



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΧΟΛΗ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ  
ΤΜΗΜΑ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗΣ

«Μελέτη για τη χορήγηση οξυγόνου  
(υψηλής ροής) σε ασθενείς με COVID-19»

**Μπριάννας Χρυσόστομος**  
**Αριθμός Μητρώου: 48014062**

**Επιβλέπων Καθηγητής**  
**Παντελεήμων Ασβεστάς, Καθηγητής**

**Αθήνα 10/03/2024**

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Ο Επιβλέπων Καθηγητής

Παντελεήμων Ασβεστάς

Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Δημήτριος Γκλώτσος

Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

Σπυρίδων Κωστόπουλος

Αναπληρωτής Καθηγητής

[ΨΗΦΙΑΚΗ ΥΠΟΓΡΑΦΗ]

### ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο υπογράφων .....**Μπριάνας Χρυσόστομος**..... του **Δημητρίου**....., με αριθμό μητρώου **48014062**..... φοιτητής του Τμήματος ...**Μηχανικών Βιοϊατρικής** ..... της Σχολής .....**Μηχανικών**..... του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω υπεύθυνα ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της διπλωματικής εργασίας και κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος.

Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου/διπλώματός μου».

Ημερομηνία

Ο Δηλών

**10/03/2024**



**Μπριάνας Χρυσόστομος**

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέπων καθηγητή, κύριο Παντελεήμων Ασβεστά, που αποδέχθηκε την πρότασή μου να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα στη διπλωματική μου εργασία και με καθοδήγησε κατάλληλα, ώστε να τη φέρω εις πέρας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω την εταιρεία στην οποία εργάζομαι, που με ενθάρρυνε να ασχοληθώ με το συγκεκριμένο θέμα, και είχα την πολύτιμη βοήθειά τους.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου, για την αμέριστη υποστήριξη καθ' όλη τη διάρκεια της εργασίας μου και των σπουδών μου γενικότερα.

## Περίληψη

Οι λοιμώξεις από τον COVID-19 οδήγησαν σε υψηλά ποσοστά μεταδοτικότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής μπορεί να έχει όφελος στη μείωση της ανάγκης διασωλήνωσης των ασθενών με COVID-19. Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με COVID-19. Πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση πρωτογενών ερευνών από το PubMed, και μετά τον έλεγχο κριτηρίων εισαγωγής και αποκλεισμού, συμπεριλήφθηκαν 31 μελέτες. Διαπιστώθηκε ότι η χρήση του οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς COVID-19 είναι αποτελεσματική για τη μείωση της ανάγκης διασωλήνωσης, ιδίως σε σύγκριση με τη χρήση της συμβατικής οξυγονοθεραπείας. Μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων επιτυχίας και αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής, ο δείκτης αναλογίας κορεσμού οξυγόνου ήταν η παράμετρος που εξετάστηκε περισσότερο. Ωστόσο, βρέθηκε ότι το οξυγόνο υψηλής ροής δεν μειώνει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και τη θνησιμότητα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που να περιλαμβάνουν την εξέταση της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 και των συννοσηροτήτων των ασθενών ως παράγοντες επιτυχίας ή αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.

Λέξεις κλειδιά: οξυγόνο υψηλής ροής, COVID-19, διασωλήνωση, δείκτης αναλογίας κορεσμού οξυγόνου, θνησιμότητα

## **Abstract**

COVID-19 infections have resulted in high rates of transmissibility and mortality worldwide. High-flow oxygen therapy may have benefit in reducing the need for intubation in patients with COVID-19. The purpose of the study was to investigate the effectiveness of using high-flow oxygen in patients with COVID-19. A systematic review of primary research was performed from PubMed, and after checking inclusion and exclusion criteria, 31 studies were included. The use of high-flow oxygen in COVID-19 patients has been found to be effective in reducing the need for intubation, especially compared to the use of conventional oxygen therapy. Among the predictors of success and failure of high-flow oxygen therapy, the oxygen saturation ratio index was the most studied parameter. However, high-flow oxygen was found not to reduce ICU length of stay and mortality. Further studies are needed that include examination of the severity of COVID-19 disease and patient comorbidities as factors in the success or failure of high-flow oxygen therapy.

**Key words:** high-flow oxygen, COVID-19, intubation, oxygen saturation ratio, mortality

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	4
Περίληψη .....	5
Abstract .....	6
Περιεχόμενα.....	7
Κατάλογος Εικόνων .....	9
Κατάλογος Πινάκων .....	10
Εισαγωγή .....	11
Κεφάλαιο 1-Ο Ιός COVID-19 .....	13
1.1 Ορισμός.....	13
1.2 Επιδημιολογία .....	14
1.3 Παθοφυσιολογία-Συμπτώματα-Κλινική εικόνα.....	15
1.4 Διάγνωση.....	19
1.5 Θεραπεία .....	20
1.6 Πρόληψη .....	23
Κεφάλαιο 2-Η Χορήγηση Οξυγόνου Υψηλής Ροής .....	26
2.1 Το οξυγόνο υψηλής ροής.....	26
2.2 Τρόπος δράσης .....	28
2.2.1 Οι συσκευές .....	36
2.3 Η χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής στην αντιμετώπιση του COVID-19.....	45
Κεφάλαιο 3-Μεθοδολογία .....	46
3.1 Σκοπός.....	47

3.2 Μέθοδος και επιλογή μελετών .....	47
Κεφάλαιο 4-Αποτελέσματα .....	48
4.1 Περιγραφή μελετών .....	48
4.2 Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης οξυγόνου υψηλής ροής στην αντιμετώπιση του COVID-19 .....	49
Κεφάλαιο 5-Συζήτηση .....	68
Επίλογος.....	72
Βιβλιογραφία .....	73



## Κατάλογος Εικόνων

Εικόνα 1. Παγκόσμιος επιπολασμός του COVID-19 τον Νοέμβριο του 2023 .....	14
Εικόνα 2. Επιπολασμός του COVID-19 ανάλογα την ήπειρο.....	15
Εικόνα 3. Διαφορετικές θεραπείες για τον COVID-19 .....	22
Εικόνα 4. Διαφορές των θεραπειών για τον COVID-19 .....	23
Εικόνα 5. Διαφορές των εμβολίων για COVID-19 .....	25
Εικόνα 6. Αρχική ρύθμιση της οξυγονοθεραπείας με ρινική κάνουλα υψηλής ροής.....	33
Εικόνα 7. Γεννήτριες οξυγόνου υψηλής ροής (A: Συσκευή από Vyair Medical, B: Συσκευή από Fisher & Paykel Healthcare, C: Συσκευή από MaxVenturi, D: Συσκευή από Bio-Med Devices, E: Συσκευή από Varotherm, F: Συσκευή από MaxVenturi).....	38
Εικόνα 8. Δομή του MaxVenturi .....	39
Εικόνα 9. Επίπεδα θορύβου του MaxVenturi.....	39
Εικόνα 10. Επιδράσεις της ροής και του παλιρροϊκού όγκου στην απόλυτη υγρασία (A: AIRVO 2, B: Optiflow).....	40
Εικόνα 11. Η απόσταση μεταξύ του άκρου του καλωδίου θέρμανσης και του αισθητήρα θερμοκρασίας (A: RT202, B: SLH) .....	42
Εικόνα 12. A: Αναπνευστικός σωλήνας AirSpiral από Fisher & Paykel, B: Διακριτικό ομοαξονικό σχέδιο της Varotherm .....	42
Εικόνα 13. A: Optiflow, B: Hi-VNI (Varotherm) .....	43
Εικόνα 14. Συσκευή BMC High flow .....	44
Εικόνα 15. Blower Συσκευής BMC high flow.....	44
Εικόνα 16. Διάγραμμα ροής PRISMA .....	48

## **Κατάλογος Πινάκων**

Πίνακας 1. Ανάλυση μελετών .....	57
----------------------------------	----

## Εισαγωγή

Με τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής, το οξυγόνο παρέχεται μέσω των ρινικών οδόντων με ρυθμό ροής που είναι υψηλότερος από ό,τι με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία. Όσοι έχουν δυσκολία στην αναπνοή αντιμετωπίζονται με αυτή τη διαδικασία. Η αναπνευστική υποστήριξη παρέχεται με οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής. Μέσω ενός σωλήνα που εισάγεται στα ρουθούνια, χορηγείται συνεχώς ζεστό, υγροποιημένο οξυγόνο. Η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής παρέχεται μόνο εάν η τυπική οξυγονοθεραπεία είναι αναποτελεσματική στη μείωση της προσπάθειας που απαιτείται από το σώμα για να αναπνεύσει. Αυτή η θεραπεία βοηθά στη βελτίωση της παροχής οξυγόνου μειώνοντας την προσπάθεια που απαιτείται για την αναπνοή και δημιουργώντας μια μικρή ποσότητα θετικής πίεσης στους ανώτερους αεραγωγούς (Maggiore, Grieco & Lemiale, 2023).

Οι λοιμώξεις από τον COVID-19 είχαν ως αποτέλεσμα ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια παγκοσμίως. Σε πολλές περιπτώσεις χρειάστηκε επεμβατικός μηχανικός αερισμός λόγω της κλινικής σοβαρότητας. Αρχικά, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο εξάπλωσης του ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής του COVID-19 μέσω αερολύματος. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία επιβεβαίωσαν ότι το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής ενέχει χαμηλό κίνδυνο εξάπλωσης και η παράδοση με χειρουργική μάσκα αποτρέπει τη διασπορά του αεροζόλ (Crimi et al., 2023; Li, Fink & Ehrmann, 2020; Roca et al., 2021).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αξιολογήσει εάν το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής έχει συγκεκριμένο όφελος σε σχέση με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια του COVID-19 (Ospina-Tascón et al., 2021; Bonnet et al., 2021). Οι ενήλικες που έλαβαν ρινική θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής με COVID-19 είχαν σημαντικά μειωμένη ανάγκη για διασωλήνωση και μειωμένο χρόνο μέχρι την ανάκτηση. Παρά τον μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης, το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής δεν συσχετίστηκε με μειωμένη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ και τα ποσοστά θνησιμότητας παρέμειναν αμετάβλητα. Ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής για υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19 μπορεί να

μειώσει την πιθανότητα διασωλήνωσης, αλλά η επίδραση στον χρόνο ανάρρωσης είναι ασαφής (Ospina-Tascón et al., 2021; Bonnet et al., 2021).

Η τρέχουσα εργασία αποσκοπεί στη μελέτη της αποτελεσματικότητας της χορήγησης οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με COVID-19.

Η εργασία αποτελείται από 5 κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο γίνεται μια σύντομη παρουσίαση του COVID-19 και στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται ανάλυση του οξυγόνου υψηλής ροής. Το τρίτο κεφάλαιο περιγράφει τη μεθοδολογία που χρησιμοποιήθηκε και στο τέταρτο κεφάλαιο παρουσιάζονται τα ευρήματα της συστηματικής ανασκόπησης. Στο τελευταίο κεφάλαιο γίνεται μια συζήτηση των ευρημάτων αυτών.

## Κεφάλαιο 1-Ο Ιός COVID-19

### 1.1 Ορισμός

Η νόσος του κορονοϊού του 2019, ή COVID-19, είναι μια εξαιρετικά μεταδοτική ιογενής ασθένεια που προκαλείται από το σοβαρό οξύ αναπνευστικό σύνδρομο SARS-CoV-2. Με πάνω από 6 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, ο COVID-19 είχε τρομερή επίδραση στον κόσμο. Ο SARS-CoV-2 εξαπλώθηκε γρήγορα σε όλο τον κόσμο αφού τα πρώτα κρούσματα αυτής της ιογενούς νόσου του αναπνευστικού κυρίως καταγράφηκαν στο Wuhan, στην επαρχία Hubei, στην Κίνα, προς τα τέλη Δεκεμβρίου 2019. Εξαιτίας αυτού, στις 11 Μαρτίου 2020, η Παγκόσμια Υγεία Οργανισμός (ΠΟΥ) αναγκάστηκε να την κηρύξει παγκόσμια πανδημία (Sharma, Ahmad Farouk & Lal, 2021).

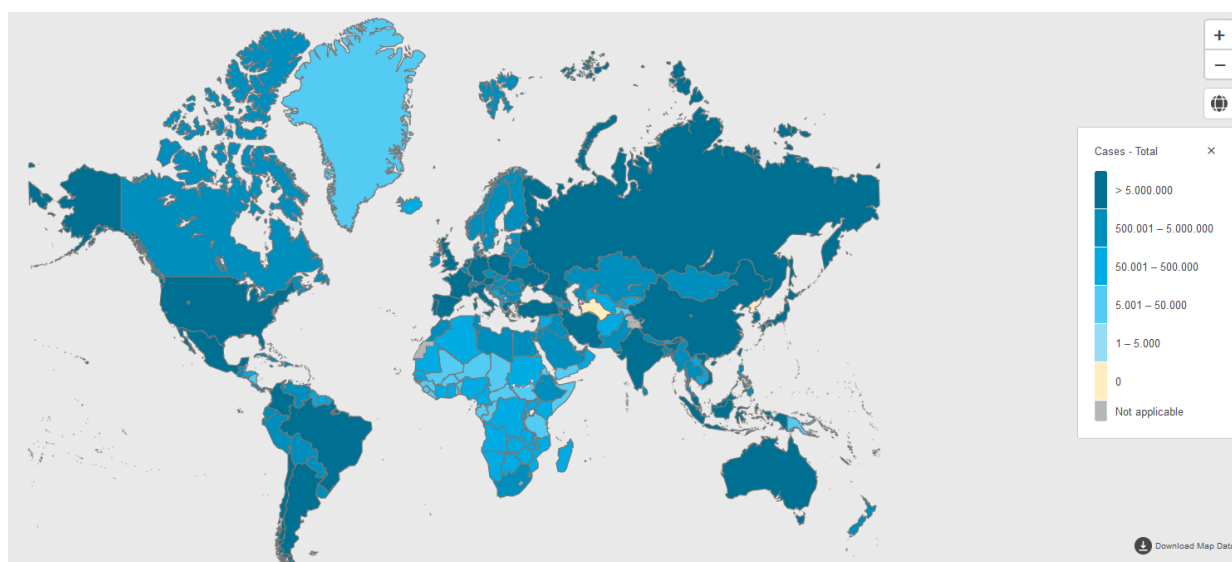
Παρά τις σημαντικές προόδους στην κλινική έρευνα, οι οποίες έχουν βελτιώσει την κατανόησή μας για τον SARS-CoV-2, τα κρούσματα αυτού του ιού παραμένουν σε πολλές χώρες. Η εμφάνιση μεταλλαγμένων παραλλαγών του ιού είναι η κύρια αιτία αυτών των εστιών. Ο SARS-CoV-2 προσαρμόζεται μέσω της γενετικής εξέλιξης και της εμφάνισης μεταλλάξεων, όπως και άλλοι ιοί RNA. Ως αποτέλεσμα, παράγονται μεταλλαγμένες παραλλαγές που μπορεί να διαφέρουν από τα μητρικά στελέχη τους με συγκεκριμένους τρόπους. Κατά τη διάρκεια αυτής της πανδημίας, έχουν εντοπιστεί αρκετές παραλλαγές του SARS-CoV-2. Μόνο ένας μικρός αριθμός από αυτούς θεωρείται ότι αποτελούν παραλλαγές ανησυχίας (Raman, Patel & Ranjan, 2021). Με βάση την επιδημιολογική ενημέρωση από τον ΠΟΥ, έχουν εντοπιστεί 5 πτητικές οργανικές ενώσεις SARS-CoV-2 από την αρχή της πανδημίας (Raman, Patel & Ranjan, 2021; Chenchula et al., 2022):

- Α: Πρώτη παραλλαγή ανησυχίας, η οποία περιγράφηκε στο Ηνωμένο Βασίλειο στα τέλη Δεκεμβρίου 2020
- Β: Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη Νότια Αφρική τον Δεκέμβριο του 2020
- Γ: Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη Βραζιλία στις αρχές Ιανουαρίου 2021
- Δ: Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στην Ινδία τον Δεκέμβριο του 2020

- Ε: Αναφέρθηκε για πρώτη φορά στη Νότια Αφρική τον Νοέμβριο του 2021

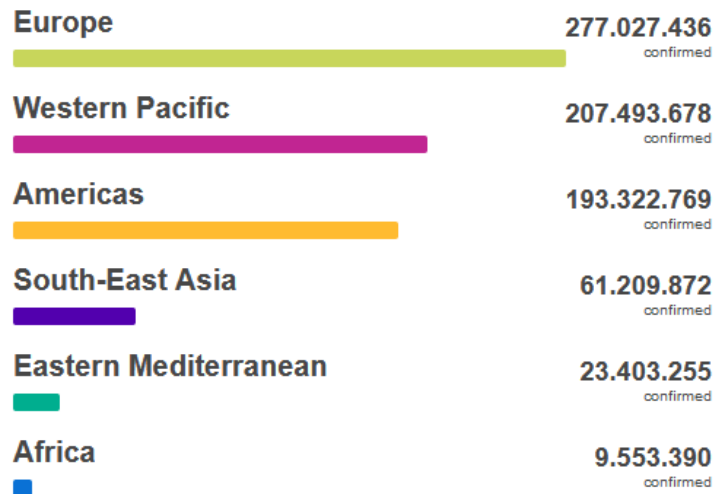
## 1.2 Επιδημιολογία

Με βάση τα νεότερα δεδομένα από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, μέχρι τις 16 Νοεμβρίου 2023 έχουν υπάρξει 772.011.164 επιβεβαιωμένα κρούσματα COVID-19 και 6.979.786 θάνατοι εξαιτίας του COVID-19. Έχουν επίσης γίνει 13.534.602.932 δόσεις εμβολίων. Ειδικότερα, στην Ελλάδα, μέχρι στιγμής έχουν υπάρξει 5.464.525 επιβεβαιωμένα κρούσματα και 37.869 θάνατοι (WHO, 2023).



**Εικόνα 1. Παγκόσμιος επιπολασμός του COVID-19 τον Νοέμβριο του 2023**

(Πηγή: WHO, 2023)



Εικόνα 2. Επιπολασμός του COVID-19 ανάλογα την ήπειρο

(Πηγή: WHO, 2023)

### 1.3 Παθοφυσιολογία-Συμπτώματα-Κλινική εικόνα

Ο SARS-CoV-2 έχει κοινές ομοιότητες με τους SARS-CoV και MERS-CoV όσον αφορά τη δομή και τη φυλογένεση. Αποτελείται από τέσσερις πρωτεΐνες δομικές πρωτεΐνες, δηλαδή ακίδα (S), γλυκοπρωτεΐνη φακέλου (E), νουκλεοκαψίδιο (N) και πρωτεΐνη μεμβράνης (M). Επιπλέον, έχει 5-8 βοηθητικές πρωτεΐνες και 16 μη δομικές πρωτεΐνες (Jiang, Hillyer & Du, 2020).

Στο εξωτερικό του ιού βρίσκεται η γλυκοπρωτεΐνη επιφανειακής ακίδας (S), η οποία έχει εμφάνιση σαν κορώνα. Διασπάται σε μια υπομονάδα S1 με ένα αμινοτελικό (N) για να βοηθήσει τον ιό να ενσωματωθεί στο κύτταρο ξενιστή. Το πεπτίδιο σύντηξης, η διαμεμβρανική περιοχή και η κυτταροπλασματική περιοχή που βρίσκονται στην καρβοξυλική (C)-τελική υπομονάδα S2 είναι αυτά που προκαλούν τη σύντηξη της μεμβράνης του ιού με το κύτταρο. Η N-τερματική περιοχή (NTD), η οποία προάγει την είσοδο του ιού στο κύτταρο ξενιστή και μπορεί να είναι στόχος για εξουδετέρωση ως απόκριση σε αντιορούς ή εμβολιασμούς, και η περιοχή δέσμευσης υποδοχέα

(RBD) αποτελούν τα υπόλοιπα τμήματα της υπομονάδας S1 (Jiang, Jillyer & Du, 2020).

Επειδή χρησιμεύει ως θέση δέσμευσης για τους υποδοχείς του ανθρώπινου ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης 2 (ACE2), το RBD είναι ένα κρίσιμο πεπτίδιο στην παθοφυσιολογία της μόλυνσης. Η νοσηλεία για COVID-19 και σοβαρή ασθένεια δεν σχετίζεται με την αναστολή του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS) (de Abajo et al., 2020).

Με τη σύνδεση της ακίδας SARS-CoV-2, γνωστή και ως πρωτεΐνη S (S1), στους υποδοχείς ACE2 στο αναπνευστικό επιθήλιο, ο SARS-CoV-2 είναι σε θέση να μολύνει τα κύτταρα-ξενιστές. Άλλα όργανα, συμπεριλαμβανομένου του άνω οισοφάγου, των εντεροκυττάρων του ειλεού, των καρδιακών κυττάρων, των εγγύς νεφρικών σωληνιακών κυττάρων και των ουροθηλιακών κυττάρων της ουροδόχου κύστης εκφράζουν επίσης υποδοχείς ACE2. Η διαμεμβρανική σερινοπρωτεάση 2 του ξενιστή (TMPRSS2) εκκινεί την υπομονάδα πρωτεΐνης ακίδας S2 μετά την προσκόλληση του ιού, η οποία προάγει την είσοδο των κυττάρων και την επακόλουθη ιική αντιγραφή (Xu et al., 2020; Hoffmann et al., 2020).

Στην αρχή μιας λοίμωξης, ο ιός καταστρέφει τον ιστό αμέσως ως αποτέλεσμα της ικής αναπαραγωγής. Στο τελευταίο στάδιο, τα T λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα έλκονται από μολυσμένα κύτταρα-ξενιστές, γεγονός που προκαλεί μια ανοσολογική αντίδραση. IL-1β, IL-12, ιντερφερόνη (IFN)-γ, ιντερλευκίνη-1 (IL-1), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), παράγοντας διέγερσης αποικίας κοκκιοκυττάρων-μακροφάγων (GM-CSF) και παράγοντας νέκρωσης όγκου -α (TNF α) είναι παραδείγματα κυτοκινών. Η σοβαρή ασθένεια COVID-19 χαρακτηρίζεται από μια «καταιγίδα κυτοκινών». Αυτό προκαλείται από την υπεραφθονία των κυκλοφορούντων κυτοκινών και το υπερδραστήριο ανοσοποιητικό σύστημα. Ως αποτέλεσμα, εμφανίζεται μια φλεγμονώδης απόκριση τόσο τοπικά όσο και συστηματικά (Wang et al., 2020).

Αρκετοί μηχανισμοί ευθύνονται για την αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα και την επακόλουθη ανάπτυξη πνευμονικού οιδήματος σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν (Ackermann et al., 2020; van de Veerdonk et al., 2020):



- Ενδοθηλίτιδα ως αποτέλεσμα άμεσου ιογενούς τραυματισμού και περιαγγειακής φλεγμονής που οδηγεί σε εναπόθεση μικροαγγείων και μικροθρόμβων
- Απορρύθμιση του RAAS λόγω αυξημένης δέσμευσης του ιού με τους υποδοχείς ACE2
- Ενεργοποίηση της οδού καλλικρεΐνης-βραδυκινίνης, η ενεργοποίηση της οποίας ενισχύει την αγγειακή διαπερατότητα
- Η ενισχυμένη συστολή των επιθηλιακών κυττάρων προκαλεί διόγκωση των κυττάρων και διαταραχή των μεσοκυτταρικών συνδέσεων
- Η δέσμευση του SARS-CoV-2 με τον υποδοχέα που μοιάζει με Toll (TLR) επάγει την απελευθέρωση του pro-IL-1 $\beta$ , το οποίο μεσολαβεί στη φλεγμονή των πνευμόνων μέχρι την ίνωση.

Ο SARS-CoV-2 στοχεύει κυρίως το αναπνευστικό σύστημα, αλλά μπορεί επίσης να επηρεάσει άλλα ζωτικά συστήματα οργάνων, συμπεριλαμβανομένου του ηπατοχολικού, του γαστρεντερικού (GI), του νεφρικού, του καρδιαγγειακού, και του κεντρικού νευρικού συστήματος. Πλήθος μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένης της άμεσης ιογενούς τοξικότητας, του τραυματισμού της ισχαιμίας που προκύπτει από αγγειίτιδα, θρόμβωση, δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος και δυσλειτουργία του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης (RAAS), είναι πιθανώς υπεύθυνοι για τη δυσλειτουργία οργάνων που προκαλείται από τον SARS-CoV-2 (Coopersmith et al., 2021).

Ο COVID-19 έχει συχνά μια καρδιακή επίδραση που είναι πιθανώς πολυπαραγοντική. Οι υποδοχείς ACE2 των μυοκαρδιακών κυττάρων έχουν τη δυνατότητα να προκαλέσουν άμεσα κυτταροτοξικότητα του μυοκαρδίου, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε μυοκαρδίτιδα. Η αγγειακή φλεγμονή, οι καρδιακές αρρυθμίες και η μυοκαρδίτιδα, μπορούν επίσης να προκληθούν από προφλεγμονώδεις κυτοκίνες όπως η IL-6. Το οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ACS) είναι ένα πολύ γνωστό καρδιακό σύμπτωμα COVID-19. Μπορεί να υπάρχουν διάφοροι λόγοι για αυτό, όπως η παρουσία προφλεγμονωδών κυτοκινών, η μικροθρομβογένεση, η κλιμάκωση της

σοβαρής στεφανιαίας νόσου, η μειωμένη στεφανιαία ροή αίματος και η αποσταθεροποίηση της στεφανιαίας πλάκας (Huang et al., 2020).

Το SARS-CoV-2 έχει σημαντική επίδραση στο αιματολογικό και αιμοστατικό σύστημα επίσης. Ο μηχανισμός της λευκοπενίας, μιας από τις πιο συχνές εργαστηριακές ανωμαλίες που συναντώνται στον COVID-19, είναι άγνωστος. Έχουν διατυπωθεί αρκετές υποθέσεις που περιλαμβάνουν την καταστροφή των λεμφοκυττάρων με τη μεσολάβηση ACE 2 μέσω άμεσης εισβολής από τον ιό, την απόπτωση των λεμφοκυττάρων λόγω των προφλεγμονωδών κυτοκινών και την πιθανή εισβολή του ιού στα λεμφικά όργανα (Tan et al., 2020).

Η θρομβοπενία παρατηρείται συχνά σε ασθενείς με COVID-19 και πιθανότατα προκαλείται από έναν συνδυασμό παραγόντων, όπως ο σχηματισμός αυτοαντισωμάτων, η κατανάλωση αιμοπεταλίων που προκαλείται από την ενεργοποίηση του καταρράκτη πήξης και η επαγόμενη από τον ιό καταστολή των αιμοπεταλίων. Η ουδετεροφιλία και η θρομβοπενία θεωρούνται ως δείκτες μιας σοβαρής ασθένειας. Ενώ είναι ευρέως αναγνωρισμένο ότι ο COVID-19 συνδέεται με μια κατάσταση υπερπηκτικότητας, οι ακριβείς μηχανισμοί που πυροδοτούν την ενεργοποίηση του συστήματος πήξης παραμένουν ασαφείς και πιθανότατα σχετίζονται με τη φλεγμονώδη απόκριση που προκαλείται από τις κυτοκίνες. Αυτή η συνοδός υπερπηκτικότητα έχει πολύπλοκη αιτιολογία. Η πιο πιθανή αιτία υπερπηκτικότητας είναι είτε η άμεση βλάβη από ιούς είτε από κυτοκίνες που τραυματίζουν το αγγειακό ενδοθήλιο, ενεργοποιώντας τα αιμοπετάλια, τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα. Η αυξημένη έκφραση του παράγοντα von Willebrand και του παράγοντα VIII συμβάλλει επίσης στην παραγωγή θρομβίνης και στο σχηματισμό θρόμβου ινώδους. Πρόσθετοι μηχανισμοί που έχουν προταθεί περιλαμβάνουν διαταραχές στα μονοπάτια του συστήματος ρενίνης-αγγιοτενσίνης (RAS), μικροαγγειοπάθεια και πιθανά προθρομβωτικά επακόλουθα που προκαλούνται από μονοπύρηνια φαγοκύτταρα (Abou-Ismaïl et al., 2020).

Η μετάδοση από άνθρωπο σε άνθρωπο πραγματοποιείται κυρίως μέσω της αναπνευστικής οδού, από επαφή με μολυσμένες επιφάνειες αλλά και μέσω της γαστρεντερικής οδού. Ο βήχας, το φτέρνισμα, η εισπνοή σταγονιδίων, η επαφή με τους βλεννογόνους του στόματος, της μύτης και των ματιών είναι οι πιο συνήθεις

τρόποι εξάπλωσης. Η αποβολή του ιού γίνεται από την αναπνευστική οδό, αλλά και από τα κόπρανα. Το ιικό φορτίο είναι υψηλότερο και μεγαλύτερης διάρκειας σε ασθενείς με σοβαρό COVID-19 (Li et al., 2020; Tang et al., 2020).

Με βάση πολυάριθμες δημοσιευμένες μελέτες, η μέση ηλικία εμφάνισης του COVID-19 είναι τα 56 έτη, και οι άνδρες επηρεάζονται περισσότερο, κυρίως λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων ACE2. Η διάμεση έναρξη της νόσου είναι 8 ημέρες (εύρος 5–13 ημέρες) (Huang et al., 2020). Τα κλινικά χαρακτηριστικά ποικίλλουν από ήπια ασθένεια έως σοβαρή ή θανατηφόρα ασθένεια. Τα πιο κοινά συμπτώματα του COVID-19 είναι ο πυρετός, η μυαλγία και ο βήχας. Άλλα δευτερεύοντα συμπτώματα είναι: πονόλαιμος, πονοκέφαλος, ρίγη, ναυτία ή έμετος, διάρροια. Αν και πολλές περιπτώσεις λοίμωξης είναι ασυμπτωματικές ή ήπιες, υπάρχουν ορισμένες περιπτώσεις που παρουσιάζουν σοβαρά αποτελέσματα και σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή, σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, καρδιακή βλάβη και προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος. Η σοβαρή νόσος COVID-19 με πολυοργανική βλάβη μπορεί να είναι θανατηφόρος και ο κίνδυνος εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από συννοσηρότητες όπως ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπέρταση και άλλα. Τα εργαστηριακά ευρήματα που συνάδουν περισσότερο με τον COVID-19 είναι η λεμφοκυτταροπενία, η αυξημένη αντιδραστική πρωτεΐνη C και ο αυξημένος ρυθμός καθίζησης ερυθροκυττάρων (Umakanthan et al., 2020).

## 1.4 Διάγνωση

Η τυπική διαγνωστική διαδικασία περιλαμβάνει τη δοκιμή ενός ρινοφαρυγγικού επιχρίσματος για νουκλεϊκό οξύ SARS-CoV-2 χρησιμοποιώντας μια ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο. Για την ποιοτική ανίχνευση του SARS-CoV-2 χρησιμοποιούνται δείγματα από ρινοφαρυγγικά επιχρίσματα, καθώς και από άλλα σημεία, όπως στοματοφαρυγγικό, πρόσθιο/μεσρινικό, ρινοφαρυγγικές αναρροφήσεις, βρογχοκυψελιδική πλύση και σάλιο. Πολλές μεταβλητές, όπως η επάρκεια του δείγματος, ο χρόνος από την έκθεση και η πηγή του, επηρεάζουν την ευαισθησία της δοκιμής PCR. Ωστόσο, εάν δεν συμβεί διασταυρούμενη μόλυνση κατά τη διάρκεια της επεξεργασίας του δείγματος, η πλειονότητα των εμπορικών αναλύσεων PCR

SARS-CoV-2 που έχουν εγκριθεί από την FDA έχουν εξειδίκευση πολύ κοντά στο 100%. Σε σύγκριση με τις μοριακές δοκιμές PCR, οι δοκιμές αντιγόνου SARS-CoV-2 είναι λιγότερο ευαίσθητες αλλά μπορούν να ολοκληρωθούν πιο γρήγορα (Wiersinga et al., 2020).

Σε όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς θα πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογική εξέταση, ολοκληρωμένο μεταβολικό πάνελ που περιλαμβάνει έλεγχο νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας και πάνελ πήξης. Πρόσθετες εξετάσεις, όπως προκαλσιτονίνη, γαλακτική αφυδρογονάση, φερριτίνη, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη και ESR, μπορούν να πραγματοποιηθούν σε νοσηλευόμενους ασθενείς. Ωστόσο, η προγνωστική αξία τους για τον κορονοϊό δεν είναι ξεκάθαρη. Χρειάζεται ένα καθορισμένο επίπεδο D-διμερούς για να χορηγηθούν θεραπευτικές και προφυλακτικές δόσεις αντιπηκτικών (Umakanthan et al., 2020).

Δεδομένου ότι ο COVID-19 είναι ένας ιός που συνήθως εμφανίζεται ως πνευμονία, πραγματοποιούνται συχνά ακτινολογικές απεικονιστικές εξετάσεις όπως αξονική τομογραφία θώρακα, υπερηχογράφημα πνευμόνων και ακτινογραφίες. Ωστόσο, δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές για το χρόνο και την επιλογή της πνευμονικής απεικόνισης σε ασθενείς με κορονοϊό. Όταν χρησιμοποιούνται, οι αμφοτερόπλευρες πολυεστιακές φατνιακές θολότητες παρατηρούνται τυπικά στην ακτινογραφία θώρακος. Επιπλέον, μπορούσαν να φανούν υπεζωκοτικές συλλογές. Για αυτήν την ασθένεια, η ακτινογραφία δεν είναι μια ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης. Το είκοσι τοις εκατό των ασθενών με επιβεβαιωμένο COVID-19 σε μια αναδρομική ανάλυση 64 ασθενών δεν είχαν ανωμαλίες στις ακτινογραφίες θώρακος σε κανένα σημείο της νόσου (Bao et al., 2020; Wong et al., 2020).

## 1.5 Θεραπεία

Υπάρχουν επί του παρόντος δύο διαθέσιμοι τύποι θεραπειών για τον COVID-19: ανοσοτροποποιητικές και αντιικές. Η ρεμδεσιβίρη, ένα αντιικό φάρμακο, έχει λάβει αρκετή προσοχή για την ικανότητά του να ελέγχει και να περιορίζει το ιικό φορτίο και ο FDA το ενέκρινε για τη θεραπεία της πνευμονίας σε ασθενείς με COVID-19.

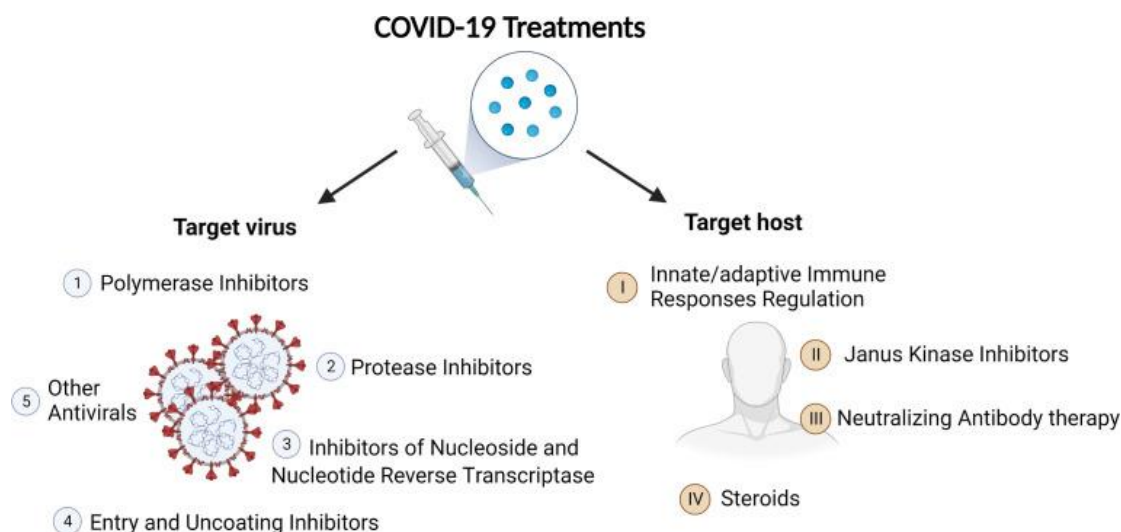
Είναι ένα φωσφοραμιδικό προφάρμακο και ένα ανάλογο νουκλεοτιδίου αδενοσίνης ευρέως φάσματος που μπορεί να στοχεύσει μια ποικιλία ιών, συμπεριλαμβανομένων των κορονοϊών. Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης του φαρμάκου είναι να αποτρέψει την αναπαραγωγή του ιού στα σχετιζόμενα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού. Επιπλέον, ανακαλύφθηκε ότι η δραστική μορφή της ρεμντεσιβίρης, η τριφωσφορική ρεμντεσιβίρη, μοιάζει με το RNA του κορονοϊού. Ως αποτέλεσμα, ενσωματώνεται εύκολα στην ανάπτυξη κλώνων ιικού RNA, σταματώντας την εξάπλωση του ιικού γονιδιώματος. Επιπλέον, οι νοσηλεύόμενοι ασθενείς με πνευμονία που σχετίζεται με τον COVID-19 αναρρώνουν πιο γρήγορα όταν η ρεμδεσιβίρη και η βαρισιτινίμη λαμβάνονται μαζί. Η βαρισιτινίμη είναι ένας αναστολέας σηματοδότησης κινάσης Janus -STAT (JAK-STAT) που αναστέλλει την ενδοκυττάρωση που προκαλείται από κλαθρίνη, η οποία έχει αντικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Ρυθμίζει επίσης την αύξηση των επιπέδων κυτοκίνης (Kokic et al., 2020; Magro, 2020).

Επιπλέον, έχει σημειωθεί ότι ορισμένα φάρμακα κατά του HIV που στοχεύουν ιούς RNA ή ρετροϊούς, όπως η λοπιναβίρη και η ριτοναβίρη, βοηθούν τα συμπτώματα των ασθενών με SARS. Ως αποτέλεσμα, αξιολογήθηκε η δυνατότητά τους ως θεραπευτικού παράγοντα κατά του COVID-19. Συγκρίσιμα, έχει επίσης αποδειχθεί ότι η χλωροκίνη, ένα φάρμακο του οποίου τα φωσφορικά και τα θειικά άλατα έχουν πωληθεί ως φάρμακα κατά της ελονοσίας, είναι αποτελεσματική έναντι των λοιμώξεων SARS-CoV-2. Ωστόσο, η θεραπεία μετά την έκθεση με υδροξυχλωροκίνη δεν προστάτευσε υγιή άτομα από τη μόλυνση από τον SARS-CoV-2 μετά την έκθεση σε μολυσμένο ασθενή, σύμφωνα με πρόσφατη δοκιμή.

Δύο μονοκλωνικά αντισώματα που χρησιμοποιήθηκαν προηγουμένως για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ως αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η τοσιλιζουμάμη και η σαριλουμάμη, έχουν τροποποιηθεί για χρήση κατά του SARS-CoV-2. Ο FDA ενέκρινε τη τοσιλιζουμάμη ως φάρμακο ανοσοθεραπείας για τη θεραπεία της απελευθέρωσης κυτοκίνης που είναι χαρακτηριστικό των σοβαρών λοιμώξεων COVID-19. Αντιτιθέμενοι τόσο στους διαλυτούς όσο και στους δεσμευμένους στη μεμβράνη υποδοχείς ιντερλευκίνης-6, αυτά τα μονοκλωνικά αντισώματα παρεμποδίζουν την κατάντη μεταγωγή σήματος που πυροδοτεί το

σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκίνης. Επιπλέον, όταν χορηγούνται εντός 24 ωρών από την εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ), η τοσιλιζουμάμπη και η σαριλουμάμπη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνουν την επιβίωση και μειώνουν τη θνησιμότητα σε νοσηλευόμενους ασθενείς με COVID-19 κατά 28% και 22,2%, αντίστοιχα (Soin et al., 2021; Lee et al., 2021).

Επιπλέον, η κασιριβιμάμπη με την ιντεβιμάμπη σχηματίζει ένα μοναδικό κοκτέιλ μονοκλωνικών αντισωμάτων που ονομάζεται REGEN-COV™. Αυτά τα αντισώματα είναι χρήσιμα για τον εντοπισμό νέων μεταλλαγμένων παραλλαγών SARS-CoV-2 και για τη μείωση της πιθανότητας διαφυγής του ανοσοποιητικού τους, επειδή συνδέονται μη ανταγωνιστικά με την πρωτεΐνη ακίδας SARS-CoV-2. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, σε ασθενείς με COVID-19 που δεν νοσηλεύτηκαν, το REGEN-COV™ μείωσε τη νοσηλεία ή τον θάνατο κατά 70%. Επιπλέον, ο FDA έχει εγκρίνει τη χρήση του για τη διαχείριση ήπιων έως μέτριων περιπτώσεων τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιατρικούς ασθενείς με COVID-19, καθώς και σε ασθενείς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο να αναπτύξουν σοβαρή ασθένεια (Fernandes et al., 2022).



**Εικόνα 3. Διαφορετικές θεραπείες για τον COVID-19**

(Πηγή: Yuan et al., 2023)

Advantages		COVID-19 Treatments		Disadvantages
Effect in short time	😊	Antivirus agents [44-89]	😞	Variants happens, will lose effect very fast
Not affected by virus variants.	😊	Innate/adaptive Immune Responses Regulation [42,43]	😞	Need longer time to show effect
Not affected by virus variants	😊	Janus Kinase Inhibitors [117-166]	😞	Side effects
Effect fast	😊	Neutralizing Antibody therapy [90-116]	😞	Effect is limited, No effect to variants
Not affected by virus variants, Effect fast	😊	Steroids [167,182]	😞	May suppress immune response

Εικόνα 4. Διαφορές των θεραπειών για τον COVID-19

(Πηγή: Yuan et al., 2023)

## 1.6 Πρόληψη

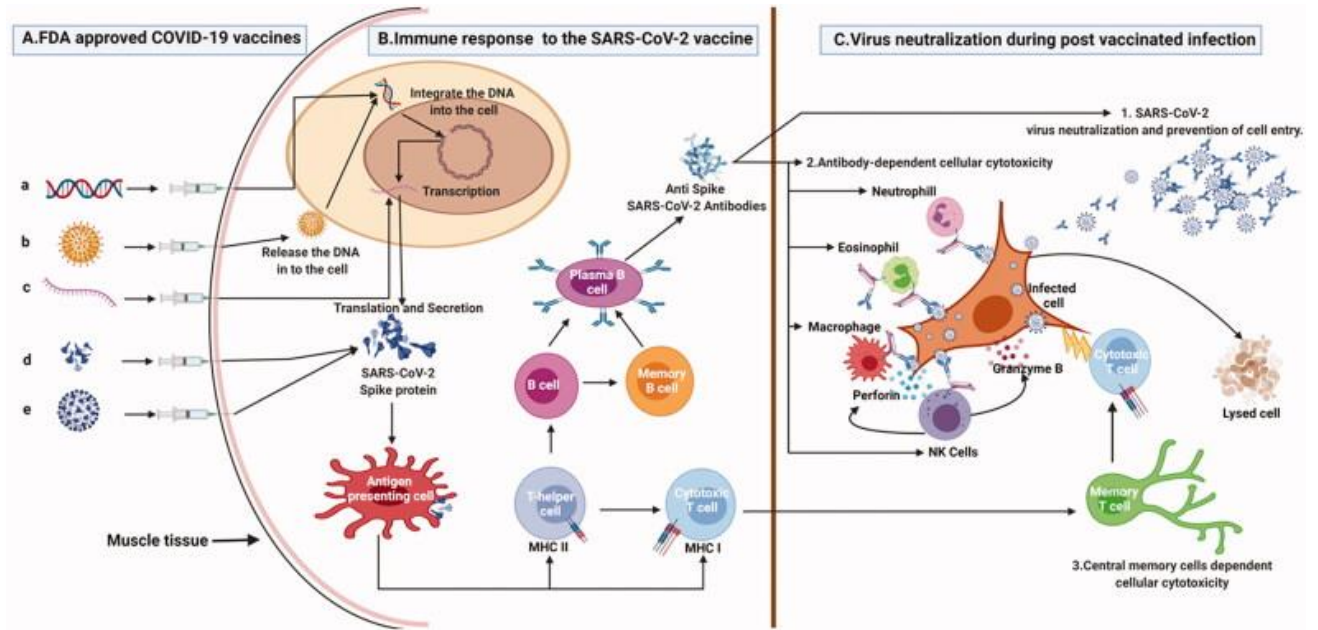
Όσον αφορά την πρόληψη της νόσου, υπάρχουν πολλά εμβόλια κατά του COVID-19 που έχουν επικυρωθεί για χρήση από τον ΠΟΥ. Τα κυριότερα χρησιμοποιούμενα εμβόλια είναι: Pfizer/BioNTech, AstraZeneca, Janssen, Moderna, Sinopharm, Sinovac-CoronaVac, Covaxin, Conovax, Novavax. Ωστόσο, είχαν και κάποιες παρενέργειες. Οι κυριότερες παρενέργειες είναι ο πυρετός, η κόπωση, ο πόνος στο σημείο του εμβολίου, ο πονοκέφαλος και η ρίγη. Πιο σπάνια έχει παρατηρηθεί μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα, αλλεργική αντίδραση και θρόμβωση (CDC, 2023; Hadj Hassine, 2022). Υπάρχουν διαφορετικοί μηχανισμοί που δρουν τα εμβόλια (Fernandes et al., 2022; Hadj Hassine, 2022):

- Αρκετά εμβόλια (π.χ. Moderna και Pfizer–BioNTech) χρησιμοποιούν RNA για να διεγείρουν μια ανοσολογική απόκριση. Το εμβόλιο επάγει την έκφραση της πρωτεΐνης ακίδας SARS-CoV-2 στα κύτταρα είτε με αυτοαντιγραφόμενο RNA είτε με αγγελιοφόρο RNA (mRNA) όταν εγχέεται σε ανθρώπινο ιστό. Ως αποτέλεσμα, το ανοσοποιητικό σύστημα καλείται να εντοπίσει και να εξαλείψει το αντίστοιχο παθογόνο. Τα εμβόλια RNA που έχουν αλλοιωθεί από νουκλεοσίτες χρησιμοποιούνται συχνά. Η συνδιαμόρφωση του μορίου σε νανοσωματίδια λιπιδίων, τα οποία θωρακίζουν τους κλώνους RNA και

διευκολύνουν την πρόσληψή τους στα κύτταρα, επιτρέπει την παράδοση του mRNA.

- Χρησιμοποιώντας ένα φάκελο αδενοϊού που περιέχει DNA που κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη SARS-CoV-2, τα εμβόλια φορέα αδενοϊού είναι ένα παράδειγμα εμβολίου μη αναδιπλασιαζόμενου φορέα ιού. Τα εμβόλια COVID-19 που βασίζονται σε ιικούς φορείς δεν αντιγράφονται, πράγμα που σημαίνει ότι δημιουργούν μόνο το αντιγόνο που ενεργοποιεί μια συστηματική ανοσολογική απόκριση και όχι νέα σωματίδια ιού. Το εμβόλιο Oxford–AstraZeneca και το εμβόλιο Janssen είναι παραδείγματα εγκεκριμένων εμβολίων αυτού του είδους.
- Τα αδρανοποιημένα εμβόλια αποτελούνται από σωματίδια ιού που αναπτύσσονται σε καλλιέργεια και στη συνέχεια θανατώνονται χρησιμοποιώντας μεθόδους όπως θερμότητα ή φορμαλδεΰδη για να χάσουν την ικανότητα παραγωγής ασθένειας, ενώ παράλληλα διεγείρουν μια ανοσολογική απόκριση. Παραδείγματα τέτοιων εμβολίων είναι το CoronaVac και το Sinopharm.
- Τα εμβόλια υπομονάδας παρουσιάζουν ένα ή περισσότερα αντιγόνα χωρίς να εισάγουν ολόκληρα σωματίδια παθογόνου. Τα αντιγόνα που εμπλέκονται είναι συχνά πρωτεϊνικές υπομονάδες, αλλά μπορεί να είναι οποιοδήποτε μόριο θραύσμα του παθογόνου. Χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιου εμβολίου είναι το Novavax.





Εικόνα 5. Διαφορές των εμβολίων για COVID-19

(Πηγή: Fernandes et al., 2022)

## Κεφάλαιο 2-Η Χορήγηση Οξυγόνου Υψηλής Ροής

### 2.1 Το οξυγόνο υψηλής ροής

Η ανάπτυξη της θερμαινόμενης υγραποιημένης υψηλής ροής ξεκίνησε το 1999 με την Varotherm να εισάγει την έννοια της χρήσης υψηλής ροής με άλογα ιπποδρομιών. Στις αρχές της δεκαετίας του 2000, ο Οργανισμός Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ ενέκρινε την υψηλή ροή ως υποκατάστατο της θετικής πίεσης των αεραγωγών στη διαχείριση της άπνοιας των πρόωρων βρεφών. Καθώς μόνο λίγα λίτρα μπορούν να καλύψουν τις απαιτήσεις εισπνοής ενός νεογνού σε σύγκριση με έναν ενήλικα, ο όρος "υψηλή ροή" αναφέρεται στο μέγεθος του ασθενούς και ως εκ τούτου, ο ρυθμός ροής που χρησιμοποιείται στα παιδιά είναι κατά βάρος. Από τότε, οι ενήλικες το χρησιμοποιούν πιο συχνά για τη θεραπεία της αναπνευστικής ανεπάρκειας (Waugh, 2014; Spicuzza & Schisano, 2020).

Με τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής, το οξυγόνο παρέχεται μέσω των ρινικών οδόντων με ρυθμό ροής που είναι υψηλότερος από ό,τι με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία. Όσοι έχουν δυσκολία στην αναπνοή αντιμετωπίζονται με αυτή τη διαδικασία. Άτομα με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια, άσθμα, βρογχεκτασίες, τραύμα στο στήθος (όπως κάταγμα πλευρών), επιδείνωση της χρόνιας αποφρακτικής νόσου των αεραγωγών, καρκίνο του πνεύμονα, πνευμονία και πνευμονικό οίδημα μπορούν όλα να επωφεληθούν από τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Η αναπνευστική υποστήριξη παρέχεται με οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής. Μέσω ενός σωλήνα που εισάγεται στα ρουθούνια, χορηγείται συνεχές, θερμαινόμενο (στους 37 βαθμούς) και υγραποιημένο οξυγόνο. Η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής παρέχεται μόνο εάν η τυπική οξυγονοθεραπεία είναι αναποτελεσματική στη μείωση της προσπάθειας που απαιτείται από το σώμα για να αναπνεύσει. Αυτή η θεραπεία βοηθά στην ενίσχυση της παροχής οξυγόνου μειώνοντας την αναπνευστική προσπάθεια και αυξάνοντας ελαφρά την πίεση των ανώτερων αεραγωγών. Η συνεχής οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής είναι πιο άνετη και καλά ανεκτή από την παραδοσιακή οξυγονοθεραπεία, η οποία χορηγείται μέσω μάσκας προσώπου. Έχει

επίσης λιγότερες παρενέργειες, όπως ξηροστομία και μειωμένη φλεγμονή των αεραγωγών, και βελτιώνει την κάθαρση των υγρών (απέκκριση) λόγω του υγροποιημένου αέρα. Επειδή η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής είναι μη επεμβατική, δεν απαιτούνται τομές στο δέρμα. Η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής ενέχει γενικά πολύ μικρό κίνδυνο. Μερικές φορές η περίσσεια βλέννας μπορεί να προκαλέσει απόφραξη των ρινικών δοντιών.

Ο ρινικός σωληνίσκος υψηλής ροής με θερμότητα και υγρασία είναι κάτι περισσότερο από μια συνηθισμένη ρινική κάνουλα με εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς ροής. Ένας θερμαινόμενος υγραντήρας, ένα θερμαινόμενο κύκλωμα, ένας αναδευτήρας αερίου και ένας σωληνίσκος αποτελούν τα θεμελιώδη μέρη του. Η συσκευή δέχεται αέριο, το θερμαίνει στους 37°C με 100% σχετική υγρασία και αποδίδει 0,21–1,00% κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου (FiO<sub>2</sub>) με ταχύτητα έως και 60 λίτρα (L) ανά λεπτό. Ανάλογα με τη ροή του ασθενούς και τις απαιτήσεις FiO<sub>2</sub>, ο ρυθμός ροής και το FiO<sub>2</sub> μπορούν να τιτλοποιηθούν ανεξάρτητα. Αυτές οι συσκευές κατασκευάζονται κυρίως από δύο εταιρείες: τη Fisher and Paykel Healthcare, Inc. (Νέα Ζηλανδία), η οποία κατασκευάζει τις συσκευές Optiflow™ και AIRVO™ 2, οι οποίες και οι δύο μπορούν να προσφέρουν ρυθμούς ροής έως και 60 L/min, και τη Vapotherm® (Ηνωμένο Βασίλειο), η οποία κατασκευάζει μια συσκευή που μπορεί να παρέχει ρυθμούς ροής έως και 50 L/min. Κάθε εταιρεία παρέχει σωληνίσκους μεγέθους ενηλίκων εκτός από μικρότερα μεγέθη για πρόωρα μωρά και παιδιά διαφορετικών ηλικιών. Για κάθε μέγεθος σωληνίσκου, κάθε κατασκευαστής έχει ένα μέγιστο ρυθμό ροής που ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία και το μέγεθος του ασθενούς (Lodeserto, Lettich & Rezaie, 2018).

Όπως όλες οι ιατρικές παρεμβάσεις, υπάρχουν μειονεκτήματα και περιορισμοί στον ρινικό σωληνίσκο υψηλής ροής. Ένα από τα κύρια μειονεκτήματα είναι το κόστος φροντίδας σε σχέση με τη ρινική κάνουλα χαμηλής ροής, η αυξημένη πολυπλοκότητα και η εκπαίδευση για την έναρξη της φροντίδας, η μειωμένη κινητικότητα, και η πιθανότητα καθυστέρησης της διασωλήνωσης (Sharma et al., 2023).

Τέλος, οι αντενδείξεις μη επεμβατικού αερισμού θετικής πίεσης είναι (Nishimura, 2015):

- Διαταραχή συνείδησης

- Κλειστοφοβία
- Πολλά πτύελα
- Δυσπλασία ή τραυματισμός στο πρόσωπο
- Απόφραξη των αεραγωγών
- Κίνδυνος αναρρόφησης
- Ασταθής αιμοδυναμική (π.χ. αποπληξία, αρρυθμία, μετά από ΚΑΡΠΑ)
- Αναπνευστική ανακοπή

## 2.2 Τρόπος δράσης

Οι συσκευές οξυγόνου υψηλής ροής γίνονται όλο και πιο κοινές σε κλινικές εγκαταστάσεις. Ασθενείς με μια σειρά ηλικιακών ομάδων και παθήσεων αντιμετωπίζονται με αυτές τις συσκευές. Αν και οι ακριβείς μηχανισμοί με τους οποίους αυτές οι συσκευές τροποποιούν την ανταλλαγή αερίων και επηρεάζουν το αναπνευστικό σύστημα εξακολουθούν να μελετώνται, ένας αυξανόμενος όγκος δεδομένων δείχνει πέντε πιθανούς μηχανισμούς δράσης για οξυγόνο υψηλής ροής. Το οξυγόνο υψηλής ροής, ειδικότερα, ξεπλένει τον ρινοφαρυγγικό νεκρό χώρο, βελτιώνοντας το κλάσμα των κυψελιδικών αερίων σε σχέση τόσο με το οξυγόνο όσο και με το διοξείδιο του άνθρακα. Σε σύγκριση με τις εκπνευστικές προσπάθειες, η διατασιμότητα του ρινοφάρυγγα προσφέρει σημαντική αντίσταση στην εισπνοή. Το οξυγόνο υψηλής ροής μειώνει την εισπνευστική αντίσταση που συνδέεται με τον ρινοφάρυγγα και, ως αποτέλεσμα, τη σχετική εργασία της αναπνοής παρέχοντας ρυθμούς ροής που είναι επαρκείς για να ταιριάζουν με την εισπνευστική ροή. Η παροχή επαρκώς θερμαινόμενου και υγραποποιημένου αερίου στους αγωγικούς αεραγωγούς βελτιώνει την αγωγιμότητα και την πνευμονική συμμόρφωση σε σύγκριση με το ξηρό, ψυχρότερο αέριο. Η παροχή επαρκώς θερμαινόμενου και υγραποποιημένου αερίου μέσω του ρινικού φάρυγγα μειώνει το μεταβολικό έργο που σχετίζεται με τη ρύθμιση των αερίων (Dysart et al., 2009).

Μέσω της εφαρμογής ενός περιβάλλοντος θετικής πίεσης, ένας ρινικός σωληνίσκος υψηλής ροής μειώνει την αντίσταση των ρινοφαρυγγικών αεραγωγών, βελτιώνοντας τον αερισμό και την οξυγόνωση. Η αντίσταση των αεραγωγών μπορεί να υπολογιστεί χρησιμοποιώντας τον ακόλουθο τύπο:  $R = 8\eta l / 3,14 r^4$ , όπου  $\eta$  είναι το δυναμικό ιξώδες του αέρα,  $r$  είναι η ακτίνα του αεραγωγού και  $l$  το μήκος του αεραγωγού. Αυτός ο τύπος βασίζεται στο νόμο Hagen-Poiseuille. Ο ρινοφάρυγγας είναι συνήθως ένα δυναμικό περιβάλλον που επιτρέπει στην ακτίνα των αεραγωγών να διαστέλλεται και να συστέλλεται. Μέσω της δημιουργίας ενός περιβάλλοντος με θετική πίεση, ο ρινικός σωληνίσκος υψηλής ροής ωθεί τον αέρα προς τα έξω από το εσωτερικό του ρινοφάρυγγα. Αυτό αυξάνει το δυναμικό αερισμού και οξυγόνωσης διευρύνοντας την ακτίνα των ρινοφαρυγγικών αεραγωγών και μειώνοντας σημαντικά την αντίσταση στη ροή των αεραγωγών (Sharma et al., 2023).

Ένας σημαντικός τρόπος με τον οποίο λειτουργεί το οξυγόνο υψηλής ροής είναι ο καθαρισμός του νεκρού χώρου της ρινοφαρυγγικής κοιλότητας, ο οποίος μειώνει τη συνολική ποσότητα νεκρού χώρου και αυξάνει το ποσοστό του κυψελιδικού αερισμού στον λεπτό αερισμό. Ως αποτέλεσμα, η αποτελεσματικότητα των αναπνευστικών προσπαθειών έχει βελτιωθεί. Δύο κύριες κλινικές απαιτήσεις για τη συνεχιζόμενη μη επεμβατική αναπνευστική υποστήριξη είναι η αποβολή  $CO_2$  και η αποτελεσματική αυθόρμητη προσπάθεια αναπνοής. Συνήθως απαιτούνται πιο επεμβατικές μορφές αναπνευστικής υποστήριξης όταν υπάρχει υπερκαπνία ή άπνοια που μπορεί να είναι δευτερογενής σε αυτήν. Έτσι, πολλοί ασθενείς μπορούν να απαλλαγούν από τον επεμβατικό μηχανικό αερισμό και τον σχετιζόμενο κίνδυνο τραυματισμού των πνευμόνων καθώς και τις μακροπρόθεσμες συνέπειες χρόνιων παθήσεων των πνευμόνων και των αεραγωγών εάν η κατακράτηση  $CO_2$  κατά τη διάρκεια του συμβατικού μη επεμβατικού αερισμού (όπως η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών) μπορεί να μειωθεί ή να εξαιρεθεί (Nolasco et al., 2022).

Μια λογική σύγκριση για αυτόν τον μηχανισμό έκπλυσης νεκρού χώρου είναι η εμφύσηση αερίου τραχείας (TGI). Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει ότι η έκπλυση νεκρού χώρου μέσω TGI βελτιώνει τον λεπτό αερισμό ενθαρρύνοντας την αποβολή  $CO_2$ . Το TGI διευκολύνει την ανταλλαγή αερίων των πνευμόνων και μειώνει τις απαιτήσεις πίεσης και όγκου στον αναπνευστήρα μειώνοντας τον νεκρό χώρο.

Έρευνα για την οξεία πνευμονική βλάβη σε νεαρά ζώα έχει δείξει ότι το TGI με νέο σχεδιασμό ενδοτραχειακού σωλήνα ελαχιστοποιεί τον φυσιολογικό νεκρό χώρο όταν χρησιμοποιείται μηχανικός αερισμός. Η ποσότητα πίεσης και όγκου που απαιτούνταν για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής αερίων ήταν μικρότερη από ό,τι θα ήταν με τον παραδοσιακό μηχανικό αερισμό. Σημαντικά, σε σύγκριση με τον παραδοσιακό μηχανικό αερισμό με χαμηλότερες εισπνευστικές πιέσεις, οι αντίστοιχοι βιοδείκτες της δομής των πνευμόνων βελτιώθηκαν και αυτοί της πνευμονικής και συστηματικής φλεγμονής μετριάστηκαν (Dassieu et al., 1998; Oliver et al., 2005; Claire, D'Ugard & Bancalari, 2003).

Το θερμαινόμενο και υγροποιημένο οξυγόνο έχει αρκετά οφέλη συγκριτικά με την συμβατική οξυγονοθεραπεία. Η τυπική οξυγονοθεραπεία που χορηγείται μέσω ρινικού σωληνίσκου ή άλλης συσκευής, παρέχει κρύο (όχι θερμαινόμενο) και ξηρό (όχι υγροποιημένο) αέριο. Αυτό το κρύο, ξηρό αέριο μπορεί να οδηγήσει σε φλεγμονή των αεραγωγών, να αυξήσει την αντίσταση των αεραγωγών και να βλάψει τη λειτουργία του βλεννογόνου, πιθανώς να επηρεάσει την κάθαρση της έκκρισης. Επιπλέον, κατά τη διάρκεια της κανονικής αναπνοής, οι άνθρωποι χρησιμοποιούν μεγάλη ποσότητα ενέργειας για να θερμάνουν και να υγράνουν το αέριο. Έτσι, ειδικά σε περιπτώσεις οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, το θερμαινόμενο και υγροποιημένο οξυγόνο μπορεί να ενισχύσει την κάθαρση της έκκρισης, να μειώσει τη φλεγμονή των αεραγωγών και επίσης να απαιτήσει λιγότερη ενέργεια (Chidekel et al., 2012).

Η ικανότητα του ρινικού σωληνίσκου υψηλής ροής να παρέχει εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς ροής αερίου σε μια προσπάθεια να ικανοποιήσει τις απαιτήσεις εισπνευστικής ροής του ασθενούς είναι επίσης ένα σαφές όφελος. Αυτό είναι σημαντικό επειδή οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να γίνουν εξαιρετικά ταχύπνοοι και οι μέγιστες εισπνευστικές ροές τους (PIF), οι οποίες τυπικά κυμαίνονται από 30 έως 60 L/min ενώ βρίσκονται σε ηρεμία, μπορεί να ξεπεράσουν τα 120 L/min. Εάν αυτοί οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια (με ρυθμούς PIF έως 60 - 120 L/min και μεγάλους όγκους λεπτών (> 20 L/min σε ορισμένους ενήλικες)) τοποθετηθούν σε μάσκα οξυγόνου 15 L/min, τότε αυτό μπορεί να μην παρέχει επαρκή υποστήριξη. Ένας από τους κύριους μηχανισμούς για τη

βελτίωση της αναπνοής του ασθενούς είναι να προσπαθήσει να καλύψει τις μέγιστες απαιτήσεις εισπνευστικής ροής του με τη χρήση μιας συσκευής υψηλής ροής (Parke & McGuinness, 2013; Frat et al., 2017).

Η ποσότητα θετικής τελικής εκπνευστικής πίεσης (PEEP) που παρέχουν οι συσκευές υψηλής ροής είναι ένα θέμα συζήτησης. Οι καλύτερες εκτιμήσεις χρησιμοποιούν αναπνοή με κλειστό στόμα και 1 cm H<sub>2</sub>O PEEP για κάθε 10 L/min ροής. Μελέτες που καθορίζουν την ποσότητα PEEP που μπορούν να παράγουν αυτοί οι σωληνίσκοι υψηλής ροής έχουν δείξει μεγάλη ποικιλία. Η ποσότητα του PEEP που μπορεί πραγματικά να χορηγηθεί σε έναν ασθενή ποικίλλει ανάλογα με διάφορους παράγοντες. Η ποσότητα του PEEP που χορηγείται μπορεί να ποικίλλει ανάλογα με διάφορους παράγοντες, όπως το μέγεθος του ασθενούς (παχύσαρκος, ενήλικας ή παιδί), ο ρυθμός ροής του λίτρου (L/min) και εάν ο ασθενής αναπνέει ανοιχτά ή κλειστά (επειδή η πίεση μπορεί να διαφύγει όταν το στόμα του ασθενούς είναι ανοιχτό) (Parke & McGuinness, 2013).

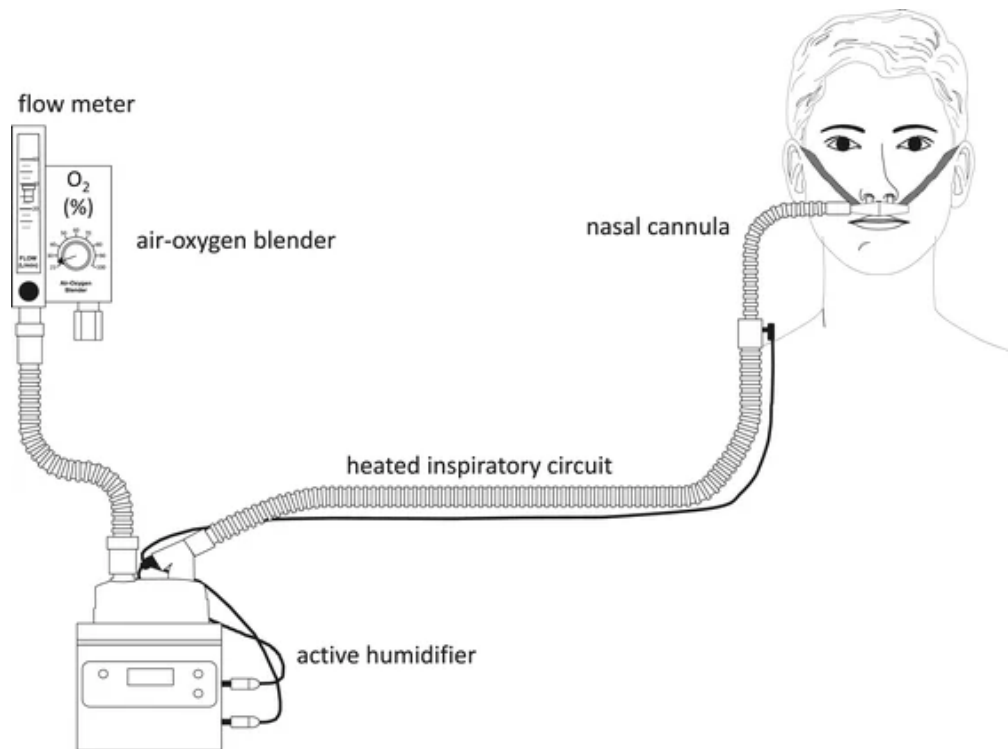
Το οξυγόνο υψηλής ροής, από την άλλη πλευρά, μπορεί να αυξήσει τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα ή τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα ή το FRC, που συνήθως οδηγεί σε βελτιωμένη PEEP. Η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής έχει ακόμη αποδειχθεί ότι αυξάνει την τελική εκπνευστική πνευμονική αντίσταση, γεγονός που υποδηλώνει βελτίωση της FRC (Riera et al., 2013).

Φαίνεται επίσης ότι η χρήση του οξυγόνου υψηλής ροής μπορεί να μειώσει την προφόρτιση μέσω της αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης, το οποίο είναι άλλο ένα χαρακτηριστικό που συνήθως οφείλεται στην προσθήκη PEEP. Ο Roca και οι συνεργάτες του (2013) έδειξαν σε μια διαδοχική μελέτη διαστήματος σε 10 ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια αλλά όχι σε έξαρση οξείας συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, ότι η χρήση του οξυγόνου υψηλής ροής προκάλεσε εισπνευστική κατάρρευση της κάτω κοίλης φλέβας από την αρχική γραμμή του ασθενούς που μετρήθηκε με ηχοκαρδιογράφημα. Η χρήση ρινικού σωληνίσκου υψηλής ροής οδηγεί σε κυψελιδική στρατολόγηση και αύξηση FRC, καθώς και αύξηση της ενδοθωρακικής πίεσης, πιθανόν ως αποτέλεσμα της προσθήκης PEEP. Ωστόσο, δεν είναι βέβαιο εάν ίσως κάποιος άλλος μηχανισμός μπορεί να ευθύνεται για αυτά τα ευρήματα (Roca et al., 2013).

Επειδή η σφιχτή μάσκα μπορεί να είναι άβολη για μερικούς ασθενείς, το οξυγόνο υψηλής ροής προτιμάται συχνά από τον μη επεμβατικό συνεχή ή διεπίπεδο αερισμό θετικής πίεσης (CPAP ή BPAP). Επειδή τα θερμαινόμενα, υγροποιημένα αέρια δεν θα στεγνώσουν τον βλεννογόνο τους όπως κάνει η κανονική οξυγονοθεραπεία, μπορεί ακόμη και να το προτιμήσουν από τον τυπικό ρινικό σωληνίσκο (NC) (Frat et al., 2017).

Επιπλέον, μπορούμε συνήθως να εκπνεύσουμε το ένα τρίτο του παλιρροϊκού μας όγκου που είχε λήξει προηγουμένως. Αυτό σημαίνει ότι, αντί να εισπνέουμε 21% (αέρας δωματίου) και ίχνη διοξειδίου του άνθρακα, μπορεί να εκπνεύσουμε έως και 15% οξυγόνο και 5-6% διοξείδιο του άνθρακα που προέρχεται από τον άνθρακα. Αυτό συμβαίνει ως αποτέλεσμα της προηγουμένης εκπνεόμενης αναπνοής - η οποία είχε χαμηλή περιεκτικότητα σε διοξείδιο του άνθρακα και οξυγόνο - που δεν αποβλήθηκε πλήρως και δεν έμεινε στον ανώτερο αεραγωγό. Δεν θα εισέλθει πραγματικά στις κυψελίδες του όλα τα ατμοσφαιρικά αέρια που εισπνέει ο ασθενής όταν εισπνεύσει ξανά. Στην πραγματικότητα, το αέριο που εισέρχεται στις κυψελίδες για ανταλλαγή αερίων είναι ένα μείγμα από το προηγουμένως εκπνεόμενο αέριο (λιγότερο από 21% οξυγόνο με περισσότερο CO<sub>2</sub>) και το νέο ατμοσφαιρικό αέριο (21% FiO<sub>2</sub>, μόλις ανιχνεύσιμο CO<sub>2</sub>). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορούν να αναπνέουν μεγαλύτερες ποσότητες διοξειδίου του άνθρακα μέσω του ανώτερου αεραγωγού, χάρη στο μεγαλύτερο ποσοστό αερίων στην αναπνοή τους. Επομένως, ένα από τα κύρια οφέλη του οξυγόνου υψηλής ροής είναι ότι αντικαθιστά ή ξεπλένει τον νεκρό χώρο του φάρυγγα του ασθενούς (το προηγούμενο αέριο, το οποίο ήταν υψηλό σε CO<sub>2</sub> και χαμηλό σε οξυγόνο), παρέχοντας σταθερή ροή φρέσκου αερίου σε υψηλή ροή ποσοστά. Η αναπνευστική αποτελεσματικότητα του ασθενή με ρινική κάνουλα υψηλής ροής θα βελτιώνεται με κάθε αναπνοή με την έκλυση του διοξειδίου του άνθρακα και την αντικατάστασή του με αέριο πλούσιο σε οξυγόνο (Lodeserto, Lettich, & Rezaie, 2018).





**Εικόνα 6. Αρχική ρύθμιση της οξυγονοθεραπείας με ρινική κάνουλα υψηλής ροής**

(Πηγή: Nishimura, 2015)

Ο Itagaki και οι συνεργάτες του (2014) έχουν αξιολογήσει τον θωρακοκοιλιακό συγχρονισμό με την πληθυσμογραφία αναπνευστικής επαγωγής. Βρήκαν ότι ο θωρακοκοιλιακός συγχρονισμός είναι καλύτερος με το οξυγόνο υψηλής ροής παρά με τη χορήγηση μάσκας προσώπου. Η συχνότητα αναπνοής είναι χαμηλότερη με το οξυγόνο υψηλής ροής, ενώ η μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα ( $\text{PaCO}_2$ ) και ο παλιρροϊκός όγκος (υπολογισμένα από τις μετρήσεις των πλευρών και της κοιλιακής κοιλότητας) παραμένουν σταθερά. Ο λεπτός αερισμός είναι χαμηλότερος επειδή ο αναπνεόμενος όγκος είναι σταθερός και ο ρυθμός αναπνοής μειώνεται. Επιπλέον, ο κυψελιδικός αερισμός και το  $\text{PaCO}_2$  μπορεί να είναι και τα δύο σταθερά. Φαίνεται ότι υπάρχει λιγότερος νεκρός χώρος, με βάση αυτούς τους αριθμούς. Χαμηλότερη συχνότητα αναπνοής με οξυγόνο υψηλής ροής από ό,τι με παροχή οξυγόνου χαμηλής ροής έχει επίσης αναφερθεί σε άλλες μελέτες (Sztrymf et al., 2011; Roca et al., 2010). Σε ένα μοντέλο ζώου με τραυματισμό πνεύμονα, το  $\text{PaCO}_2$  μειώθηκε καθώς η ροή οξυγόνου υψηλής ροής αυξανόταν και η μεγαλύτερη διαφυγή αερίου μείωσε αποτελεσματικότερα την  $\text{PaCO}_2$ . Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν

αποτελεσματική έκπλυση διοξειδίου του άνθρακα με οξυγόνο υψηλής ροής (Frizzola et al., 2011). Ο Wettstein και οι συνεργάτες του (2005) συνέκριναν το  $FiO_2$  σε υγιείς εθελοντές που αναπνέουν με στόματα ανοιχτά και κλειστά. Όταν απέπνεαν με το στόμα ανοιχτό, το  $FiO_2$  ήταν υψηλότερο. Ο τρόπος που λειτουργεί η μύτη, ο φάρυγγας και πιθανώς η στοματική κοιλότητα θα μπορούσε να είναι η αιτία αυτού. Η αναπνοή με ανοιχτό στόμα μπορεί να επιτρέψει την αποτελεσματικότερη έκπλυση του  $CO_2$  και να παρέχει μια μεγαλύτερη ανατομική δεξαμενή επιτρέποντας στο οξυγόνο να διαχέει πλήρως τη ρινική κοιλότητα κατά την εκπνοή. Το ρινικό οξυγόνο παρασύρεται κατά την εισπνοή, γεγονός που αυξάνει το  $FiO_2$  (Wettstein et al., 2005).

Η υψηλή ροή από τον ρινικό σωληνίσκο μειώνει μέρος της αντίστασης της εκπνευστικής ροής και αυξάνει την πίεση των αεραγωγών, παρόλο που το σύστημα οξυγόνου υψηλής ροής είναι ένα ανοιχτό σύστημα. Η πίεση των αεραγωγών αυξήθηκε καθώς η ροή αυξήθηκε σε μια *in vitro* μελέτη που διεξήχθη με και χωρίς βαλβίδα περιορισμού της πίεσης για τον έλεγχο της πίεσης των αεραγωγών (Lampland et al., 2009). Τα ευρήματα της ίδιας μελέτης παρατήρησης *in vivo* έδειξαν ότι η τελική εκπνευστική οισοφαγική πίεση δεν αυξάνεται στα 3 cmH<sub>2</sub>O σε περίπτωση διαρροής αερίου. Ο Parke και οι συνεργάτες του (2009) μέτρησαν τη ρινοφαρυγγική πίεση σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση. Συγκρίνοντας τη χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής και συμβατικής οξυγονοθεραπείας, σε ροή 35 L/min, ενώ η ρινοφαρυγγική πίεση του οξυγόνου υψηλής ροής αυξήθηκε σε  $2,7 \pm 1,04$  cmH<sub>2</sub>O με το στόμα κλειστό και  $1,2 \pm 0,76$  cmH<sub>2</sub>O με το στόμα ανοιχτό, ήταν περίπου μηδέν με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία (Parke et al., 2009). Επηρεασμένοι από το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το στόμα κλειστό ή ανοιχτό και τη ροή, άλλοι ερευνητές βρήκαν επίσης θετική πίεση στο φάρυγγα με οξυγόνο υψηλής ροής (Corley et al., 2011; Ritchie et al., 2011; Parke & McGuinness, 2013; Riera et al., 2013). Όταν το στόμα είναι κλειστό, αυξάνεται η φαρυγγική πίεση γιατί γίνεται αύξηση της ροής. Με το στόμα ανοιχτό, ακόμη και με ροή 60 L/min, η φαρυγγική πίεση παρέμεινε κάτω από 3 cmH<sub>2</sub>O (Parke et al., 2009).

Δεν ήταν σαφές από μια σειρά από μελέτες που έδειχναν αυξημένη πίεση στο φάρυγγα όταν χρησιμοποιήθηκε οξυγόνο υψηλής ροής, εάν αυτό οφειλόταν σε αύξηση του όγκου των πνευμόνων ή στη στρατολόγηση κατεστραμμένων κυψελίδων.

Ο Corley και οι συνεργάτες του (2011) αξιολόγησαν τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα χρησιμοποιώντας ηλεκτρική τομογραφία σύνθετης αντίστασης πνεύμονα και διαπίστωσαν ότι ο τελοεκπνευστικός όγκος του πνεύμονα ήταν μεγαλύτερος με οξυγόνο υψηλής ροής από ό,τι με θεραπεία οξυγόνου χαμηλής ροής. Ακόμη, ο τελοεκπνευστικός όγκος ήταν υψηλότερος σε ασθενείς με υψηλό δείκτη μάζας σώματος. Ο Riera και οι συνεργάτες του (2013) μέτρησαν επίσης, σε ύπτια και πρινή στάση, τον τελοεκπνευστικό όγκο του πνεύμονα με ηλεκτρική τομογραφία εμπέδησης πνεύμονα και βρήκαν ότι ήταν μεγαλύτερος σε κάθε θέση με οξυγόνο υψηλής ροής. Η μέση πίεση των ανώτερων αεραγωγών με το στόμα κλειστό έδειξε αυξανόμενη πίεση με την αύξηση της ροής αερίου που απελευθερώνεται (Sztrymf et al., 2011).

Με παροχή οξυγόνου χαμηλής ροής, το φυσιολογικό  $FiO_2$  είναι συνήθως πολύ χαμηλότερο από αυτό που προβλέπει ο αλγόριθμος του εξοπλισμού και δεν είναι σταθερό. Σύμφωνα με τον Wettstein και τους συνεργάτες του (2005), το  $FiO_2$  κυμαίνεται από 0,26 έως 0,54 σε 1–6 L/min κατά την ήρεμη αναπνοή και από 0,24 έως 0,45 κατά την ταχεία αναπνοή. Αυτές οι τιμές αυξάνονται σε 0,54–0,75 και 0,49–0,72 σε 6–15 L/min, αντίστοιχα. Το  $FiO_2$  είναι υψηλότερο κατά την αναπνοή με ανοιχτό στόμα από ό,τι κατά την αναπνοή με κλειστό στόμα. Με το οξυγόνο υψηλής ροής, το πραγματικό  $FiO_2$  είναι κοντά στο υπολογισμένο (προβλεπόμενο)  $FiO_2$ . Ο Ritchie και οι συνεργάτες του (2011) πραγματοποίησαν υποφαρυγγική οξυγραφία, καπνογραφία και μέτρηση της πίεσης. Σε ρυθμούς ρινικής αναπνοής ηρεμίας που υπερβαίνουν τα 30 L/min, το χορηγούμενο  $FiO_2$  και το μετρούμενο  $FiO_2$  ήταν σε στενή συμφωνία. Η υψηλή εισπνευστική ροή που σχετίζεται με την άσκηση συνδέθηκε με αυξημένη πρόσληψη αέρα και μειωμένο  $FiO_2$  (Ritchie et al., 2011).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες η υγρασία του αέρα μειώνεται σε κλινικές συνθήκες (π.χ. όταν ένας σωλήνας τραχειοστομίας παρακάμπτει τον ανώτερο αεραγωγό, ο οποίος φυσικά περιέχει την πλειοψηφία της υγρασίας). Η γαστρική διάταση, η αναρρόφηση, ο ερεθισμός των ματιών, το ρινικό και οφθαλμικό τραύμα, η ενόχληση από τις μάσκες και η ξηρή, μη θερμαινόμενη παροχή αερίου συνδέονται όλα με τις συμβατικές συσκευές οξυγόνου. Όταν το αέριο είναι στεγνό και μη θερμαινόμενο, μπορεί να προκαλέσει μια σειρά από δυσάρεστες παρενέργειες σε ασθενείς που χρησιμοποιούν αναπνευστική υποστήριξη. Η

βρογχοσυστολή είναι γνωστό ότι προκαλείται από τον κρύο αέρα. Ο Greenspan και οι συνεργάτες του (1991) έχουν δείξει ότι μόλις 5 λεπτά αερίου περιβάλλοντος που χορηγείται απευθείας στην τραχεία μπορεί να προκαλέσει σημαντική μείωση της πνευμονικής συμμόρφωσης και αγωγιμότητας στα βρέφη. Αντίθετα, το επαρκώς ρυθμισμένο αέριο έχει μικρότερη επίδραση στη φυσιολογική απόκριση των πνευμόνων. Σε σύγκριση με 6 cmH<sub>2</sub>O της παραδοσιακής CPAP, οι Saslow και οι συνεργάτες (2006) βρήκαν ότι τα βρέφη που έλαβαν 5 L/min ρυθμιζόμενης παροχής αερίου υψηλής ροής είχαν υψηλότερη αναπνευστική συμμόρφωση. Η ρύθμιση του αερίου μειώνει την προσπάθεια που απαιτείται για την αναπνοή και ελαχιστοποιεί τη στένωση των αεραγωγών. Επιπλέον, το ρυθμισμένο αέριο οδηγεί σε καλύτερο λόγο αερισμού/διάχυσης και καλύτερη οξυγόνωση ενισχύοντας τη λειτουργία του βλεννογόνου, διευκολύνοντας την κάθαρση της έκκρισης και μειώνοντας την ατελεκτασία (Chikata et al., 2014).

Η συσκευή παροχής οξυγόνου υψηλής ροής σχετίζεται και με την πίεση παροχής οξυγόνου με μέγιστη πίεση λειτουργίας τα 50 hPa. Η συσκευή δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περιβάλλον με θερμοκρασία, υγρασία και ατμοσφαιρική πίεση μεγαλύτερη από αυτή που υπάρχει στο περιβάλλον (760hPa-1060hPa). Κατά την τοποθέτηση των αξεσουάρ και εξαρτημάτων στο σύστημα, η πίεση εκπνοής στο σημείο επαφής με τον εξεταζόμενο θα αυξηθεί. Κατά τη θεραπεία με CPAP η συσκευή παρέχει συνεχή θετική πίεση, διατηρώντας το επίπεδο της πίεσης σταθερό καθόλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου.

### 2.2.1 Οι συσκευές

Ένα τυπικό σύστημα ρινικού σωληνίσκου υψηλής ροής αποτελείται από μια γεννήτρια ροής, ένα θερμαινόμενο κύκλωμα, ένα ενεργό θερμαινόμενο υγραντήρα, και μια ρινική κάνουλα. Σύμφωνα με την παρακολουθούμενη συγκέντρωση οξυγόνου, το FiO<sub>2</sub> μπορεί να τιτλοδοτηθεί με ροές έως και 60 L/min. Οι διαφορές μεταξύ μη επεμβατικού αερισμού και ρινικού σωληνίσκου υψηλής ροής είναι οι

διεπαφές καθώς και η σταθερή πίεση έναντι της ικανότητας παροχής διαφορετικών πιέσεων εισπνοής και εκπνοής (Nishimura, 2015).

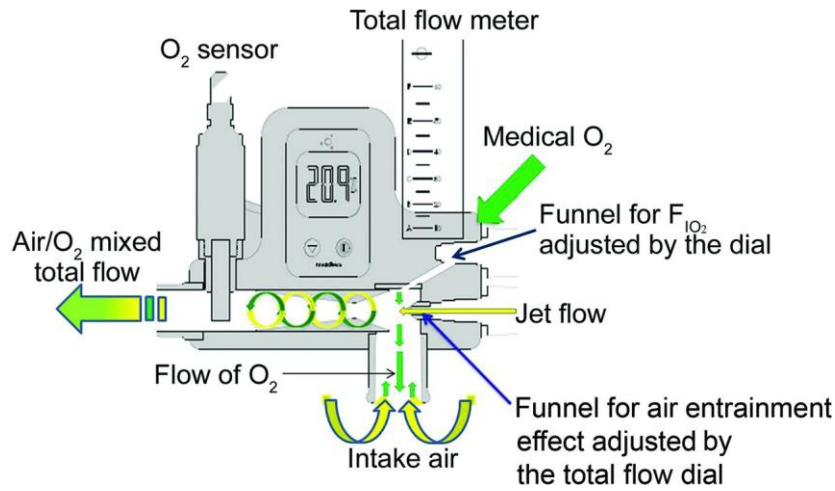
Υπάρχουν 3 τύποι αυτόνομων γεννητριών ροής: αναδευτήρες αέρα-οξυγόνου, ενσωματωμένες γεννήτριες ροής και συστήματα παράσυρσης. Από αυτά, ο αναδευτήρας αέρα-οξυγόνου με μετρητή ροής είναι το πιο δημοφιλές. Γενικά, οι αναδευτήρες αέρα-οξυγόνου τιτλοποιούν τη συγκέντρωση οξυγόνου ανάλογα με την ποσότητα του ιατρικού αερίου που εισπνέεται. Οι γεννήτριες ακριβούς ροής ενσωματώνονται σε συσκευές που κατασκευάζονται από τη Fisher & Paykel Healthcare (Auckland, Νέα Ζηλανδία) και τη Vapotherm (Ηνωμένο Βασίλειο). Αυτά συνήθως χρησιμοποιούν τουρμπίνες και συμπαρασύρουν τον αέρα του δωματίου για να δημιουργήσουν υψηλή ροή. Επομένως, μπορεί να δημιουργηθεί υψηλή ροή, ακόμη και αν δεν υπάρχουν διαθέσιμα τοιχώματα αέρα και οξυγόνου υψηλής πίεσης. Αυτές οι συσκευές παρακολουθούν τη συγκέντρωση του παρεχόμενου οξυγόνου, που παρέχεται μέσω ενός συστήματος χαμηλής πίεσης, στο αέριο που παρέχεται. Η απώλεια οξυγόνου είναι αμελητέα, αλλά, με αυτές τις συσκευές, δεν είναι διαθέσιμες υψηλές συγκεντρώσεις οξυγόνου. Όταν απαιτούνται υψηλότερες συγκεντρώσεις, ένα MaxVenturi (Maxtec, UT) παράγει υψηλή ροή χρησιμοποιώντας ένα σύστημα εισαγωγής αέρα: όταν είναι εξοπλισμένο με μετρητή ροής, τιτλοποιεί επίσης τη συγκέντρωση οξυγόνου (Nishimura, 2019).



**Εικόνα 7. Γεννήτριες οξυγόνου υψηλής ροής (A: Συσκευή από Vyaire Medical, B: Συσκευή από Fisher & Paykel Healthcare, C: Συσκευή από MaxVenturi, D: Συσκευή από Bio-Med Devices, E: Συσκευή από Varotherm, F: Συσκευή από MaxVenturi)**

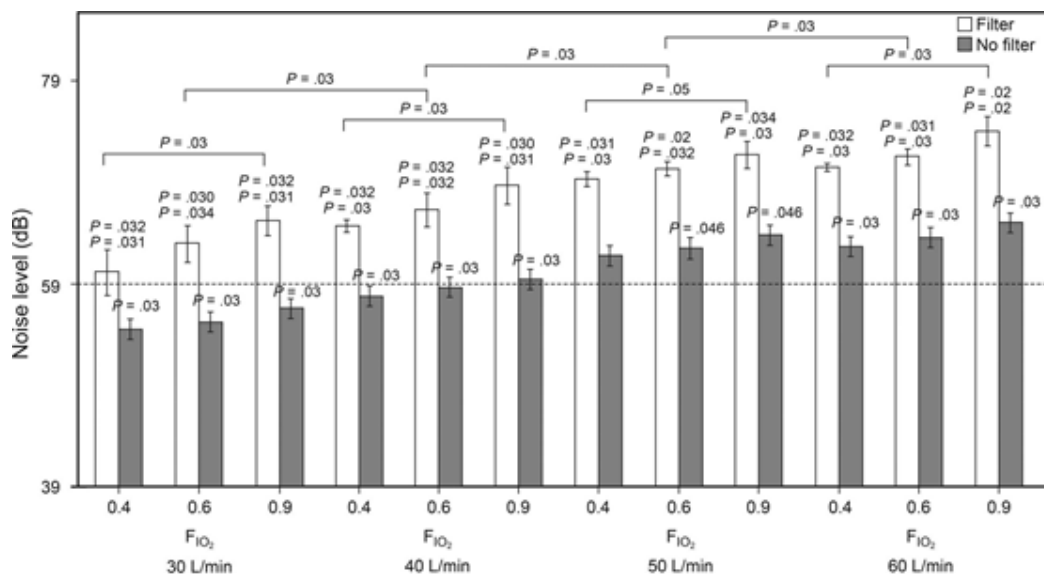
(Πηγή: Nishimura, 2019)

Κάθε μία από αυτές τις γεννήτριες ροής παράγει επίσης θόρυβο, ο οποίος αυξάνεται με τη ροή. Ο συρμός αέρα στα συστήματα Venturi είναι ιδιαίτερα θορυβώδης και μια πρόσφατη μελέτη (Kubo et al., 2018) διαπίστωσε ότι το επίπεδο θορύβου ήταν σημαντικά υψηλότερο με το σύστημα εισαγωγής αέρα σε σύγκριση με ένα αναδευτήρα αέρα-οξυγόνου και μια γεννήτρια ροής που είναι ενσωματωμένα στο AIRVO 2 (Fisher & Paykel). Καθώς το  $FiO_2$  αυξάνεται, η εισαγωγή αέρα μειώνεται. Ωστόσο, η απαιτούμενη αύξηση της ροής οξυγόνου για να διατηρηθεί σταθερή η συνολική ροή δημιουργεί επίσης περισσότερο θόρυβο (Kubo et al., 2018).



Εικόνα 8. Δομή του MaxVenturi

(Πηγή: Kubo et al., 2018)

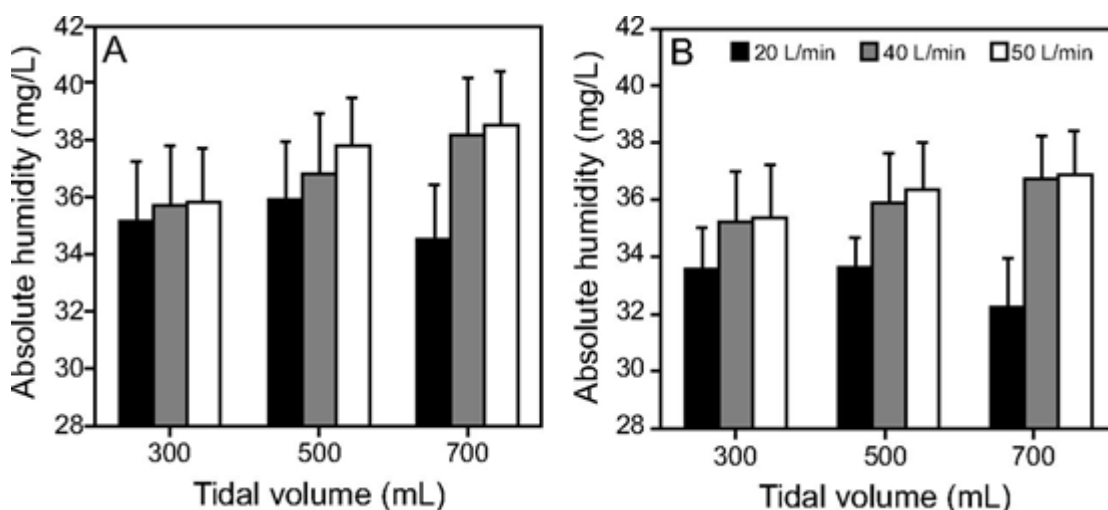


Εικόνα 9. Επίπεδα θορύβου του MaxVenturi

(Πηγή: Kubo et al., 2018)

Το ξηρό αέριο είναι γνωστό ότι προκαλεί βλάβη στους πνεύμονες, δυσλειτουργία του βλεννογόνου, απόφραξη βλέννας, εξέλκωση του βλεννογόνου και επιθηλιακή βλάβη, μεταξύ άλλων επιζήμιων επιπτώσεων στο αναπνευστικό σύστημα. Ο ρινικός σωληνίσκος υψηλής ροής παρέχει ιατρικό αέριο έως και 60 L/min, συνήθως μέσω ενός θερμαινόμενου υγραντήρα που αποτελεί μέρος του συστήματος παροχής. Ένα σύστημα ύγρανσης τύπου φίλτρου προσφέρεται από τη Varotherm. Το αναμεμιγμένο

αέριο διέρχεται μέσω μιας δέσμης στενών σωλήνων μεγέθους πόρων 0,005 μm, που μοιάζουν με θερμαντήρα υγρού IV, για να παραχθεί ύγρανση. Απαιτούνται μεγαλύτερες επιφάνειες εξάτμισης για συστήματα φίλτρων σε αντίθεση με τα συστήματα θερμαινόμενης ύγρανσης. Δύο μεγέθη φυσιγγίων είναι διαθέσιμα από τη Varotherm: ένα για ροές μεταξύ 5 και 40 L/min και ένα άλλο για ροές μεταξύ 1 και 8 L/min. Γενικά, οι υγραντήρες διέλευσης και φίλτρου λειτουργούν αρκετά καλά ώστε να παρέχουν επαρκή ύγρανση μέχρι ταχύτητα ροής 60 L/min ή μεγαλύτερη. Ο βαθμός ύγρανσης ποικίλλει ανάλογα με τον ασθενή: η εισπνευστική ροή και ο αναπνεόμενος όγκος αλλάζουν χωριστά και παράλληλα με την αυθόρμητη αναπνοή. Ο ασθενής αναπνέει επίσης λιγότερο υγρό αέρα περιβάλλοντος όταν η ροή του ρινικού σωληνίσκου υψηλής ροής είναι χαμηλότερη από την εισπνευστική ροή (Chikata et al., 2017; Chikata et al., 2015).



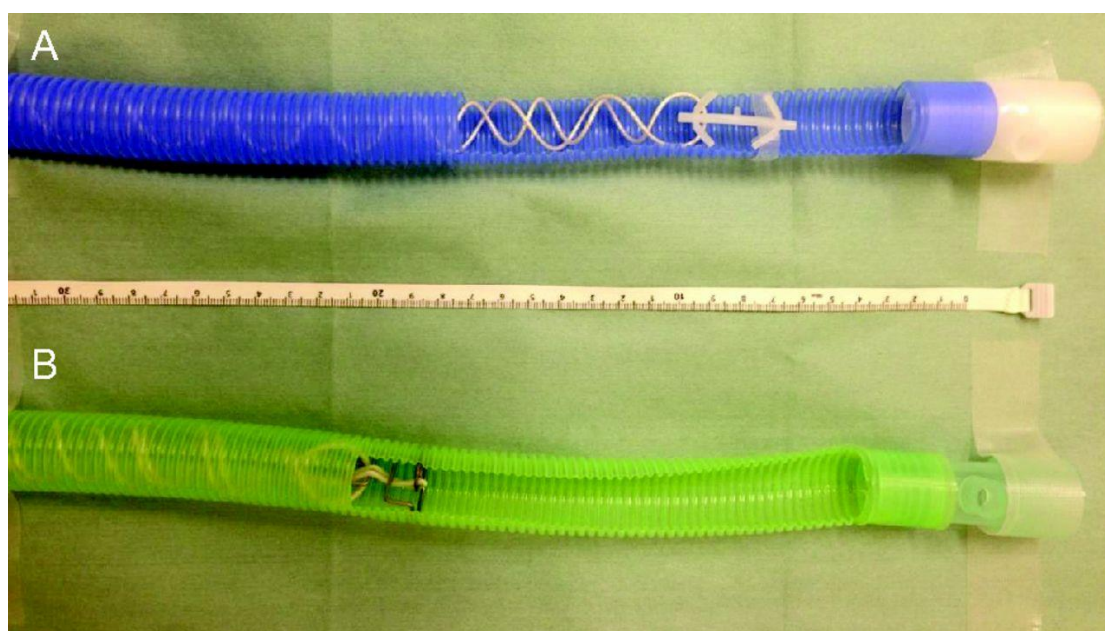
Εικόνα 10. Επιδράσεις της ροής και του παλιρροϊκού όγκου στην απόλυτη υγρασία (A: AIRVO 2, B: Optiflow)

(Πηγή: Nishimura, 2019)

Ακόμη και με τους καλύτερους θερμαινόμενους υγραντήρες, χάνεται μέρος του ατμού ως συμπύκνωση στο εισπνευστικό κύκλωμα. Για να διασφαλιστεί η παροχή επαρκώς υγροποιημένου ιατρικού αερίου στους ασθενείς, είναι σημαντικό να αποφευχθεί η απώλεια ατμών του κυκλώματος. Οι κατασκευαστές έχουν δημιουργήσει μια ποικιλία τύπων κυκλωμάτων εισπνοής για τη μείωση της συμπύκνωσης. Το πιο δημοφιλές είδος είναι ένα κύκλωμα που έχει απλώς ένα καλώδιο θέρμανσης. Όταν επιλέγετε



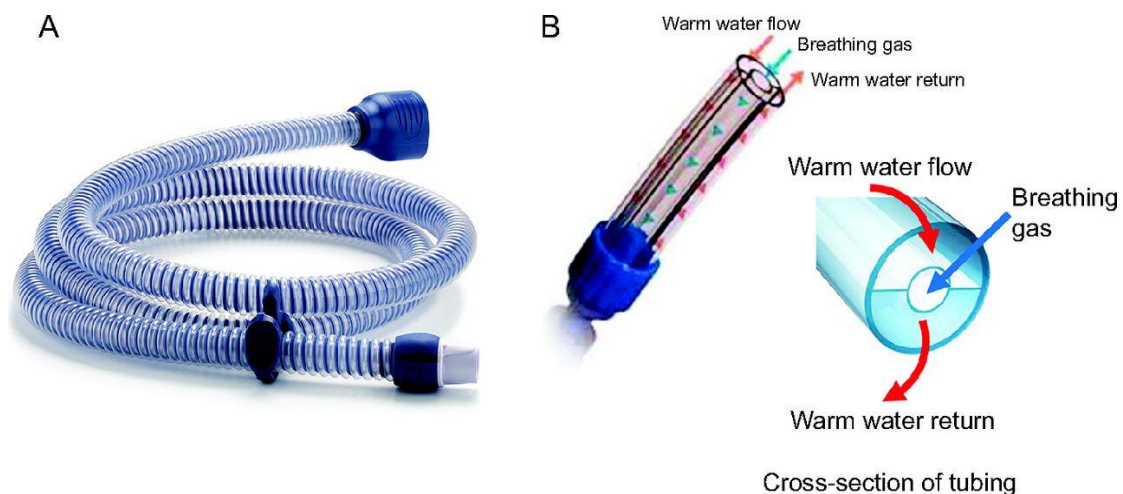
μεταξύ επεμβατικής και μη επεμβατικής υποστήριξης αερισμού, το κύκλωμα θερμαινόμενου καλωδίου χρησιμοποιείται επίσης συχνά. Το παρεχόμενο ηλεκτρικό ρεύμα ελέγχεται μηχανικά προκειμένου να τροποποιηθεί η θερμική απόδοση του καλωδίου θέρμανσης μέσα στο άκρο. Η τοποθέτηση των καλωδίων θέρμανσης διαφέρει, ανάλογα με τον κατασκευαστή. Το SLH (Intersurgical, Ηνωμένο Βασίλειο) έχει μόνο ένα κοντό καλώδιο θέρμανσης και το απομακρυσμένο άκρο του καλωδίου και η θέση του αισθητήρα θερμοκρασίας είναι διαφορετική από το RT202 (Fisher & Paykel, Νέα Ζηλανδία). Το καλώδιο, παρά το μικρό του μήκος των 10 cm, έχει αντίκτυπο στη ρύθμιση της θερμοκρασίας και μειώνει τη συμύκνωση. Ωστόσο, κάποια συμύκνωση είναι αναπόφευκτη λόγω της διαβάθμισης θερμοκρασίας από κάθε καλώδιο θέρμανσης στον τοίχο του κυκλώματος, και πιθανώς θα είναι μεγαλύτερη με ένα μικρότερο καλώδιο. Η τοποθέτηση ενός πλαστικού περιβλήματος γύρω από το κύκλωμα μπορεί να μονώσει το εξωτερικό του άκρου από ψυχρότερο ατμοσφαιρικό αέρα και να μειώσει τη συμύκνωση. Πρόσφατα αναπτύχθηκαν πιο εξελιγμένα κυκλώματα. Για παράδειγμα, η χρήση καλωδίων θέρμανσης ενσωματωμένων στο τοίχωμα του κυκλώματος διατηρεί τη θερμοκρασία του τοίχου αρκετά υψηλή ώστε να αποφεύγεται η συμύκνωση (Chikata et al., 2016; Nishimura et al., 2019).



**Εικόνα 11. Η απόσταση μεταξύ του άκρου του καλωδίου θέρμανσης και του αισθητήρα θερμοκρασίας (A: RT202, B: SLH)**

(Πηγή: Nishimura, 2019)

Η Vapotherm επινόησε ένα διακριτικό ομοαξονικό σχέδιο. Ζεστό νερό ρέει μεταξύ του εσωτερικού και του εξωτερικού αυλού των σωλήνων μέσω του οποίου διοχετεύεται το ιατρικό αέριο, στη θέση ενός καλωδίου θέρμανσης μέσα στο κύκλωμα. Αυτό το σύστημα μειώνει την ποσότητα της συμπύκνωσης στο εισπνευστικό κύκλωμα και σταματά την ψύξη του αέρα του περιβάλλοντος. Είναι μια μέθοδος θέρμανσης αίματος ή υγρών έγχυσης χρησιμοποιώντας σχεδόν τα ίδια συστήματα (Tero et al., 2015).

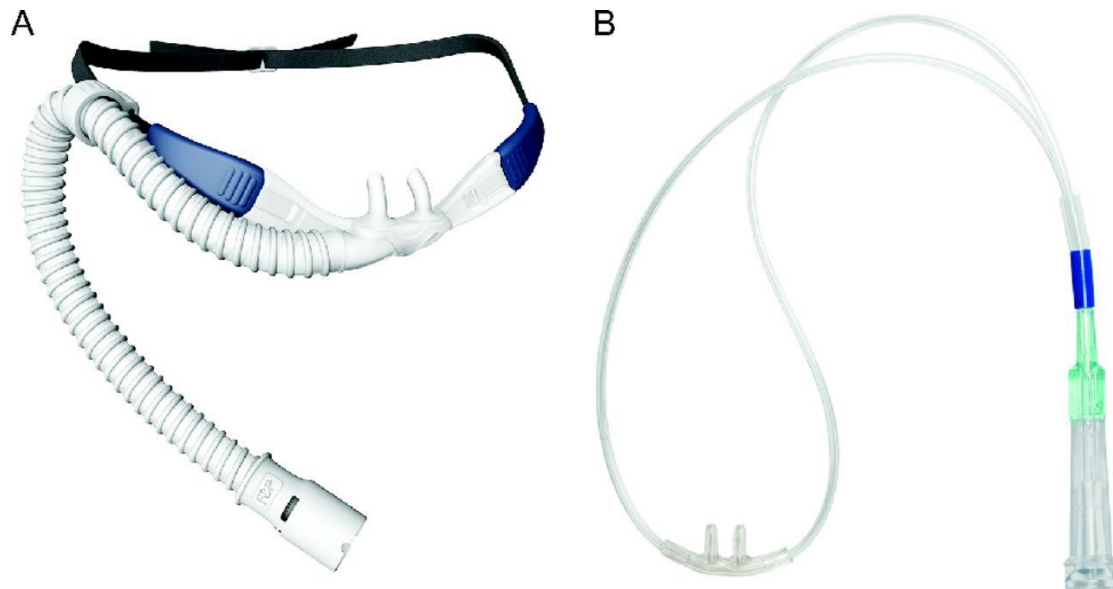


**Εικόνα 12. A: Αναπνευστικός σωλήνας AirSpiral από Fisher & Paykel, B: Διακριτικό ομοαξονικό σχέδιο της Vapotherm**

(Πηγή: Nishimura, 2019)

Κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες, η αυξανόμενη χρήση του μη επεμβατικού αερισμού ήταν σημαντική στον τομέα της αναπνευστικής υποστήριξης. Ωστόσο, καμία μελέτη δεν ανέφερε ποσοστό επιτυχίας 100%. Ένας σημαντικός λόγος για αυτό είναι η δυσφορία του ασθενούς ή δυσανεξία στις διεπαφές. Οι στοματορινικές μάσκες συνήθως δοκιμάζονται πρώτα, αλλά πολλοί ασθενείς τις βρίσκουν πολύ άβολες για να

τις ανεχθούν. Ο ρινικός σωληνίσκος υψηλής ροής έχει αναφερθεί είναι καλύτερα ανεκτός από τους ασθενείς. Το σύστημα ρινικής εμφύσησης υψηλής ταχύτητας (Hi-VNI, Vapotherm) χρησιμοποιεί μια λεπτή ρινική κάνουλα παρόμοια σε εμφάνιση με μια κανονική ρινική κάνουλα οξυγόνου. Τόσο η εσωτερική διάμετρος όσο και η οπή του ρινικού οδόντα είναι στενά, και αυτό έχει ως αποτέλεσμα υψηλή ροή έξω από τους ρινικούς οδόντες. Επιπλέον, μέσω 2 συνδετικών σωλήνων, το Hi-VNI παρέχει ροή σε κάθε οδόντα και από τις δύο πλευρές. Αντίθετα, με το σύστημα Optiflow (Fisher & Paykel), οι ρινικοί οδόντες και οι σωλήνες μεταξύ του ρινικού οδόντα και του κυκλώματος εισπνοής είναι και οι δύο μεγάλες σπές και η ροή προς τους οδόντες παρέχεται μόνο από τη μία πλευρά. Μια υπολογιστική μελέτη δυναμικής ρευστών σε ένα σύνολο μοντέλων για ροή 20 L/min βρήκε μεγαλύτερη ταχύτητα ροής στους στρόβιλους από τους σωληνίσκους των μικρότερων οδόντων και πρόσθετους πρόσθιους στρόβιλους σε κάθε πλευρά του ρινικού διαφράγματος. Η ανατομία της ρινικής κοιλότητας των ανθρώπων είναι πιο περίπλοκο, ωστόσο, και παραμένει ασαφές πόσο σχετικό είναι αυτό το μοντέλο με τη φυσιολογία της πραγματικής ζωής (Nishimura, 2019).



**Εικόνα 13. A: Optiflow, B: Hi-VNI (Vapotherm)**

(Πηγή: Nishimura, 2019)

Οι συσκευές BMC High flow(R80B) αποτελούνται από την κεντρική πλακέτα, δοχείο υγραντήρα, θερμαινόμενη πλάκα, blower(ανεμιστήρας) και αισθητήρα ροής. Κατά την εκκίνηση γίνεται μια προθέρμανσή του συστήματος και στη συνέχεια γίνεται η ρύθμιση της ροής είτε με εξωτερικό ροόμετρο, είτε αυτόματα μέσα από το μενού του μηχανήματος. Αυτό εξαρτάται από το είδος της συσκευής, εάν δηλαδή είναι αυτόματο ή όχι. Δηλώνουμε επίσης της θερμοκρασία την οποία θέλουμε (έως 37°C).



**Εικόνα 14. Συσκευή BMC High flow**



**Εικόνα 15. Blower Συσκευής BMC high flow**

Η παροχή του οξυγόνου μπορεί να γίνεται επιτοίχια, είτε μέσω φιάλης οξυγόνου των οποίων το πεδίο εφαρμογής εισόδου οξυγόνου είναι 280kPa-600kPa. Η συσκευή διαθέτει και Alarm message σε περίπτωση που κάτι δεν πάει σωστά κατά την θεραπεία. Μερικά από αυτά είναι ‘power failure’, ‘tube disconnected’, ‘mask disconnected’, ‘high pressure’, ‘low pressure’, ‘leak’ κ.α. Κάθε μήνυμα συναγερμού, ακολουθείται και από ένα ηχητικό buzzer για την ειδοποίηση του προσωπικού, ώστε να επέμβει και να διορθώσει το σφάλμα.

### **2.3 Η χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής στην αντιμετώπιση του COVID-19**

Οι λοιμώξεις από τον COVID-19 είχαν ως αποτέλεσμα ασθενείς σε κρίσιμη κατάσταση με οξεία υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια παγκοσμίως. Σε πολλές περιπτώσεις χρειάστηκε επεμβατικός μηχανικός αερισμός λόγω της κλινικής σοβαρότητας. Αρχικά, εκφράστηκαν ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο εξάπλωσης του ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής του COVID-19 μέσω αερολύματος. Ωστόσο, πρόσφατα στοιχεία επιβεβαίωσαν ότι το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής ενέχει χαμηλό κίνδυνο εξάπλωσης και η παράδοση με χειρουργική μάσκα αποτρέπει τη διασπορά του αεροζόλ (Yang et al., 2022; Li, Fink & Ehrmann, 2020; Roca et al., 2021).

Πρόσφατες μελέτες έχουν αξιολογήσει εάν το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής έχει συγκεκριμένο όφελος σε σχέση με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια του COVID-19 (Ospina-Tascón et al., 2021; Bonnet et al., 2021). Οι ενήλικες που έλαβαν ρινική θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής με COVID-19 είχαν σημαντικά μειωμένη ανάγκη για διασωλήνωση και μειωμένο χρόνο μέχρι την ανάκτηση (Tsolakoglou et al., 2023). Παρά τον μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης, το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής δεν συσχετίστηκε με μειωμένη διάρκεια παραμονής στο

νοσοκομείο ή στη ΜΕΘ και τα ποσοστά θνησιμότητας παρέμειναν αμετάβλητα. Ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής για υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19 μπορεί να μειώσει την πιθανότητα διασωλήνωσης, αλλά η επίδραση στον χρόνο ανάρρωσης είναι ασαφής (Ospina-Tascón et al., 2021; Bonnet et al., 2021). Η δοκιμή RECOVERY-RS συνέκρινε τη συνεχή θετική πίεση των αεραγωγών ή το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής με τη συμβατική οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που σχετίζεται με τον COVID-19 (n = 1.273) (Perkins et al., 2022). Η συνεχής θετική πίεση των αεραγωγών μείωσε τον κίνδυνο διασωλήνωσης και τη θνησιμότητα σε σχέση με τη συμβατική θεραπεία με οξυγόνο, αλλά όχι το ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής. Αυτή η δοκιμή σταμάτησε νωρίς λόγω μείωσης των αριθμών COVID-19. Ως εκ τούτου, η ομάδα ρινικού οξυγόνου υψηλής ροής μπορεί να είχε χαμηλή ισχύ για να ανιχνεύσει το ίδιο όφελος (Perkins et al., 2022). Σε ασθενείς με πνευμονία COVID-19 με ήπια υποξαιμία (n = 364) δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κλιμάκωση στην αναπνευστική υποστήριξη (30,3% ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής, 38,6% συμβατική οξυγονοθεραπεία) ή στην κλινική αποκατάσταση (69,9% ρινικό οξυγόνο υψηλής ροής, 60,8% συμβατική οξυγονοθεραπεία) (Crimi et al., 2023). Οι συγγραφείς αναφέρουν ότι αυτή η δοκιμή μπορεί να ήταν ανεπαρκής για να ανιχνεύσει την υποθετική διαφορά μεταξύ των ομάδων λόγω χαμηλότερου ποσοστού συμβάντων από το αναμενόμενο (Crimi et al., 2023).

## Κεφάλαιο 3-Μεθοδολογία

### 3.1 Σκοπός

Σκοπός της μελέτης αυτής είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας της χρήσης οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με COVID-19.

### 3.2 Μέθοδος και επιλογή μελετών

Η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε είναι η συστηματική ανασκόπηση. Συγκεκριμένα, πραγματοποιήθηκε συστηματική ανασκόπηση επιστημονικών άρθρων από το PubMed.

Τα κριτήρια εισαγωγής των άρθρων στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Άρθρα γραμμένα στην αγγλική γλώσσα
- Άρθρα δημοσιευμένα κατά το διάστημα 2020-2024
- Άρθρα που είναι πρωτογενείς μελέτες
- Άρθρα με ελεύθερα προσβάσιμο όλο το περιεχόμενό τους

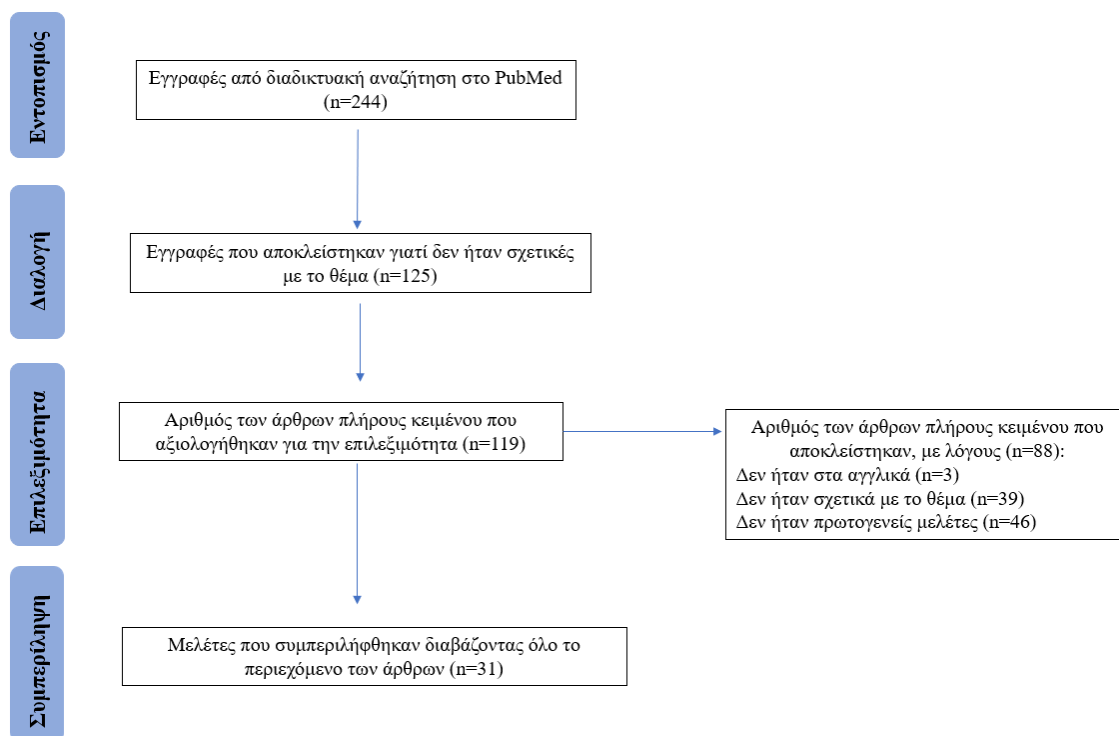
Τα κριτήρια αποκλεισμού των άρθρων στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Άρθρα γραμμένα σε άλλη γλώσσα πέραν της αγγλικής
- Άρθρα δημοσιευμένα πριν το 2020
- Άρθρα που είναι δευτερογενείς μελέτες
- Άρθρα με ελεύθερη προσβάσιμη μόνο την περίληψή τους και όχι όλο το περιεχόμενό τους

Ο αλγόριθμος που χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση των άρθρων ήταν: ((“high-flow oxygen” OR high-flow nasal cannula”) AND (“COVID-19” OR “coronavirus”)).

Με την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε βρέθηκαν 244 εγγραφές. Από αυτές, οι 125 εξαιρέθηκαν γιατί δεν ήταν σχετικές. Έπειτα, αξιολογήθηκαν 119 άρθρα πλήρους

κειμένου. Από αυτά, εξαιρέθηκαν 3 άρθρα γιατί δεν ήταν στην αγγλική γλώσσα, 39 άρθρα γιατί δεν ήταν σχετικά με το θέμα, και 46 άρθρα γιατί δεν ήταν πρωτογενείς μελέτες. Έτσι, συμπεριλήφθηκαν στην συστηματική ανασκόπηση 31 έρευνες.



Εικόνα 16. Διάγραμμα ροής PRISMA

## Κεφάλαιο 4-Αποτελέσματα

### 4.1 Περιγραφή μελετών

Στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεριλήφθηκαν 31 μελέτες, αντιπροσωπεύοντας συνολικά ένα δείγμα 4230 ασθενών με COVID-19. Όσον αφορά



το είδος των μελετών, 16 μελέτες ήταν αναδρομικές, 3 ήταν προοπτικές, 9 ήταν κούρτης, 2 ήταν τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές και 1 ήταν τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή. Έξι μελέτες είχαν δημοσιευτεί το 2020, 16 είχαν δημοσιευτεί το 2021, 6 είχαν δημοσιευτεί το 2022 και 2 είχαν δημοσιευτεί το 2023. Ακόμη, όσον αφορά τη χώρα διεξαγωγής, 4 είχαν πραγματοποιηθεί στις ΗΠΑ, 8 στην Κίνα, 5 στην Γαλλία, 2 στην Πολωνία, 3 στην Ισπανία, 1 στη Βραζιλία, 1 στον Καναδά, 1 στο Μαρόκο, 1 στο Μεξικό, 1 στη Νότια Αφρική, 1 στη Σαουδική Αραβία, 1 στην Ιταλία, 1 στην Κολομβία και 1 στην Ινδία.

#### **4.2 Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης οξυγόνου υψηλής ροής στην αντιμετώπιση του COVID-19**

Ο Costa και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 37 ασθενείς διαπίστωσαν ότι το 62,2 % των ασθενών έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Ο δείκτης ROX αυξήθηκε κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία με μη επεμβατικό αερισμό και με οξυγόνο υψηλής ροής. Δεν υπήρχε διαφορά στον αναπνευστικό ρυθμό κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία μη επεμβατικού αερισμού ή οξυγόνου υψηλής ροής. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 35,7 % για τον μη επεμβατικό αερισμό έναντι 21,4 % για το οξυγόνο υψηλής ροής, ενώ το συνολικό ποσοστό ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ήταν 57,1 % για τον μη επεμβατικό αερισμό έναντι 69,6 % για το οξυγόνο υψηλής ροής. Δύο ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μη επεμβατικό αερισμό και οκτώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.

Ο Mellado-Artigas και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 259 ασθενείς έδειξαν ότι η διαδοχική εκτίμηση ανεπάρκειας οργάνων και ο δείκτης ROX συσχετίστηκαν με την ανάγκη για διασωλήνωση.

Επιπλέον, ο Beduneau και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 43 ασθενείς έδειξαν ότι σε σύγκριση με αυτούς που πέτυχαν με τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής, όσοι απέτυχαν είχαν μεγαλύτερη διάμεση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και αυξημένη θνησιμότητα.

Ο Celejewska-Wójcik και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 116 ασθενείς διαπίστωσαν ότι ένας δείκτης ROX κάτω από 3,85 συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα.

Ο Hu και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 105 ασθενείς διαπίστωσαν ότι οι προβλεπτικοί παράγοντες επιτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής ήταν: νεαρή ηλικία, γυναικείο φύλο, χαμηλότερος δείκτης διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων, και δείκτης ROX > 5,55.

Ακόμη, ο Panadero και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 40 ασθενείς διαπίστωσαν ότι 21 ασθενείς (52,5%) παρουσίασαν αποτυχία θεραπείας και χρειάστηκαν διασωλήνωση την ημέρα 30. Έχει αποδειχθεί ότι ο δείκτης ROX αποδίδει καλά διαγνωστικά στην πρόβλεψη της αναγκαιότητας της διασωλήνωσης. Μια τιμή ROX 4,94, που ελήφθη δύο έως έξι ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ήταν το ιδανικό σημείο αποκοπής. Μια τιμή ROX μικρότερη από 4,94 συνδέθηκε με υψηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης στην ανάλυση επιβίωσης.

Ο Keraï και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 85 ασθενείς διαπίστωσαν ότι το υψηλότερο SpO<sub>2</sub> στην αρχή και ο υψηλότερος αριθμός ημερών με οξυγόνο υψηλής ροής συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες αποτυχίας. Οι ασθενείς που δεν ήταν σε πρηνή θέση είχαν αυξημένες πιθανότητες αποτυχίας.

Ο Delbone και οι συνεργάτες του (2021) περιέγραψαν τα αποτελέσματα ασθενών που πάσχουν από σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που σχετίζεται με τον COVID-19 που έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Το δείγμα τους ήταν 46 ασθενείς. Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν καλή έκβαση λόγω του οξυγόνου υψηλής ροής και δεν χρειάστηκαν διασωλήνωση, όσοι απέτυχαν νοσηλεύτηκαν περισσότερες μέρες στη ΜΕΘ (9 έναντι 18 ημέρες). Δεν βρέθηκαν διαφορές για τη νοσοκομειακή θνησιμότητα.

Ο Khan και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 114 ασθενείς διαπίστωσαν ότι το ποσοστό αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής ήταν 29%. Η βαθμολογία διαδοχικής αξιολόγησης οργανικής ανεπάρκειας >7, η αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιας υγείας >20, η αναλογία PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> εισαγωγής <100, το D-διμερές >2 mg/L,

το IL-6 >40 pg/mL, το τυχαίο σάκχαρο αίματος >250 mg/dL και ο δείκτης ROX <3,5 ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.

Παράλληλα, ο Ait Hamou και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 200 ασθενείς (114 έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής, 25 έλαβαν μη επεμβατικό αερισμό και 145 διασωληνώθηκαν μετά τη ΜΕΘ) διαπίστωσαν ότι ενώ η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής ως αναπνευστικής υποστήριξης πρώτης γραμμής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν αποτυχία στη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Παράγοντες κινδύνου για αποτυχία με οξυγόνο υψηλής ροής ήταν η βαθμολογία απλοποιημένης οξείας φυσιολογίας και η έκταση των ανωμαλιών CT-Scan > 75%. Ο κίνδυνος αποτυχίας με οξυγόνο υψηλής ροής δεν μπορούσε να προβλεφθεί από τον δείκτη ROX 6 ωρών, αλλά μειώθηκε μετά από διάρκεια 48 ωρών με οξυγόνο υψηλής ροής.

Ο Deng και οι συνεργάτες του (2021) ανέλυσαν αναδρομικά την πορεία του COVID-19 και τα αποτελέσματα σε 110 ηλικιωμένους ασθενείς με COVID-19 ( $\geq 65$  ετών) που έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Συγκεκριμένα, 38 ασθενείς έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής  $200 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$  (πρώιμη ομάδα) και 72 ασθενείς έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής  $100 \text{ mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mmHg}$  (όψιμη ομάδα). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές στις βαθμολογίες αξιολόγησης διαδοχικής οργανικής ανεπάρκειας και στις βαθμολογίες APECH II μεταξύ της πρώιμης και της όψιμης ομάδας κατά την εισαγωγή. Σε σύγκριση με την όψιμη ομάδα, οι ασθενείς στην πρώιμη ομάδα είχαν μικρότερη πιθανότητα να αναπτύξουν σύνδρομο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, μεγαλύτερο χρόνο από την έναρξη της νόσου έως το σοβαρό σύνδρομο σοβαρής οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας και μικρότερη διάρκεια αποβολής του ιού μετά την έναρξη της νόσου, καθώς και μικρότερη διάρκεια της ΜΕΘ και νοσηλείας. Είκοσι τέσσερις ασθενείς πέθαναν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, εκ των οποίων 22 θάνατοι (30,6%) ήταν στην όψιμη ομάδα και 2 (5,3%) στην πρώιμη ομάδα.

Ο Hansen και οι συνεργάτες του (2021) διερεύνησαν εάν οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ρινική κάνουλα υψηλής ροής πριν από τον μηχανικό αερισμό είχαν διαφορετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία μόνο με

συμβατικό οξυγόνο. Το δείγμα τους ήταν 91 ασθενείς. Δεν βρέθηκε διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ συμβατικού οξυγόνου και οξυγόνου υψηλής ροής.

Επιπρόσθετα, ο Jarou και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 123 ασθενείς έδειξαν ότι το οξυγόνο υψηλής ροής που διατίθεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό διασωλήνωσης (46,4% έναντι 26,3%) και με μείωση στο σωρευτικό ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν διασωλήνωση με 24 ώρες νοσηλείας (85,7% έναντι 32,6 %) και καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας (89,3% έναντι 48,4%) σε σύγκριση με τους ασθενείς όπου δεν υπήρχε διαθέσιμο οξυγόνο υψηλής ροής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.

Ο Bonnet και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 128 ασθενείς (76 άτομα με οξυγόνο υψηλής ροής και 62 άτομα με συμβατική οξυγονοθεραπεία) διαπίστωσαν ότι η θνησιμότητα την ημέρα 28 και την ημέρα 60 (12% έναντι 24% και 16% έναντι 26%, αντίστοιχα) και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (11 ημέρες έναντι 12,5 ημερών) δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων οξυγόνου υψηλής ροής και συμβατικής οξυγονοθεραπείας. Στην ομάδα οξυγόνου υψηλής ροής, το 51% των ασθενών χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό, ενώ στην ομάδα συμβατικής οξυγονοθεραπείας, το 74% χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Στην ομάδα που έλαβε οξυγόνο υψηλής ροής, ένας δείκτης ROX πάνω από 4,88 συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης.

Ο Mellado-Artigas και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 122 ασθενείς (61 άτομα στην ομάδα οξυγόνου υψηλής ροής και 61 άτομα στην ομάδα πρώιμης διασωλήνωσης) διαπίστωσαν ότι οι ασθενείς με οξυγόνο υψηλής ροής είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ από τους ασθενείς με πρώιμη διασωλήνωση. Δεν βρέθηκε διαφορά στην ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα για όλες τις αιτίες μεταξύ των δύο ομάδων.

Ακόμη, ο Alkouh και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 265 ασθενείς διαπίστωσαν ότι η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποίησαν συμβατική οξυγονοθεραπεία και απέτυχαν και χρειάστηκαν μη επεμβατικό αερισμό (98,6% έναντι 100%, αντίστοιχα). Ούτε το οξυγόνο υψηλής ροής ούτε ο μη επεμβατικός

αερισμός (στους ασθενείς που απέτυχαν στη συμβατική οξυγονοθεραπεία) μείωσαν τον ρυθμό μηχανικού αερισμού (π.χ. διασωλήνωση).

Από την άλλη, ο Chavarria και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 378 ασθενείς έδειξαν ότι το ποσοστό επιτυχίας ήταν 71,4% σε σύγκριση με 28% των ασθενών που απέτυχαν και διασωληνώθηκαν. Μόνο όσοι έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (6,83 έναντι 8,20) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον δείκτη ROX μεταξύ δύο και δεκαέξι ωρών. Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου κατά την εισαγωγή, ο δείκτης ROX σε 1 ώρα και η απουσία θεραπείας με στεροειδή ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.

Επίσης, ο Nguyen και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 104 ασθενείς διαπίστωσαν ότι η αποτυχία οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα 60 ημερών.

Ο Swartz και οι συνεργάτες του (2022) με δείγμα 142 ασθενείς βρήκαν ότι οι διασωληνωμένοι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι, είχαν υψηλότερες βαθμολογίες διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων και είχαν χειρότερη οξυγόνωση την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε διασωλήνωση.

Ο Crimi και οι συνεργάτες του (2023) με δείγμα 364 ασθενείς (181 έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής και 181 έλαβαν συμβατική οξυγονοθεραπεία) διαπίστωσαν ότι η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής δεν μείωσε σημαντικά την πιθανότητα κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης.

Επιπλέον, ο Rorat και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 200 ασθενείς διαπίστωσαν ότι η θνησιμότητα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μη επεμβατικό αερισμό ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από ό, τι όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο οξυγόνο υψηλής ροής. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου θανάτου και της όψιμης διασωλήνωσης.

Ο Alshahrani και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 44 ασθενείς διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη βαθμολογία στη διαδοχική ανεπάρκεια οργάνων και ο χαμηλός δείκτης ROX ( $\geq 4,88$ ) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής. Η αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε στατιστικά

σημαντικά με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ.

Ο Wang και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 17 ασθενείς έδειξαν ότι δεν καταγράφηκε αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με  $PaO_2/FiO_2 > 200$  mmHg. Ωστόσο, το ποσοστό αποτυχίας ήταν 64% σε ασθενείς με  $PaO_2/FiO_2 \leq 200$  mmHg.

Ο Tong και οι συνεργάτες του (2023) με δείγμα 49 ασθενείς, διαπίστωσαν ότι 26 ασθενείς (53%) επέζησαν στις 28 ημέρες μετά την έναρξη της υποστήριξης με οξυγόνο υψηλής ροής. Τρεις κλινικές παράμετροι βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τη θνησιμότητα στις 28 ημέρες: α) αναλογία  $SpO_2/FiO_2 < 160$  στις 48 ώρες, β) αναλογία  $SpO_2/FiO_2 < 191$  στις 72 ώρες, γ) σειριακή αναλογία  $SpO_2/FiO_2$  στις 48 ή 72 ώρες που δεν δείχνει καμία βελτίωση σε σχέση με αυτήν τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.

Ο Ospina-Tascón και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 220 ασθενείς (109 έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής και 111 έλαβαν συμβατική οξυγονοθεραπεία) έδειξαν ότι η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής μέσω ρινικού σωληνίσκου μείωσε σημαντικά την ανάγκη για υποστήριξη μηχανικού αερισμού και τον χρόνο μέχρι την κλινική αποκατάσταση σε σύγκριση με τη συμβατική θεραπεία χαμηλής ροής οξυγόνου.

Ο Calligaro και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 293 ασθενείς διαπίστωσαν ότι ο κακώς ελεγχόμενος διαβήτης, η θεραπεία με στεροειδή και ο δείκτης ROX που μετρήθηκε 6 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με σχετικό κίνδυνο αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.

Παράλληλα, ο Xu και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 324 ασθενείς έδειξαν ότι οι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής ήταν: ηλικία  $> 60$  ετών, αιμοπετάλια  $< 125 \times 10^9/L$ , ιντερλευκίνη  $6 > 7,0$  pg/mL, δείκτης ROX  $< 5,5$  εντός του πρώτου 4 ώρες έναρξης οξυγόνου υψηλής ροής. Αυτές οι τέσσερις παράμετροι είχαν ισχυρή προγνωστική ικανότητα για την ανάγκη μηχανικού αερισμού σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής.

Ο Teng και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 22 ασθενείς (12 άτομα στην ομάδα οξυγόνου υψηλής ροής και 11 άτομα στην ομάδα συμβατικής οξυγονοθεραπείας)

διαπίστωσαν ότι η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ήταν μικρότερη και στατιστικά σημαντική στην ομάδα οξυγόνου υψηλής ροής (4 ημέρες) σε σύγκριση με την ομάδα συμβατικής οξυγονοθεραπείας (4,9 ημέρες).

Ο Duan και οι συνεργάτες του (2021) με δείγμα 36 ασθενείς (23 έλαβαν οξυγόνο υψηλής ροής και 13 έλαβαν μη επεμβατικό αερισμό) διαπίστωσαν ότι δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα διασωλήνωσης και στη θνησιμότητα μεταξύ των ομάδων οξυγόνου υψηλής ροής και μη επεμβατικού αερισμού. Διαπιστώθηκε πως μόνο η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη συσχετίστηκε με τη διασωλήνωση και αποτελούσε ισχυρό προγνωστικό παράγοντα πρόβλεψης της διασωλήνωσης.

Ο Xia και οι συνεργάτες του (2020) με δείγμα 43 ασθενείς βρήκαν ότι το ποσοστό νοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερο μεταξύ εκείνων που απέτυχαν με τη χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής (65%) σε σύγκριση με εκείνους που πέτυχαν (0%). Επιπλέον, η θνησιμότητα ήταν επίσης υψηλότερη μεταξύ εκείνων που απέτυχαν με το οξυγόνο υψηλής ροής και υποβλήθηκαν σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση (75%) σε σύγκριση με αυτούς που διασωλήνώθηκαν χωρίς θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (66,7%). Το ποσοστό διασωλήνωσης ήταν χαμηλότερο μεταξύ αυτών που πέτυχαν με το οξυγόνο υψηλής ροής (0%) σε σύγκριση με εκείνους που απέτυχαν (65%). Το ανδρικό φύλο συνδέθηκε ανεξάρτητα με αποτυχία στο οξυγόνο υψηλής ροής. Αντίθετα, μια υψηλή τιμή SpO<sub>2</sub> κατά την εισαγωγή ήταν ένας παράγοντας που σχετίστηκε με την αποτυχία οξυγόνου υψηλής ροής. Οι επιζώντες σχετίστηκαν με μικρότερη ηλικία, λιγότερα συμπτώματα δύσπνοιας, υψηλότερο SpO<sub>2</sub> και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τους μη επιζώντες.

Τέλος, ο Ouïssa και οι συνεργάτες του (2022) προσδιόρισαν το ποσοστό επιτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής και τη σχέση του με τις τρέχουσες θεραπείες για τη σοβαρή COVID-19. Δεκατρείς ασθενείς (12%) είχαν λάβει θεραπεία με στεροειδή πριν την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο. Τουλάχιστον μία συννοσηρότητα παρατηρήθηκε στο 57% των ασθενών. Η μέση διάρκεια της νόσου κατά την εισαγωγή ήταν 8,8 ημέρες και η μέση αναπνευστική συχνότητα ήταν 34/λεπτό. Πραγματοποιήθηκε αξονική τομογραφία σε 101 ασθενείς (92%), μεταξύ των οποίων οι 13 είχαν πνευμονική εμβολή. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν θεραπεία με στεροειδή και η τοσιλιζουμάμπη συνταγογραφήθηκε σε 79 περιπτώσεις (72%). Αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής

παρατηρήθηκε σε 54 περιπτώσεις (49%), και ο μόνος παράγοντας κινδύνου ήταν η απουσία χορήγησης τοσιλιζουμάμπης. Παρατηρήθηκε μια τάση προς αποτυχία με χρήση στεροειδών πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο.



Πίνακας 1. Ανάλυση μελετών

Συγγραφείς και έτος	Χώρα	Είδος μελέτης	Δείγμα	Αποτελέσματα
Costa et al. (2022)	Βραζιλία	Αναδρομική	37	Δεν υπήρχε διαφορά στον αναπνευστικό ρυθμό κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία μη επεμβατικού αερισμού ή οξυγόνου υψηλής ροής. Το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 35,7 % για τον μη επεμβατικό αερισμό έναντι 21,4 % για το οξυγόνο υψηλής ροής, ενώ το συνολικό ποσοστό ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ήταν 57,1 % για τον μη επεμβατικό αερισμό έναντι 69,6 % για το οξυγόνο υψηλής ροής. Δύο ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με μη επεμβατικό αερισμό και οκτώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.
Delbove et al. (2021)	Γαλλία	Αναδρομική	46	Σε σύγκριση με τους ασθενείς που είχαν καλή έκβαση λόγω του οξυγόνου υψηλής ροής και δεν χρειάστηκαν διασωλήνωση, όσοι απέτυχαν νοσηλεύτηκαν περισσότερες μέρες στη ΜΕΘ (9 έναντι 18 ημέρες). Δεν βρέθηκαν διαφορές για τη νοσοκομειακή θνησιμότητα.
Deng et al. (2021)	Κίνα	Αναδρομική	110	Σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν πρώιμη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής, εκείνοι που έλαβαν αργότερα θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής είχαν μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ, και μεγαλύτερη διάρκεια διασωλήνωσης.
Hansen et al. (2021)	ΗΠΑ	Προοπτική	91	Η πολυπαραγοντική ανάλυση δεν έδειξε διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ οξυγόνου υψηλής ροής και συμβατικού οξυγόνου.
Jarou et al. (2021)	ΗΠΑ	Αναδρομική	123	Το οξυγόνο υψηλής ροής που διατίθεται στο τμήμα επειγόντων περιστατικών συσχετίστηκε με μειωμένο ποσοστό διασωλήνωσης (46,4%

				έναντι 26,3%) και με μείωση στο σωρευτικό ποσοστό των ασθενών που χρειάστηκαν διασωλήνωση με 24 ώρες νοσηλείας (85,7% έναντι 32,6 %) και καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας (89,3% έναντι 48,4%) σε σύγκριση με τους ασθενείς όπου δεν υπήρχε διαθέσιμο οξυγόνο υψηλής ροής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών.
Nguyen et al. (2021)	ΗΠΑ	Αναδρομική	104	Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι η αποτυχία οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη θνησιμότητα 60 ημερών.
Ouissa et al. (2022)	Γαλλία	Κοόρτης	110	Μόνο η απουσία τοσιλιζουμάμπης ήταν παράγοντας κινδύνου για θνησιμότητα και διασωλήνωση.
Rorat et al. (2021)	Πολωνία	Αναδρομική	200	Η θνησιμότητα στην ομάδα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με μη επεμβατικό αερισμό ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη από ό, τι όταν χρησιμοποιήθηκε μόνο οξυγόνο υψηλής ροής. Δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου θανάτου και της όψιμης διασωλήνωσης.
Schwartz et al. (2022)	Καναδάς	Κοόρτης	142	Οι διασωληνωμένοι ασθενείς ήταν μεγαλύτεροι, είχαν υψηλότερες βαθμολογίες διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων και είχαν χειρότερη οξυγόνωση την ημέρα εισαγωγής στη ΜΕΘ σε σύγκριση με εκείνους που δεν υποβλήθηκαν σε διασωλήνωση.
Alkouh et al. (2022)	Μαρόκο	Αναδρομική	265	Η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποίησαν συμβατική οξυγονοθεραπεία και απέτυχαν και χρειάστηκαν μη επεμβατικό αερισμό (98,6% έναντι 100%, αντίστοιχα). Ούτε το οξυγόνο υψηλής ροής ούτε ο μη επεμβατικός αερισμός (στους ασθενείς που απέτυχαν στη συμβατική οξυγονοθεραπεία) μείωσαν τον ρυθμό μηχανικού αερισμού (π.χ.

				διασωλήνωση).
Chavarria et al. (2021)	Μεξικό	Κοόρτης	378	Το ποσοστό επιτυχίας ήταν 71,4% σε σύγκριση με 28% των ασθενών που απέτυχαν και διασωληνώθηκαν. Μόνο όσοι έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (6,83 έναντι 8,20) εμφάνισαν στατιστικά σημαντική διαφορά στον δείκτη ROX μεταξύ δύο και δεκαέξι ωρών. Ο κίνδυνος εξέλιξης της νόσου κατά την εισαγωγή, ο δείκτης ROX σε 1 ώρα και η απουσία θεραπείας με στεροειδή ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.
Mellado-Artigas et al. (2021)	Ισπανία	Αναδρομική	259	Η διαδοχική εκτίμηση ανεπάρκειας οργάνων και ο δείκτης ROX συσχετίστηκαν με την ανάγκη για διασωλήνωση.
Panadero et al. (2020)	Ισπανία	Αναδρομική	40	Το 52,5% παρουσίασαν αποτυχία θεραπείας και χρειάστηκαν διασωλήνωση την ημέρα 30. Ο δείκτης ROX αποδείχθηκε ότι έχει καλή διαγνωστική απόδοση στην πρόβλεψη της ανάγκης για διασωλήνωση.
Kerai et al. (202)	ΗΠΑ	Αναδρομική	85	Το υψηλότερο SpO <sub>2</sub> στην αρχή και ο υψηλότερος αριθμός ημερών με οξυγόνο υψηλής ροής συσχετίστηκαν με μειωμένες πιθανότητες αποτυχίας. Οι ασθενείς που δεν ήταν σε πρηνή θέση είχαν αυξημένες πιθανότητες αποτυχίας.
Bonnet et al. (2021)	Γαλλία	Αναδρομική	128	Η θνησιμότητα την ημέρα 28 και την ημέρα 60 (12% έναντι 24% και 16% έναντι 26%, αντίστοιχα) και η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (11 ημέρες έναντι 12,5 ημερών) δεν διέφερε μεταξύ των ομάδων οξυγόνου υψηλής ροής και συμβατικής οξυγονοθεραπείας. Στην ομάδα οξυγόνου υψηλής ροής, το 51% των ασθενών χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό, ενώ στην ομάδα συμβατικής οξυγονοθεραπείας, το 74% χρειάστηκε επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Στην ομάδα που έλαβε οξυγόνο υψηλής ροής, ένας

				δείκτης ROX πάνω από 4,88 συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο διασωλήνωσης.
Mellado-Artigas et al. (2021)	Ισπανία	Κοόρτης	122	Οι ασθενείς με οξυγόνο υψηλής ροής είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ από τους ασθενείς με πρώιμη διασωλήνωση.
Wang et al. (2020)	Κίνα	Αναδρομική	17	Δεν καταγράφηκε αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> >200 mmHg. Ωστόσο, το ποσοστό αποτυχίας ήταν 64% σε ασθενείς με PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤200 mmHg.
Calligaro et al. (2020)	Νότια Αφρική	Προοπτική	293	Ο κακώς ελεγχόμενος διαβήτης, η θεραπεία με στεροειδή και ο δείκτης ROX που μετρήθηκε 6 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας συσχετίστηκε σημαντικά με σχετικό κίνδυνο αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.
Xu et al. (2020)	Κίνα	Αναδρομική	324	Οι προγνωστικοί παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής ήταν: ηλικία >60 ετών, αιμοπετάλια <125 × 10 <sup>9</sup> /L, ιντερλευκίνη 6 >7,0 pg/mL, δείκτης ROX <5,5 εντός του πρώτου 4 ώρες έναρξης οξυγόνου υψηλής ροής. Η απαίτηση για μηχανικό αερισμό σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής προβλέφθηκε σημαντικά από αυτές τις τέσσερις παραμέτρους.
Teng et al. (2021)	Κίνα	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	22	Η διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ της ομάδας υψηλής ροής οξυγόνου (4 ημέρες) ήταν στατιστικά σημαντικά μικρότερη από εκείνη της ομάδας συμβατικής οξυγονοθεραπείας (4,9 ημέρες).
Duan et al. (2021)	Κίνα	Αναδρομική	36	Δεν υπήρχε διαφορά στη συχνότητα διασωλήνωσης και στη θνησιμότητα μεταξύ των ομάδων οξυγόνου υψηλής ροής και μη επεμβατικού αερισμού. Μόνο η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη είχε ισχυρή προγνωστική ικανότητα και συνδέθηκε ανεξάρτητα με τη διασωλήνωση σε πολυπαραγοντική ανάλυση.

Xia et al. (2020)	Κίνα	Κοόρτης	43	Το ποσοστό νοσοκομειακής θνησιμότητας ήταν υψηλότερο μεταξύ εκείνων που απέτυχαν με τη χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής (65%) σε σύγκριση με εκείνους που πέτυχαν (0%). Επιπλέον, η θνησιμότητα ήταν επίσης υψηλότερη μεταξύ εκείνων που απέτυχαν με το οξυγόνο υψηλής ροής και υποβλήθηκαν σε ενδοτραχειακή διασωλήνωση (75%) σε σύγκριση με αυτούς που διασωληνώθηκαν χωρίς θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (66,7%). Το ποσοστό διασωλήνωσης ήταν χαμηλότερο μεταξύ αυτών που πέτυχαν με το οξυγόνο υψηλής ροής (0%) σε σύγκριση με εκείνους που απέτυχαν (65%). Το ανδρικό φύλο συνδέθηκε ανεξάρτητα με αποτυχία στο οξυγόνο υψηλής ροής. Αντίθετα, μια υψηλή τιμή SpO2 κατά την εισαγωγή ήταν ένας παράγοντας που σχετίστηκε με την αποτυχία οξυγόνου υψηλής ροής. Οι επιζώντες σχετίστηκαν με μικρότερη ηλικία, λιγότερα συμπτώματα δύσπνοιας, υψηλότερο SpO2 και μεγαλύτερη διάρκεια παραμονής στο νοσοκομείο σε σύγκριση με τους μη επιζώντες.
Alshahrani et al. (2021)	Σαουδική Αραβία	Κοόρτης	44	Η υψηλότερη βαθμολογία στη διαδοχική ανεπάρκεια οργάνων και ο χαμηλός δείκτης ROX ( $\geq 4,88$ ) ήταν σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής. Η αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένη ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και αυξημένη παραμονή στη ΜΕΘ.
Beduneau et al. (2021)	Γαλλία	Κοόρτης	43	Σε σύγκριση με αυτούς που πέτυχαν με τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής, όσοι απέτυχαν είχαν μεγαλύτερη διάμεση διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ και αυξημένη θνησιμότητα.
Celejewska-Wójcik et al.	Πολωνία	Προοπτική	116	Ένας δείκτης ROX $< 3,85$ συσχετίστηκε με αυξημένη θνησιμότητα.

(2021)				
Hu et al. (2020)	Κίνα	Κοόρτης	105	Οι προβλεπτικοί παράγοντες επιτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής ήταν: νεαρή ηλικία, γυναικείο φύλο, χαμηλότερος δείκτης διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων, και δείκτης ROX > 5,55.
Crimi et al. (2023)	Ιταλία	Τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή	364	Η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής δεν μείωσε σημαντικά την πιθανότητα κλιμάκωσης της αναπνευστικής υποστήριξης.
Ospina-Tascón et al. (2021)	Κολομβία	Τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή	220	Σε σύγκριση με την παραδοσιακή θεραπεία χαμηλής ροής οξυγόνου, η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής μέσω ρινικού σωληνίσκου μείωσε σημαντικά το χρόνο μέχρι την κλινική αποκατάσταση και την απαίτηση για μηχανική υποστήριξη αναπνευστικού.
Khan et al. (2022)	Ινδία	Κοόρτης	114	Το ποσοστό αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής ήταν 29%. Ο δείκτης ROX <3,5, το τυχαίο σάκχαρο αίματος >250 mg/dL, το IL-6 >40 pg/mL, το D-διμερές >2 mg/L, η αναλογία PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> εισαγωγής <100, η αξιολόγηση οξείας φυσιολογίας και χρόνιας υγείας >20, και η βαθμολογία διαδοχικής αξιολόγησης οργανικής ανεπάρκειας >7 ήταν προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.
Ait Hamou et al. (2022)	Γαλλία	Αναδρομική	200	Ενώ η χρήση οξυγόνου υψηλής ροής ως αναπνευστικής υποστήριξης πρώτης γραμμής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης, περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν αποτυχία στη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής. Παράγοντες κινδύνου για αποτυχία με οξυγόνο υψηλής ροής ήταν η βαθμολογία απλοποιημένης οξείας φυσιολογίας και η έκταση των ανωμαλιών CT-Scan > 75%. Ο κίνδυνος αποτυχίας με οξυγόνο υψηλής ροής δεν μπορούσε να προβλεφθεί από τον δείκτη ROX 6 ωρών,

				αλλά μειώθηκε μετά από διάρκεια 48 ωρών με οξυγόνο υψηλής ροής.
Tong et al. (2023)	Κίνα	Αναδρομική	49	Το 53% επέζησαν στις 28 ημέρες μετά την έναρξη της υποστήριξης με οξυγόνο υψηλής ροής. Τρεις κλινικές παράμετροι βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τη θνησιμότητα στις 28 ημέρες: α) αναλογία SpO2/FiO2 <160 στις 48 ώρες, β) αναλογία SpO2/FiO2 <191 στις 72 ώρες, γ) σειριακή αναλογία SpO2/FiO2 στις 48 ή 72 ώρες που δεν δείχνει καμία βελτίωση σε σχέση με αυτήν τη στιγμή της έναρξης της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.

Γίνεται επομένως αντιληπτό ότι αρκετές μελέτες (n=15) αξιολόγησαν τη θνησιμότητα (Delbove et al., 2021; Hansen et al., 2021; Nguyen et al., 2021; Ouissa et al., 2022; Rorat et al., 2021; Schwartz et al., 2022; Mellado-Artigas et al., 2021; Bonnet et al., 2021; Duan et al., 2021; Xia et al., 2020; Alshahrani et al., 2021; Beduneau et al., 2021; Celejewska-Wójcik et al., 2021; Hu et al., 2020; Tong et al., 2023). Τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής με επιτυχία και εκείνων που δεν έλαβαν θεραπεία έχουν συγκριθεί σε αρκετές μελέτες. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες προσδιόρισαν ότι οι αποτυχίες του οξυγόνου υψηλής ροής (Schmidt et al., 2022; Xia et al., 2020; Alshahrani et al., 2021; Beduneau et al., 2021; Nguyen et al., 2021; Duan et al., 2021) συσχετίστηκαν με αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας. Μια μελέτη ανέφερε αντίθετα ευρήματα (Delbove et al., 2021) και μια άλλη προσδιόρισε ότι η διαθεσιμότητα οξυγόνου υψηλής ροής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών δεν συσχετίστηκε με αυξημένη επιβίωση (Jarou et al., 2021).

Όσον αφορά τον τύπο της οξυγονοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε, βρέθηκαν αντιφατικά αποτελέσματα. Δυο μελέτες ανέφεραν ότι η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν οξυγόνο υψηλής ροής σε σύγκριση με αυτούς που χρησιμοποιούσαν άλλο είδος οξυγονοθεραπείας (Alkouh et al., 2022; Rorat et al., 2021). Άλλες έρευνες, ωστόσο, δεν ανακάλυψαν διαφορά στο ποσοστό θνησιμότητας μεταξύ ασθενών που λαμβάνουν οξυγόνο υψηλής ροής και εκείνων που λαμβάνουν μη επεμβατικό αερισμό ή παραδοσιακή οξυγονοθεραπεία (Bonnet et al., 2021; Crimi et al., 2023; Duan et al., 2021; Costa et al., 2022; Hansen et al., 2021).

Ο ρυθμός στοματοτραχειακής διασωλήνωσης αναλύθηκε σε 14 μελέτες (Bonnet et al., 2021; Mellado-Artigas et al., 2021; Duan et al., 2021; Xia et al., 2020; Costa et al., 2022; Deng et al., 2021; Jarou et al., 2021; Ouissa et al., 2022; Schwartz et al., 2022; Alkouh et al., 2022; Chavarria et al., 2021; Panadero et al., 2020; Crimi et al., 2023; Tong et al., 2023) και στις περισσότερες από αυτές, η χορήγηση οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με μείωση των στοματοτραχειακών διασωληνώσεων. Από αυτές, δύο μελέτες έδειξαν ότι μεταξύ εκείνων που έλαβαν θεραπεία υψηλής ροής οξυγόνου με επιτυχία, το ποσοστό διασωλήνωσης ήταν χαμηλότερο από ό,τι μεταξύ εκείνων



που δεν το έκαναν (Chavarria et al., 2021; Xia et al., 2020). Η ανάγκη για διασωλήνωση ήταν επίσης χαμηλότερη σε όσους έλαβαν πρώιμη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν αργότερα θεραπεία (Deng et al., 2021) ή που είχαν διαθέσιμο οξυγόνο υψηλής ροής στο τμήμα επειγόντων περιστατικών (Jarou et al., 2021). Σύμφωνα με δύο άλλες μελέτες, ο ρυθμός διασωλήνωσης ήταν χαμηλότερος για ασθενείς που λάμβαναν οξυγόνο υψηλής ροής σε σχέση με εκείνους που έλαβαν συμβατική οξυγονοθεραπεία (Bonnet et al., 2021) ή στρατηγική πρώιμης διασωλήνωσης (Mellado-Artigas et al., 2021). Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του οξυγόνου υψηλής ροής στη μείωση της στοματοτραχειακής διασωλήνωσης μπορεί να είναι συγκρίσιμη με εκείνη του μη επεμβατικού αερισμού, καθώς τέσσερις μελέτες δεν αποκάλυψαν διαφορά στα ποσοστά διασωλήνωσης μεταξύ των ομάδων που χρησιμοποίησαν οξυγόνο υψηλής ροής σε σύγκριση με τον μη επεμβατικό αερισμό (Duan et al., 2021; Costa et al., 2022; Alkouh et al., 2022; Crimi et al., 2023).

Οι προγνωστικοί παράγοντες επιτυχίας/αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής του αποτελέσματος εξετάστηκαν σε 10 μελέτες (Wang et al., 2020; Xia et al., 2020; Alshahrani et al., 2021; Duan et al., 2021; Chavarria et al., 2021; Hu et al., 2020; Calligaro et al., 2020; Xu et al., 2020; Kerai et al., 2022; Tong et al., 2023). Ο δείκτης αναλογίας κορεσμού οξυγόνου (ROX), μετρούμενος σε διαφορετικά διαστήματα, ήταν ο πιο συχνά περιγραφόμενος πιθανός παράγοντας πρόβλεψης της επιτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής. Σε μια μελέτη, ένας δείκτης  $ROX \leq 7,17$  μέσα στην πρώτη ώρα θεραπείας ήταν προγνωστικός για αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής (Duan et al., 2021), ενώ μια δεύτερη μελέτη ανέφερε ότι ένας δείκτης ROX μικρότερος από 5,5 μέσα στις πρώτες 4 ώρες ήταν προγνωστικός για αποτυχία του οξυγόνου υψηλής ροής (Xu et al., 2010). Μέσα στις πρώτες έξι ώρες της θεραπείας, ο Calligaro και οι συνεργάτες του (2020) και ο Hu και οι συνεργάτες του (2020) εξέτασαν τον δείκτη ROX. Διαπίστωσαν ότι οι δείκτες ROX πάνω από 3,26 και 5,55, αντίστοιχα, συνδέονταν σημαντικά με την επιτυχία του HFNC. Ένας δείκτης ROX μεγαλύτερος από τρεις, μετρημένος σε διαφορετικούς χρόνους (δηλαδή 2, 6 και 12 ώρες) και σε 12 ώρες μεγαλύτερος από 3,67, ήταν σημαντικά προγνωστικός της υψηλής επιτυχίας ροής οξυγόνου, όπως καταδεικνύεται από τον Chandel και τους συνεργάτες του (2022). Ομοίως, ο Chavarria και οι συνεργάτες του (2021) βρήκαν μια στατιστικά

σημαντική διαφορά στις βαθμολογίες του δείκτη ROX, που μετρήθηκαν στις 2 και 16 ώρες μετά την έναρξη του οξυγόνου υψηλής ροής, σε όσους πέτυχαν με τη θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής (6,83 έναντι 8,20) αλλά όχι μεταξύ αυτών που απέτυχαν (5,88 έναντι 5,62).

Πέραν του δείκτη ROX, άλλοι παράμετροι όπως η φαρμακευτική αγωγή, οι συννοσηρότητες, το φύλο, η αναλογία αερισμού/αιμάτωσης, τα ζωτικά σημεία, η σοβαρότητα της νόσου, και η ηλικία διερευνήθηκαν ως πιθανοί προγνωστικοί παράγοντες επιτυχίας ή αποτυχίας της χρήσης οξυγόνου υψηλής ροής. Η νεαρή ηλικία (Xia et al., 2020; Hu et al., 2020) και το γυναικείο φύλο (Xia et al., 2020; Hu et al., 2020) ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες επιτυχίας. Από την άλλη, η μεγαλύτερη ηλικία ήταν προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας (Hu et al., 2020; Xia et al., 2020). Όσον αφορά τη σοβαρότητα της νόσου, μια χαμηλότερη βαθμολογία αξιολόγησης της ανεπάρκειας οργάνων που σχετίζεται με τη σήψη ήταν προγνωστικός παράγοντας επιτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής (Hu et al., 2020), ενώ μια υψηλότερη βαθμολογία σχετίστηκε με αποτυχία θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής (Alshahrani et al., 2021; Duan et al., 2021).

Όσον αφορά τα ζωτικά σημεία και την αναλογία PF, βρέθηκε ότι ένα υψηλότερο SpO<sub>2</sub> κατά την εισαγωγή (Xia et al., 2020; Kerai et al., 2022; Tong et al., 2023) τις πρώτες 6 ώρες της χορήγησης οξυγόνου υψηλής ροής (Calligaro et al., 2021) και ένας λόγος P/F μεγαλύτερος από 200 mmHg συσχετίστηκαν σημαντικά με την επιτυχία του του οξυγόνου υψηλής ροής (Wang et al., 2020) ή την επιβίωση (Xia et al., 2020).

Σε σχέση με τις παραμέτρους του δείγματος αίματος, η αυξημένη ιντερλευκίνη-6 (Xu et al., 2020) και η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (Duan et al., 2021), εκτός από τη θρομβοπενία (Xu et al., 2020), ήταν ανεξάρτητοι προγνωστικοί παράγοντες αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής. Όσον αφορά τις συννοσηρότητες, ο κακώς ελεγχόμενος διαβήτης που αντιπροσωπεύεται από γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη (HbA<sub>1c</sub> > 8%) (Calligaro et al., 2020) ήταν προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής. Επιπλέον, αναφορικά με τη φαρμακοθεραπεία, η χρήση στεροειδών είχε αντικρουόμενα ευρήματα. Ο Calligaro και οι συνεργάτες του (2020) έδειξαν ότι η θεραπεία με στεροειδή ήταν προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής, ενώ ο Chavarria και οι συνεργάτες του (2021) διαπίστωσαν

ότι η απουσία θεραπείας με στεροειδή ήταν προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής.

Οι επιδράσεις του οξυγόνου υψηλής ροής στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ εξετάστηκαν σε 8 μελέτες (Bonnet et al., 2021; Mellado-Artigas et al., 2021; Alshahrani et al., 2021; Beduneau et al., 2021; Costa et al., 2022; Delbove et al., 2021; Deng et al., 2021; Jarou et al., 2021). Μερικές μελέτες έδειξαν ότι τα άτομα που απέτυχαν με τη θεραπεία οξυγόνου υψηλής ροής (Alshahrani et al., 2021; Beduneau et al., 2021; Delbove et al., 2021) ή που έλαβαν θεραπεία οξυγόνου υψηλής ροής σε μεταγενέστερα σημεία κατά τη διάρκεια της νόσου τους (Deng et al., 2021) είχαν σημαντική μεγαλύτερη παραμονή στη ΜΕΘ σε σύγκριση με αυτά που πέτυχαν με τη θεραπεία οξυγόνου υψηλής ροής. Άλλες μελέτες δεν βρήκαν διαφορά (Duan et al., 2021; Jarou et al., 2021). Ο Mellado-Artigas και οι συνεργάτες του (2021) βρήκαν ότι όσοι έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής είχαν μικρότερη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν προσέγγιση πρώιμης διασωλήνωσης. Όσον αφορά τον τύπο της οξυγονοθεραπείας που χρησιμοποιήθηκε, δεν αναφέρθηκαν διαφορές στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ σε μια μελέτη που συνέκρινε το οξυγόνο υψηλής ροής με τον μη επεμβατικό αερισμό (Costa et al., 2022). Επιπλέον, αν και μια μελέτη διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής είχαν σημαντική μείωση στη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ (Teng et al., 2021), σε σύγκριση με αυτούς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με συμβατική οξυγονοθεραπεία, μια άλλη μελέτη δεν βρήκε διαφορά (Bonnet et al., 2021).

## Κεφάλαιο 5-Συζήτηση

Ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης ήταν να συνθέσει τα στοιχεία που σχετίζονται με την αποτελεσματικότητα της χρήσης οξυγόνου υψηλής ροής σε ασθενείς με COVID-19. Τα αποτελέσματα που εξετάστηκαν περισσότερο ήταν η θνησιμότητα ακολουθούμενη από τα ποσοστά στοματοτραχειακής διασωλήνωσης. Ενώ ορισμένες μελέτες έδειξαν θετική συσχέτιση μεταξύ της αποτυχίας οξυγόνου υψηλής ροής και των ποσοστών θνησιμότητας, τα αποτελέσματα δεν ίσχυαν για όλες τις μελέτες. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η πλειονότητα των μελετών που συμπεριλήφθηκαν δεν έλαβε υπόψη τη σοβαρότητα της νόσου COVID-19 ή τις συννοσηρότητες. Επιπλέον, υπάρχει διαφωνία μεταξύ των ερευνητικών μελετών σχετικά με τη σχετική αποτελεσματικότητα του οξυγόνου υψηλής ροής και άλλων μορφών οξυγονοθεραπείας στη μείωση των ποσοστών θνησιμότητας. Για παράδειγμα, αρκετές μελέτες δεν έδειξαν διαφορά στη θνησιμότητα μεταξύ αυτών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής έναντι της συμβατικής οξυγονοθεραπείας (Demoule et al., 2020; Rochweg et al., 2019), ενώ άλλες έδειξαν ότι η μη επεμβατική οξυγονοθεραπεία, συμπεριλαμβανομένου του οξυγόνου υψηλής ροής, συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου (Ferreiro et al. 2020). Το εύρος των χρονικών διαστημάτων για αυτό το συγκεκριμένο αποτέλεσμα (π.χ., 30 ημέρες, 60 ημέρες, ενδονοσοκομειακή θνησιμότητα και θνησιμότητα από κάθε αιτία) μπορεί να ευθύνεται για ορισμένες από τις παρατηρούμενες ασυνέπειες.

Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι το ποσοστό στοματοτραχειακής διασωλήνωσης ήταν χαμηλότερο μεταξύ των ασθενών όπου η θεραπεία με οξυγόνο υψηλής ροής ήταν επιτυχής σε σύγκριση με εκείνους που απέτυχαν. Επιπλέον, υπονοεί ότι η οξυγονοθεραπεία υψηλής ροής μπορεί να είναι πιο επιτυχημένη στη μείωση των ρυθμών στοματικής διασωλήνωσης από άλλους τύπους οξυγονοθεραπείας, ειδικά τη συμβατική οξυγονοθεραπεία (Demoule et al., 2020; Rochweg et al., 2019). Ωστόσο, δεν υπήρχαν διακυμάνσεις στους ρυθμούς διασωλήνωσης σε σύγκριση με τον μη επεμβατικό αερισμό.

Όσον αφορά τους προγνωστικούς παράγοντες επιτυχίας και αποτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής, ο δείκτης ROX, που αξιολογήθηκε σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα, ήταν το πιο συχνά αξιολογούμενο μέτρο. Σε γενικές γραμμές, βρέθηκε ότι ο καλύτερος δείκτης επιτυχίας υψηλής ροής οξυγόνου ήταν η διατήρηση του δείκτη ROX γύρω στο 5. Πρόσφατες μελέτες, συμπεριλαμβανομένων δύο συστηματικών ανασκοπήσεων, εξέτασαν τιμές για τον δείκτη ROX σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα και προσδιόρισαν ότι οι υψηλότερες τιμές του δείκτη ROX συσχετίστηκαν με μεγαλύτερες πιθανότητες επιτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής και χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (Ferrer et al., 2021; Claudi et al., 2022). Ο Ferrer και οι συνεργάτες του (2021) έδειξαν ότι η τιμή του δείκτη ROX 5,35 που μετρήθηκε 24 ώρες μετά την έναρξη του οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με την επιτυχία της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής σε ασθενείς με COVID-19 και ο Zucman και οι συνεργάτες του (2020) έδειξαν ότι ένας δείκτης ROX μεγαλύτερος από 5,37 στις πρώτες 4 ώρες της χορήγησης οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο διασωλήνωσης. Στη μετα-ανάλυσή τους, ο Zhou και οι συνεργάτες του (2022) έχουν δείξει ότι ένα εύρος τιμών του δείκτη ROX μεταξύ 4,2 και 5,4, εντός 12 ωρών από την έναρξη του οξυγόνου υψηλής ροής, είναι προγνωστικά της επιτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής. Επιπλέον, σε ασθενείς με υποξαιμική αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω πνευμονίας/συνδρόμου οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας, ένας δείκτης ROX μεγαλύτερος από 4,88 που μετρήθηκε στις 2, 6 και 12 ώρες μετά την έναρξη του οξυγόνου υψηλής ροής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής (Roca et al., 2019). Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν τα ευρήματα της ανασκόπησης, υποδηλώνοντας ότι ο δείκτης ROX μπορεί να είναι χρήσιμος παράγοντας πρόβλεψης της αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής και, με τη σειρά του, την απαίτηση για στοματοτραχειακή διασωλήνωση σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια.

Η νεότερη ηλικία, το γυναικείο φύλο, οι χαμηλότερες βαθμολογίες διαδοχικής ανεπάρκειας οργάνων και το μεγαλύτερο προφίλ οξυγόνωσης περιγράφηκαν επίσης ως προγνωστικοί παράγοντες της επιτυχίας του οξυγόνου υψηλής ροής. Ωστόσο, τα στοιχεία περιορίζονται από τον μικρό αριθμό μελετών. Η προχωρημένη ηλικία αποδείχθηκε ότι είναι προγνωστικός παράγοντας αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο

υψηλής ροής και αυτό το εύρημα έχει υποστηριχθεί από άλλες μελέτες. Ο Lee και οι συνεργάτες του (2020) εξέτασαν τα κλινικά χαρακτηριστικά, τους παράγοντες κινδύνου για θνησιμότητα και την ανάγκη είτε για μηχανικό αερισμό είτε για οξυγόνο υψηλής ροής σε ηλικιωμένους ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με COVID-19. Τα ευρήματα έδειξαν ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς ήταν πιο πιθανό να χρειαστούν οξυγόνο υψηλής ροής ή μηχανικό αερισμό εκτός από υψηλότερο κίνδυνο θανάτου, ειδικά εάν είχαν συννοσηρότητες και ήταν άνω των 80 ετών. Άλλες μελέτες έχουν επίσης δείξει μια συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας, ειδικά άνω των 70 ετών, και της μεγαλύτερης σοβαρότητας της νόσου και θνησιμότητας από το COVID-19 (Wu & McGoogan, 2020; Onder, Rezza & Brusaferro, 2020), εικάζοντας πιθανή συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης ηλικίας και της αποτυχίας της οξυγονοθεραπείας.

Στην παρούσα μελέτη, εντοπίστηκαν αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά με το εάν το οξυγόνο υψηλής ροής μειώνει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ. Δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων επειδή οι μελέτες δεν μπορούσαν να συμφωνήσουν. Ωστόσο, υπάρχουν αυξανόμενα, αν και ελάχιστα, στοιχεία που υποδηλώνουν ότι η διάρκεια παραμονής στη μονάδα εντατικής θεραπείας παραμένει σταθερή, ανεξάρτητα από το είδος της οξυγονοθεραπείας που χρησιμοποιείται. Μια προηγούμενη συστηματική ανασκόπηση επιβεβαίωσε επίσης αυτό το συμπέρασμα (Beran et al., 2022).

Τέλος, είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι περιορισμοί της τρέχουσας μελέτης. Ένας μεγάλος αριθμός από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν δεν αξιολόγησαν τον ιό COVID-19 ή τη σοβαρότητα της υποξαιμίας. Ως εκ τούτου, δεδομένης της σοβαρότητας του COVID-19, δεν ήταν δυνατό να αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα του οξυγόνου υψηλής ροής. Ανεξάρτητα από το είδος της θεραπείας με οξυγόνο που χρησιμοποιήθηκε προηγουμένως, η κατάσταση του ασθενούς μπορεί φυσικά να επιδεινωθεί στο σημείο όπου απαιτείται στοματοτραχειακή διασωλήνωση, ανάλογα με τη σοβαρότητα της υποξαιμίας που προκαλείται από τον COVID-19. Επιπλέον, έγινε αναζήτηση μελετών μόνο σε μια βάση δεδομένων. Ως εκ τούτου, είναι πιθανό κάποιες μελέτες να μην συμπεριλήφθηκαν. Επιπλέον, η πλειονότητα των μελετών που συνέθεσαν αυτήν την ανασκόπηση έγιναν στο παρελθόν. Η ισχύς των

αποδεικτικών στοιχείων μειώνεται από τον μικρό αριθμό τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων δοκιμών. Επιπλέον, δεν υπήρξε αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών.

## Επίλογος

Σε σύγκριση με την παραδοσιακή οξυγονοθεραπεία, το οξυγόνο υψηλής ροής μπορεί να είναι μια χρήσιμη στρατηγική για τη μείωση του ρυθμού στοματοτραχειακής διασωλήνωσης σε ασθενείς με COVID-19. Μεταξύ των προγνωστικών παραγόντων επιτυχίας και αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής, ο δείκτης ROX ήταν η παράμετρος που εξετάστηκε περισσότερο. Τα τρέχοντα στοιχεία δεν υποστηρίζουν τον προσδιορισμό της ικανότητας του οξυγόνου υψηλής ροής να μειώνει τη διάρκεια παραμονής στη ΜΕΘ ή τη θνησιμότητα. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες που να περιλαμβάνουν την εξέταση της σοβαρότητας της νόσου COVID-19 και των συννοσηροτήτων των ασθενών ως παράγοντες επιτυχίας ή αποτυχίας της θεραπείας με οξυγόνο υψηλής ροής.



## Βιβλιογραφία

Abou-Ismaïl, M. Y., Diamond, A., Kapoor, S., Arafah, Y., & Nayak, L. (2020). The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thrombosis Research*, 194, 101–115.

Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 383(2), 120–128.

Ait Hamou, Z., Levy, N., Charpentier, J., Mira, J. P., Jamme, M., & Jozwiak, M. (2022). Use of high-flow nasal cannula oxygen and risk factors for high-flow nasal cannula oxygen failure in critically-ill patients with COVID-19. *Respiratory Research*, 23(1), 329.

Alkouh, R., El Rhalette, A., Manal, M., Ghizlane, E. A., Samia, B., Salma, T., Aftiss, F. Z., Houssam, B., Naima, A., & Brahim, H. (2022). High-flow nasal oxygen therapy decrease the risk of mortality and the use of invasive mechanical ventilation in patients with severe SARS-CoV-2 pneumonia? A retrospective and comparative study of 265 cases. *Annals of Medicine and Surgery*, 74, 103230.

Alshahrani, M. S., Alshaqqaq, H. M., Alhumaid, J., Binammar, A. A., AlSalem, K. H., Alghamdi, A., Abdulhady, A., Yehia, M., AlSulaibikh, A., Al Jumaan, M., Albuli, W. H., Ibrahim, T., Yousef, A. A., Almubarak, Y., & Alhazzani, W. (2021). High-Flow Nasal Cannula Treatment in Patients with COVID-19 Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Prospective Cohort Study. *Saudi Journal of Medicine & Medical Sciences*, 9(3), 215–222.

Bao, C., Liu, X., Zhang, H., Li, Y., & Liu, J. (2020). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) CT Findings: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of the American College of Radiology*, 17(6), 701–709.

Beduneau, G., Boyer, D., Guitard, P. G., Gouin, P., Carpentier, D., Grangé, S., Veber, B., Girault, C., & Tamion, F. (2021). Covid-19 severe hypoxemic pneumonia: A

clinical experience using high-flow nasal oxygen therapy as first-line management. *Respiratory Medicine and Research*, 80, 100834.

Beran, A., Srour, O., Malhas, S. E., Mhanna, M., Ayes, H., Sajdeya, O., Musallam, R., Khokher, W., Kalifa, M., Srour, K., & Assaly, R. (2022). High-Flow Nasal Cannula Versus Noninvasive Ventilation in Patients With COVID-19. *Respiratory Care*, 67(9), 1177–1189.

Bonnet, N., Martin, O., Boubaya, M., Levy, V., Ebstein, N., Karoubi, P., Tandjaoui-Lambiotte, Y., Van Der Meersch, G., Oziel, J., Soulie, M., Ghalayini, M., Winchenne, A., Zahar, J. R., Ahmed, P., Gaudry, S., & Cohen, Y. (2021). High flow nasal oxygen therapy to avoid invasive mechanical ventilation in SARS-CoV-2 pneumonia: a retrospective study. *Annals of Intensive Care*, 11(1), 37.

Calligaro, G. L., Lalla, U., Audley, G., Gina, P., Miller, M. G., Mendelson, M., Dlamini, S., Wasserman, S., Meintjes, G., Peter, J., Levin, D., Dave, J. A., Ntusi, N., Meier, S., Little, F., Moodley, D. L., Louw, E. H., Nortje, A., Parker, A., Taljaard, J. J., & Koegelenberg, C. F. N. (2020). The utility of high-flow nasal oxygen for severe COVID-19 pneumonia in a resource-constrained setting: A multi-centre prospective observational study. *EClinicalMedicine*, 28, 100570.

Cao, B., Wang, Y., Wen, D., Liu, W., Wang, J., Fan, G., Ruan, L., Song, B., Cai, Y., Wei, M., Li, X., Xia, J., Chen, N., Xiang, J., Yu, T., Bai, T., Xie, X., Zhang, L., Li, C., Yuan, Y., & Wang, C. (2020). A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 382(19), 1787–1799.

CDC (2023). *Overview of COVID-19 Vaccines*. Retrieved from <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html> [accessed 4 November 2023].

Celejewska-Wójcik, N., Polok, K., Górka, K., Stachura, T., Kania, A., Nastałek, P., Lichołai, S., Krawczyk, J., Wójcik, K., & Sładek, K. (2021). High-flow nasal oxygen therapy in the treatment of acute respiratory failure in severe COVID-19 pneumonia: a prospective observational study. *Polish Archives of Internal Medicine*, 131(7-8), 658–665.

Chavarria, A. P., Lezama, E. S., Navarro, M. G., Vazquez, R. R. V., Bello, H. H., Gascon, J. L., Juárez, L. M., Avendaño, M. A., Gonzalez, L. E. R., Ville Benavides, R., Wyssmann, R. V. Á., Ortiz, B. S., de la Cerda, M. L. R., Castañeda, L. M., Martinez-Juarez, L. A., Gallardo-Rincón, H., & Tapia-Conyer, R. (2021). High-flow nasal cannula therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 20499361211042959.

Chenchula, S., Karunakaran, P., Sharma, S., & Chavan, M. (2022). Current evidence on efficacy of COVID-19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *Journal of Medical Virology*, 94(7), 2969–2976.

Chidekel, A., Zhu, Y., Wang, J., Mosko, J. J., Rodriguez, E., & Shaffer, T. H. (2012). The effects of gas humidification with high-flow nasal cannula on cultured human airway epithelial cells. *Pulmonary Medicine*, 2012, 380686.

Chikata, Y., Izawa, M., Okuda, N., Itagaki, T., Nakataki, E., Onodera, M., Imanaka, H., & Nishimura, M. (2014). Humidification performance of two high-flow nasal cannula devices: a bench study. *Respiratory Care*, 59(8), 1186–1190.

Chikata, Y., Ohnishi, S., & Nishimura, M. (2017). Humidity and Inspired Oxygen Concentration During High-Flow Nasal Cannula Therapy in Neonatal and Infant Lung Models. *Respiratory Care*, 62(5), 532–537.

Chikata, Y., Unai, K., Izawa, M., Okuda, N., Oto, J., & Nishimura, M. (2015). Inspiratory Tube Condensation During High-Flow Nasal Cannula Therapy: A Bench Study. *Respiratory Care*, 61(3), 300–305.

Claudi, D., Arifin, H., & Prasetya, R.J. (2022). The role of ROX index in predicting intubation in COVID-19 pneumonia receiving high flow nasal cannula: A systematic review. *Journal of Emergency Medicine, Trauma and Acute Care*, 22(2), 1-16.

Claire, N., D'Ugard, C., & Bancalari, E. (2003). Elimination of ventilator dead space during synchronized ventilation in premature infants. *The Journal of Pediatrics*, 143(3), 315–320.

Coopersmith, C. M., Antonelli, M., Bauer, S. R., Deutschman, C. S., Evans, L. E., Ferrer, R., Hellman, J., Jog, S., Kesecioglu, J., Kissoon, N., Martin-Loeches, I.,

Nunnally, M. E., Prescott, H. C., Rhodes, A., Talmor, D., Tissieres, P., & De Backer, D. (2021). The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness. *Critical Care Medicine*, 49(4), 598–622.

Corley, A., Caruana, L. R., Barnett, A. G., Tronstad, O., & Fraser, J. F. (2011). Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. *British Journal of Anaesthesia*, 107(6), 998–1004.

Costa, W. N. D. S., Miguel, J. P., Prado, F. D. S., Lula, L. H. S. M., Amarante, G. A. J., Righetti, R. F., & Yamaguti, W. P. (2022). Noninvasive ventilation and high-flow nasal cannula in patients with acute hypoxemic respiratory failure by covid-19: A retrospective study of the feasibility, safety and outcomes. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, 298, 103842.

Crimi, C., Noto, A., Madotto, F., Ippolito, M., Nolasco, S., Campisi, R., De Vuono, S., Fiorentino, G., Pantazopoulos, I., Chalkias, A., Libra, A., Mattei, A., Scala, R., Clini, E. M., Ergan, B., Lujan, M., Winck, J. C., Giarratano, A., Carlucci, A., Gregoretti, C., & COVID-HIGH Investigators (2023). High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax*, 78(4), 354–361.

Dassieu, G., Brochard, L., Agudze, E., Patkaï, J., Janaud, J.-C., & Danan, C. (1998). Continuous tracheal gas insufflation enables a volume reduction strategy in hyaline membrane disease: technical aspects and clinical results. *Intensive Care Medicine*, 24(10), 1076–1082.

de Abajo, F. J., Rodríguez-Martín, S., Lerma, V., Mejía-Abril, G., Aguilar, M., García-Luque, A., Laredo, L., Laosa, O., Centeno-Soto, G. A., Ángeles Gálvez, M., Puerro, M., González-Rojano, E., Pedraza, L., de Pablo, I., Abad-Santos, F., Rodríguez-Mañas, L., Gil, M., Tobías, A., Rodríguez-Miguel, A., Rodríguez-Puyol, D., & MED-ACE2-COVID19 study group (2020). Use of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of COVID-19 requiring admission to hospital: a case-population study. *Lancet*, 395(10238), 1705–1714.

Delbove, A., Foubert, A., Mateos, F., Guy, T., & Gousseff, M. (2021). High flow nasal cannula oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome: a safe way to avoid endotracheal intubation?. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, 15, 17534666211019555.

Demoule, A., Vieillard Baron, A., Darmon, M., Beurton, A., Géri, G., Voiriot, G., Dupont, T., Zafrani, L., Girodias, L., Labbé, V., Dres, M., Fartoukh, M., & Azoulay, E. (2020). High-Flow Nasal Cannula in Critically Ill Patients with Severe COVID-19. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(7), 1039–1042.

Deng, L., Lei, S., Wang, X., Jiang, F., Lubarsky, D. A., Zhang, L., Liu, D., Han, C., Zhou, D., Wang, Z., Sun, X., Zhang, Y., Cheung, C. W., Wang, S., Xia, Z., Applegate, R. L., Tang, J., Mai, Z., Liu, H., & Xia, Z. (2021). Course of illness and outcomes in older COVID-19 patients treated with HFNC: a retrospective analysis. *Aging*, 13(12), 15801–15814.

Duan, J., Zeng, J., Deng, P., Ni, Z., Lu, R., Xia, W., Jing, G., Su, X., Ehrmann, S., Zhang, W., & Li, J. (2021). High-Flow Nasal Cannula for COVID-19 Patients: A Multicenter Retrospective Study in China. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 8, 639100.

Durr, K. M., Yadav, K., & Rosenberg, H. (2022). Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: The RECOVERY-RS randomized clinical trial. *CJEM*, 24(6), 582–584.

Dysart, K., Miller, T. L., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2009). Research in high flow therapy: Mechanisms of action. *Respiratory Medicine*, 103(10), 1400–1405.

Fernandes, Q., Inchakalody, V. P., Merhi, M., Mestiri, S., Taib, N., Moustafa Abo El-Ella, D., Bedhiafi, T., Raza, A., Al-Zaidan, L., Mohsen, M. O., Yousuf Al-Nesf, M. A., Hssain, A. A., Yassine, H. M., Bachmann, M. F., Uddin, S., & Dermime, S. (2022). Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Annals of Medicine*, 54(1), 524–540.

Ferrer, S., Sancho, J., Bocigas, I., Bures, E., Mora, H., Monclou, E., Mulet, A., Quezada, A., Royo, P., & Signes-Costa, J. (2021). ROX index as predictor of high flow nasal cannula therapy success in acute respiratory failure due to SARS-CoV-2. *Respiratory Medicine*, 189, 106638.

Ferreyro, B. L., Angriman, F., Munshi, L., Del Sorbo, L., Ferguson, N. D., Rochweg, B., Ryu, M. J., Saskin, R., Wunsch, H., da Costa, B. R., & Scales, D. C. (2020). Association of Noninvasive Oxygenation Strategies With All-Cause Mortality in Adults With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*, 324(1), 57–67.

Frat, J. P., Coudroy, R., Marjanovic, N., & Thille, A. W. (2017). High-flow nasal oxygen therapy and noninvasive ventilation in the management of acute hypoxemic respiratory failure. *Annals of Translational Medicine*, 5(14), 297.

Frizzola, M., Miller, T. L., Rodriguez, M. E., Zhu, Y., Rojas, J., Heseck, A., Stump, A., Shaffer, T. H., & Dysart, K. (2011). High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatric Pulmonology*, 46(1), 67–74.

Greenspan, J. S., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (1991). Airway responsiveness to low inspired gas temperature in preterm neonates. *The Journal of Pediatrics*, 118(3), 443–445.

Hadj Hassine, I. (2022). Covid-19 vaccines and variants of concern: A review. *Reviews in Medical Virology*, 32(4), e2313.

Hansen, C. K., Stempek, S., Liesching, T., Lei, Y., & Dargin, J. (2021). Characteristics and outcomes of patients receiving high flow nasal cannula therapy prior to mechanical ventilation in COVID-19 respiratory failure: A prospective observational study. *International Journal of Critical Illness and Injury Science*, 11(2), 56–60.

Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N. H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271–280.

- Hu, M., Zhou, Q., Zheng, R., Li, X., Ling, J., Chen, Y., Jia, J., & Xie, C. (2020). Application of high-flow nasal cannula in hypoxemic patients with COVID-19: a retrospective cohort study. *BMC Pulmonary Medicine*, 20(1), 324.
- Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., & Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, 395(10223), 497–506.
- Itagaki, T., Okuda, N., Tsunano, Y., Kohata, H., Nakataki, E., Onodera, M., Imanaka, H., & Nishimura, M. (2014). Effect of high-flow nasal cannula on thoraco-abdominal synchrony in adult critically ill patients. *Respiratory Care*, 59(1), 70–74.
- Jarou, Z. J., Beiser, D. G., Sharp, W. W., Chacko, R., Goode, D., Rubin, D. S., Kurian, D., Dalton, A., Estime, S. R., O'Connor, M., Patel, B. K., Kress, J. P., & Spiegel, T. F. (2021). Emergency Department-initiated High-flow Nasal Cannula for COVID-19 Respiratory Distress. *The Western Journal of Emergency Medicine*, 22(4), 979–987.
- Jiang, S., Hillyer, C., & Du, L. (2020). Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 and Other Human Coronaviruses. *Trends in Immunology*, 41(6), 545.
- Kerai, S., Singh, R., Saxena, K. N., Desai, S. D., & Bhalotra, A. R. (2022). A Retrospective Study on Experience of High-flow Nasal Cannula Oxygen in Critically Ill COVID-19 Adult Patients Admitted to Intensive Care Unit. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(1), 62–66.
- Khan, M. S., Prakash, J., Banerjee, S., Bhattacharya, P. K., Kumar, R., & Nirala, D. K. (2022). High-flow Nasal Oxygen Therapy in COVID-19 Critically Ill Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Prospective Observational Cohort Study. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, 26(5), 596–603.
- Kokic, G., Hillen, H. S., Tegunov, D., Dienemann, C., Seitz, F., Schmitzova, J., Farnung, L., Siewert, A., Höbartner, C., & Cramer, P. (2021). Mechanism of SARS-CoV-2 polymerase stalling by remdesivir. *Nature Communications*, 12(1), 279.

- Kubo, T., Nakajima, H., Shimoda, R., Seo, T., Kanno, Y., Kondo, T., & Tamai, S. (2018). Noise Exposure From High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy: A Bench Study on Noise Reduction. *Respiratory Care*, 63(3), 267–273.
- Lampland, A. L., Plumm, B., Meyers, P. A., Worwa, C. T., & Mammel, M. C. (2009). Observational study of humidified high-flow nasal cannula compared with nasal continuous positive airway pressure. *The Journal of Pediatrics*, 154(2), 177–182.
- Lee, J. Y., Kim, H. A., Huh, K., Hyun, M., Rhee, J. Y., Jang, S., Kim, J. Y., Peck, K. R., & Chang, H. H. (2020). Risk Factors for Mortality and Respiratory Support in Elderly Patients Hospitalized with COVID-19 in Korea. *Journal of Korean Medical Science*, 35(23), e223.
- Lee, J., Lee, J., Kim, H. J., Ko, M., Jee, Y., & Kim, S. (2021). TMPRSS2 and RNA-Dependent RNA Polymerase Are Effective Targets of Therapeutic Intervention for Treatment of COVID-19 Caused by SARS-CoV-2 Variants (B.1.1.7 and B.1.351). *Microbiology Spectrum*, 9(1), e0047221.
- Li, J., Fink, J. B., & Ehrmann, S. (2020). High-flow nasal cannula for COVID-19 patients: low risk of bio-aerosol dispersion. *The European Respiratory Journal*, 55(5), 2000892.
- Lodeserto, F. J., Lettich, T. M., & Rezaie, S. R. (2018). High-flow Nasal Cannula: Mechanisms of Action and Adult and Pediatric Indications. *Cureus*, 10(11), e3639.
- Ma, C., & Wang, J. (2021). Dipyridamole, chloroquine, montelukast sodium, candesartan, oxytetracycline, and atazanavir are not SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(8), e2024420118.
- Maggiore, S.M., Grieco, D.L., & Lemiale, V. (2023). The use of high-flow nasal oxygen. *Intensive Care Medicine*, 49, 673–676.
- Magro, G. (2020). COVID-19: Review on latest available drugs and therapies against SARS-CoV-2. Coagulation and inflammation cross-talking. *Virus Research*, 286, 198070.



Mellado-Artigas, R., Ferreyro, B. L., Angriman, F., Hernández-Sanz, M., Arruti, E., Torres, A., Villar, J., Brochard, L., Ferrando, C., & COVID-19 Spanish ICU Network (2021). High-flow nasal oxygen in patients with COVID-19-associated acute respiratory failure. *Critical Care*, 25(1), 58.

Mellado-Artigas, R., Mujica, L. E., Ruiz, M. L., Ferreyro, B. L., Angriman, F., Arruti, E., Torres, A., Barbeta, E., Villar, J., Ferrando, C., & COVID-19 Spanish ICU Network (2021). Predictors of failure with high-flow nasal oxygen therapy in COVID-19 patients with acute respiratory failure: a multicenter observational study. *Journal of Intensive Care*, 9(1), 23.

Mitjà, O., Corbacho-Monné, M., Ubals, M., Alemany, A., Suñer, C., Tebé, C., Tobias, A., Peñafiel, J., Ballana, E., Pérez, C. A., Admella, P., Riera-Martí, N., Laporte, P., Mitjà, J., Clua, M., Bertran, L., Sarquella, M., Gavilán, S., Ara, J., Argimon, J. M., & BCN-PEP-CoV2 Research Group (2021). A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *The New England Journal of Medicine*, 384(5), 417–427.

Nguyen, P. L., Osman, H., Watza, D., Khicher, S., Sharma, A., Dyson, G., Saydain, G., & Soubani, A. (2021). High-flow nasal cannula therapy in a predominantly African American population with COVID-19 associated acute respiratory failure. *BMJ Open Respiratory Research*, 8(1), e000875.

Nishimura, M. (2015). High-flow nasal cannula oxygen therapy in adults. *Journal of Intensive Care*, 3, 15.

Nishimura, M. (2019). High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy Devices. *Respiratory Care*, 64 (6), 735-742.

Nolasco, S., Manti, S., Leonardi, S., Vancheri, C., & Spicuzza, L. (2022). High-Flow Nasal Cannula Oxygen Therapy: Physiological Mechanisms and Clinical Applications in Children. *Frontiers in Medicine*, 9, 920549.

Oliver, R. E., Rozycki, H. J., Greenspan, J. S., Wolfson, M. R., & Shaffer, T. H. (2005). Tracheal gas insufflation as a lung-protective strategy: Physiologic, histologic, and biochemical markers. *Pediatric Critical Care Medicine*, 6(1), 64–69.

Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775–1776.

Ospina-Tascón, G. A., Calderón-Tapia, L. E., García, A. F., Zarama, V., Gómez-Álvarez, F., Álvarez-Saa, T., Pardo-Otálvaro, S., Bautista-Rincón, D. F., Vargas, M. P., Aldana-Díaz, J. L., Marulanda, Á., Gutiérrez, A., Varón, J., Gómez, M., Ochoa, M. E., Escobar, E., Umaña, M., Díez, J., Tobón, G. J., Albornoz, L. L., & HiFLo-Covid Investigators (2021). Effect of High-Flow Oxygen Therapy vs Conventional Oxygen Therapy on Invasive Mechanical Ventilation and Clinical Recovery in Patients With Severe COVID-19: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(21), 2161–2171.

Ouissa, R., Le Guillou, C., Broudic, M., Markowicz, S., Curlier, E., & Roger, P. M. (2022). Successful high flow nasal cannula therapy for severe COVID-19 pneumonia is associated with tocilizumab use. *Infectious Diseases Now*, 52(3), 145–148.

Panadero, C., Abad-Fernández, A., Rio-Ramirez, M. T., Acosta Gutierrez, C. M., Calderon-Alcala, M., Lopez-Riolobos, C., Matesanz-Lopez, C., Garcia-Prieto, F., Diaz-Garcia, J. M., Raboso-Moreno, B., Vasquez-Gambasica, Z., Andres-Ruzafa, P., Garcia-Satue, J. L., Calero-Pardo, S., Sagastizabal, B., Bautista, D., Campos, A., González, M., Grande, L., Jimenez Fernandez, M., & Alcaraz, A. J. (2020). High-flow nasal cannula for Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) due to COVID-19. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 15(1), 693.

Parke, R. L., & McGuinness, S. P. (2013). Pressures delivered by nasal high flow oxygen during all phases of the respiratory cycle. *Respiratory Care*, 58(10), 1621–1624.

Parke, R., McGuinness, S., & Eccleston, M. (2009). Nasal high-flow therapy delivers low level positive airway pressure. *British Journal of Anaesthesia*, 103(6), 886–890.

Raman, R., Patel, K. J., & Ranjan, K. (2021). COVID-19: Unmasking Emerging SARS-CoV-2 Variants, Vaccines and Therapeutic Strategies. *Biomolecules*, 11(7), 993.

Riera, J., Pérez, P., Cortés, J., Roca, O., Masclans, J. R., & Rello, J. (2013). Effect of high-flow nasal cannula and body position on end-expiratory lung volume: a cohort study using electrical impedance tomography. *Respiratory Care*, 58(4), 589–596.

Ritchie, J. E., Williams, A. B., Gerard, C., & Hockey, H. (2011). Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. *Anaesthesia and Intensive Care*, 39(6), 1103–1110.

Roca, O., Caralt, B., Messika, J., Samper, M., Sztrymf, B., Hernández, G., García-de-Acilu, M., Frat, J. P., Masclans, J. R., & Ricard, J. D. (2019). An Index Combining Respiratory Rate and Oxygenation to Predict Outcome of Nasal High-Flow Therapy. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(11), 1368–1376.

Roca, O., Pacheco, A., Rodon, J., Antón, A., Vergara-Alert, J., Armadans, L., Segalés, J., Pumarola, T., Campins, M., Ferrer, R., & Rodríguez-Garrido, V. (2021). Nasal high-flow oxygen therapy in COVID-19 patients does not cause environmental surface contamination. *The Journal of Hospital Infection*, 116, 103–105.

Roca, O., Pérez-Terán, P., Masclans, J. R., Pérez, L., Galve, E., Evangelista, A., & Rello, J. (2013). Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. *Journal of Critical Care*, 28(5), 741–746.

Roca, O., Riera, J., Torres, F., & Masclans, J. R. (2010). High-flow oxygen therapy in acute respiratory failure. *Respiratory Care*, 55(4), 408–413.

Rochweg, B., Granton, D., Wang, D. X., Helviz, Y., Einav, S., Frat, J. P., Mekontso-Dessap, A., Schreiber, A., Azoulay, E., Mercat, A., Demoule, A., Lemiale, V., Pesenti, A., Riviello, E. D., Mauri, T., Mancebo, J., Brochard, L., & Burns, K. (2019). High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 45(5), 563–572.

Rorat, M., Szymański, W., Jurek, T., Karczewski, M., Zelig, J., & Simon, K. (2021). When Conventional Oxygen Therapy Fails-The Effectiveness of High-Flow Nasal

Oxygen Therapy in Patients with Respiratory Failure in the Course of COVID-19. *Journal of Clinical Medicine*, 10(20), 4751.

Saslow, J. G., Aghai, Z. H., Nakhla, T. A., Hart, J. J., Lawrysh, R., Stahl, G. E., & Pyon, K. H. (2006). Work of breathing using high-flow nasal cannula in preterm infants. *Journal of Perinatology*, 26(8), 476–480.

Schwartz, B. C., Jayaraman, D., Yang, S. S., Wong, E. G., Lipes, J., & Dial, S. (2022). High-flow nasal oxygen as first-line therapy for COVID-19-associated hypoxemic respiratory failure: a single-centre historical cohort study. *Canadian Journal of Anaesthesia*, 69(5), 582–590.

Sharma, A., Ahmad Farouk, I., & Lal, S. K. (2021). COVID-19: A Review on the Novel Coronavirus Disease Evolution, Transmission, Detection, Control and Prevention. *Viruses*, 13(2), 202.

Sharma, S., Danckers, M., Sanghavi, D.K., & Chakraborty, R.K. (2023). *High-Flow Nasal Cannula*. Treasure Island: StatPearls Publishing.

Soin, A. S., Kumar, K., Choudhary, N. S., Sharma, P., Mehta, Y., Kataria, S., Govil, D., Deswal, V., Chaudhry, D., Singh, P. K., Gupta, A., Agarwal, V., Kumar, S., Sangle, S. A., Chawla, R., Narreddy, S., Pandit, R., Mishra, V., Goel, M., & Ramanan, A. V. (2021). Tocilizumab plus standard care versus standard care in patients in India with moderate to severe COVID-19-associated cytokine release syndrome (COVINTOC): an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(5), 511–521.

Spicuzza, L., & Schisano, M. (2020). High-flow nasal cannula oxygen therapy as an emerging option for respiratory failure: the present and the future. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 11, 2040622320920106.

Sztrymf, B., Messika, J., Bertrand, F., Hurel, D., Leon, R., Dreyfuss, D., & Ricard, J. D. (2011). Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. *Intensive Care Medicine*, 37(11), 1780–1786.

Tan, L., Wang, Q., Zhang, D., Ding, J., Huang, Q., Tang, Y. Q., Wang, Q., & Miao, H. (2020). Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 5(1), 33.

Teng, X. B., Shen, Y., Han, M. F., Yang, G., Zha, L., & Shi, J. F. (2021). The value of high-flow nasal cannula oxygen therapy in treating novel coronavirus pneumonia. *European Journal of Clinical Investigation*, 51(3), e13435.

Tero, R., Cecich, J., Sanabria, O., Sun, S., Batista, J., Stout, S., Zatt, D., Spoula, R., Gustafson, J., Lee, S., & Miller, T. (2015). Risks Associated With Conventional Humidifiers Adapted for High-Flow Nasal Cannula Therapy in Human Infants: Results of a Time and Motion Study. *International Journal Of Clinical Pediatrics*, 3(4), 99-104.

Tong, C. K., Chan, Y. H., Leung, C. C. D., Kwok, C. T., Ng, L. W., Wong, O. F., Yeung, Y. C., Tsang, T. Y., Chan, N. Y., & Law, C. B. (2023). Use of high flow nasal cannula oxygen therapy for patients infected with SARS-CoV-2 outside intensive care setting. *Journal of Thoracic Disease*, 15(7), 3699–3707.

Tsolakoglou, I., Sakkou, A., Giannoulakis, A., Stergiannis, P., Karathanasi, E., & Intas, G. (2023). Use of high-flow nasal cannula in patients with COVID-19: A retrospective study. *Health & Research Journal*, 9(1), 5–12.

van de Veerdonk, F. L., Netea, M. G., van Deuren, M., van der Meer, J. W., de Mast, Q., Brüggemann, R. J., & van der Hoeven, H. (2020). Kallikrein-kinin blockade in patients with COVID-19 to prevent acute respiratory distress syndrome. *eLife*, 9, e57555.

Wang, J., Jiang, M., Chen, X., & Montaner, L. J. (2020). Cytokine storm and leukocyte changes in mild versus severe SARS-CoV-2 infection: Review of 3939 COVID-19 patients in China and emerging pathogenesis and therapy concepts. *Journal of Leukocyte Biology*, 108(1), 17–41.

Wang, K., Zhao, W., Li, J., Shu, W., & Duan, J. (2020). The experience of high-flow nasal cannula in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in two hospitals of Chongqing, China. *Annals of Intensive Care*, 10(1), 37.

Waugh, J. (2014). High Flow Oxygen Delivery. *Trends in Noninvasive Respiratory Support: Continuum of Care*, 1, 1-12.

Wettstein, R. B., Shelledy, D. C., & Peters, J. I. (2005). Delivered oxygen concentrations using low-flow and high-flow nasal cannulas. *Respiratory Care*, 50(5), 604–609.

WHO (2023). *WHO Health Emergency Dashboard COVID-19*. Retrieved from <https://covid19.who.int/> [accessed 16 November 2023].

Wiersinga, W. J., Rhodes, A., Cheng, A. C., Peacock, S. J., & Prescott, H. C. (2020). Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*, 324(8), 782–793.

Wong, H. Y. F., Lam, H. Y. S., Fong, A. H., Leung, S. T., Chin, T. W., Lo, C. S. Y., Lui, M. M., Lee, J. C. Y., Chiu, K. W., Chung, T. W., Lee, E. Y. P., Wan, E. Y. F., Hung, I. F. N., Lam, T. P. W., Kuo, M. D., & Ng, M. Y. (2020). Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*, 296(2), 72–78.

Wu, Z., & McGoogan, J. M. (2020). Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*, 323(13), 1239–1242.

Xia, J., Zhang, Y., Ni, L., Chen, L., Zhou, C., Gao, C., Wu, X., Duan, J., Xie, J., Guo, Q., Zhao, J., Hu, Y., Cheng, Z., & Zhan, Q. (2020). High-Flow Nasal Oxygen in Coronavirus Disease 2019 Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure: A Multicenter, Retrospective Cohort Study. *Critical Care Medicine*, 48(11), e1079–e1086.

Xu, H., Zhong, L., Deng, J., Peng, J., Dan, H., Zeng, X., Li, T., & Chen, Q. (2020). High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*, 12(1), 8.

Xu, J., Yang, X., Huang, C., Zou, X., Zhou, T., Pan, S., Yang, L., Wu, Y., Ouyang, Y., Wang, Y., Xu, D., Zhao, X., Shu, H., Jiang, Y., Xiong, W., Ren, L., Liu, H., Yuan, Y.,

Qi, H., Fu, S., & Shang, Y. (2020). A Novel Risk-Stratification Models of the High-Flow Nasal Cannula Therapy in COVID-19 Patients With Hypoxemic Respiratory Failure. *Frontiers in Medicine*, 7, 607821.

Yang, L., Wang, W., Ye, G., & Dong, Z. (2022). Clinical efficacy and safety of high-flow nasal cannula (HFNC) in acute hypoxaemic patients with COVID-19: a protocol for a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 12(4), e057743.

Yuan, Y., Jiao, B., Qu, L., Yang, D., & Liu, R. (2023). The development of COVID-19 treatment. *Frontiers in Immunology*, 14, 1125246.

Zhou, X., Liu, J., Pan, J., Xu, Z., & Xu, J. (2022). The ROX index as a predictor of high-flow nasal cannula outcome in pneumonia patients with acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulmonary Medicine*, 22(1), 121.

Zucman, N., Mullaert, J., Roux, D., Roca, O., Ricard, J. D., & Contributors (2020). Prediction of outcome of nasal high flow use during COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure. *Intensive Care Medicine*, 46(10), 1924–1926.