η καρδιά προσπαθεί να αντισταθμίσει την ανεπάρκεια οξυγόνου αυξάνοντας τον ρυθμό παλμών.

Αναπνευστική δυσφορία: Ο ασθενής μπορεί να αισθάνεται δυσφορία και να είναι ανήσυχος ακόμα και να νιώθει πόνο κατά την αναπνοή.

Αυτά είναι γενικά συμπτώματα που μπορεί να παρατηρηθούν, αλλά η κλινική εικόνα μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την αιτία της αναπνευστικής ανεπάρκειας, το βαθμό της και το άτομο που επηρεάζεται. [51]

ΑΙΤΙΑ

Το ARDS μπορεί να προκληθεί από διάφορους παράγοντες, που οδηγούν σε εκτεταμένη φλεγμονή και βλάβη των πνευμόνων. Οι αιτίες του ARDS μπορούν να κατηγοριοποιηθούν είτε σε άμεσες, λόγω τοπικής φλεγμονής, είτε σε έμμεσες λόγω συστημικής φλεγμονής και παραγόντων που προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες (βλ. πίνακας 1), με την πνευμονία και τη σήψη να είναι οι πιο συνηθισμένοι παράγοντες που το προκαλούν. Η σήψη αποτελεί την πιο συνηθισμένη αιτία του ARDS, και τόσο η πνευμονική σήψη από διάφορα μικρόβια όσο και η μη-πνευμονική σήψη μπορούν να οδηγήσουν στην εμφάνιση του ARDS. Μεταξύ των μη-μολυσματικών αιτίων, παθήσεις όπως η παγκρεατίτιδα, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και σοβαρά τραύματα που συνοδεύονται από σοκ και αιμορραγία αποτελούν τις πιο συνηθισμένες αιτίες. [51]

Οι άμεσοι μολυσματικοί κίνδυνοι περιλαμβάνουν μια σειρά παραγόντων, όπως ιογενείς λοιμώξεις όπως οι ιοί της γρίπης, ο SARS-CoV-2 και ο MERS. Επιπλέον, η πνευμονική θλάση μπορεί να βλάψει άμεσα τους πνεύμονες. [12]

Από την άλλη πλευρά, αν και δεν προκαλούν απευθείας το ARDS, ορισμένες εκθέσεις μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα εμφάνισης του ARDS. Οι έμμεσοι κίνδυνοι βλάβης των πνευμόνων σχετίζονται με καταστάσεις όπως, αιμορραγικό σοκ, εγκαύματα, υπερβολική δόση φαρμάκων, την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, την έκθεση σε ρύπους του ατμοσφαιρικού αέρα και χειρουργική επέμβαση καρδιοπνευμονικής παράκαμψης [12]. Επιπρόσθετα, η μετάγγιση προϊόντων αίματος μπορεί τόσο να προκαλέσει ARDS (transfusion related acute lung injury) όσο και να αυξήσει τον κίνδυνο σε μια κατάσταση που το εκκινεί.

Ακόμα, προδιαθεσικοί παράγοντες ARDS αποτελούν και οι προ υπάρχουσες χρόνιες ασθένειες, όπως η Χρόνια Αναπνευστική Πνευμονοπάθεια, η καρδιακή ανεπάρκεια και άλλες πνευμονικές παθήσεις.

Επιπλέον, υπάρχουν και ορισμένοι γενετικοί παράγοντες που αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης ARDS. Ανάμεσα στις πιο συνηθισμένες γενετικές αλλοιώσεις είναι η παραλλαγή της απποσφαιρίνης H_ρ-2, η οποία έχει συχνότητα περίπου 60% σε άτομα με ευρωπαϊκή καταγωγή, συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο για ARDS σε περιπτώσεις σήψης [54].

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι οι περισσότερες μελέτες για τα αίτια του ARDS έχουν διεξαχθεί σε χώρες με υψηλά εισοδήματα, με ασθενείς κυρίως ευρωπαϊκής καταγωγής. Επομένως, άλλοι παράγοντες μπορεί να συμβάλλουν στην εμφάνιση του ARDS σε άλλες περιοχές [38]. Μεταξύ των παραπάνω, η σήψη και η πνευμονία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένες, με το ARDS να εμφανίζεται συχνά εντός επτά ημερών από την κλινική διάγνωση αυτών των καταστάσεων [13].

Κλινικές καταστάσεις που οδηγούν σε ARDS:

- Πνευμονία
- Σήψη
- Σοβαρό τραύμα
- Εισρόφηση
- Πνευμονική θλάση
- Μεταγγίσεις – TRALI
- Οξεία παγκρεατίτιδα
- Εισπνοή τοξικών αερίων
- Εγκαύματα
- Μη-καρδιογενές shock
- Δηλητηριάσεις
- Παρ'ολίγον πνιγμός

Το ARDS τυπικά χωρίζεται σε τρεις διακριτές φάσεις: πρώιμη εξιδρωματική, ινοπολλαπλασιαστική και ινωτική. Η πρώιμη εξιδρωματική φάση είναι το αρχικό στάδιο, που εμφανίζεται εντός των πρώτων 24-72 ωρών από τη νόσο. Στη πιο πρώιμη φάση ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει ταχύπνοια αλλά και αλκάλωση λόγω υπεραερισμού αλλά με σχετικά φυσιολογικό PaO₂. Η ακτινολογική εικόνα δεν έχει ιδιαίτερα ευρήματα.

Επιπλέον, το πρώιμο στάδιο χαρακτηρίζεται από συσσώρευση διάμεσου υγρού, υπερπλασία πνευμονοκυττάρων τύπου II και σχηματισμό υαλώδους

μεμβρανών ως αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της κυτταρικής ανοσοαπόκρισης. Τα μακροφάγα απελευθερώνουν κυτοκίνες, πυροδοτώντας έναν φλεγμονώδη καταρράκτη που οδηγεί σε παρατεταμένο τραυματισμό ιστού τόσο στο ενδοθήλιο όσο και στο επιθήλιο [14, 51].

Κατά τη διάρκεια των επόμενων ωρών αυτής της φάσης, οι ασθενείς παρουσιάζουν συχνά επιδείνωση της ανταλλαγής αερίων, αύξηση της μερικής πίεσης του αρτηριακού διοξειδίου του άνθρακα (PaCO_2) και αναντιστοιχία αερισμού/διάχυσης(αιμάτωσης) (V/Q) λόγω της επίμονης φλεγμονώδους κατάστασης [14]. Αν ο οργανισμός καταφέρει και επιλύσει το αίτιο της νόσου κατά το πρώιμο στάδιο, μπορεί να περάσει σε μια φάση αποκατάστασης, όπου οι βλάβες του πνεύμονα βελτιώνονται σταδιακά σε διάστημα αρκετών εβδομάδων έως μηνών [14].

Ωστόσο, σε ορισμένες περιπτώσεις, το ARDS εξελίσσεται στην ινοπολλαπλασιαστική (υπερπλαστική) φάση. Κατά τη φάση της υπερπλασίας παρατηρούνται διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις, μείωση του όγκου των πνευμόνων, εξέλιξη των συμπτωμάτων της πρώιμης φάσης με αυξημένο shunt και μειωμένη ενδοτικότητα καθώς και μείωση της απόδοσης οξυγόνου στους ιστούς. Ακόμα, αυτή η φάση σχετίζεται με παρατεταμένο μηχανικό αερισμό λόγω ινωτικής βλάβης του πνεύμονα.

Ιστολογικές αναφορές έχουν δείξει διάχυτη διάμεση ίνωση κατά τη διάρκεια αυτού του σταδίου [15], η οποία μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τα προβλήματα ανταλλαγής αερίων, να αυξήσει τα επίπεδα PaCO_2 και να επιδεινώσει την αναντιστοιχία V/Q (26). Η ινοπολλαπλασιαστική φάση τυπικά εμφανίζεται μεταξύ 3 έως 7 ημερών μετά την έναρξη του ARDS [14].

Δυστυχώς, αυτή η φάση συχνά συνδέεται με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Στις περιπτώσεις που το ARDS φτάνει σε πιο κρίσιμο στάδιο, προχωρά στην ινωτική φάση, χρονικά εμφανίζεται μετά από 7 ημέρες από την έναρξη της νόσου. Σε αυτό το στάδιο, υπάρχει πλήρης βλάβη στην επιθηλιακή επιφάνεια, αποτρέποντας τη σωστή επανεπιθηλιοποίηση. Οι μυοϊνοβλάστες πολλαπλασιάζονται, οδηγώντας σε αφθονία ινοβλαστών και ενδοκυψελιδική ίνωση και οι πνεύμονες επανασυγκροτούνται(remodeling) από ινώδη ιστό. Η ινωτική φάση χαρακτηρίζεται από παρατεταμένο μηχανικό αερισμό και σχετίζεται με υψηλά ποσοστά θνησιμότητας καθώς και οι δευτερογενείς λοιμώξεις είναι συχνές και επηρεάζουν σημαντικά την έκβαση των ασθενών [14].

Για τη διάγνωση του ARDS, η ιατρική κοινότητα βασίζεται σε τυποποιημένα κριτήρια, ο ορισμός όμως του ARDS έχει αναθεωρηθεί τέσσερις φορές έως σήμερα. Μέχρι τον Ιανουάριο του 2024 επικρατούσε ο ορισμός του Βερολίνου για το ARDS, που αναπτύχθηκε από την Task Force το 2012, είναι ένα σύνολο διαγνωστικών κριτηρίων και κλινικών οδηγιών που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό και τη ταξινόμηση του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS).

Τα κριτήρια του Βερολίνου, περιλαμβάνουν τα ακόλουθα βασικά στοιχεία για τη διάγνωση του ARDS:

1. **Χρόνος:** Το ARDS θα πρέπει να αναπτυχθεί εντός 1 εβδομάδας από κάποιο εκλυτικό αίτιο.

2. **Απεικόνιση θώρακα:** Θα πρέπει να υπάρχουν διάχυτα αμφοτερόπλευρα διηθήματα στην απεικόνιση θώρακος (όπως ακτινογραφία θώρακος ή αξονική τομογραφία) που δεν εξηγούνται πλήρως από άλλες καταστάσεις όπως καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών.

3. **Προέλευση οιδήματος:** Η αναπνευστική ανεπάρκεια δεν πρέπει να εξηγείται κυρίως από καρδιακή ανεπάρκεια ή υπερφόρτωση υγρών, όπως προσδιορίζεται από την κλινική αξιολόγηση ή άλλες διαγνωστικές εξετάσεις.

4. **Οξυγόνωση:** Το ARDS ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες με βάση τον βαθμό υποξαιμίας (χαμηλά επίπεδα οξυγόνου στο αίμα) που μετράται χρησιμοποιώντας την αναλογία της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO₂) προς το κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO₂) που λαμβάνει ένας ασθενής :

- Ήπιο ARDS: Αναλογία PaO₂/FiO₂ μεταξύ 200 και 300 mmHg.
- Μέτριο ARDS: Αναλογία PaO₂/FiO₂ μεταξύ 100 και 200 mmHg.
- Σοβαρό ARDS: Αναλογία PaO₂/FiO₂ ≤ 100 mmHg.

Σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου, το ARDS κατηγοριοποιείται σε τρία επίπεδα βαρύτητας: ήπιο, μέτριο και σοβαρό. Ο κίνδυνος θνησιμότητας κλιμακώνεται με αυξανόμενη σοβαρότητα, με ποσοστά 20%, 41% και 52% για ήπιο, μέτριο και σοβαρό ARDS, αντίστοιχα [14,16].

Ορισμός του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου			
Κριτήρια	Σταδιοποίηση		
Αναπνευστική ανεπάρκεια ($PaO_2 / FiO_2 \leq 300$ με $PEEP \geq 5cmH_2 O$)	Ήπιο	Μέτριο	Βαρύ
Διάχυτα διηθήματα στην ακτινογραφία θώρακος (που δεν εξηγούνται από ατελεκτασίες, συλλογές ή όζους)	$200 < PaO_2 / FiO_2^1 \leq 300$	$100 < PaO_2 / FiO_2 \leq 200$	$PaO_2 / FiO_2 \leq 100$
Απουσία ενδείξεων καρδιακής ανεπάρκειας (που να εξηγεί πλήρως την αναπνευστική ανεπάρκεια)	με $PEEP \geq 5cmH_2 O$		
Οξεία έναρξη (εντός μιας εβδομάδας από το εκλυτικό αίτιο)			

Πίνακας 1: Ορισμός του συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) σύμφωνα με τα κριτήρια του Βερολίνου [39]

Οι συνεχείς εξελίξεις και τα νέα δεδομένα που έχουν καταγραφεί από τη τελευταία αναθεώρηση του ορισμού του ARDS το 2012, υποστήριξαν την ανάγκη για την επέκταση του ορισμού, βασιζόμενος στις αρχές του ορισμού του Βερολίνου [55].

Ο νέος παγκόσμιος ορισμός του Συνδρόμου Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS), που δημοσιεύθηκε το 2024, προτάθηκε από μια ομάδα διεθνών ειδικών, συμπεριλαμβανομένων των Michael A. Matthay και Yaseen Arabi. Ο ορισμός αυτός, ανανεώνει και επεκτείνει τον ορισμό του Βερολίνου του 2012 για να αντικατοπτρίζει τις σύγχρονες κλινικές πρακτικές και να διευρύνει τα διαγνωστικά κριτήρια [55]. Τα αναθεωρημένα κριτήρια περιλαμβάνουν αρκετές σημαντικές αλλαγές:

1. Οξυγονοθεραπεία Υψηλής Ροής (HFNO): Αυτή η μέθοδος συμπεριλαμβάνεται πλέον ως θεραπευτική επιλογή με ελάχιστη ροή 30 λίτρα ανά λεπτό. Η χρήση HFNO, έχει αποδειχθεί αποτελεσματική σε βαρέως πάσχοντες και

¹ PaO_2 / FiO_2 : λόγος της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2) προς τη συγκέντρωση οξυγόνου στον εισπνεόμενο αέρα (FiO_2), $PEEP$: θετική τελοεκπνευστική πίεση.

είναι πολύτιμη όπου δεν είναι διαθέσιμος ο μηχανικός αερισμός. Επιπρόσθετα, συμπεριλήφθηκε και ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV,CPAP) στη διαχείριση του ARDS. Αυτό επιτρέπει την ταξινόμηση του ARDS σε μη διασωληνωμένους ασθενείς που πληρούν και τα άλλα κριτήρια του ARDS.

2. Χρήση της Αναλογίας SpO_2/FiO_2 : Ο κορεσμός οξυγόνου στο αίμα (SpO_2) που μετρείται μέσω παλμικού οξύμετρου είναι πλέον αποδεκτή μέθοδος για την εκτίμηση της σοβαρότητας του ARDS, ειδικά σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους όπου οι μετρήσεις αρτηριακών αερίων αίματος (ABG's) μπορεί να μην είναι εφικτές. Επομένως, αντί της αποκλειστικής χρήσης μετρήσεων αρτηριακών αερίων αίματος, ο νέος ορισμός επιτρέπει τη χρήση της αναλογίας SpO_2/FiO_2 , όπου $SpO_2/FiO_2 \leq 315$ όταν ο κορεσμός του οξυγόνου στο παλμικό οξύμετρο είναι $\leq 97\%$ για τη διάγνωση και την αξιολόγηση της υποξυγοναιμίας και της σοβαρότητας του ARDS. Αυτό βοηθά στην έγκαιρη αναγνώριση της υποξαιμίας.

3. Απεικονιστικός έλεγχος θώρακος: Ο ορισμός επεκτείνει τις αποδεκτές μεθόδους απεικόνισης, εκτός από τις ακτινογραφίες θώρακος και τις αξονικές τομογραφίες, για τον εντοπισμό απεικονιστικών ευρημάτων σχετιζόμενων με το ARDS καθώς προσθέτει και τον υπέρηχο θώρακος. Τα ευρήματα υπερήχων, όπως αμφοτερόπλευρες γραμμές Βήτα (B lines) ή/και πυκνώσεις, γίνονται πλέον αποδεκτά παράλληλα με τις παραδοσιακές απεικονιστικές μεθόδους για τη διάγνωση του ARDS. Το γεγονός αυτό καθίσταται ιδιαίτερα χρήσιμο σε περιοχές οι οποίες δεν έχουν πρόσβαση σε ακτινογραφικά μέσα.

4. Απλοποιημένη υποστήριξη της αναπνοής: Σε περιβάλλοντα με περιορισμένους πόρους, ο νέος ορισμός έχει σχεδιαστεί για να είναι εφαρμόσιμος και σε μη εξοπλισμένα περιβάλλοντα διότι δεν απαιτεί αυστηρά τις μετρήσεις PaO_2/FiO_2 , τη χρήση συγκεκριμένων συσκευών υποστήριξης της αναπνοής(HFNO,NIV), ή τη χρήση της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) κατά το μηχανικό αερισμό για τη διάγνωση και πρώιμη αντιμετώπιση του ARDS.

Κριτήρια που εφαρμόζονται σε συγκεκριμένες κατηγορίες ARDS			
	Μη διασωληνωμένοι ασθενείς	Διασωληνωμένοι ασθενείς	Ορισμός για περιβάλλον με περιορισμένους πόρους
Οξυγόνωση	$PaO_2:FiO_2 \leq 300$ mm Hg ή $SpO_2:FiO_2 \leq 315$ (αν $SpO_2 \leq 97\%$) σε HFNO με ροή ≥ 30 L/min ή NIV/CPAP με θετική τελό-εκπνευστική πίεση (PEEP) ≥ 5 cm H ₂ O	Ήπιο: $200 < PaO_2:FiO_2 \leq 300$ mm Hg ή $235 < SpO_2:FiO_2 \leq 315$ (αν $SpO_2 \leq 97\%$)	$SPO_2:FiO_2 \leq 315$ (αν $SPO_2 \leq 97\%$). Ούτε η θετική τελό-εκπνευστική πίεση ούτε ο ελάχιστος ρυθμός ροής οξυγόνου απαιτούνται για τη διάγνωση σε περιβάλλοντα περιορισμένων πόρων.
		Μέτριο: $100 < PaO_2:FiO_2 \leq 200$ mm Hg ή $148 < SpO_2:FiO_2 \leq 235$ (αν $SpO_2 \leq 97\%$)	
		Σοβαρό: $PaO_2:FiO_2 \leq 100$ mm Hg ή $SpO_2:FiO_2 \leq 148$ (αν $SpO_2 \leq 97\%$)	

Πίνακας 2: Κριτήρια εφαρμογής για συγκεκριμένες κατηγορίες ARDS

Αυτές οι αλλαγές στοχεύουν να διευκολύνουν τη ταχεία διάγνωση του ARDS, να βελτιώσουν τη φροντίδα των ασθενών και να εξασφαλίσουν την εφαρμογή σε διάφορα κλινικά περιβάλλοντα με περιορισμένους ή μη πόρους, επισημαίνοντας την ανάγκη για μελλοντικές έρευνες σχετικά με τον προτεινόμενο ορισμό [55].

2.2 Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome – ARDS) σχετιζόμενο με τον COVID-19

Η πανδημία COVID-19, που προκλήθηκε από τον νέο κορωνοϊό SARS-CoV-2, έχει αναδειχθεί ως μία από τις πιο σημαντικές παγκόσμιες υγειονομικές κρίσεις στην πρόσφατη ιστορία. Έως τις 11 Νοεμβρίου 2022, είχαν καταγραφεί 251.885.689 επιβεβαιωμένα κρούσματα και 5.079.013 θάνατοι σε παγκόσμιο επίπεδο, γεγονός που την καθιστά συγκρίσιμη με την πανδημία της γρίπης του 1918 (ιός H1N1) ως προς τον αντίκτυπό της [17].

Ο SARS-CoV-2, ο ιός που προκαλεί το COVID-19, μολύνει κυρίως τα επιθηλιακά κύτταρα των πνευμόνων, δεσμεύοντας τον υποδοχέα του μετατρεπτικού ενζύμου II της αγγειοτενσίνης (ACE2) στους πνεύμονες. Αυτή η μόλυνση ενεργοποιεί μια αλυσίδα γεγονότων, όπως η έκρηξη κυτοκινών, απελευθέρωση ουδετεροφίλων, πνευμονικές διηθήσεις, συσσώρευση υγρών στα αιμοφόρα αγγεία και υποξαιμία.

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων του COVID-19 μπορεί να διαφέρει, με τις σοβαρές περιπτώσεις να οδηγούν σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS) και βλάβη σε πολλά όργανα. Σύμφωνα με το Centers for Disease Control and Prevention (CDC), τα ποσοστά θνησιμότητας στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) κυμαίνονταν από 39% έως 72%, με τους επιζώντες να απαιτούν μέσο όρο νοσηλείας 10-13 ημέρες [17]. Ο COVID-19 αποτελεί τον τρίτο γνωστό κορωνοϊό που επηρεάζει τους ανθρώπους και προκαλεί σοβαρή αναπνευστική νόσο και θάνατο, μετά τον SARS-CoV το 2002 και το αναπνευστικό σύνδρομο της Μέσης Ανατολής (MERS) το 2012 (National Institute of Allergy and Infectious Diseases [NIAID]), [18].

Ο ιός εξαπλώνεται κυρίως μέσω αερολυμάτων του αναπνευστικού και μπορεί να προκαλέσει ιογενή πνευμονία. Η ιστολογική ανάλυση των πνευμόνων ασθενών με COVID-19 ανέδειξε πνευμονία που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη λεμφοκυττάρων και μακροφάγων, καθώς και παρουσία ουδετερόφιλων και πάχυνση κυψελιδικού ιστού [9].

Ο SARS-CoV-2 είναι ένας RNA ιός όπου επηρεάζει διάφορα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του γαστρεντερικού σωλήνα, της καρδιάς και των νεφρών

[18,20]. Οι σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 εκδηλώνονται με δύσπνοια, υποξαιμία και πιθανή αναπνευστική ανεπάρκεια λίγο μετά την έναρξη των συμπτωμάτων [21].

Τα κριτήρια που κατατάσσουν το COVID-19 σε μια σοβαρή κατάσταση περιλαμβάνουν δύσπνοια, αναπνευστικό ρυθμό άνω των 30 αναπνοών ανά λεπτό, κορεσμό οξυγόνου 93% ή λιγότερο, χαμηλό λόγο PaO₂/FiO₂ (P/F) (<300 mmHg) ή διηθήσεις πνευμόνων σε περισσότερο από το 50% του πνευμονικού ιστού εντός 24 έως 48 ωρών από την έναρξη των συμπτωμάτων [21]. Περίπου το 14% των ασθενών με COVID-19 εμφανίζουν σοβαρά συμπτώματα, συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας που είναι ορατή με διαγνωστικές απεικονιστικές μεθόδους, της αναπνευστικής ανεπάρκειας και της πολυοργανικής δυσλειτουργίας [17,20].

Σοβαρές περιπτώσεις COVID-19 στη ΜΕΘ έχουν καταγράψει ανησυχητικά υψηλά ποσοστά θνησιμότητας, ιδίως λόγω οξείας πνευμονικής βλάβης ή ARDS. Τα στοιχεία από την Ιταλία, τη Νέα Υόρκη και την Κίνα αποδεικνύουν τη σοβαρότητα της κατάστασης. Συγκεκριμένα, στην Ιταλία, η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ για τους ασθενείς που εξήλθαν ήταν, μέσο όρο, οκτώ ημέρες, ενώ για όσους δεν επέζησαν, είχε μέσο όρο επτά ημέρες, με ποσοστό θνησιμότητας 26% [10].

Στη Νέα Υόρκη, οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μηχανικό αερισμό και επέζησαν είχαν ποσοστό 3,3% και ποσοστό θνησιμότητας 24,5%, με ακόμη υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας για τους ηλικιωμένους ασθενείς [22]. Επιπλέον, στην περιοχή της Λομβαρδίας στη Βόρεια Ιταλία αναφέρθηκαν ποσοστά θνησιμότητας στη ΜΕΘ και στα νοσοκομεία αντίστοιχα ως 48,8% και 53,4% [10]. Στην Κίνα, καταγράφηκαν ποσοστά θνησιμότητας 88,3% σε ασθενείς με ARDS σχετιζόμενο με τον COVID-19 [23].

Συνοπτικά, ο COVID-19 έχει αναδειχθεί ως μια παγκόσμια υγειονομική κρίση με σοβαρές επιπτώσεις. Ο ιός μολύνει τα κύτταρα των πνευμόνων, προκαλώντας ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων, και σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί σε οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS), και πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς με ARDS που σχετίζονταν με τον COVID-19 ήταν εξαιρετικά υψηλά, με πολλούς παράγοντες, να συντελούν στην σοβαρότητα της νόσου.

2.3 Πρηνής θέση στο σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

Η πανδημία της COVID-19 αποτέλεσε έναυσμα για τη πραγματοποίηση μελετών σχετικών με την πρηνή θέση (ΠΘ) και τα οφέλη αυτής στη διαχείριση ασθενών με σοβαρό Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας (ARDS) λόγω λοίμωξης από SARS-CoV-2.

Αντίθετα, η χρήση της σε ασθενείς με ήπιο ή μέτριο ARDS ($PaO_2/FiO_2 > 150$ mmHg) είναι αμφιλεγόμενη, καθώς τόσο οι τυχαιοποιημένες μελέτες όσο και οι μετά-αναλύσεις που διεξήχθησαν σε ασθενείς με ήπιο ή μέτριο ARDS δεν είχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σχετικά με την θνησιμότητα σε αυτή τη φάση του συνδρόμου συνεπώς απαιτούνται επιπλέον μελέτες [60].

Οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες προτείνουν τη τοποθέτηση των ενήλικων ασθενών με $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg και υποστηριζόμενους με μηχανικό αερισμό σε ΠΘ για 12 με 16 ώρες ημερησίως. Όπως φαίνεται από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, η παραμονή σε αυτή τη θέση είναι θεραπευτική, καθώς βελτιώνει την οξυγόνωση των ασθενών με αναπνευστική δυσχέρεια.

Αυτό συμβαίνει, λόγω της περισσότερο ομοιόμορφης κατανομής του αναπνεόμενου όγκου, που προκαλεί η ΠΘ μέσω της επιστράτευσης των πνευμόνων και των αλλαγών στη μηχανική του θωρακικού τοιχώματος. Έρευνες τονίζουν την ανάγκη για σύντομη έναρξη της τοποθέτησης του ασθενούς, με σοβαρό ARDS, σε πρηνή θέση καθώς σχετίζεται με μειωμένη θνησιμότητα [39, 40, 41, 42].

Επιπρόσθετα, η μελέτη PROSEVA συσχέτισε την πρηνή θέση με τη θνησιμότητα, υποστηρίζοντας ότι επειδή η πρηνής θέση μειώνει την πιθανότητα πνευμονικής βλάβης προκαλούμενη από την μηχανική αναπνοή (VILI), έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της θνησιμότητας [60].

Η τοποθέτηση σε πρηνή θέση μειώνει την πιθανότητα πνευμονικής βλάβης προκαλούμενη από την μηχανική αναπνοή (VILI). Η αυξημένη πίεση εντός των κυψελίδων προκαλεί τη ρήξη τους με επακόλουθο τη διαφυγή αέρα στον ενδιάμεσο ιστό, αυτό ονομάζεται βαρότραυμα και προκύπτει από τη χρήση υψηλής θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) σε ασθενείς με ARDS.

Οι ασθενείς σε μηχανικό αερισμό, κατά την πρηνή θέση, λόγω της ομοιογενέστερης κατανομής των πιέσεων που ασκούνται στους πνεύμονες, χρειάζονται μικρότερη PEEP για να διατηρήσουν την οξυγόνωση αυτό βοηθά στη μείωση του κίνδυνου του VILI. Το VILI, βάση ερευνών, επηρεάζει σημαντικά την έκβαση των ασθενών και έχει αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας [1,4,24,25,60].

Η πρηνής θέση έχει αναδειχθεί ως ζωτικής σημασίας παρέμβαση στη διαχείριση του ARDS, βελτιώνοντας σημαντικά την οξυγόνωση συμβάλλοντας στην επιβίωση των ασθενών. Τα οφέλη από την εφαρμογή της πρηνούς θέσης, περιλαμβάνουν τη μείωση της θωρακικής πίεσης στους πνεύμονες και τη βελτίωση του πνευμονικού παρεγχυματικού αερισμού [60].

Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού, παράγοντες όπως η καταστολή, τα μυοχαλαρωτικά και ο αερισμός θετικής πίεσης μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη δραστηριότητα του διαφράγματος και μείωση του όγκου των πνευμόνων. Στο ARDS, το οίδημα του πνεύμονα συμβάλλει περαιτέρω στο μειωμένο αερισμό των πνευμόνων και στην κυψελιδική κατάρρευση στις ραχιαίες πνευμονικές περιοχές [24].

Επίδραση πρηνής θέσης

Η πρηνής θέση εφαρμόζεται εδώ και πολλά χρόνια σε ασθενείς με σοβαρό ή μέτριο προς σοβαρό ARDS που λαμβάνουν επεμβατικό μηχανικό αερισμό με νάρκωση και παράλυση, καθώς και με την εφαρμογή της καταλληλότερης PEEP. Με την εφαρμογή της πρηνούς θέσης επιτυγχάνεται:

- Η βελτίωση της οξυγόνωσης κατά 65-75%
- Ομοιογενέστερη κατανομή αερισμού-αιμάτωσης
- Μείωση των περιοχών με πνευμονικό οίδημα και ατελεκτασία
- Αποφόρτιση από το βάρος της καρδιάς
- Παροχέτευση των εκκρίσεων

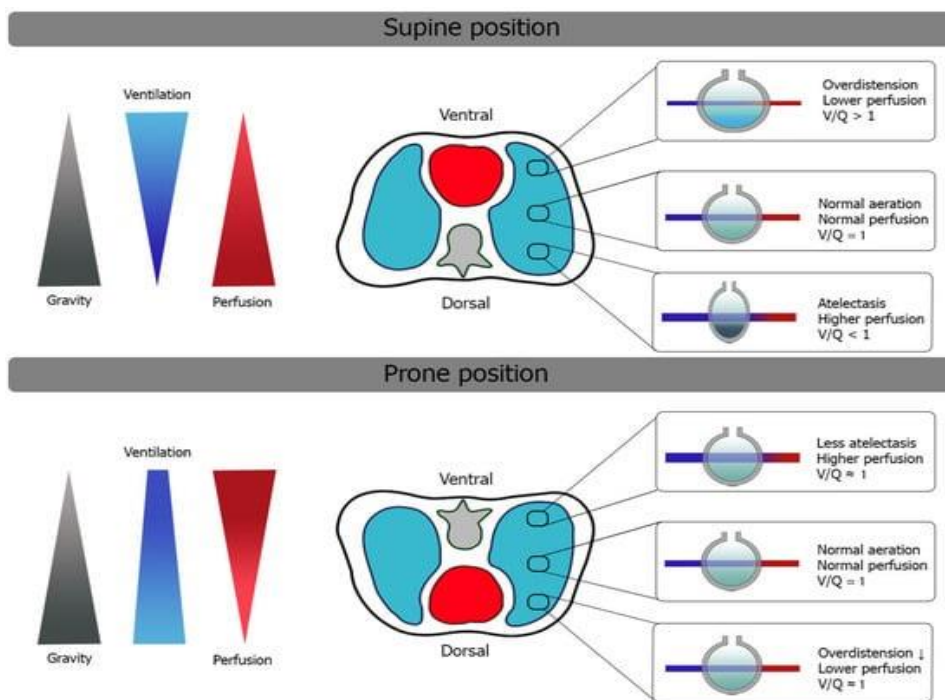
Πιο αναλυτικά, σε ύπτια θέση, η διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος εξαρτάται κυρίως από το πρόσθιο και κοιλιακό θωρακικό τοίχωμα, ενώ σε πρηνή από το οπίσθιο και το κοιλιακό.

Για ανατομικούς λόγους, το οπίσθιο θωρακικό τοίχωμα (σπονδυλική στήλη και ωμοπλάτη) είναι λιγότερο ευένδοτο σε σχέση με το εμπρόσθιο (στέρνο και πλευρά). Επομένως, στην πρηνή θέση η διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος μειώνεται.

Κατά την εναλλαγή από ύπτια σε πρηνή θέση, τα οπίσθια πνευμονικά τμήματα τώρα αερίζονται πιο πολύ λόγω μεταβολής της υδροστατικής πίεσης και οι κυψελίδες που ανοίγουν είναι περισσότερες από εκείνες που κλείνουν στις νυν εξαρτώμενες περιοχές.

Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του τελο-εκπνευστικού όγκου των πνευμόνων, ομοιογενέστερη κατανομή του αερισμού και των πιέσεων που ασκούνται στους πνεύμονες καθώς και βελτίωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης[60].

Σε ασθενείς με ARDS, η πνευμονική διατασιμότητα εξαρτάται κυρίως από τις μηχανικές ιδιότητες του πνεύμονα. Εάν η βελτίωση της διατασιμότητας του πνεύμονα ξεπεράσει τη μείωση της ενδοτικότητας του θωρακικού τοιχώματος, όπως είναι σύνηθες, το αποτέλεσμα της πρηνούς θέσης θα είναι αύξηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος [4,45,60].



Εικόνα 1: Βελτίωση αναλογίας V/Q σε πρηνή θέση σε ασθενείς με ARDS [52]

Ενδείξεις και αντενδείξεις πρηνούς θέσης

Η πρηνής θέση αποτελεί τη θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με σοβαρό ARDS. Η βασικότερη ένδειξη για την εφαρμογή της είναι η παρουσία σοβαρής υποξαιμίας, η οποία δεν διορθώνεται με μηχανικό αερισμό σε ύπτια θέση.

Σε ότι αφορά τις αντενδείξεις της πρηνούς θέσεως η πιθανότητα μοναδική και απόλυτη αντένδειξη είναι το ασταθές κάταγμα της σπονδυλικής στήλης. Όλες οι άλλες αντενδείξεις έχουν σχέση οφέλους-κινδύνου που θα πρέπει να ευνοεί την πρηνή θέση για να παρακαμφτεί.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία, αν και καθιστά τη διαδικασία της πρηνούς θέσης πιο απαιτητική, δεν πρέπει να θεωρείται αντένδειξη. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι η πρηνής θέση είναι ευεργετική σε παχύσαρκους και υπό καταστολή ασθενείς βελτιώνοντας τη λειτουργία των πνευμόνων και την οξυγόνωση. Επιπλέον, η πρηνής θέση μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε ασθενείς που βρίσκονται σε εξωσωματική κυκλοφορία (εξωσωματική οξυγόνωση με μεμβράνη (ECMO) ή εξωσωματική απομάκρυνση CO₂ (ECCO₂R)) εφόσον γίνεται με την απαραίτητη προσοχή [53,60].

A/A	Αντενδείξεις πρηνούς θέσεως
1.	Εγκεφαλικό οίδημα, ενδοκράνια υπέρταση
2.	Κάταγμα σπονδυλικής στήλης, πυέλου ή μηριαίου οστού
3.	Σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια
4.	Μαζική αιμόπτυση που απαιτεί άμεση χειρουργική επέμβαση
5.	Χειρουργική επέμβαση στη τραχεία ή στερνοτομή τις τελευταίες 15 ημέρες, εκτός κι αν πρόκειται για εξασφάλιση αεραγωγού
6.	Σοβαρό τραύμα ή χειρουργείο στο πρόσωπο τις τελευταίες 15 ημέρες
7.	Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση που αντιμετωπίζεται για λιγότερο από 2 ημέρες
8.	Καρδιακός βηματοδότης που εισήχθη τις τελευταίες 2 ημέρες
9.	Εγκυμοσύνη
10.	Πρόσθιος θωρακοσωλήνας με διαφυγές αέρα

Πίνακας 3: Αντενδείξεις πρηνούς θέσης [53]

Ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την πρηνή θέση

Παρότι όμως η πρηνής θέση αποτελεί κλινικά αποδεδειγμένο εργαλείο στη διαχείριση και θεραπεία των ασθενών με αναπνευστική δυσχέρεια, η πρακτική της έχει ελεγχθεί ότι είναι έντονα συνυφασμένη με την εμφάνιση πολλαπλών επιπλοκών, η συχνότερη εκ των οποίων είναι τα τραύματα πίεσης (ΤΠ). Αυτά ορίζονται ως τοπική βλάβη στο δέρμα και στον υποκείμενο μαλακό ιστό, συνήθως πάνω από μια οστική προεξοχή ή σχετιζόμενα με κάποια ιατρική ή άλλη συσκευή. Προκύπτουν σαν αποτέλεσμα της έντονης ή/και παρατεταμένης εφαρμογής τοπικής πίεσης ή πίεσης σε συνδυασμό με τριβή και η εμφάνισή τους σχετίζεται άμεσα με την κατάσταση θρέψης, την ιστική άρδευση και την κατάσταση του δέρματος του πάσχοντα. [40, 42, 43]

Μια νέα μελέτη σε ασθενείς με COVID-19 στην Ιταλία ανέφερε αιμορραγία στους ανώτερους αεραγωγούς στο 17,5%. Κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19 στην Ιταλία, η πρηνής θέση χρησιμοποιήθηκε ως θεραπεία διάσωσης στο 48% των περιπτώσεων, με τα έλκη πίεσης να εμφανίζονται συχνότερα στις κοιλιακές περιοχές του σώματος (π.χ. πηγούνι και ζυγωματικά) [26].

Τραύματα πίεσης προκύπτουν όταν η εξωτερική πίεση που εφαρμόζεται στους ιστούς ξεπερνά την πίεση άρδευσής τους, με αποτέλεσμα την ισχαιμική νέκρωση. Οι ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση ΤΠ, καθώς λόγω της φύσης της νοσηλείας που λαμβάνουν, δε δύνανται να μετακινηθούν αυτόνομα για να απαλύνουν και να αναδιανείμουν την ασκούμενη πίεση.

Ειδικότερα, οι ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια λόγω λοίμωξης από SARS-CoV-2 ή μη, που νοσηλεύονται στις ΜΕΘ, καθώς ένας από τους τρόπους αντιμετώπισης της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι η τοποθέτησή τους σε πρηνή θέση έχουν αυξημένο κίνδυνο δημιουργίας τραυμάτων πίεσης. Τα τραύματα πίεσης οφείλονται συχνά στον ιατρικό επεμβατικό εξοπλισμό (ενδοτραχειακός σωλήνας, ρινογαστρικός καθετήρας κ.ά.) που συμπιέζει το δέρμα κατά την πρηνή τοποθέτηση.

Ένας ακόμα παράγοντας που θέτει τους ασθενείς των μονάδων εντατικής θεραπείας σε κίνδυνο εμφάνισης ΤΠ είναι και η χρήση ινóτροπων φαρμάκων, καθώς μειώνουν την περιφερική ιστική αιμάτωση, ενώ τη συνολική ικανότητα για ίαση παρεμποδίζει η συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση.[41, 42, 43, 44]

Επιπρόσθετα, οι έρευνες καταλήγουν στην ισχυρή στατιστική συσχέτιση μεταξύ του χρόνου παραμονής στην πρηνή θέση και της ανάπτυξης ΤΠ, εξακριβώνοντας ότι η παραμονή σε ΠΘ για πάνω από 24 ώρες οδηγεί σε αυξημένη εμφάνιση ΤΠ. Οι Carasso et al. συγκεκριμένα τονίζουν ότι η παραμονή σε ΠΘ για τουλάχιστον 32 συνεχόμενες ώρες οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση ΤΠ ($p=0.016$), ενώ οι Rodriguez-Huerta et al. βρίσκουν ότι οι ασθενείς που μείνανε κατά μέσο όρο για 35.5 ± 33.8 συνεχόμενες ώρες στην πρηνή θέση δεν ανέπτυξαν ΤΠ στο πρόσωπο, όμως αυτοί που έμειναν παραπάνω χρόνο από αυτό, εμφάνισαν ($p<0.001$).[41, 42, 43]

Εκτός της παραμονής για πάνω από 24 ώρες σε ΠΘ, η μεγαλύτερη διάρκεια σε ημέρες εναλλασσόμενων κύκλων πρηνούς-ύπτιας θέσης είναι εξίσου

συσχετισμένη με μεγάλο κίνδυνο για εμφάνιση ΤΠ. Ασθενείς που τίθενται σε πρηνή σχετικά περισσότερες φορές βρίσκονται σε μεγαλύτερο κίνδυνο για να αναπτύξουν περισσότερα ΤΠ, με ισχυρή στατιστική σημαντικότητα, ενώ ασθενείς με τουλάχιστον ένα ΤΠ είχαν ιδιαίτερα μικρότερο μέσο χρόνο παραμονής στην ύπτια θέση σε σχέση με ασθενείς χωρίς ΤΠ ($p=0.04$).

Πιθανές επιπλοκές πρηνούς θέσεως:

- Τραύματα πίεσης
- Αφαίρεση ενδοτραχειακού σωλήνα
- Αφαίρεση κεντρικών γραμμών, φλεβοκαθετήρων, αρτηριών
- Εισρόφηση
- Αφαίρεση ρινογαστρικού σωλήνα
- Οίδημα προσώπου
- Πνευμοθώρακας
- Βαρότραυμα
- Αιμοδυναμική αστάθεια
- Αναπνευστική αστάθεια

Συνοπτικά, οι τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες για την πρηνή θέση σε μη COVID-19 ARDS, με βάση την American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine (ATS/ESICM/SCCM), συνιστούν πρηνή θέση για περισσότερες από 12 ώρες την ημέρα [27].

Για τους ασθενείς με COVID-19 ARDS, η SCCM προτείνει τη τοποθέτηση σε πρηνή θέση για 12 έως 16 ώρες την ημέρα σε σοβαρό ARDS («COVID-19 Resources», 2020). Αυτή η σύσταση σχετίζεται με τα ευρήματα της Surviving Sepsis Campaign ότι η τοποθέτηση σε πρηνή θέση για τουλάχιστον 12 ώρες ωφελεί τους βαρέως πάσχοντες ασθενείς με COVID-19, όπως αποδεικνύεται και σε μια μετα-ανάλυση ασθενών με ARDS που δεν σχετίζεται με τον COVID-19 [28]. Το American Association of Critical-Care Nurses (AACN) προτείνει την πρηνή θέση ασθενών με ARDS χωρίς COVID-19 για 16 ώρες όταν πληρούνται συγκεκριμένα κριτήρια [27].

Τέλος, η τοποθέτηση σε πρηνή θέση προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα, συμπεριλαμβανομένου του βελτιωμένου αερισμού των πνευμόνων, της μείωσης της ενδοπνευμονικής κυκλοφορικής παράκαμψης (shunt), και της καλύτερης οξυγόνωσης. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι η βέλτιστη διάρκεια της πρηνούς θέσης μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με την υποκείμενη πάθηση και τα χαρακτηριστικά του ασθενούς.

2.4 Ο ρόλος των φαρμάκων στην πρηνή θέση κατά την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια

Φαρμακευτικές παρεμβάσεις

Έχουν μελετηθεί πολλαπλές φαρμακευτικές παρεμβάσεις όσον αφορά τη διαχείριση ασθενών με ARDS. Ο κύριος μηχανισμός δράσης αυτών των παραγόντων στοχεύει στη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης, την βέλτιστη αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του ARDS και τη βελτίωση του συγχρονισμού ασθενούς- αναπνευστήρα.

Νευρομυϊκοί Αποκλειστές (NMBAs)

Στην οξεία φάση του ARDS, η έντονη αναπνευστική ώση και οι επακόλουθες ισχυρές αναπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς μπορούν να προκαλέσουν περαιτέρω πνευμονική βλάβη. Η χορήγηση νευρομυϊκών αποκλειστών μπορεί να έχει θετική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με σοβαρό ARDS στους οποίους ο προστατευτικός μηχανικός αερισμός αδυνατεί να εφαρμοσθεί λόγω έντονης αναπνευστικής ώσης ή αναπνευστικών κινήσεων που εμποδίζουν την οξυγόνωση ή τον αερισμό τους [56,59].

Η χρήση NMBAs για την αντιμετώπιση του ARDS και ειδικότερα κατά την πρηνή θέση, βασίζεται κυρίως στο γεγονός ότι αυτοί οι παράγοντες μειώνουν την κατανάλωση του οξυγόνου (O_2 consumption), βελτιώνοντας την οξυγόνωση και επιτρέποντας πιο «ήρεμο» και συντονισμένο αερισμό [47]. Οι ασθενείς με ARDS παρουσιάζουν υψηλό φλεγμονώδες φορτίο, υψηλότερο μεταβολικό ρυθμό και υπερκαπνία λόγω του χαμηλού αναπνεόμενου όγκου (VT). Όταν χορηγηθούν σε αρχικό στάδιο ARDS, οι NMBAs μπορούν να επιτύχουν καλύτερο συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα [48,59].

Κύρια αίτια χορήγησης NMBAs αποτελούν η υποξία, η διευκόλυνση του μηχανικού αερισμού και ο έλεγχος της ασυγχρονίας μεταξύ αναπνευστήρα και ασθενούς. Επιπλέον, η τοποθέτηση σε πρηνή θέση, η επιτρεπτή υπερκαπνία και τα υψηλά επίπεδα θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) είναι σημαντικοί λόγοι χρήσης NMBAs [49].

Συστηματικά κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικά κορτικοστεροειδή αποτελούν ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης όσον αφορά την αντιμετώπιση ασθενών με ARDS λόγω της πιθανής αντιφλεγμονώδους δράσης τους[57,58].

Αν και το ARDS είναι μια οξεία πνευμονική φλεγμονή στην οποία εμπλέκονται διαφορετικά φλεγμονώδη κύτταρα και μεσολαβητές, η χρήση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων είναι αμφιλεγόμενη[57,58].

Η χρησιμότητα χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών για τη μείωση της φλεγμονής και τη βελτίωση της επιβίωσης κατά του ARDS οφειλόμενου στη σήψη, δεν έχει πλήρως αποσαφηνιστεί. Ωστόσο, η χρήση των κορτικοστεροειδών σε ελεγχόμενες δόσεις φαίνεται ότι μειώνουν τις ημέρες υπό μηχανικό αερισμό, αλλά δεν έχουν συσχετισθεί με μείωση της θνησιμότητας [57,58].

Σε μελέτη το 2023 σχετικά με τη χρήση των κορτικοστεροειδών στην αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, αναφέρεται πως στα αρχικά στάδια του ARDS η επταήμερη θεραπεία με κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις συσχετίστηκε με καλύτερη έκβαση σε ARDS λόγω σηπτικής καταπληξίας. Αντιθέτως, σε όψιμα στάδια ARDS, κατά την ινωτική φάση, η χρήση τους είτε δεν έδειξε βελτίωση και συσχετίστηκε με αύξηση της θνησιμότητας είτε δεν έδειξε καμία διαφορά [57,58].

Εν κατακλείδι, ο χρόνος έναρξης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή, ο τύπος του κορτικοστεροειδούς καθώς και η διάρκεια της χρήσης τους εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου του ασθενούς, οδηγεί σε διαφορετικά αποτελέσματα και είναι αμφιλεγόμενη. Επομένως, η χρήση κορτικοστεροειδών στο ARDS χρειάζεται περαιτέρω έρευνες και αξιολόγηση της σχέσης κινδύνου- οφέλους [48,57,58].

Εισπνεόμενα αγγειοδιασταλτικά

Τα εισπνεόμενα αγγειοδιασταλτικά όπως είναι το νιτρικό οξείδιο (inhaled nitric oxide- iNO) και οι προστακυκλίνες μπορούν υποθετικά να διαστέλνουν τα πνευμονικά αγγεία των επαρκώς αεριζόμενων πνευμονικών μονάδων και να βελτιώσουν τη κατανομή αερισμού- αιμάτωσης. Ωστόσο, μελέτες που έχουν

πραγματοποιηθεί δε δείχνουν βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών μετά από χορήγηση εισπνέομενων αγγειοσυσταλτικών.

Άλλα φάρμακα

Άλλες φαρμακευτικές προσεγγίσεις περιλαμβάνουν τη χορήγηση ασπιρίνης, ενδοφλέβιας σαλβουταμόλης (salbutamol), παράγοντες ανάπτυξης κερατινοκυττάρων, στατίνες, παράγοντες διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων & μακροφάγων, μακρολιδικά αντιβιοτικά, ενεργοποιημένη πρωτεΐνη C, κετοконаζόλη (ketocoazole) και πιο πρόσφατα ενδοφλέβια ιντερφερόνη b-1a. Ωστόσο, οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί δεν έχουν δείξει κάποιο αποδεδειγμένο όφελος για τους ασθενείς με ARDS [48].

Pharmacological Agent	Outcome	Recommendations
Cisatracurium ⁵⁰	Mortality benefit	Weak recommendation P/F <150
Methylprednisolone ⁵⁷	Mortality benefit	Conditional recommendation P/F <200 and < 14 days
Inhaled Nitric oxide ⁶⁹	No benefit	None
Inhaled Prostacyclin ⁷⁰	No benefit	None
Aspirin ⁵⁹	No benefit	None
Intravenous salbutamol ⁶⁰	Harm	None
Keratinocyte growth factor ⁶¹	Harm	None
Statins ⁶²	No benefit	None
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor ⁶³	Inconclusive	None
Macrolide antibiotics ⁶⁴	Inconclusive	None
Surfactant ⁶⁵	No benefit	None
Activated Protein C ⁶⁶	No benefit	None
Ketoconazole ⁶⁷	No benefit	None
Intravenous interferon b-1a ⁶⁸	No benefit	None

Πίνακας 4: Περίληψη των φαρμακευτικών παραγόντων για την αντιμετώπιση ARDS [48]

Μηχανισμός δράσης NMBAς

Φυσιολογικά, η ακετυλοχολίνη (ACh) απελευθερώνεται από το προσυναπτικό άκρο των κινητικών νευρώνων, διαχέεται κατά μήκος της συναπτικής σχισμής και προσδένεται στους υποδοχείς AChRs στο μετασυναπτικό άκρο του κυττάρου. Η πρόσδεση της ACh αυξάνει τη διαπερατότητα της μεμβράνης με αποτέλεσμα τη μείωση του διαμεμβρανικού δυναμικού. Όταν ξεπερνιέται το δυναμικό κατωφλίου, μεταδίδεται το δυναμικό δράσης, με αποτέλεσμα τη σύσπαση των σκελετικών μυϊκών κυττάρων. Η δράση της ακετυλοχολίνης τερματίζεται ταχέως από το ένζυμο ακετυλοχολινεστεράση.

Οι NMBAς προκαλούν χαλάρωση των σκελετικών μυών παρεμποδίζοντας τη σύνδεση της ακετυλοχολίνης με τις θέσεις του υποδοχέα. Αυτοί οι παράγοντες διακρίνονται με βάση τον μηχανισμό δράσης και χημικής δομής τους. Οι αποπολωτικοί νευρομυϊκοί αποκλειστές προσδένονται και ενεργοποιούν τους AChRs, ενώ οι μη αποπολωτικοί προσδένονται και ανταγωνίζονται τους AChRs [59].

Η σουκινυλοχολίνη (succinylcholine) αποτελεί τον μοναδικό αποπολωτικό παράγοντα αλλά δε συνιστάται για συνεχή χορήγηση. Οι μη αποπολωτικοί παράγοντες διακρίνονται σε βενζυλισοκινολίνη (π.χ. atracurium, cisatracurium, mivacurium) και σε αμινο-στερεοειδικές ενώσεις (π.χ. rocuronium, vecuronium, pancuronium) [49].

Οι αμινο-στερεοειδικές ενώσεις φαίνεται να συσχετίζονται ιδιαίτερα με την εμφάνιση μυοπαθειών λόγω της δομικής αναλογίας τους, με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια και υπάρχει κίνδυνος συσσώρευσης του φαρμάκου εάν χορηγηθεί για κάποιες μέρες. Αντιθέτως, οι βενζυλισοκινολίνες μεταβολίζονται σε ανενεργές ενώσεις από εστεράσες του πλάσματος ανάλογα τη θερμοκρασία και το pH αυτού χωρίς κίνδυνο παρατεταμένου περιορισμού του μυός μετά το πέρας της χορήγησης ακόμη και σε ασθενείς με νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια.

Το πανκουρόνιο (pancuronium) αποτελεί τη πρώτη αμινο-στερεοειδική ένωση που εισάχθηκε κλινικά, ενώ το *ατρακούριο* (atracurium) και το σισατρακιούριο (cisatracurium) προτιμώνται σε περιπτώσεις συνεχών εγχύσεων. Το ατρακιούριο μεταβολίζεται μέσω μη ειδικής υδρόλυσης γνωστής ως «απόσπασης Hofmann», η οποία είναι ανεξάρτητη από την ηπατική και νεφρική λειτουργία, αποτελώντας μία ελκυστική επιλογή για εντατική θεραπεία σε ασθενείς με αντίστοιχες δυσλειτουργίες.

Το σισατρακιούριο αποτελεί ένα ισομερές του ατρακιούριου με δραστικότητα έως και 4 φορές μεγαλύτερη χωρίς απελευθέρωση ισταμινών. Μεταβολίζεται επίσης μέσω της οργανο-ανεξάρτητης απόσπασης Hofmann, γεγονός που το καθιστά το πιο ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο για την αντιμετώπιση ασθενών σε κριτική κατάσταση όπου απαιτείται η χρήση NMBA's [49,59].

Η επιλογή του κατάλληλου νευρομυϊκού περιοριστή εξαρτάται από τις ενδείξεις, τη συννοσηρότητα του ασθενή, την αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα, μεταβολές της φυσιολογίας και παράγοντες κινδύνου που μπορεί να επηρεάσουν τη φαρμακοκινητική των NMBA's όπως είναι η ηλικία, η υποθερμία, η σήψη, και οι μεταβολικές διαταραχές. Σημειώνεται πως σε ασθενείς που αναπτύσσουν ταχυφυλαξία σε ένα είδος NMBA's, θα πρέπει να χορηγηθεί διαφορετικό φάρμακο, κατά προτίμηση διαφορετικής τάξεως [49].

Επίδραση NMBA's

- Μείωση της ασυγχρονίας μεταξύ ασθενούς- αναπνευστήρα και καλύτερη προσαρμογή στον «προστατευτικό μηχανισμό»: Ο περιορισμός της προσπάθειας του ασθενούς να αναπνεύσει και η αναστολή της ενεργής εκπνοής έχει ως αποτέλεσμα τον καλύτερο έλεγχο του αναπνεόμενου όγκου (Tidal Volume- VT). Ως εκ τούτου, περιορίζεται η συχνότητα και η ένταση των ταλαντώσεων των αεραγωγών που σχετίζονται με την ισχυρή προσπάθεια αναπνοής του ασθενούς οι οποίες μπορούν να οδηγήσουν σε αρνητική πίεση των κυψελίδων και κατάρρευση αυτών.
- Μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου: Οι NMBA's φαίνεται πως μειώνουν την κατανάλωση του οξυγόνου μέσω του περιορισμού της μυϊκής δραστηριότητας. Μειώνουν την αναπνευστική συχνότητα και την καρδιακή παροχή με επακόλουθο την αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου του φλεβικού και αρτηριακού αίματος. Επιπλέον, η ελάττωση της αναπνευστικής προσπάθειας μέσω του μηχανικού αερισμού μπορεί να μειώσει την συνολική κατανάλωση οξυγόνου του σώματος σε σημαντικό βαθμό (έως και 25%).
- Αυξημένη διατασιμότητα του θωρακικού τοιχώματος και των πνευμόνων και λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα(FRC): Οι NMBA's βελτιώνουν τις μηχανικές ιδιότητες του θωρακικού τοιχώματος.

➤ Καλύτερη κατανομή αναπνεόμενου όγκου: Η χρήση NMBAς μπορούν να περιορίσουν την υπερδιάταση των περιοχών υψηλής διατασιμότητας και να προάγουν την επιστράτευση περιοχών μικρότερης διατασιμότητας.

➤ Αντιφλεγμονώδης δράση: Έχει παρατηρηθεί μικρότερη παραγωγή προφλεγμονώδων κυτταροκινών στους πνεύμονες και στο αίμα μετά από χορήγηση cisatracurium [49].

Μειονέκτημα των NMBAς αποτελεί η μυϊκή αδυναμία της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) (ICU acquired weakness), μυοπάθειας/πολυνευροπάθειας, η οποία φαίνεται να είναι παρούσα στο 25% των ασθενών που νοσηλεύονται στη ΜΕΘ [50]. Συσχετίζεται με τον παρατεταμένο μηχανικό αερισμό των ασθενών και την παρατεταμένη νοσηλεία σε ΜΕΘ. Σημειώνεται πως η μυϊκή αδυναμία της ΜΕΘ περιεγράφηκε πρώτη φορά σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση κορτικοστεροειδών και NMBAς σε σοβαρό άσθμα [49].

Agent	ED95/ Intubating dose (mg/kg)	Onset time (min)	Infusion dose (μg/kg/min)	Duration of action	Elimination
Succinylcholine	0.5–0.6/1–1.2	0.5–1 s	NF	10–12 min	Metabolized by plasma cholinesterase. No active metabolite
Rocuronium	0.3/0.6 (1.2 for rapid sequence induction)	1.5–3 (1 for rapide induction dose)	5–12	20–70 min	Eliminated by the liver (90%) and kidneys (10%). No active metabolite
Pancuronium	0.07/0.1	3–5	0.8–1.7	20–40 min	Eliminated by the liver (15%) and kidneys (85%). Active metabolite = 3-OH-pancuronium, accumulating in case of renal failure
Vecuronium	0.05/0.08–0.1	3–5	0.8–1.7	20–40 min	Eliminated by the liver (60%) and kidneys (40%). Active metabolite = 3-desacetyl-Vecuronium, accumulating in case of renal failure
Cisatracurium	0.05–0.07/0.15	4–7	1–3	35–50 min	Hofmann elimination. No active metabolite
Atracurium	0.25/0.5	3–5	10–20	30–45 min	Metabolized by plasma esterase and Hofmann elimination. Metabolite = laudanosine, possible neurologic toxicity at high continuous doses
Mivacurium	0.08/0.25	2–3	5–6	12–20 min	Metabolized by plasma cholinesterase. No active metabolite

ED95 effective dose 95%: the amount of NMBA required to reduce twitch height by 95%. NF not feasible

Πίνακας 5: Φαρμακολογία ευρέως χρησιμοποιούμενων NMBAς [49]

Μη φαρμακευτικές προσεγγίσεις – Πρηνή θέση

Γενικά, τόσο πειραματικά όσο και σε κλινικές καταστάσεις ασθενών με ARDS φαίνεται πως η τοποθέτηση σε πρηνή θέση πέρα την αξιοσημείωτη αύξηση της οξυγόνωσης του ασθενούς, έχει ως αποτέλεσμα μεγαλύτερη ομοιογένεια των πνευμόνων και μείωση της ανομοιόμορφης κατανομής του στρες και της πίεσης. [47]

Σε ασθενείς με Οξεία Αναπνευστική Ανεπάρκεια, συνιστάται η τοποθέτησή τους σε πρηνή θέση για περισσότερο από 12 ώρες την ημέρα, η χρήση των NMBAς κατά την πρηνή θέση αν και βοηθά στο συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα η συμβολή τους στη διατήρηση της οξυγόνωσης, η δόση και η διάρκεια της θεραπείας δεν είναι σαφής. Η πρηνή θέση έχει μελετηθεί πιο διεξοδικά όσον αφορά τη διαχείριση ασθενών με ARDS. Αντίθετα, ο μηχανισμός δράσης των NMBAς δεν είναι ακόμη τόσο μελετημένος με κλινικά δεδομένα και συνιστάται η περαιτέρω μελέτη του [48].

3.Ειδικό Μέρος

Υλικά και μέθοδοι

Η παρούσα ανασκόπηση σχεδιάστηκε σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για το Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA). Ο σχεδιασμός και η υλοποίηση αυτής της μελέτης περιλάμβανε συστηματική αναζήτηση της βιβλιογραφίας και οργάνωση των εγγράφων για την ανασκόπηση, περίληψη και αξιολόγηση ποιότητας κάθε μελέτης που χρησιμοποιήθηκε στο παρόν κείμενο και τέλος σύνθεση των δεδομένων και σύνταξη της έκθεσης. Παρακάτω παρουσιάζονται αναλυτικά τα βήματα της μελέτης.

Στρατηγική αναζήτησης

Η συστηματική αναζήτηση βιβλιογραφίας πραγματοποιήθηκε στις βάσεις δεδομένων PubMed, EMBASE, ProQuest, SCOPUS, και Google Scholar. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν συνδέθηκαν με παραμέτρους που αφορούσαν τη παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) και οι προτεινόμενοι όροι εισαγωγής ήταν οι κύριες λέξεις-κλειδιά στη στρατηγική αναζήτησης. Ειδικότερα, χρησιμοποιήθηκαν οι λέξεις: "Coronavirus

Disease 2019 ", "COVID-19", "SARS-cov-2", "prone position", "Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2", "Extended prone positioning", "ARDS".

Όσον αφορά τους ασθενείς, επιλέχθηκαν μελέτες που είχαν διάγνωση για οξεία αναπνευστική δυσχέρεια σχετιζόμενη με τον COVID-19 αλλά και ARDS άλλων αιτιολογιών (π.χ πνευμονία, σήψη κ.α). Αναφορικά με τη παρέμβαση επιλέχθηκαν μελέτες που ακολούθησαν παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση (>24 ώρες). Τέλος, όσον αφορά τα αποτελέσματα, οι μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ανέφεραν τις αναπνευστικές παραμέτρους και την έκβαση του ασθενούς.

Κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού

Στην παρούσα ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν μελέτες παρατήρησης κοορτής ή περιπτωσιολογικού ελέγχου (προοπτικές ή αναδρομικές), καθώς και τυχαίες ελεγχόμενες δοκιμές. Σε όλες τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν αναφερόταν το αποτέλεσμα της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης και οι αναπνευστικές παράμετροι που εφαρμόστηκαν. Επίσης, οι μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης εάν δημοσιεύονταν μέχρι τον Ιούνιο του 2023. Όλες οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν στην Ελληνική ή/και Αγγλική γλώσσα. Τέλος, οι μελέτες περίπτωσης, οι βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και μελέτες με ελλιπή δεδομένα εξαιρέθηκαν .

Συμμετέχοντες των ερευνών

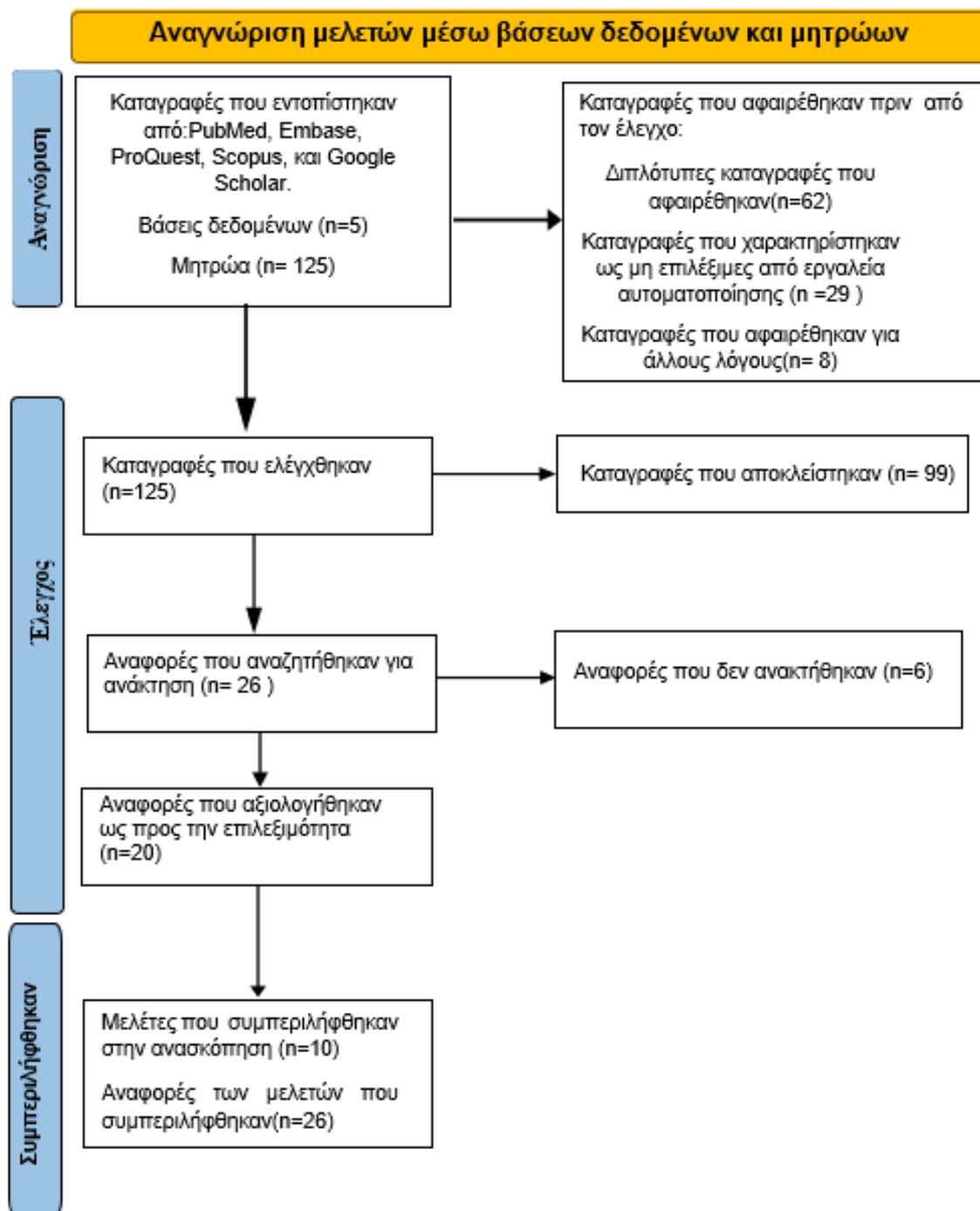
Οι μελέτες επιλέχθηκαν με τον αν οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια (ARDS) άλλης αιτιολογίας όπως πνευμονία και ασθενείς με ARDS σχετιζόμενο με τον COVID-19. Στη τελευταία περίπτωση επιλέχθηκαν μελέτες όπου οι συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με επιβεβαιωμένη νόσο COVID-19, μέσω δοκιμασίας RT-PCR (αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ανάστροφης μεταγραφής) ή μέσω απεικονιστικών μεθόδων που επιβεβαίωναν ευρήματα σχετιζόμενα με το COVID-19. Όλοι οι συμμετέχοντες που αναφέρθηκαν στις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν ήταν ενήλικες (>18 ετών), ενώ αποκλείστηκαν έγκυες γυναίκες ή ασθενείς με αντενδείξεις για πρηνή τοποθέτηση, όπως σκελετικά κατάγματα.

Είδος παρέμβασης

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση επιλέχθηκαν μελέτες όπου ανέφεραν ως τρόπο παρέμβασης τη παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση των ασθενών για περισσότερο από 24 ώρες. Ενώ επιλέχθηκαν μελέτες που έλαβαν υπόψη και τις αναπνευστικές παραμέτρους των ασθενών για την έκβαση της επέμβασης. Από τις μελέτες απορρίφθηκαν όσες ανέφεραν μακρά παραμονή των ασθενών σε πρηνή θέση με ενδιάμεση επαναφορά των ασθενών σε ύπτια θέση.

Επιλογή μελέτης

Η επιλογή των μελετών έγινε από τη συγγραφέα της παρούσας εργασίας. Τα άρθρα που απορρίφθηκαν ήταν είτε μη σχετικά με την παρούσα ανασκόπηση είτε διπλότυπα. Τελικώς, συμπεριλήφθηκαν 10 άρθρα πλήρους κειμένου στη συστηματική ανασκόπηση, τα 5 εξ αυτών αφορούσαν την παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση σε ασθενείς με ARDS άλλης αιτιολογίας, όπως πνευμονία και τα 5 από αυτά σε ARDS σχετιζόμενο με τον COVID-19 (Διάγραμμα 1).



Διάγραμμα 1: Διάγραμμα Ροής PRISMA

4. Αποτελέσματα

4.1 Παρατεταμένη πρηνής τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του μη σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

Πριν από την πανδημία COVID-19, πέντε μελέτες περιέγραφαν τη τοποθέτηση των ασθενών με ARDS σε παρατεταμένη πρηνή θέση (διάρκειας μεγαλύτερη των 24 ωρών – Πίνακας 1). [8, 29, 30, 31, 32]

Στην μελέτη των Chan et al [29], οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μηχανικό αερισμό σε πρηνή θέση για διάστημα τουλάχιστον 72 ώρες [29]. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση στην αναλογία P/F (Partial Pressure of Arterial Oxygen / Fraction of Inspired oxygen - Μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου/κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου), όπου η μεταβολή αυτή αναφέρθηκε μετά από 48 ώρες στην ομάδα των ασθενών που ήταν σε πρηνή θέση. Αξίζει να σημειωθεί ότι στη συγκεκριμένη μελέτη δε βρέθηκε σημαντική βελτίωση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) μετά τη τοποθέτηση σε πρηνή θέση συγκριτικά με την αρχική κατάσταση του ασθενούς όσο και με την ομάδα ελέγχου που βρισκόταν σε ύπτια θέση.

Ακολούθως, στη μελέτη των Romero et al [8], συμμετείχαν 15 ασθενείς όπου τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση κατά μέσο όρο για 55 ± 7 ώρες [8]. Τα αποτελέσματα της έρευνας, έδειξαν ότι οι ασθενείς συγκριτικά με την πρότερη τους κατάσταση εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F (Μερική πίεση αρτηριακού οξυγόνου/κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου) με το πέρας της διαδικασίας, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε και σημαντική βελτίωση στο PaCO₂. Αξίζει φυσικά να αναφερθεί ότι τα ευρήματα των Romero et al [8] έδειξαν βελτίωση στη στατική τελο-εισπνευστική πίεση (plateau pressure, P_{plat}).

Στην τρίτη μελέτη των Miyamoto et al [30], συμμετείχαν 15 ασθενείς, οι οποίοι τοποθετήθηκαν σε πρηνή θέση κατά μέσο όρο για διάστημα 47,5 ώρες [30]. Τα

αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν αύξηση στην αναλογία P/F, η οποία επιτεύχθηκε μετά τις πρώτες 8 ώρες. Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι στη μελέτη αυτή δε παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F, μεταξύ της 8ης και της 40ης ώρας. Κρίσιμο είναι να αναφερθεί ότι κοινό σημείο των παραπάνω ερευνών είναι το μικρό μέγεθος των συμμετεχόντων (<20 ασθενείς), ενώ τέλος και οι τρεις μελέτες που αναφέρθηκαν ανέδειξαν ότι τα τραύματα πίεσης κυμαινόταν από 13 έως 20%.

Στις δύο τελευταίες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στο παρόν κείμενο και παρουσιάζουν τα ευρήματα από την πρηνή θέση σε ασθενείς με ARDS που δε σχετίζεται με τον COVID-19, ο αριθμός των ασθενών που συμμετείχαν είναι 96 για τη μια μελέτη και 116 για την άλλη. Στις δύο αυτές μελέτες η διάμεση διάρκεια της πρηνούς τοποθέτησης των ασθενών ήταν 78 και 66 ώρες [31, 32]. Τα ευρήματα των μελετών αυτών περιγράφουν ότι παρατηρήθηκε αύξηση στην αναλογία P/F μετά από διάστημα 48 ωρών σε πρηνή θέση. Ωστόσο, δεν αναφέρεται σε καμία από τις δυο περεταίρω αναπνευστικές μεταβολές.

Βιβλιογραφικές Αναφορές	Είδος μελέτης	Αριθμός ασθενών που λαμβάνουν παρατεταμένη πρηνή θέση	Αποτελεσματική διάρκεια τοποθέτησης σε πρηνή θέση σε ώρες	Κριτήρια για τη διακοπή μεμονωμένων συνεδριών σε πρηνή θέση	Ευρήματα
Chan et al [29]	Προοπτική μελέτη	n=11	≥ 72	Τουλάχιστον 72 ώρες και μέχρι SaO ₂ ≥ 90% και FiO ₂ ≤ 60% για 24 ώρες	Αύξηση στην αναλογία P/F, όπου η μεταβολή αυτή αναφέρθηκε μετά από 48 ώρες σε πρηνή θέση. Δε βρέθηκε σημαντική βελτίωση της μερικής πίεσης του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO ₂) μετά τη τοποθέτηση σε πρηνή θέση
Romero et al [8]	Προοπτική μελέτη	n=15	55 ± 7	Τουλάχιστον 48 ώρες και έως ότου oxygenation index ≤ 10	Οι ασθενείς εμφάνισαν σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F με το πέρας της διαδικασίας, ενώ παράλληλα παρατηρήθηκε και σημαντική βελτίωση στο PaCO ₂ . Μείωση της στατικής τελοεισπνευστικής πίεσης (plateaupressure, Pplat).

Miyamoto et al [30]	Αναδρομική μελέτη	n=15	47 [46–67]	Δεν αναφέρεται	Αύξηση στην αναλογία P/F, η οποία επιτεύχθηκε μετά τις πρώτες 8 ώρες. Δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F, μεταξύ της 8ης και της 40ης ώρας.
Lee et al [21]	Αναδρομική μελέτη	n=96	78 ± 61	PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 150 ή απαίτηση FiO ₂ ≤ 50 σε PEEP 8 cm H ₂ O ή χαμηλότερη και βελτιωμένο εύρημα ή επιδείνωση της ακτινογραφίας θώρακα	Αύξηση στην αναλογία P/F, η οποία επιτεύχθηκε μετά τις 48 ώρες.
Lee et al [32]	Αναδρομική μελέτη	n=116	66 [44–85]	Τουλάχιστον 48 ώρες και μέχρι PaO ₂ /FiO ₂ > 150 mmHg ή FiO ₂ < 50% με PEEP ≤ 8 cm H ₂ O	Αύξηση στην αναλογία P/F, η οποία επιτεύχθηκε μετά τις 48 ώρες.

Πίνακας 6: Συγκέντρωση μελετών για παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του μη σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

4.2 Παρατεταμένη πρηνής τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

Κατά τη διάρκεια της πανδημίας, και πιθανώς λόγω του αυξημένου αριθμού των εισαγωγών στις ΜΕΘ, σημαντικός ήταν ο αριθμός των κέντρων που επέλεξαν το μηχανικό αερισμό σε πρηνή θέση των ασθενών με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 για διάστημα μεγαλύτερο από 24 ώρες [33, 34, 35, 36, 37].

Στις μελέτες που παρουσιάζονται στο παρόν κείμενο, η διάρκεια της πρηνούς θέσεως παρατάθηκε για όλες τις περιπτώσεις και υπερέβαινε τις 24 ώρες [33, 34, 35, 36, 37]. Αρχικά σε μια αναδρομική μελέτη που παρουσιάστηκε από τους Walter et al [33], οι ασθενείς ήταν σε πρηνή θέση όποτε αυτό ήταν δυνατόν, κατά τη διάρκεια της ημέρας όταν οι ομάδες στο κέντρο ήταν πλήρως στελεχωμένες. Όπως περιγράφεται, οι ασθενείς έμειναν σε πρηνή θέση, κατά τη διάρκεια μιας περιόδου που κάλυψε δύο βράδια και επέστρεψαν στην ύπτια θέση το πρωί που ακολούθησε τη δεύτερη νύχτα.

Εάν η επιστροφή στην ύπτια θέση ήταν καλά ανεκτή, έμειναν σε ύπτια θέση για 24 ώρες και στη συνέχεια επέστρεψαν ξανά σε πρηνή θέση εάν τα κριτήρια για την παρατεταμένη πρηνή θέση εξακολουθούσαν να πληρούνται [33]. Διαφορετικά, επέστρεψαν στη πρηνή θέση την ίδια μέρα. Είναι η μόνη μελέτη από όσες περιγράφονται στο παρόν κείμενο, όπου η διάρκεια της πρηνούς θέσεως ήταν σταθερή και ανεξάρτητη από οποιαδήποτε κλινική βελτίωση, όπως και στο πρωτόκολλο PROSEVA. Αυτό το πρωτόκολλο «δύο νύχτες» οδήγησε σε μέση διάρκεια πρηνούς θέσεως 39 ωρών.

Αυτό το πρωτόκολλο που εφαρμόστηκε από τους Walter et al [33], επέφερε βελτίωση της αναλογίας P/F στις 16 ώρες και λίγο πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση. Επιπλέον, η αύξηση του λόγου P/F κατά την πρώτη συνεδρία σε πρηνή θέση, συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα στη ΜΕΘ. Ωστόσο, καμία άλλη αναπνευστική παράμετρος δεν βελτιώθηκε σημαντικά μεταξύ το πέρας των 16 ωρών και λίγο πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση.

Οι επόμενες μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην παρούσα ανασκόπηση, διατήρησαν την πρηνή θέση έως ότου υπάρξει κλινική βελτίωση. Αυτή η στρατηγική περιεγράφηκε για πρώτη φορά σε μεγάλη κλίμακα για ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 από τον Douglas et al. [34].

Στη μελέτη αυτή, συμμετείχαν 427 ασθενείς και οι συνεδρίες σε πρηνή θέση διατηρήθηκαν έως ότου οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ακόλουθα κριτήρια: αναλογία P/F > 150 με FiO₂ < 60% και επίπεδα PEEP < 10 cmH₂O [34]. Αυτό το πρωτόκολλο οδήγησε σε συνεδρίες μέσης διάρκειας 2,95 ημερών μεταξύ των επιζώντων και 3,3 ημερών μεταξύ των μη επιζώντων με μια τέταρτη συνεδρία μη επιζώντων που διήρκεσε τουλάχιστον 6,6 ημέρες. Η εξέλιξη των παραμέτρων του αερισμού μελετήθηκε καθ' όλη τη διάρκεια της παραμονής στη ΜΕΘ και όχι σε μεμονωμένες συνεδρίες σε πρηνή θέση.

Στη συνέχεια, σε μια πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Χιλή ανέφερε την εφαρμογή ενός πρωτοκόλλου όπου οι ασθενείς παρέμεναν σε πρηνή θέση για διάστημα τουλάχιστον 48 ώρες και έως ότου ο λόγος P/F αυξηθεί πάνω από 200 mmHg [36]. Η παράταση της διάρκειας σε πρηνή θέση δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερη αύξηση του λόγου P/F λίγο πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση.

Ακολούθως, σε μια πολυκεντρική αναδρομική μελέτη που δημοσιεύτηκε από τους Okin et al [35], συμμετείχαν συνολικά 263 ασθενείς. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν στην ομάδα όπου εφαρμόστηκε παρατεταμένη διάρκεια σε πρηνή θέση και στην ομάδα όπου οι συνεδρίες σε πρηνή θέση ήταν διακοπτόμενες. Η μέση διάρκεια πρηνούς θέσεως στην πρώτη ομάδα ήταν 40 ώρες και η μέγιστη διάρκεια μιας μεμονωμένης συνεδρίας ήταν αυστηρά μεγαλύτερη από 10 ημέρες. Αντίθετα, η μέση διάρκεια στη δεύτερη ομάδα ήταν 17 ώρες. Στη μελέτη αυτή, οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 3 μηνών από τους ασθενείς της δεύτερης ομάδας (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου 0,47, 95% CI 0,34–0,67, τιμή $P < 0,001$). Αντίστοιχη μέθοδος ακολουθήθηκε και σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης των Karlis et.al [37], όπου συμμετείχαν συνολικά 63 ασθενείς, διαγνωσμένοι με

ARDS σχετιζόμενο με τον COVID-19 και μέση ηλικία τα 63,5 έτη. Από αυτούς, οι 37 (58,7%) τοποθετήθηκαν σε παρατεταμένη πρηνή θέση (ομάδα PPP) και 26 (41,3%) σε τυπική πρηνή θέση (ομάδα SPP).

Η διάμεση διάρκεια σε πρηνή θέση για την ομάδα SPP ήταν 20 ώρες και για την ομάδα PPP 46 ώρες ($p < 0,001$). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην οξυγόνωση, μεταξύ των ομάδων. Η επιβίωση 28 ημερών ήταν 78,4% στην ομάδα σε παρατεταμένη πρηνή θέση έναντι 65,4% στην ομάδα σε τυπική πρηνή θέση. Η παράταση της διάρκειας της πρηνούς τοποθέτησης ήταν εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με τη συμβατική πρακτική (=20 ώρες), αλλά δεν προσέφερε κανένα όφελος επιβίωσης στην ομάδα ασθενών με σοβαρό ARDS λόγω COVID-19.

Μια περίληψη των διαφορετικών ευρημάτων των μελετών που παρουσιάστηκαν δίνεται στον Πίνακα 2. Είναι ενδιαφέρον ότι καμία από τις μελετημένες αναπνευστικές παραμέτρους δεν βελτιώθηκε σημαντικά στην ομάδα των ασθενών που ωφελήθηκαν από την παρατεταμένη πρηνή θέση σε σύγκριση με τη τυπική στρατηγική τοποθέτησης σε πρηνή θέση. Συγκεκριμένα, δεν βρέθηκε στατιστική διαφορά στο μέγεθος της μεταβολής της αναλογίας P/F.

Βιβλιογραφικές Αναφορές	Είδος μελέτης	Αριθμός ασθενών που λαμβάνουν παρατεταμένη πρηνή θέση	Αποτελεσματική διάρκεια τοποθέτησης σε πρηνή θέση σε ώρες	Κριτήρια για τη διακοπή μεμονωμένων συνεδριών σε πρηνή θέση	Ευρήματα
Walter et al [33]	Αναδρομική μελέτη	n=81	39 [34–42]	Σταθερή διάρκεια: Η πρηνή θέση διατηρήθηκε για 2 νύχτες	Βελτίωση της αναλογίας P/F στις 16 ώρες και λίγο πριν την επιστροφή στην ύππια θέση. Επιπλέον, η αύξηση του λόγου P/F κατά την πρώτη συνεδρία σε πρηνή θέση, συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα στη ΜΕΘ. Ωστόσο, καμία άλλη αναπνευστική παράμετρος δεν βελτιώθηκε σημαντικά μεταξύ το πέρας των 16 ωρών και λίγο πριν την επιστροφή στην ύππια θέση.
Douglas et al [34]	Αναδρομική μελέτη	n=427	2,95 [1,8–5] ημέρες μεταξύ των επιζώντων και 3,3 [2,4–6,6] ημέρες μεταξύ των μη επιζώντων	FiO ₂ < 60% και επίπεδα PEEP < 10 cm H ₂ O για > 4 ώρες	Οι συνεδρίες σε πρηνή θέση διατηρήθηκαν έως ότου οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ακόλουθα κριτήρια: αναλογία P/F > 150 με FiO ₂ < 60% και επίπεδα PEEP < 10 cm H ₂ O [46]. Αυτό το πρωτόκολλο οδήγησε σε συνεδρίες μέσης διάρκειας 2,95 ημερών μεταξύ των επιζώντων και 3,3 ημερών μεταξύ των μη επιζώντων με μια τέταρτη συνεδρία μη επιζώντων που διήρκεσε τουλάχιστον 6,6 ημέρες.

Cornejo et al [34]	Αναδρομική μελέτη	n=417	Σε ασθενείς που χρειάστηκαν μόνο 1 συνεδρία (75% της κοόρτης), η διάμεση διάρκεια ήταν 4 [3, 4] ημέρες	Τουλάχιστον 48 ώρες και μέχρι P/F \geq 200 mmHg	Οι ασθενείς παρέμεναν σε πρηνή θέση για διάστημα τουλάχιστον 48 ώρες και έως ότου ο λόγος P/F αυξηθεί πάνω από 200 mmHg [36]. Η παράταση της διάρκειας σε πρηνή θέση δεν συσχετίστηκε με μεγαλύτερη μείωση του λόγου P/F λίγο πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση.
Okin et al [35]	Αναδρομική μελέτη	n=263	40 [27–55]	Κατά την κρίση του θεράποντος ιατρού	Οι ασθενείς που συμπεριλήφθηκαν στην ομάδα παρατεταμένης πρηνής τοποθέτησης παρουσίασαν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 3 μηνών από τους ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε διακοπτόμενη πρηνή θέση.
Karlis et al [37]	Προοπτική μελέτη	n=63	Η διάμεση διάρκεια σε πρηνή θέση για την ομάδα SPP ήταν 20 ώρες και για την ομάδα PPP 46 ώρες	P/F > 150 με FiO ₂ < 60 και PEEP < 10 cm H ₂ O.	Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στην οξυγόνωση, μεταξύ των ομάδων. Η επιβίωση 28 ημερών ήταν 78,4% στην ομάδα σε παρατεταμένη πρηνή θέση έναντι 65,4% στην ομάδα σε τυπική πρηνή θέση.

Πίνακας 7: Συγκέντρωση μελετών για παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση για την αντιμετώπιση του σχετιζόμενου με COVID-19 συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS)

5. Συζήτηση

Η παρατεταμένη πρηγής θέση, ως θεραπευτική στρατηγική για το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή τα τελευταία χρόνια. Αυτή η προσέγγιση περιλαμβάνει την τοποθέτηση ασθενών με ARDS σε πρηγή θέση για παρατεταμένες περιόδους, που συνήθως υπερβαίνουν τις 24 ώρες, για να βελτιωθεί η οξυγόνωση και ενδεχομένως να μειωθεί η θνησιμότητα. Έχει αποκτήσει ιδιαίτερη σημασία κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, δεδομένης της αύξησης των εισαγωγών στη ΜΕΘ και της ανάγκης για αποτελεσματική διαχείριση του ARDS.

Πριν από την πανδημία COVID-19, αρκετές μελέτες διερεύνησαν τον αντίκτυπο της παρατεταμένης πρηγούς θέσεως σε ασθενείς με ARDS που δεν σχετίζεται με το COVID-19. Αυτές οι έρευνες αποκάλυψαν μικτά αποτελέσματα, υπογραμμίζοντας την πολυπλοκότητα αυτής της θεραπευτικής προσέγγισης.

Μια μελέτη από τους Chan et al [29] έδειξε σημαντική βελτίωση στην αναλογία μερικής πίεσης αρτηριακού οξυγόνου/κλάσματος εισπνεόμενου οξυγόνου (P/F) μετά από 48 ώρες σε πρηγή θέση. Αυτό το εύρημα ενισχύει την υπόθεση ότι η πρηγής τοποθέτηση μπορεί να βελτιώσει την οξυγόνωση. Ωστόσο, είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι αυτή η μελέτη δεν ανέφερε σημαντικές βελτιώσεις στη μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα (PaCO₂) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου στην ύπτια θέση. Αυτή η παρατήρηση είναι σύμφωνη με την αντίληψη ότι η τοποθέτηση σε πρηγή θέση ωφελεί πρωτίστως την οξυγόνωση αλλά μπορεί να μην έχει έντονη επίδραση στην αποβολή CO₂ [11, 20].

Ομοίως, η μελέτη που διεξήχθη από τους Romero et al [36] συμμετείχαν 15 ασθενείς που τοποθετήθηκαν σε πρηγή θέση κατά μέσο όρο για 55 ± 7 ώρες. Τα αποτελέσματα έδειξαν σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F, συνοδευόμενη από μείωση του PaCO₂. Αυτό το εύρημα υπογραμμίζει τα πιθανά οφέλη της παρατεταμένης πρηγούς θέσεως τόσο για την οξυγόνωση όσο και την αποβολή

CO₂. Επιπλέον, η μελέτη σημείωσε βελτίωση της στατικής τελο-εισπνευστικής πίεσης (plateau πίεση, P_{plat}), η οποία υποδηλώνει βελτίωση των πνευμόνων.

Η μελέτη των Miyamoto et al [30] στην οποία συμμετείχαν 15 ασθενείς σε πρηνή θέση κατά μέσο όρο για 47,5 ώρες, ανέφερε μια αρχική αύξηση της αναλογίας P/F μετά από 8 ώρες. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση στην αναλογία P/F μεταξύ της 8ης και της 40ης ώρας. Αυτό το εύρημα εγείρει ερωτήματα σχετικά με τη βέλτιστη διάρκεια της πρηνούς τοποθέτησης των ασθενών με ARDS. Υποδηλώνει ότι τα αρχικά οφέλη μπορεί να αυξηθούν μετά από μια ορισμένη περίοδο, τονίζοντας την ανάγκη για προσεκτικό συγχρονισμό και παρακολούθηση κατά την εφαρμογή αυτής της στρατηγικής.

Ένας κοινός περιορισμός σε αυτές τις μελέτες είναι το μικρό μέγεθος δείγματος, με λιγότερους από 20 ασθενείς σε καθεμία. Αυτός ο περιορισμός συμβαδίζει με προηγούμενες βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που υπογραμμίζουν την πρόκληση της διεξαγωγής δοκιμών μεγάλης κλίμακας σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς με ARDS λόγω ηθικών και υλικοτεχνικών περιορισμών [11,10]. Ωστόσο, αυτές οι μελέτες υποδεικνύουν συλλογικά ότι ενώ η παρατεταμένη πρηνής θέση μπορεί να ενισχύσει την οξυγόνωση, ο αντίκτυπός της σε άλλες αναπνευστικές παραμέτρους ποικίλλει.

Στρέφοντας την προσοχή στις μελέτες που διεξήχθησαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19, διαπιστώνουμε σημαντικό ενδιαφέρον για την υιοθέτηση της παρατεταμένης πρηνούς θέσεως ως τυπικής πρακτικής στη διαχείριση του ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19. Αυτές οι μελέτες προσφέρουν πληροφορίες σχετικά με τη σκοπιμότητα και την αποτελεσματικότητα αυτής της προσέγγισης στο πλαίσιο της πανδημίας.

Η αναδρομική μελέτη των Walter et al [33] εισήγαγε ένα πρωτόκολλο «δύο νυχτών» με μέση διάρκεια πρηνούς θέσεως 39 ώρες. Αυτή η προσέγγιση είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναλογίας P/F στις 16 ώρες, λίγο πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση. Είναι σημαντικό ότι μια αύξηση της αναλογίας P/F κατά την πρώτη συνεδρία με παρατεταμένη διάρκεια συσχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα στη

ΜΕΘ. Ωστόσο, αυτή η μελέτη, δεν έδειξε σημαντικές βελτιώσεις σε άλλες αναπνευστικές παραμέτρους πέρα από την οξυγόνωση.

Η μελέτη των Douglas et al, [34] στην οποία συμμετείχαν 427 ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19, εισήγαγε μια προσέγγιση βάσει κριτηρίων για την παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση. Οι ασθενείς παρέμειναν στην πρηνή θέση μέχρι να ικανοποιηθούν συγκεκριμένα κριτήρια, όπως η αναλογία P/F > 150 με υψηλές απαιτήσεις σε οξυγόνο. Αυτή η προσέγγιση είχε ως αποτέλεσμα διαφορετικές διάρκειες συνεδρίας.

Ενώ επέτρεπε την εξατομικευμένη φροντίδα, δεν εστίαζε στα αποτελέσματα κάθε παρατεταμένης συνεδρίας. Αυτή η στρατηγική συμφωνεί με την ευρύτερη βιβλιογραφία σχετικά με την ανάγκη για ευελιξία στα πρωτόκολλα τοποθέτησης σε πρηνή θέση, καθώς οι αποκρίσεις των ασθενών μπορεί να ποικίλλουν σημαντικά [16].

Σε μια πολυκεντρική μελέτη στη Χιλή των Cornejo et al [36], οι ασθενείς με ARDS που σχετίζεται με τον COVID-19 παρέμειναν σε πρηνή θέση για τουλάχιστον 48 ώρες ή έως ότου ο λόγος P/F τους αυξηθεί πάνω από 200 mmHg. Είναι σημαντικό ότι αυτή η παρατεταμένη διάρκεια στην πρηνή θέση δεν επηρέασε αρνητικά την αναλογία P/F πριν την επιστροφή στην ύπτια θέση. Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με παλαιότερες μελέτες, υπογραμμίζοντας ότι η παρατεταμένη πρηνής θέση μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς να διακυβεύεται η οξυγόνωση [7].

Η πολυκεντρική αναδρομική μελέτη των Okin et al [35] συνέκρινε δύο ομάδες: η μία με παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση και η άλλη με διακοπτόμενες συνεδρίες. Η ομάδα σε παρατεταμένη πρηνή θέση είχε μέση διάρκεια 40 ωρών ανά συνεδρία, με ορισμένες συνεδρίες να διαρκούν πάνω από 10 ημέρες. Αντίθετα, η ομάδα που εφάρμοσε διακοπτόμενες συνεδρίες είχε κατά μέσο όρο 17 ώρες ανά συνεδρία. Εντυπωσιακά, η πρώτη ομάδα εμφάνισε χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας 3 μηνών, υποδηλώνοντας πιθανά οφέλη επιβίωσης που σχετίζονται με μεγαλύτερη διάρκεια στην πρηνή θέση. Αυτό το εύρημα τονίζει τον τρόπο με τον οποίο η διάρκεια της πρηνούς θέσεως επηρεάζει τα αποτελέσματα των ασθενών.

Ανάλογα, η προοπτική μελέτη των Karlis et.al [37], συνέκρινε τα αποτελέσματα δύο ομάδων, όπου η μια βρισκόταν σε πρηνή θέση για 20 ώρες έναντι της άλλης που πραγματοποίησε συνεδρίες σε παρατεταμένη πρηνή θέση, διάρκειας 46 ώρες. Τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής δεν έδειξαν σημαντική διαφορά στην οξυγόνωση. Τα ευρήματα αυτά, έρχονται σε συμφωνία με άλλες μελέτες [11,24,38], όπου αναφέρουν ότι η παράταση της διάρκειας της πρηνούς τοποθέτησης είναι εξίσου ασφαλής και αποτελεσματική με τη συμβατική πρακτική πρηνούς θέσεως σε ασθενείς με σοβαρό ARDS λόγω COVID-19.

6. Συμπεράσματα

Σύμφωνα με τη τελευταία έρευνα του Gattinoni το 2023, σχετικά με την πρηνή θέση, οποιαδήποτε παρέμβαση εφαρμόζεται στο ARDS στοχεύει στο να κερδίσει χρόνο απαραίτητο ώστε να αντιμετωπισθεί το αίτιο που προκάλεσε το ARDS, διατηρώντας παράλληλα ικανοποιητική οξυγόνωση.

Επομένως, όταν συγκρίνουμε διαφορετικές παρεμβάσεις όπως, παρατεταμένη ή μη πρηνή θέση, στην πραγματικότητα συγκρίνουμε τα μειονεκτήματα αυτών.

Επιπλέον, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι η πρηνής θέση δεν πρέπει πλέον να θεωρείται ως θεραπεία διάσωσης, καθώς το κύριο όφελος της βασίζεται στην πρόληψη του VILI και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως ρουτίνα και να ξεκινά στο πρώιμο στάδιο του ARDS παρά σε μεταγενέστερο στάδιο, που το VILI έχει ήδη εγκατασταθεί.

Η βελτίωση της οξυγόνωσης είναι το πιο συνηθισμένο αποτέλεσμα της πρηνούς θέσεως, αν και δεν συνδέεται άμεσα με τη θνησιμότητα. Ωστόσο, τα διαθέσιμα δεδομένα δείχνουν ότι, αν και ο μηχανικός αερισμός μπορεί να προκαλέσει βλάβη στον πνεύμονα κατά την πρηνή θέση η βλάβη είναι μικρότερη συγκριτικά με την ύπτια θέση.

Επιπλέον, χρήση της παρατεταμένης πρηνούς θέσεως στη διαχείριση του ARDS έχει εξελιχθεί σημαντικά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της πανδημίας COVID-19. Ενώ, οι ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας και οι μελέτες που συζητούνται εδώ υπογραμμίζουν σταθερά τη βελτίωση της οξυγόνωσης που σχετίζεται με την παρατεταμένη πρηνή τοποθέτηση, οι επιδράσεις σε άλλες αναπνευστικές παραμέτρους δεν ήταν σαφείς.

Η παρατεταμένη πρηνής θέση φαίνεται ότι βελτιώνει την οξυγόνωση και μειώνει την ανάγκη για υψηλά επίπεδα οξυγόνου και άλλες υποστηρικτικές θεραπείες. Η βελτίωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, η μείωση της ανομοιογένειας, η μείωση του πνευμονικού οιδήματος και η μείωση της πιθανότητας πνευμονικής βλάβης προκαλούμενη από την μηχανική αναπνοή είναι μεταξύ των κυρίαρχων μηχανισμών που δικαιολογούν τα οφέλη της.

Ακόμα, αν και η παρατεταμένη πρηνής θέση αναδεικνύεται ως μια αποτελεσματική μέθοδος στην υποστήριξη ασθενών με ARDS, παρέχοντας σημαντικά οφέλη στην αναπνευστική τους λειτουργία, η εφαρμογή της απαιτεί προσεκτικό προγραμματισμό, περισσότερο εξειδικευμένη παρακολούθηση και φροντίδα για την αποφυγή δερματικών βλαβών καθώς και επαγρύπνηση από την ιατρική ομάδα για την αποφυγή επιπλοκών.

Επιπρόσθετα, η παρατεταμένη πρηνής θέση έχει συσχετιστεί και με μία σημαντική μείωση των πιθανοτήτων επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας σε σύγκριση με την απλή πρηνή θέση. Ωστόσο, και οι δύο μέθοδοι προσφέρουν σημαντικά οφέλη, με την παρατεταμένη πρηνή θέση να έχει το πλεονέκτημα στη βελτίωση της οξυγόνωσης σε βαριά περιστατικά ARDS, αλλά με αυξημένες απαιτήσεις κατά τη φροντίδα.

Η επιλογή μεταξύ των δύο προσεγγίσεων, παρατεταμένης πρηνούς και μη παρατεταμένης, εξαρτάται από την κλινική κατάσταση του ασθενούς, την αντοχή στη θεραπεία και την ικανότητα του νοσηλευτικού προσωπικού να διαχειρίζεται τυχόν επιπλοκές.

Η βέλτιστη διάρκεια της πρηνούς τοποθέτησης παραμένει αντικείμενο συνεχιζόμενης έρευνας και η επιλογή μεταξύ πρωτοκόλλων σταθερής διάρκειας και προσεγγίσεων που βασίζονται σε κριτήρια, ποικίλλει μεταξύ των μελετών.

Παρά τις προκλήσεις, όσον αφορά την εφαρμογή και τη βελτιστοποίηση της πρηνούς θέσεως και ειδικότερα, της παρατεταμένης πρηνούς θέσεως, ο αυξανόμενος όγκος στοιχείων υποστηρίζει το σημαντικό ρόλο της ως «εργαλείο» των ιατρών της εντατικής θεραπείας, για τη διαχείριση ασθενών με ΟΑΑ.

Επιπλέον, παρά τα θεραπευτικά της πλεονεκτήματα, η ευρεία υιοθέτηση της πρηνούς θέσεως στην κλινική πράξη εγείρει διάφορες προκλήσεις και σκέψεις. Η αποτελεσματική εφαρμογή πρωτοκόλλων πρηνούς θέσεως απαιτεί διεπιστημονική συνεργασία, προσεκτική επιλογή των ασθενών και τήρηση επιστημονικών οδηγιών για τη βελτιστοποίηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας

Καθώς η κατανόηση του ARDS και των επιλογών θεραπείας του συνεχίζει να εξελίσσεται, το ίδιο θα εξελίσσεται και ο ρόλος της παρατεταμένης πρηνούς τοποθέτησης σε μονάδες εντατικής θεραπείας.

Εν κατακλείδι, είναι αναγκαίες, οι συνεχείς προσπάθειες έρευνας για την περαιτέρω διευκρίνηση του βέλτιστου χρόνου, της διάρκειας και των κριτηρίων επιλογής ασθενών για θέση στην ΟΑΑ και παρά τα μικρά μεγέθη του δείγματος και την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα, τα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η παρατεταμένη πρηνής θέση μπορεί να είναι ένα πολύτιμο εργαλείο για τη διαχείριση της ΟΑΑ.

Τέλος, θα πρέπει να εφαρμόζεται με σύνεση, με προσεκτική παρακολούθηση της ανταπόκρισης των ασθενών και των πιθανών επιπλοκών, όπως τα τραύματα πίεσης. Η μελλοντική έρευνα θα πρέπει να στοχεύει στη βελτίωση των πρωτοκόλλων, στον εντοπισμό υπο-ομάδων ασθενών που ωφελούνται περισσότερο και στην αξιολόγηση του μακροπρόθεσμου αντίκτυπου στα αποτελέσματα των ασθενών, ειδικά στο πλαίσιο της συνεχιζόμενης πανδημίας COVID-19 και πέραν αυτής.

Βιβλιογραφία

- [1] Guérin, Claude, et al. "Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 368.23 (2013): 2159-2168.
- [2] Guerin, Claude, et al. "A prospective international observational prevalence study on prone positioning of ARDS patients: the APRONET (ARDS Prone Position Network) study." *Intensive care medicine* 44 (2018): 22-37.
- [3] Kallet, Richard H. "A comprehensive review of prone position in ARDS." *Respiratory care* 60.11 (2015): 1660-1687.
- [4] Gattinoni, Luciano, et al. "Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure." *New England Journal of Medicine* 345.8 (2001): 568-573.
- [5] McAuley, Danny, et al. "What is the optimal duration of ventilation in the prone position in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome?" *Intensive care medicine* 28 (2002): 414-418.
- [6] Mancebo, Jordi, et al. "A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome." *American journal of respiratory and critical care medicine* 173.11 (2006): 1233-1239.
- [7] Taccone, Paolo, et al. "Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial." *Jama* 302.18 (2009): 1977-1984.
- [8] Romero, Carlos M., et al. "Extended prone position ventilation in severe acute respiratory distress syndrome: a pilot feasibility study." *Journal of critical care* 24.1 (2009): 81-88.
- [9] Ranieri, V. Marco, et al. "Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition." *Jama* 307.23 (2012): 2526-2533.
- [10] Grasselli, Giacomo, et al. "Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome: a multicentre prospective observational study." *The lancet Respiratory medicine* 8.12 (2020): 1201-1208.
- [11] Bellani, Giacomo, et al. "Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries." *Jama* 315.8 (2016): 788-800.
- [12] Thompson, B. Taylor, Rachel C. Chambers, and Kathleen D. Liu. "Acute respiratory distress syndrome." *New England Journal of Medicine* 377.6 (2017): 562-572.
- [13] Rubenfeld, Gordon D., et al. "Incidence and outcomes of acute lung injury." *New England Journal of Medicine* 353.16 (2005): 1685-1693.
- [14] Siegel, M. "Acute respiratory distress syndrome: Clinical features, diagnosis, and complications in adults." U: UpToDate, Finlay G ed. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate (2022).
- [15] Katzenstein, Anna-Luise A., Jeffrey L. Myers, and Michael T. Mazur. "Acute interstitial pneumonia: A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study." *The American journal of surgical pathology* 10.4 (1986): 256-267.

- [16] Smith RE, Shifrin MM. Critical care considerations in adult patients with influenza-induced ARDS. *Crit Care Nurse*. 2020;40(5):15–24.
doi:10.4037/ccn2020746
- [17] Centers for Disease Control and Prevention. "Centers for Disease Control and Prevention Coronavirus disease 2019 (COVID-19)." United States: centers for disease control and prevention, Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html> Accessed 25 (2020).
- [18] National Institutes of Health. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guideline. Published October 27, 2021. Available from <https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf>
- [19] Munster, Vincent J., et al. "Respiratory disease in rhesus macaques inoculated with SARS-CoV-2." *Nature* 585.7824 (2020): 268-272.
- [20] Levy HR, Sanchez CI. COVID-19 and cytokine storm syndrome. *MedLabObs*, (2020)
- [21] Berlin, David A., Roy M. Gulick, and Fernando J. Martinez. "Severe covid-19." *New England Journal of Medicine* 383.25 (2020): 2451-2460.
- [22] Richardson, Safiya, et al. "Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area." *Jama* 323.20 (2020): 2052-2059.
- [23] Wang, Yang, et al. "Clinical course and outcomes of 344 intensive care patients with COVID-19." *American journal of respiratory and critical care medicine* 201.11 (2020): 1430-1434.
- [24] Barakat-Johnson, Michelle, et al. "Pressure injury prevention for COVID-19 patients in a prone position." *Wound Practice & Research: Journal of the Australian Wound Management Association* 28.2 (2020): 50-57.
- [25] Girard, Raphaelle, et al. "The impact of patient positioning on pressure ulcers in patients with severe ARDS: results from a multicentre randomised controlled trial on prone positioning." *Intensive care medicine* 40 (2014): 397-403.
- [26] Binda, Filippo, et al. "Complications of prone positioning in patients with COVID-19: a cross-sectional study." *Intensive and Critical Care Nursing* 67 (2021): 103088.
- [27] Fan, Eddy, Daniel Brodie, and Arthur S. Slutsky. "Acute respiratory distress syndrome: advances in diagnosis and treatment." *Jama* 319.7 (2018): 698-710.
- [28] Alhazzani, Waleed, et al. "Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)." *Intensive care medicine* 46 (2020): 854-887.
- [29] Chan, Ming-Cheng, et al. "Effects of prone position on inflammatory markers in patients with ARDS due to community-acquired pneumonia." *Journal of the Formosan Medical Association* 106.9 (2007): 708-716.
- [30] Miyamoto, Kyohei, et al. "Oxygenation improves during the first 8 h of extended-duration prone positioning in patients with respiratory failure: a retrospective study." *Journal of Intensive Care* 2 (2014): 1-5.

- [31] Lee, Kwangha, et al. "Clinical meaning of early oxygenation improvement in severe acute respiratory distress syndrome under prolonged prone positioning." *The Korean journal of internal medicine* 25.1 (2010): 58.
- [32] Lee, Po-Hsin, et al. "Prognostic factors to predict ICU mortality in patients with severe ARDS who received early and prolonged prone positioning therapy." *Journal of Clinical Medicine* 10.11 (2021): 2323.
- [33] Walter, Thaïs, et al. "Extended prone positioning duration for COVID-19-related ARDS: benefits and detriments." *Critical Care* 26.1 (2022): 208.
- [34] Douglas, Ivor S., et al. "Safety and outcomes of prolonged usual care prone position mechanical ventilation to treat acute coronavirus disease 2019 hypoxemic respiratory failure." *Critical Care Medicine* 49.3 (2021): 490-502.
- [35] Okin, Daniel, et al. "Prolonged prone position ventilation is associated with reduced mortality in intubated COVID-19 patients." *Chest* 163.3 (2023): 533-542.
- [36] Cornejo, Rodrigo A., et al. "Continuous prolonged prone positioning in COVID-19-related ARDS: a multicenter cohort study from Chile." *Annals of Intensive Care* 12.1 (2022): 109.
- [37] Karlis, George, et al. "Prone position ventilation in severe ARDS due to COVID-19: comparison between prolonged and intermittent strategies." *Journal of Clinical Medicine* 12.10 (2023): 3526.
- [38] Bos, Lieuwe DJ, and Lorraine B. Ware. "Acute respiratory distress syndrome: causes, pathophysiology, and phenotypes." *The Lancet* 400.10358 (2022): 1145-1156.
- [39] World Health Organization. *Living guidance for clinical management of COVID-19: living guidance*, 23 November 2021. No. WHO/2019-nCoV/clinical/2021.2. World Health Organization, 2021.
- [40] Moore, Zena, et al. "Prevention of pressure ulcers among individuals cared for in the prone position: lessons for the COVID-19 emergency." *Journal of wound care* 29.6 (2020): 312-320.
- [41] Ibarra, Gorka, et al. "Prone position pressure sores in the COVID-19 pandemic: the Madrid experience." *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* 74.9 (2021): 2141-2148.
- [42] Rodríguez-Huerta, María Dolores, et al. "Nursing care and prevalence of adverse events in prone position: Characteristics of mechanically ventilated patients with severe SARS-CoV-2 pulmonary infection." *Nursing in critical care* 27.4 (2022): 493-500.
- [43] Capasso, Virginia, et al. "Pressure injury development, mitigation, and outcomes of patients proned for acute respiratory distress syndrome." *Advances in Skin & Wound Care* 35.4 (2022): 202-212.
- [44] Challoner, Tom, et al. "The risk of pressure ulcers in a proned COVID population." *The surgeon* 20.4 (2022): e144-e148.
- [45] Guérin, Claude, et al. "Prone position in ARDS patients: why, when, how and for whom." *Intensive care medicine* 46 (2020): 2385-2396.
- [46] Torbic, Heather, and Abhijit Duggal. "Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome." *Journal of Critical Care* 49 (2019): 179-184.

- [47] Gattinoni, L., and J. J. Marini. "Prone positioning and neuromuscular blocking agents are part of standard care in severe ARDS patients: we are not sure." *Intensive Care Medicine* 41 (2015): 2201-2203.
- [48] Banavasi, Harsha, et al. "Management of ARDS—What works and what does not." *The American journal of the medical sciences* 362.1 (2021): 13-23.
- [49] Bourenne, Jeremy, et al. "Sedation and neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome." *Annals of Translational Medicine* 5.14 (2017).
- [50] Kress, John P., and Jesse B. Hall. "ICU-acquired weakness and recovery from critical illness." *New England Journal of Medicine* 370.17 (2014): 1626-1635.
- [51] Κουτσούκου, Αντωνία, et al. "Βασικές αρχές εντατικής θεραπείας." (2016).
- [52] Spadaro, S.; Jimenez-Santana, J.D.; La Rosa, R.; Spinazzola, G.; Argente Navarro, P.; Volta, C.A.; Scaramuzzo, G. Prone Positioning and Molecular Biomarkers in COVID and Non-COVID ARDS: A Narrative Review. *J. Clin. Med.* 2024, 13, 317. <https://doi.org/10.3390/jcm13020317>
- [53] Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, Brondani A, Mehta S. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2016 May;42(5):699-711. doi: 10.1007/s00134-016-4325-4. Epub 2016 Apr 4. PMID: 27040102; PMCID: PMC4828494.
- [54] Kerchberger, V Eric et al. "Haptoglobin-2 variant increases susceptibility to acute respiratory distress syndrome during sepsis." *JCI insight* vol. 4,21 e131206. 1 Nov. 2019, doi:10.1172/jci.insight.131206
- [55] Matthay, Michael A et al. "A New Global Definition of Acute Respiratory Distress Syndrome." *American journal of respiratory and critical care medicine* vol. 209,1 (2024): 37-47. doi:10.1164/rccm.202303-0558WS
- [56] Slutsky, Arthur S, and Jesús Villar. "Early Paralytic Agents for ARDS? Yes, No, and Sometimes." *The New England journal of medicine* vol. 380,21 (2019): 2061-2063. doi:10.1056/NEJMe1905627
- [57] Kuperminc, Emmanuelle et al. "Corticosteroids in ARDS." *Journal of clinical medicine* vol. 12,9 3340. 8 May. 2023, doi:10.3390/jcm12093340
- [58] Jayasimhan, D., and M. A. Matthay. "Corticosteroids in adults with acute respiratory distress syndrome and severe pneumonia." *BJA education* 23.12 (2023): 456-463.
- [59] Βασιλική Τσολάκη, Μαρία-Ειρήνη Παπαδόνα, Φωτεινή Μπαρδάκα, Κωνσταντίνα Δεσκάτα, Δημοσθένης Μακρής, Επαμεινώνδας Ζακυνθινός. "Νευρομυϊκοί αποκλειστές σε ασθενείς με ARDS πριν και μετά την πανδημία." *Κλινική Εντατικής Θεραπείας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.*
- [60] Gattinoni, Luciano, et al. "Prone position: how understanding and clinical application of a technique progress with time." *Anesthesiology and Perioperative Science* 1.1 (2023): 3.