

**VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS**

Baigiamasis darbas

**Spontaninis kvėpavimas kniūbsčiomis esant hipokseminiam kvėpavimo
nepakankamumui**

Awake Prone Ventilation in Hypoxaemic Respiratory Failure

Studentė **Gabija Grinkevičiūtė** VI kursas, 4 grupė.

**Klinikinės medicinos institutas
Anesteziologijos ir reanimatologijos klinika**

Darbo vadovas

Doc. dr. Ieva Jovaišienė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Klinikos vadovas

Prof. (HP) dr. Jūratė Šipylaitė

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas gabija.grinkeviciute@mf.stud.vu.lt

TURINYS

SANTRAUKA.....	1
TRUMPINIAI.....	3
1. ĮVADAS.....	4
2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA.....	5
3. PACIENTO GULDYMO KNIŪBSČIOMIS APRAŠYMAS.....	5
4.FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI GULĖJIMO KNIŪBSČIOMIS ASPEKTAI.....	7
4.1 ALVEOLIŲ ORINGUMAS IR VENTILIACIJA.....	7
4.2 PLAUČIŲ PERFUZIJOS TYRIMAI.....	7
4.3 PP ĮTAKA SVEIKŲ PLAUČIŲ FUNKCIJAI.....	8
4.4 PLAUČIŲ POKYČIAI ŪHKN ATVEJU.....	9
4.5 GALIMAS TEIGIAMAS PP POVEIKIS ESANT ŪHKN.....	9
5. NE COVID-19 SUKELTO ŪHKN SĄMONINGŲ PACIENTŲ GULDYMAS KNIŪBSČIOMIS.....	10
6. COVID – 19 SUKELTO ŪHKN PACIENTŲ GULDYMAS KNIŪBSČIOMIS.....	14
6.1 APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI.....	14
6.1.1. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA BENT 3H PER PARĄ.....	14
6.1.2. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA BENT 7,5H PER PARĄ.....	15
6.1.3. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA IKI 3H PER PARĄ.....	16
6.2 APP ĮTAKA PACIENTŲ INTUBACIJOS POREIKIUI BEI MIRTINGUMUI.....	16
6.2.1. TYRIMAI PANEIGIANTYS RYŠĮ TARP APP IR SUMAŽĖJUSIOS INTUBACIJOS RIZIKOS BEI SUMAŽĖJUSIO MIRTINGUMO.....	17
6.2.2 TYRIMAI PATVIRTINANTYS RYŠĮ TARP APP IR SUMAŽĖJUSIOS INTUBACIJOS RIZIKOS BEI SUMAŽĖJUSIO MIRTINGUMO.....	18
7. SĖKMINGO APP TAIKYMO PROGNOSTINIAI KRITERIJAI.....	20
8. APP ŠALUTINIS POVEIKIS IR SAUGUMAS.....	21
9. PACIENTŲ KOMFORTO UŽTIKRINIMAS TAIKANT APP.....	22
10. KONTRAINDIKACIJOS TAIKYTI APP.....	23
11. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI.....	24
13. LITERATŪRA.....	26

SANTRAUKA

Savarankiškai kvėpuojančių pacientų gydymas kniūbsčiomis – tai metodas, kuriuo siekiama gerinti ūminiu hipokseminiu kvėpavimo nepakankamumu sergančių pacientų būklę. Iki Covid-19 pandemijos pradžios šis metodas sąmoningiems pacientams buvo taikomas tik išimtiniais atvejais ir nebuvo gerai ištirtas. Prasidėjus Covid-19 pandemijai ir pritrūkus gydymo resursų, ūminiu hipokseminiu kvėpavimo nepakankamumu sergančių pacientų gydymas kniūbsčiomis imtas taikyti labai plačiai visame pasaulyje, nes buvo pastebėta, jog tai padeda palaikyti gerą pacientų kraujo oksigenaciją ir užtikrinti geresnes gydymo išėtis. Tiesa, iki šiol nebuvo vieningo susitarimo, kokių būklių pacientams, kaip ilgai bei kaip dažnai turi būti taikomas gydymas kniūbsčiomis, kad būtų pasiektas maksimalus šio metodo efektyvumas bei išvengiama nepageidaujamų reiškinių.

Tikslas: išanalizuoti naujausios literatūros šaltinius apie sąmoningo ligonio kvėpavimo kniūbsčiomis, esant ūminiam hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui, taikymo skirtumus ir įtaką kraujo oksigenacijai, endotrachėjinės intubacijos dažniui, mirštamumui ligoninėje bei galimus tokio metodo privalumus bei trūkumus ar grėsmes, pateikiant apibendrintas išvadas ir rekomendacijas.

Metodai: atlikta literatūros apžvalga naudojantis “PubMed” ir “Google Scholar” duomenų bazėmis. Literatūros šaltinių paieškai naudoti žodžių junginiai: “awake proning”, “awake prone ventilation”, “awake prone ventilation in hypoxaemic respiratory failure”, “awake prone positioning”, “awake proning Covid-19“. Buvo pasirinktos tik tos studijos, kurios yra visiškai prieinamos ir parašytos anglų kalba. Dėl nedidelio literatūros šaltinių skaičiaus iki Covid-19 pandemijos pradžios, pasirinkta neriboti literatūros šaltinių publikavimo datos – seniausias analizuotas literatūros šaltinis iš 1999 metų. Naujausi darbe analizuojami literatūros šaltiniai apima laikotarpį iki 2023 metų (neimtinai).

Raktažodžiai: Sąmoningo paciento ventilacija kniūbsčiomis, hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas.

ABSTRACT

Awake prone positioning is a method to improve the condition of patients with acute hypoxaemic respiratory failure. Before the Covid-19 pandemic, this method was rarely used in conscious patients and was not well studied. With the onset of the Covid-19 pandemic and following shortage of treatment resources, the use of awake prone positioning for patients with acute hypoxaemic respiratory failure has become widespread around the world as it has been observed to maintain good blood oxygenation and to provide better treatment outcomes for patients. However, there was no consensus on which patient conditions, for which duration and how frequently should the prone position be used to maximise its effectiveness and avoid adverse effects.

Aims: To analyse the recent literature on the differences in the use of awake prone positioning in acute hypoxaemic respiratory failure and its impact on blood oxygenation, endotracheal intubation rate, in-hospital mortality and the possible advantages, disadvantages or risks of this approach, with generalised conclusions and recommendations.

Methods: a literature review was performed using PubMed and Google Scholar databases. The following terms were used to search the literature: "awake proning", "awake prone ventilation", "awake prone ventilation in hypoxaemic respiratory failure", "awake prone positioning", "awake proning Covid-19". Only studies that are fully accessible and written in English were selected. Due to the small number of literature sources prior to the start of the Covid-19 pandemic, it was chosen not to limit the date of publication of the literature sources - the oldest literature source analysed was from 1999. The most recent literature sources analysed in the paper cover the period up to 2023.

Key words: Awake prone ventilation; hypoxemic respiratory failure

TRUMPINIAI

ARDS (“acute respiratory distress syndrome”) - ūminis kvėpavimo distreso sindromas

APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis

CPAP (“Continuous positive airway pressure”) – nuolatinis teigiamas oro slėgis

DK – deguonies kaukė

FIO₂ – įkvepiamo deguonies frakcija

HFNC (“High flow nasal canula“) – didelės srovės nosies kaniulės

IMV – invazyvi mechaninė ventiliacija

KMI – kūno masės indeksas

NC (“Nasal canula”) – nosies kaniulės

NIV – neinvazinė ventiliacija

NPPV (“Non-invasive positive-pressure ventilation”) – neinvazyvi teigiamo slėgio ventiliacija

NRBM (“Non-rebreather mask”) – ne-rebreather kaukė

NT-pro-BNP – N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas

P/F – PaO₂ (“P”) / FIO₂ (“F”)

PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje

PP (“Prone Positioning”) – paciento guldymas kniūbsčiomis

Q – Perfuzija

SpO₂ – kraujo deguonies saturacija

ŪHKN – ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas

V – Ventiliacija

1. ĮVADAS

Paciento guldymo kniūbsčiomis (angliškoje literatūroje Prone Positioning) (toliau tekste PP) teigiamas poveikis pirmą kartą mokslinėje literatūroje buvo aprašytas 1974 metais.(1) Nuo tada šis metodas jau daugiau kaip 40 metų naudojamas ir toliau išlieka aktualus gydymo būdas ūminio kvėpavimo distreso sindromo (ARDS) intubuotų pacientų oksigenacijai gerinti. (2) Gulėjimas kniūbsčiomis pagerina dorzalinių plaučių skilčių oringumą, todėl sumažėja ventralinių plaučių segmentų alveolių tempimas ir užtikrinamas homogeniškesnis plaučių ventiliavimas. Tokiu būdu optimizuojamas plaučių įdarbinimas, pagerėja kraujo nutekėjimas ir yra subalansuojamas plaučių ventiliacijos (V) ir perfuzijos (Q) V/Q santykis, todėl gerėja kraujo oksigenacija. (3, 4) Dėl teigiamo poveikio ir numanomo nedidelio komplikacijų dažnio, PP buvo pradėtas naudoti ir sąmoningų neintubuotų ūminio hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo (ŪHKN) pacientų gydymui, siekiant pagerinti oksigenacijos rodiklius ir netgi išvengti arba nutolinti intubaciją (angliškoje literatūroje Awake Prone Positioning (APP)). (1) Nepaisant gana paprasto pritaikymo ir naudos gerinant oksigenaciją, sąmoningo neintubuoto paciento guldymas kniūbsčiomis buvo retai taikomas ir mažai ištirtas metodas. Jis plačiai imtas naudoti tik prasidėjus Covid-19 pandemijai, kai dėl didelio vidutinės ir sunkios būklės pacientų skaičiaus teko optimizuoti resursus, taupant intensyvios terapijos skyriaus lovas bei kvėpavimą užtikrinančias priemones. (1, 3, 5) Daugelis atliktų stebimųjų tyrimų nuo Covid-19 pandemijos pradžios rodo APP veiksmingumą, gerinant pacientų oksigenaciją esant hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui, tačiau tyrimų rezultatai neprieina vieningos išvados dėl APP vaidmens siekiant išvengti intubacijos ar sumažinti mirtingumą. (5) Vis dar nėra aišku, kokioms pacientų grupėms, kokį laiko tarpą ir kaip dažnai turėtų būti taikoma APP, kad būtų užtikrinamas optimalus efektas.(3) Šio darbo tikslas yra išanalizuoti naujausios literatūros šaltinius apie sąmoningo ligonio kvėpavimo kniūbsčiomis esant ūminiam hipokseminiam kvėpavimo nepakankamumui taikymo skirtumus ir įtaką kraujo oksigenacijai, endotrachėjinės intubacijos dažniui, mirštamumui ligoninėje bei galimus tokio metodo privalumus bei trūkumus ar grėsmes, pateikiant apibendrintas išvadas ir rekomendacijas.

2. LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Literatūros atranka atlikta naudojantis “PubMed” ir “Google Scholar“ duomenų bazėmis. Literatūros šaltinių paieškai naudoti žodžių junginiai: “awake proning”, “awake prone ventilation”, “awake prone ventilation in hypoxaemic respiratory failure”, “awake prone positioning”, “awake proning Covid-19“. Buvo pasirinktos tik tos studijos, kurios yra pilnai prieinamos ir parašytos anglų kalba. Dėl nedidelio literatūros šaltinių skaičiaus iki Covid-19 pandemijos pradžios, pasirinkta neriboti literatūros šaltinių publikavimo datos – seniausias analizuotas literatūros šaltinis iš 1999 metų. Naujausi darbe analizuojami literatūros šaltiniai apima laikotarpį iki 2023 metų.

3. PACIENTO GULDYMO KNIŪBSČIOMIS APRAŠYMAS

Paciento guldymo kniūbsčiomis algoritmas (6):

1. Pasiruošimas:

- Pacientui pristatoma procedūra, paaiškinama jos nauda ir galimos grėsmės bei gaunamas paciento sutikimas.
- Surenkami paciento komforto kniūbsčioje padėtyje užtikrinimui reikalingi daiktai, tokie kaip pagalvės, rankšluosčiai, užtiesalai.
- Mažiausiai du asmenys pasiruošia padėti pacientui atsigulti į kniūbsčią padėtį.

2. Paciento atsigulimas ant pilvo:

- Lova ištiesiama, kad būtų plokščia.
- Paciento paprašoma atsigulti ant pilvo, prireikus pacientui suteikiama pagalba.
- Po paciento krūtine arba krūtine ir pilvu padedama viena pagalvė. Priklausomai nuo pagalvės dydžio, gali būti dedamos dvi ar ir dar daugiau pagalvių.
- Po paciento kakta dedama pagalvė arba suvyniotas rankšluostis taip, kad liktų tarpas pacientui tiekiamos deguonies arba oro terapijos priemonei. Pacientui leidžiama pasirinkti galvos padėtį, kaip jam patogiau.

3. Deguonies arba oro tiekimas:

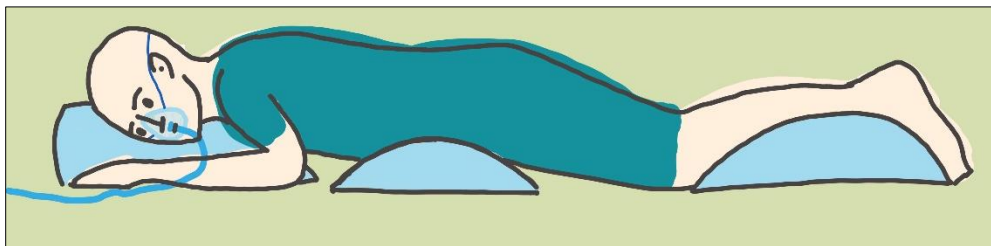
- Patikrinama, kaip veikia deguonies arba oro tiekimo sistema, užtikrinamas jos veikimo efektyvumas.
- Patikrinama, jei pacientas dėvi veido kaukę, ar ji nespaudžia veido per stipriai. Jei reikia, padidinamas arba pamažinamas slėgis veido kaukės rėmelyje.

4. Pozicijos optimizavimas:

- Pagalvės, rankšluosčiai ir patiesalai pasitelkiami paramstyti labiausiai besiremiančias paciento kūno vietas, kad sumažėtų paciento diskomfortas.
- Paciento keliai turi būti šiek tiek sulenkti, o rankos paremtos taip, kad alkūnės būtų sulenktos 80° kampu. Žastai ir pečiai turėtų būti horizontalioje linijoje.
- Pacientai turi būti skatinami pakeisti savo poziciją kai to prireikia arba kviesti pagalbą kai jaučia nepatogumą ir savarankiškai to padaryti nepavyksta.

5. Stebėjimas:

- Stebimas paciento kraujo prisotinimas deguonimi (SpO_2), kvėpavimo dažnis.
- Sekamas paciento komforto lygis, pasitelkiamos papildomos komfortą užtikrinančios priemonės. (Žr. skyrelį 9. APP toleravimą pagerinančios priemonės)



Pav. 1: Paciento guldytą ant kelių (kniūbsčių) schema

4.FIZIOLOGINIAI IR PATOLOGINIAI GULĖJIMO KNIŪBSČIOMIS ASPEKTAI

4.1 ALVEOLIŲ ORINGUMAS IR VENTILIACIJA

Žmogaus plaučiai yra trikampės piramidės formos parenchiminis organas, kuris yra pakabintas netaisyklingos, šiek tiek stačiakampio cilindro formos krūtinės ąštoje. Idealiomis sąlygomis visos plaučių alveolės galėtų būti išsiplėtusios homogeniškai, tačiau in vivo krūtinės ąštos ir plaučių formų skirtumas lemia, kad plaučių viršūnėse esančios alveolės gali laisviau išsiplėsti, t.y. yra oringesnės nei alveolės esančios plaučių bazinėse dalyse, kuriose jos labiau suspaudžiamos. (7) Alveolių išsiplėtimo laipsnį taip pat lemia slėgis pleuros ertmėje, kuris yra mažesnis už aplinkos slėgį už kūno ribų, o dėl gravitacijos įtakos šis slėgis plaučių viršūnėse yra dar mažesnis nei pagrinduose, todėl alveolės plaučių viršūnėse gali dar labiau išsitempti. (7) Veikiant šiems faktoriams, geriausiai ventiliuojamos yra bazinės plaučių dalys. Žmogui atsigulus ant pilvo, gravitacijos veikimo kryptis plaučių atžvilgiu pasikeičia, todėl tokiu atveju oringiausiomis tampa nugarinės (doržalinės) plaučių dalys, o pilvinės (ventralinės) tampa geriausiai ventiliuojamos. (7) Be to, pacientui gulint ant pilvo, priešingai nei gulint ant nugaros, plaučius mažiau spaudžia kiti organai, kaip širdis, pilvo ertmės organai ar diafragma. (7) Taigi, pacientui gulint ant pilvo ir veikiant paminėtiems faktoriams didėja plaučių kvėpuojamasis paviršius. (7)

4.2 PLAUČIŲ PERFUZIJOS TYRIMAI

Regioninė perfuzija, kaip ir ventiliacija, sveikuose plaučiuose nėra vienoda visose plaučių dalyse. Žmogui stovint, geriausiai perfunduojamos yra bazinės doržalinės plaučių dalys. (8) Kadangi plaučių perfuzija mažiau priklauso nuo gravitacijos, o labiau nuo alveolių išsitempimo, net ir atsigulus ant pilvo, ji toliau efektyviausia lieka bazinėse doržalinėse skiltyse, nors bendrai gulint ant pilvo plaučiai perfunduojami tolygiau. (1, 9)

Plaučių ventiliacijos (V) ir perfuzijos (Q) srautų santykis didžiają dalimi lemia dujų apykaitos efektyvumą plaučiuose. (10) Plaučių ventiliacijos bei perfuzijos efektyvumą ir kartu V/Q santykį lemia amžius, raumenų tonusas, laikysena, pacientui atliktos intervencijos ir kitos

skeleto-atramos sistemos ir plaučių, širdies ir kraujagyslių sistemų patologijos. Šis santykis svyruoja skirtingose plaučių dalyse nuo 0,1 iki 10, imties moda apytiksliai 1. (10) Nepaisant šių netolygumų, efektyvi dujų apykaita užtikrinama dėl glaudaus ventiliacijos ir kraujotakos suderinimo. (8)

4.3 PP ĮTAKA SVEIKŲ PLAUČIŲ FUNKCIJAI

PP įtaką sveikų plaučių ventiliacijai ir perfuzijai ištirti buvo bandoma keliose studijose. 2010 metais atliktame tyrime paaiškėjo, jog sveikiems plaučiams mechaninės ventiliacijos metu taikant PP skirtingų plaučių skilčių aprūpinimas krauju pasiskirsto tolygiau, tačiau neturi reikšmingos įtakos ventiliacijos pasiskirstymui lyginant su gulėjimu ant nugaros. Kitaip tariant, taikant PP sveikam žmogui, V/Q santykis pasiskirsto homogeniškiau nei įprastoje pozicijoje ant nugaros. (11) Tokios pat išvados apie V/Q pasiskirstymą plaučiuose pacientui gulint kniūbsčiomis gautos kitame, 2013 metų tyrime. Šioje studijoje buvo tirtas ir arterinio kraujo oksigenacijos skirtumas taikant skirtingas padėtis sveikiems asmenims. Esminių skirtumų tarp skirtingose padėtyse išmatuotos tiriamųjų arterinio kraujo oksigenacijos, ją matuojant pulsoksimetru, nebuvo nustatyta, ko, atsižvelgiant į puikią tiriamųjų būklę, ir buvo tikėtasi. Be to, pastebėta, kad gulint ant pilvo reikšmingai padidėja plaučių tūris, lyginant su gulėjimu ant nugaros. (12) Šiuos aptartus tyrimus puikiai papildo studija, kurioje dešimčiai sveikų asmenų, taikant hipoksemijos bandymą, buvo dirbtinai sukurta hipoksemijos būklė. Hipoksijos bandymas yra saugi ir toleruojama procedūra, kuri naudojama patikrinti asmenų su kvėpavimo ligomis tinkamumą skristi aukštumose. Šio bandymo metu teikiamas 100% azotas per 40% Venturi kaukę, kurioje azoto dujos sumaišomos su kambario oru ir pačioje kaukėje susidaro 0,15 FIO_2 (įkvėpto deguonies frakcija). Bandymas buvo stabdomas, jei deguonies saturacija arteriniame kraujyje (SpO_2) nukrisdavo mažiau nei 85% arba jei tiriamieji negalėjo toleruoti procedūros. Vis dėlto, tyrimo eigoje gauti rezultatai nerodė pagerėjusios kraujo oksigenacijos tiriamiesiems gulint kniūbsčiomis, todėl padaryta prielaida, jog PP veiksmingumą lemia papildomi faktoriai, tokie kaip parenchimos konsolidacija, kurie atsiranda pneumonijos atveju. (13)

Apibendrinant šiuos tris tyrimus, kuriuose tirti sveiki asmenys, galima įtarti PP naudą jų plaučiams, stebint tolygesnį V/Q santykio pasiskirstymą skirtingose jų dalyse bei didėjančią plaučių

tūrį. Dėl plaučių ligų metu atsirandančių papildomų veikiančių sąlygų, spėjama, jog PP nauda sergantiems asmenims būtų ryškesnė ir reikšmingesnė. (13)

4.4 PLAUČIŲ POKYČIAI ŪHKN ATVEJU

Yra išskiriami 4 pagrindiniai patofiziologiniai hipoksemiją nulemiantys mechanizmai:

- 1) ventilacijos/perfuzijos, nesutapimas, (14)
- 2) padidėjęs šuntinis kraujo nutekėjimas plaučiuose, aplenkiant ventiliuojamas alveoles, (14)
- 3) difuzijos alveolėse sutrikimas, (14)
- 4) alveolių hipoventiliacija. (14)

Ventilacijos ir perfuzijos nesutapimas yra dažniausiai pasitaikantis mechanizmas, kuris atsiranda, kai sumažėja ventilacija normaliai perfuzuojamose plaučių dalyse, arba kai plaučių srityse ventilacija sumažėja labiau nei perfuzija. (15) Teigiamą PP įtaką plaučius veikiant šiam mechanizmui išaiškinta net ir sveikų žmonių plaučiams (11, 15) Ventilacijos ir perfuzijos nesutapimą didina susidaranti kompresinės atelektazės, pacientui ilgai gulint ant nugaros Tokiu atveju stebimas ir šuntų plaučiuose susidarymas. (7) Dėl veikiančių uždegiminių procesų, tokių kaip padidėjusi gleivių sekrecija, kvėpavimo takų patinimas, ima blogėti dujų difuzija alveolėse bei vystosi alveolių hipoventiliacija. (14) Visi šie procesai pacientui blogina kvėpavimo kokybę, dėl ko palaipsniui vystosi kvėpavimo nepakankamumas, kuris galiausiai pasireiškia mažėjančia paciento kraujo oksigenacija. PP tokiais atvejais galėtų būti vienas iš būdų sumažinti minėtų procesų įtaką bendrai paciento būklei. (13)

4.5 GALIMAS TEIGIAMAS PP POVEIKIS ESANT ŪHKN

Remiantis aukščiau išnagrinėtomis studijomis, PP teigiamas poveikis sergant ŪHKN hipotetiškai yra ryškesnis nei sveikam žmogui. (11, 12) ŪHKN atveju yra numanomi keli paciento pozicionavimo ant pilvo (PP) teigiamo fiziologinio poveikio mechanizmai, sutampantys su jau aptartais, veikiančiais ir sveikam žmogui:

1) Sumažėjus aplinkinių organų kompresiniam poveikiui į plaučius padidinamas plaučių tūris; (16)

2) tiek ŪHKN, tiek sveiko paciento plaučių perfuzijos persiskirstymas pasidaro tolygesnis, homogeniškesnis; (16)

3) nugariniai plaučių regionai įdarbinami efektyviau, užkertamas kelias susiformuoti kompresinėms atelektazėms (parenchiminėms konsolidacijoms) arba stabdomas jau susidariusių atelektazių didėjimas. (16)

4) užtikrina tolygesnę plaučių ventiliaciją: užpakalinių plaučių dalių oringumą užtikrinimas gerina ir nugarinių, ir pilvinių plaučių dalių ventiliacija – taip ventiliacija visame plaučių plote tampa tolygesnė. (16)

Sergančiam asmeniui, kitaip nei sveikam, kiekvienas gerai funkcionuojantis plaučių ploto vienetas tampa labai svarbus dėl jau minėtų veikiančių procesų, bloginančių kvėpavimo efektyvumą. Taigi, PP galėtų būti itin paprastas būdas užtikrinti optimalų plaučių įdarbinimą ŪHKN atveju. (16)

5. NE COVID-19 SUKELTO ŪHKN SĄMONINGŲ PACIENTŲ GULDYMAS KNIŪBSČIOMIS

Sąmoningų ŪHKN sukkelto ne COVID-19 ligos pacientų guldymas kniūbsčiomis kol kas nėra iki galo gerai ištyrinėtas ir daugumoje straipsnių tiriamos mažos pacientų imtys ar tik pavieniai atvejai. (Lentelė Nr. 1 (Priedas nr.1)) Būtent todėl apie APP poveikį šiems pacientams galima kalbėti tik apibendrintai, hipotetiškai. Šioje analizėje, bandant rasti bendras sąsajas, aptariami keletas atvejo analizės bei retrospektyvinių tyrimų, kurių pacientų atrankos kriterijai yra skirtingi, tačiau tyrimus jungia rezultatai, rodantys APP teigiamą įtaką pacientų būklei.

Vienos iš pirmųjų reikšmingų APP studijų apima šio metodo taikymą pediatrijoms pacientams. 1999 metų atliktoje stebimojoje studijoje tirti 17 neintūbuotų kūdikių sergančių plaučių uždegimu. Jiems buvo taikytas guldymas kniūbsčiomis siekiant pagerinti oksigenacijos rodiklius ir gerinti atsaką į deguonies terapiją. Šių kūdikių būklės gerėjo taikant APP, pagerėjo atsakas į deguonies terapiją bei didėjo deguonies koncentracija kraujyje (nuo vidutiniškai 95.52%

pozicijoje ant nugaros iki 98% pronacijoje). (17) Tais pačiais metais aprašytas vyresnis pediatriškas 16 metų amžiaus pacientas sirgęs plaučių uždegimu po skendimo. Pacientui buvo teikiamas deguonis per didelės srovės nosies kaniulės (HFNC), jis taip pat buvo paguldytas į kniūbsčią padėtį iš viso 20 h laiko tarpui. Dėl šių priemonių paciento būklė gerėjo – žymiai padidėjo parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje (PaO_2 pakilo nuo 12,5 iki 22 kPa), mažėjo krūtinės rentgeno nuotraukoje matomas plaučių infiltratas. (18) Šių dviejų tyrimų negalime analizuoti kartu su suaugusiųjų tyrimais, nes vaikų organizmas ypatingas savo greita audinių regeneracija bei kitokia anatomine organizmo struktūra. Vis dėlto, aprašytuose atvejuose APP buvo siejamas su teigiamu poveikiu ir prisidėjo prie geresnių kiekvieno minėto paciento gydymo išiečių.

Vėliau sekusios studijos apima suaugusius pacientus. 2003 metų 4 pacientų su skirtingomis būklėmis (staziniu širdies nepakankamumu, plaučių uždegimu bei ARDS) atvejų analizėje pacientams buvo indikuotina intubacija, tačiau buvo bandyta intubacijos išvengti taikant APP. Pacientai gulėjimą kniūbsčiomis toleravo gerai, t.y. gebėjo išbūti PP gydytojų nurodytą laiką be nepageidaujamų reiškinių, be to buvo pastebėtas visų šių pacientų greitas PaO_2 rodiklio pakilimas (vidutiniškai 2,025 kPa) kniūbsčioje padėtyje. Visi 4 pacientai galiausiai išvengė intubacijos. Verta paminėti, jog pacientams prireikus buvo tiekama antibiotikoterapija bei deguonies terapija, kas taip pat prisidėjo prie gerėjančios jų būklės. Vis dėlto, faktas, kad trijuose iš keturių aprašytų atvejų pacientams gulint kniūbsčioje padėtyje deguonies terapiją pavyko nutraukti, leidžia įtarti ir teigiamą APP poveikį. (19)

2015 metų retrospektyvinėje studijoje buvo tirti 15 skirtingų pacientų sirgusių plaučių uždegimu, fasciitu arba/ir sepsiu. Visi pacientai gavo HFNC, NIV arba nuolatinio pozityvaus oro slėgio terapiją (CPAP) bei PP 3h per parą 2 dienas iš eilės. Iš visų pacientų 2 netoleravo PP padėties. Kitiems tyrimo dalyviams stebėtas PaO_2 padidėjimas (nuo 89 iki 124 mmHg) gulint kniūbsčiomis, tačiau, grįžus į padėtį ant nugaros PaO_2 grįždavo į prieš tai buvusią vertę. Efektyviausiai PaO_2 rodiklis didėjo pacientams nekeičiant pagalbinės kvėpavimo priemonės ir nustatymų (20). Šis pastebėjimas būtų itin svarbus sprendžiant, kaip tiksliai atlikti APP procedūra pacientams, kurie gauna papildomo deguonies arba kvėpavimo palaikymo terapiją.

Gulėjimas kniūbsčiomis buvo bandytas taikyti ir pacientams ne tik sergantiems uždegiminėmis ligomis, bet ir po plaučių transplantacijos. Buvo aprašyti iš viso 5 pacientai po plaučių transplantacijos, kuriems taikytas APP. 2009 metais 2 pacientai patyrė refrakterinę

hipoksemiją dėl plaučių poreimplantacinio sindromo ir jiems buvo taikyta NIV bei PP 6-8h per parą 8-10 dienų iš eilės. Po tokio nuolatinio kūno pozicijos keitimo buvo stebimas reikiamo FIO_2 sumažėjimas (nuo 0.7-1 iki 0.3-0.5) ir galiausiai vienam pacientui aštuntą kitą dešimtą dieną po plaučių transplantacijos sustabdyta NIV. (21) Kiti 3 pacientai po plaučių transplantacijos patyrė kvėpavimo komplikacijas (bronchopneumoniją, bronchomalaciją, kvėpavimo raumenų silpnumą), todėl jiems buvo pradėta didelio dažnio perkusinė ventiliacija kartu su PP 1-3h, 3-6 kartus per parą. Per 5-7 APP kartu su deguonies terapija per HFNC taikymo dienas pacientų kvėpuojamieji judesiai palaipsniui gerėjo, intensyvėjo plaučių išsivalymas ir sumažėjo infiltraciniai židiniai transplantatuose. Studijoje akcentuojamas APP kartu su deguonies terapija per HFNC taikymo efektyvumas ir siūloma apsvarstyti jį vietoj NIV be PP taikymo pacientams su kvėpavimo nepakankamumu. (22) Taigi, šie du tyrimai pateikia du APP kartu su deguonies terapija efektyvius taikymo būdus: HFNC kartu su APP arba NIV kartu su APP visiems plaučių ligomis sergantiems asmenims, kuriems išsivysto ŪHKN.

Būtent šie du pagalbino kvėpavimo metodai pasirinkti ir dar vienoje 2020 metų retrospektyvinėje studijoje, kurioje aprašyti 6 pacientai taip pat su neinfekciniu ARDS dėl krūtinės ląstos traumos, Lupus pneumonijos, kaulių čiulpų transplantacijos arba skendimo, kuriems taikytos APP terapijos tikslas buvo išvengti intubacijos. Pacientams skirta NIV arba HFNC kartu su PP 2-3h per 12h, 2 dienas iš eilės. 4 pacientai išvengė intubacijos: trims iš jų PP su deguonies terapija buvo pradėta per mažiau nei 24h nuo patekimo į ligoninę, vienam per 72h. Tik viena pacientė, kuriai buvo persodinti kaulių čiulpai ir PP terapija su NIV buvo pradėta vėliau kaip po 72h galiausiai patyrė exitus letalis. Studijos autoriai išvadose teigiamai vertina PP, kaip galimą priemonę išvengti intubacijos ir jos komplikacijų esant minėtoms pacientų būklėms, bet pabrėžia, jog reikalingos tolimesnės randomizuotos kontroliuojamos studijos šios terapijos saugumui ir efektyvumui iširti. (23) Šis tyrimas įdomus dar ir tuo, jog buvo stebimas APP taikymo pradžios momentas, kuris tikėtina yra svarbus ir turėtų būti tiriamas su daug didesnėmis imtimis, kad būtų išsiaiškinta, kaip anksti taikant APP jis būtų efektyviausias.

Vienoje iš naujausių, 2020 metų, retrospektyvinių studijų šia tema buvo aprašyti 13 atvejų, kuriuose pacientai buvo 22-69 metų amžiaus, sirgo įvairiomis infekcinėmis, vėžinėmis bei nosokomialinėmis ligomis dėl kurių komplikacijų išsivystė nuo lengvos iki sunkios hipoksijos (P/F nuo 218 iki 65.5). Pagrindinė pacientų problema tapo plaučių pažeidimas (kitų reikšmingų

organų pažeidimų pacientai neturėjo). Pacientams buvo leidžiama savarankiškai atsigulti į kniūbsčią padėtį tiek, kiek pacientai ilgiausiai padėtį toleravo. Jeigu būklė taikant PP per 48h nepagerėjo (t.y. P/F nepasiekė 300) pacientai gaudavo NIV arba HFNC terapiją oksigenacijai pagerinti. Šioje studijoje kreiptas dėmesys į paciento motyvaciją gulėti PP, taip pat buvo imtasi visų priemonių užtikrinti paciento komfortą, tokių kaip muzika, televizorius, lankytojai ir kt.. Jei buvo poreikis, pacientai gavo mažų dozių dexametazono arba midazolamo terapiją siekiant padidinti komfortą PP padėtyje. Darbo išvados rodo, jog savarankiškas gulėjimas kniūbsčiomis, leidžiant pacientui pačiam nuspręsti kada ir kiek ilgai jis nori būti PP pozicijoje, pagerina oksigenacijos rodiklius (P/F nuo vidutiniškai 154,3 iki 327,8) ir pasak autorių sumažina endotrachėjinės intubacijos tikimybę. (24)

Apibendrinant aprašytų studijų rezultatus, galime teigti, jog APP galėtų būti perspektyvus būdas taikyti kartu su deguonies terapija per NIV, HFNC ar CPAP arba be jos ir yra vertas tolimesnio ištyrimo su didesnėmis imtimis, kontrolinėmis grupėmis bei aiškiais ŪHKN ne-Covid-19 pacientų atrankos kriterijais. Būtų tikslinga pacientus sugrupuoti pagal amžių bei hipokseminės būklės sunkumo laipsnį, kad būtų lengviau daryti išvadas apie APP poveikį esant skirtingoms pacientų būklėms ir organizmo savybėms. Be to, vis dar trūksta bendro susitarimo, kada, kaip ilgai ir kaip dažnai turi būti taikomas APP, o tam, jog būtų atrastas geriausias variantas, turi būti patikrinami skirtingi APP taikymo protokolai. Kol kas galime tik hipotetiškai spėti, jog kuo ankstesnis ir ilgesnis APP taikymas yra efektyvesnis, lyginant su vėlai pradedamu ir trumpiau atliekamu APP. Ne visuose tyrimuose minima pacientų komforto užtikrinimo reikšmė, tačiau labai svarbu tai užtikrinti ateities studijose, kad būtų išvengiama APP šalutinio poveikio ir netoleravimo pacientų tarpe bei dėl šių priežasčių ne tokio efektyvaus APP ir iš to sekančių gaunamų prastesnių rezultatų. Taip pat verta paminėti, jog nors minėtos studijos per mažos daryti apibendrintoms išvadoms, tačiau jose pateikiami pasiūlymai ir pastebėjimai leidžia efektyviau sudaryti įvairių būsimų tyrimų APP taikymo protokolus.

6. COVID – 19 SUKELTO ŪHKN PACIENTŲ GULDYMAS KNIŪBSČIOMIS

Covid-19 pandemijai išibėgėjus dėl didelės intensyvios terapijos skyrių apkrovos ir įrangos trūkumo buvo ieškoma alternatyvų mechaninei plaučių ventilacijai. Viena iš jų tapo šiame darbe aprašomas pacientų guldymas kniūbsčiomis. Pirmiausia APP Covid-19 pacientams pradėtas taikyti pandemijos kilmės šalyje Kinijoje. Buvo pastebėta, kad APP taikant kartu su NIV ir HFNC bei atstatant skysčių trūkumą, sumažėjo pacientų poreikis mechaninei ventilacijai. (25)

Pacientų guldymas kniūbsčiomis, kaip perspektyvus būdas sumažinti mechaninės ventilacijos poreikį Covid-19 pandemijos fone imtas tirti visame pasaulyje. Didžioji dalis tyrimų buvo skirti išsiaiškinti APP įtaką kraujo oksigenacijos pokyčiui per procedūrą bei po jos. Plačiai tiriamas ir APP poveikis intubacijos poreikiui bei pacientų mirtingumui sumažinti. Dalis tyrimų apima APP prognostinius faktorius, nuspėjančius sėkmingą APP taikymą individualiu atveju. Taip pat tiriama tolerancija APP, metodo saugumas, šalutinių reiškinių dažnis, komfortą užtikrinantys veiksniai.

6.1 APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI

Kalbant apie Covid-19 pacientų kraujo oksigenacijos pagerėjimą taikant APP, tyrimai suskirstyti pagal APP taikymo trukmę ir palyginti studijose gauti rezultatai. Visų aptariamų studijų pacientų atrankos kriterijai yra labai panašūs – tai suaugę (vyresni kaip 18 metų amžiaus), sąmoningi, t.y. neintubuoti Covid-19 pneumonija sergantys, hipokseminę būklę turintys asmenys, kurie gauna kvėpavimo palaikymą, deguonies terapiją įvairiomis priemonėmis arba retais atvejais apsieina be papildomos pagalbinės kvėpavimo priemonės. Studijų charakteristikos pateiktos lentelėje nr.2. (Priedas nr.1)

6.1.1. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA BENT 3H PER PARĄ

Bent 3h per parą APP sesijos trukmė buvo pasirinkta keliose pacientų kraujo oksigenaciją tyrusiose studijose. Jose pacientai gavo pagalbinį kvėpavimą HFNC, DK arba NIV. Šiose studijose

vienareikšmiškai teigiama, jog bent trys valandos gulėjimo kniūbsčiomis statistiškai reikšmingai padidina pacientų, kurie atsako į APP terapiją, kraujo oksigenaciją gulint ant pilvo (26–28). Atsakančiųjų bei 3h toleruojančių APP terapiją tiriamųjų dalis dviejose iš trijų studijų buvo panaši - apie 82% (26, 27), tačiau trečiojoje šis skaičius siekė vos 25% (28). Kas tiksliai galėjo nulemti tokį skirtumą atsakyti sunku, nes minėtose studijose pacientai nesiskyrė būklių sunkumu ar kitais atrankos kriterijais. Numanoma priežastis galėtų būti mažos tyrimų imtys (24-56 pacientai) ir dėl to atsirandančios didelės gaunamų rezultatų paklaidos. Taip pat neprieita vieningos išvados, ar 3h trukmės APP padeda palaikyti padidėjusį kraujo aprūpinimą deguonimi ir grįžus į padėtį ant nugaros. Trumpalaikėje perspektyvoje, t.y. 30 min – 1 h po APP sesijos apytiksliai pusei pacientų oksigenacija laikosi vidutiniškai didesnė nei prieš APP (26, 27), tačiau matuojant deguonies saturaciją praėjus 6-12h po APP sesijos reikšmingo skirtumo tarp prieš APP ir po APP fiksuotų oksigenacijos rodiklių nerasta (28). Viename iš tyrimų buvo pastebėta, jog pacientų, kurie atsako į APP terapiją uždegiminiai rodikliai, tokie kaip CRB bei trombocitų skaičius yra didesni, nei tų, kurie į APP terapiją nereaguoja (26). Be to, keliama hipotezė, jog kuo anksčiau nuo patekimo į ligoninę pradedamas APP, tuo didesnė tikimybė, jog paciento oksigenacija APP įtakoje gerės (26).

6.1.2. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA BENT 7,5H PER PARĄ

Kai kuriose studijose, siekusiose ištirti gulėjimo kniūbsčiomis įtaką pacientų kraujo oksigenacijai, buvo pasirinkta ilgesnė APP sesijos ar bendra taikymo trukmė per parą. Kartu apžvelgiant tokius tyrimus, galima iš karto pastebėti, jog juose gauti rezultatai labai panašūs – ilgas, bent 7,5 h trukmės APP per parą taikymas žymiai pagerina pacientų oksigenaciją trumpalaikėje ir netgi ilgalaikėje (t.y. po 6 - 12 h ir vėliau po APP sesijos) perspektyvoje (29–32). Šiuose tyrimuose pacientai gavo įvairias pagalbinio kvėpavimo priemones, tokias kaip DK, NRBM, HFNC, NIV ar CPAP. Tyrimų autoriai neišskyrė pacientų grupių pagal kvėpavimą palengvinančias priemones taikomas kartu su APP. Todėl, rezultatuose neatsispindi APP sąveika su skirtingomis pagalbinėmis kvėpavimo priemonėmis ir to poveikis kraujo oksigenacijai. Tikėtina, jog skirtumai tarp tokių grupių egzistuoja ir galėtų būti atidžiau tiriami ateityje. Nors minėtos studijos taip pat apima nedideles imtis, dvi iš jų yra kohortinės (31, 32), kuriose lygintos dvi pacientų grupės – APP ir ne-APP grupė. Lyginant šias dvi grupes, kurios iš esmės skiriasi tik

tu, jog vienoje pacientai gavo APP procedūrą, o kitoje ne, aiškiau pasimato tikroji teigiama APP įtaka pacientų kraujo oksigenacijai. (31, 32). Apibendrinant galima teigti, jog ilgesnė APP taikymo trukmė yra susijusi su didėjančiu APP efektyvumu pacientų kraujo oksigenacijai gerinti (29–32).

6.1.3. APP POVEIKIS KRAUJO APRŪPINIMUI DEGUONIMI KAI APP TAIKYTA IKI 3H PER PARĄ

Trumpesnės APP taikymo trukmės efektyvumas kraujo oksigenacijai taip pat tirtas gana plačiai. Kaip jau minėta anksčiau, tikėtina, jog trumpesnis APP bus mažiau efektyvus nei ilgesnis APP. Nepaisant šio spėjimo, APP taikant mažiau nei 3h per parą yra stebimas teigiamas efektas pacientų kraujo oksigenacijos rodikliams – visose studijose, kuriose tirtas trumpas APP taikymas gauti rezultatai rodo gerėjančią kraujo oksigenaciją gulint ant pilvo. (33–37) Tiesa, kai kurie tyrimų autoriai pastebėjo, jog šis oksigenacijos pagerėjimas visgi yra trumpalaikis ir grįžus į padėtį ant nugaros vėl krenta į pradinę reikšmę (33, 37). Buvo pastebėta, jog APP poveikis pacientų kraujo oksigenacijai nepriklauso nuo pradinio paciento hipoksijos laipsnio (33) bei spėjama, jog teigiamas atsakas į pirmąją APP sesiją indikuoja sėkmingą tolimesnį APP taikymo efektą (34).

Apibendrinant visas studijas, kurių tikslas buvo ištirti įvairios trukmės APP įtaką pacientų kraujo aprūpinimui deguonimi, matoma, kad APP efektyviai pagerina oksigenaciją Covid-19 pacientams su ŪHKN, kuri išlieka pagerėjusi net ir grįžus į padėtį ant nugaros. (26, 27, 30–32, 35, 36) Tik trys mažas imtis apimantys tyrimai nepatvirtino tiriamųjų kraujo oksigenacijos pagerėjimo APP įtakoje po grįžimo į poziciją ant nugaros. (28, 33, 37) Visose be išimties studijose stebima kniūbsčioje padėtyje didėjanti kraujo deguonies saturacija. (26–37). Trumpiausias aprašytas laikas, per kurį oksigenacijos rodikliai PP ima didėti, buvo 15 min. (37)

6.2 APP ĮTAKA PACIENTŲ INTUBACIJOS POREIKIUI BEI MIRTINGUMUI

Kalbant apie APP įtaką pacientų invazyvios intubacijos poreikiui bei mirtingumui, skirtingų tyrimų autorių nuomonės nesutampa. Dalyje tyrimų nebuvo pastebėtas ryšys tarp APP bei sumažėjusio intubacijos ar mirtingumo dažnio, tačiau likusieji daro tvirtas išvadas, jog APP padeda išvengti intubacijos bei mirties ligos eigoje. Pacientų atrankos kriterijai daugelyje tyrimų

išlieka tokie patys: patvirtinta Covid-19 pneumonija su ŪHKN, pacientai vyresni nei 18 metų amžiaus, didžioji dalis gauna papildomo deguonies ar kvėpavimo palaikymo terapiją įvairiais būdais, dažniausiai HFNC arba NIV. Analizuojamų studijų charakteristikos pateiktos lentelėje nr.3 (Priedas nr.1).

6.2.1. TYRIMAI PANEIGIANTYS RYŠĮ TARP APP IR SUMAŽĖJUSIOS INTUBACIJOS RIZIKOS BEI SUMAŽĖJUSIO MIRTINGUMO

Yra tik keletas tyrimų, kurių pateikiamose išvadose APP taikymas pacientams nerodo teigiamų rezultatų kalbant apie intubacijos poreikio ir mirtingumo sumažėjimą. Viena iš jų 199 pacientus tyrusi kohortinė studija, kurioje nagrinėta APP įtaka oksigenacijos gerinimui bei intubacijos dažniui ir mirtingumui per 28 dienų laikotarpį. APP + HFNC skirtas 16 h per parą 3 paras iš eilės pacientams, kurių deguonies saturacija < 93 % tiekiant orą 15 l/min per NRBM, nesumažino intubacijos poreikio tarp pacientų palyginus su kontroline grupe, o gali būti, jog tik pavėlino intubacijos pradžią. Toks intubacijos atidėjimas galėtų būti veiksnys prastesnei ligos išėičiai. Taip pat nebuvo pastebėtas skirtumas tarp pacientų mirtingumo 28 dienų laikotarpyje dažnio APP ir ne-APP grupėse. (38) Galėtų būti manoma, kad prasta pacientų hipoksinė būklė nulėmė tyrime užfiksuotą APP neveiksmingumą, tačiau kitas (atvejo kontrolės) tyrimas tai paneigia. Jame ištirtas 41 įvairios būklės pacientas, pasitelkiant po du kontrolinius atvejus rezultatams palyginti. Atvejai su savo kontroliniais atvejais buvo identiški pagal pacientų amžių, lytį, priėmimo į ligoninę laiką nuo ligos pradžios, hospitalizacijos laiką. Visuose atvejuose APP buvo taikomas ilgiau nei jų kontroliniuose atvejuose, tačiau tai neužkirto kelio atvejų grupės pacientų invazinei mechaninei ventiliacijai (IMV) arba mirčiai. Nors buvo gauta, jog APP pagerina oksigenaciją tiek atvejų, tiek kontrolės grupėse, statistiškai reikšmingos įtakos intubacijos dažniui ar mirtingumui nebuvo nustatyta. (39) Taigi, ne paciento sunki hipokseminė būklė, o greičiausiai dar kiti nežinomi faktoriai nulėmė, jog APP metodas šiuose tyrimuose nebuvo efektyvus. Kad APP daro mažesnę teigiamą įtaką tik pacientams turintiems sunkesnę hipoksijos laipsnį patvirtina ir dar viena retrospektyvinė studija, kurioje ištirti 166 lengvesnio laipsnio hipoksemijos būklę turintys (bent 3 l/min deguonies terapiją gaunantys) pacientai. Rezultatai nerodo skirtumo tarp APP ir kontrolinės grupių intubacijos ar mirtingumo atžvilgiu, tačiau nustatyta, kad APP pagerina fiziologinius pacientų parametrus, kaip KD (kvėpavimo dažnį), P/F santykį, ROX indekso

reikšmę. Svarbu paminėti, jog autoriai taip pat ragina taikant APP neatidėlioti intubacijos jau esant indikacijai (kai nepaisant tiekiamos papildomo deguonies terapijos SpO_2 yra mažesnis nei 88-90%), nes pavėluota paciento intubacija siejama su prastesnėmis ligos išėjimais. (40) Dar du svarbūs randomizuoti tyrimai taip pat nerado sąsajų tarp APP ir sumažėjusio intubacijos poreikio bei mirtingumo 30 dienų laikotarpyje (41) bei 60 dienų laikotarpyje (42), nors taikyta APP trukmė buvo ilga, be to tiekta pacientų būklę atitinkanti deguonies terapija.

6.2.2 TYRIMAI PATVIRTINANTYS RYŠĮ TARP APP IR SUMAŽĖJUSIOS INTUBACIJOS RIZIKOS BEI SUMAŽĖJUSIO MIRTINGUMO

Itin pozityvūs rezultatai apie APP įtaką intubacijos poreikio bei mirtingumo su mažinimui buvo gauti randomizuotame kontroliuojamame multinacionaliniame atvirame meta tyrime, kuriame ištirti 1126 pacientai. Ši studija susideda iš kelių mažesnių tyrimų, kurių rezultatai šioje analizėje apžvelgiami kartu. ŪHKN tiriamiesiems buvo patvirtinamas, kai pacientui buvo reikalinga HFNC ir P/F santykis buvo 315 ar mažesnis. Pacientai patys rinkosi kiek ilgai ir kaip dažnai gultis į kniūbsčią padėtį, bet APP grupės pacientai APP išbūdavo bent 1h per parą. Buvo fiksuojama, kada APP pradedamas taikyti nuo atvykimo į ligoninę momento ir taip išskirtos dar dvi pacientų grupės – ankstyvo APP bei vėlyvo APP. Gautos išvados, jog ilgesnis nei 8h, bei ankstyvas (per 24h nuo HFNC naudojimo pradžios) APP buvo susijęs su geresnėmis gydymo išėjimais nei trumpesnis arba vėlyvas APP (43–45). Be to, statistiškai reikšmingai skyrėsi intubacijos dažnis bei mirtingumas tarp APP ir ne-APP grupių 28 dienų laikotarpyje: APP grupėje pacientai patyrė mažiau IMV bei mirčių. (43, 45). Negana to, APP asocijuotas su žymiai pagerėjusiais pacientų fiziologiniais rodikliais: SpO_2 , KD bei ROX indeksu, net ir 30 min – 1 h intervale po PP. (43) Minimuose tyrimuose pacientų būklės taip pat buvo įvairios, nuo lengvos iki sunkios hipoksijos, tačiau šiuo atveju APP taikymas buvo efektyvus. APP efektyvumą įvairių hipoksemijos būklių atvejais patvirtino ne vienas retrospektyvinis bei kohortinis tyrimas. Daugelyje jų buvo išskirtos APP ir ne-APP grupės, pacientams buvo tiekiamas deguonis per HFNC, NIV arba retais atvejais kitais būdais, tokiais kaip NPPV, NRBM, CPAP bei NC. Trumpiausias APP grupių pacientų kniūbsčioje padėtyje laikas buvo 45 min per sesiją (34), o ilgiausias siekė 18 h per parą (31). Beveik visose studijose reikšmingų skirtumų tarp APP ir ne-APP grupių pacientų nebuvo fiksuojama (31, 32, 36, 46–49), tačiau vienoje iš jų visgi stebėta, kad

APP grupės pacientų būklės buvo geresnės vertinant SOFA ir APACHEII skalėmis (50). Nepaisant to, šių tyrimų autoriai vieningai sutaria, kad APP pagerina pacientų kraujo oksigenaciją (31, 32, 34, 36), yra asocijuojamas su mažesniu tiriamųjų endotrachėjinės intubacijos poreikiu (31, 32, 34, 36, 46–50) bei pacientų mirtingumu (31, 46–48, 50). Taip pat dar kartą akcentuojama ankstyvo APP taikymo svarba ir didesnis efektyvumas (49) taip kaip ir ilgesnės APP taikymo trukmės didėjantis efektyvumas (46). Visas minėtas studijas papildo trumpa atvejų serija, kurios autorius APP apibūdina kaip mažos rizikos metodą, užkertantį kelią endotrachėjinei intubacijai, kuris idealiu atveju turi būti pradedamas anksti ligos eigoje, tačiau neturėtų būti vengiamas ir vėlesnėse ligos stadijose. (51)

Gali susidaryti įspūdis, jog vienareikšmiško atsakymo, ar APP pagerina pacientų ligos išėitis sumažinant IMV poreikį bei mirtingumą, nėra. Studijose analizuoti nuo lengvos ir vidutinio sunkumo Covid-19 pneumonijos iki itin sunkių pneumonijos atvejų. Laikas, kada buvo pradėtas PP, pacientų būklės atvykus į ligoninę bei pradėtant PP, APP trukmė, gaunamo papildomo deguonies tiekimo būdai bei protokolai buvo varijuojantys. Visgi, galime matyti tam tikras tendencijas, jog anksčiau APP pradėtantys bei ilgiau APP išbūnantys bei kartu HFNC būdu deguonį gaunantys pacientai patiria geresnes gydymo išėitis: mažiau intubacijos ir mirčių atvejų. (32, 36, 43–51) Galima būtų įtarti, jog pacientai, kurie ilgiau toleruoja APP yra apskritai geresnės būklės: jaunesni, mažiau gretutinių ligų turintys, su lengvesne ligos eiga; todėl sunku pasakyti, ar tik APP, ar visgi bendra pacientų geresnė būklė tais atvejais lemia geresnes pacientų išėitis nei kontrolinėse grupėse, kuriose esantys pacientai netoleruoja APP. (49, 50) Kita vertus, daugelyje studijų reikšmingų skirtumų tarp APP ir ne-APP grupių nebuvo, o gauti rezultatai vis tiek pozityvūs – APP siejamas su sumažėjusia intubacijos ir mirtingumo rizika. (32, 34, 43, 48) Net ir tyrimai, kuriuose APP nesiejamas su mažesne intubacijos rizika ar mirtingumu, neaprašo neigiamo APP šalutinio poveikio. Tai leidžia daryti prielaidą, jog APP taikymas yra saugus pagalbinis gydymo būdas.

Vienintelis neraminantis aspektas, tai galimai per vėlai pradėdama intubacija, jau esant jos indikacijai, kai badoma jos išvengti taikant HFNC + APP. Apie tai užsiminta tik trijuose šioje analizėje aptariamuose tyrimuose. (38, 40, 52) Šiuo atveju svarbu pabrėžti, jog HFNC + APP turėtų būti taikomas anksčiau nei paciento oksigenacijos rodikliai ima sparčiai blogėti ir jam

prireikia intubacijos. Be to, turėtų būti reguliariai fiksuojami uždegiminiai paciento rodikliai, kad nebūtų praleidžiamas kertinis intubacijos poreikio momentas. (52)

7. SĖKMINGO APP TAIKYMO PROGNOSTINIAI KRITERIJAI

Kai kurie tyrimai (charakteristikos pateiktos lentelėje nr.4) (Priedas nr.1) išskiria kriterijus, pagal kuriuos būtų galima nuspėti, ar APP taikymas pacientui bus sėkmingas gydymo eigoje. Vieni jų yra uždegiminiai rodikliai: LDH, CRB, D-dimerai, feritinas, ROX indeksas, procalcitoninas, N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas (NT-pro-BNP) (44, 52, 53). Tiesa, ne visi jie reikšmingai skyrėsi gerų bei prastų išeičių grupėse. Aktualiausi aprašyti ligos eigą nuspėti galintys uždegiminiai markeriai yra CRB, kurio reikšmė IMV išvengusių pacientų tarpe buvo net 50% mažesnė (52) bei LDH, kurio vertė taip pat buvo statistiškai reikšmingai mažesnė minėtoje grupėje (52). Dar vienas svarbus uždegiminis markeris, kurį tyrėjai išskyrė kaip galimai tinkamą predikcinį faktorių yra D-dimerai (44, 52). Pasak tyrimų rezultatų, D-dimerų kiekio didėjimas prognozuoja prastą ligos išeitį: intubaciją ar mirtį (52). Išlieka klausimas, ar APP taikymas gali daryti tokią didelę įtaką, kad keistųsi minėtų uždegiminių markerių rodiklių reikšmės (52). Greičiausiai studijose tirtų pacientų šių trijų markerių reikšmės paprasčiausiai nuspėjo ligos eigą nepaisant APP taikymo. Tą akcentuoja ir studijų autoriai bei skatina šia tema atlikti tolimesnius tyrimus (44, 52). Labai panašios išvados gautos ir kalbant apie ROX indekso pokyčius bei skirtumus tarp APP ir ne-APP pacientų grupių (44) bei sėkmingos ir nesėkmingos išeities grupių (53). Didesnės ROX indekso reikšmės asocijuotos su sėkmingu APP taikymu bei pranašaujamomis geresnėmis gydymo išeitimis (44, 53).

Kaip APP sėkmingo taikymo faktorius buvo išskirtas ir SpO_2/FIO_2 indeksas (52, 54). Šis indeksas gali atskirti teigiamai į APP reaguojančius nuo nereaguojančių pacientus bei prognozuoja būsimą trachėjinę ventiliaciją jei yra mažesnis nei 165 (54). Kaip ir kalbant apie uždegiminius rodiklius, SpO_2/FIO_2 indeksas kinta ligos eigoje priklausomai ne vien nuo APP taikymo, todėl vienareikšmiškai teigti, jog jis parodo sėkmingo APP taikymą kol kas negalime: tam pagrįsti reikia tolimesnių tyrimų. (52)

Dar vienas APP taikymo sėkmę galimai nuspėjantis faktorius būtų LUS koeficientas. (44, 55) Buvo pastebėta, kad mažesnė šio koeficiento reikšmė susijusi su sėkmingu APP taikymu (44),

o ilgesnė APP trukmė lemia LUS koeficiento spartesnį mažėjimą (55). Taigi, LUS galėtų būti predikcinis faktorius rodantis APP teigiamą įtaką bei pranašaujantis ar pacientui reikės intubacijos. (55) Nors apie APP trukmės skirtumus ir įtaką jau buvo užsiminta kitose šios analizės skyreliuose, verta dar kartą paminėti, jog ilgesnis APP yra siejamas su sėkmingesniu APP taikymu ir gerėjančiomis bendromis ligos baigtimis. (44, 55)

Minėtieji faktoriai, galintys nuspėti APP sėkmę šiuo metu yra tik teoriniai ir reikalauja tolimesnių tyrimų. Vis dėlto, praktiškai taikant APP būtų galima stebėti minėtųjų rodiklių (ROX indekso, SpO₂/FIO₂ indekso, CRB, prokalcitonino, NT-pro-BNP, LUS koeficiento, D-dimerų) pokyčius ir atsižvelgiant į juos spręsti apie APP veiksmingumą atskiru atveju ir galimas gydymo koregavimo galimybes bei išeitis.

8. APP ŠALUTINIS POVEIKIS IR SAUGUMAS

Ne visi pacientai gerai toleruoja gulėjimą ant pilvo. Tyrimų metu pacientai susidūrė su įvairiais šalutiniais efektais susijusiais APP taikymu:

- Diskomfortas/su padėtimi susiję skausmai (13, 33, 41, 42, 51, 56, 57)
- Nugaros skausmas (27, 28, 32, 36, 40, 42)
- Atsitiktinis intraveninio kateterio išsitraukimas (40, 42, 57)
- Nerimas (27, 51)
- Netoleruojamas kvėpavimo distresas/tachipnėja (36)
- Delyras (33)
- Pykinimas/ vėmimas (41)
- Oro trūkumas (58)
- Desaturacija (42)
- Pasunkėjęs kvėpavimo raumenų darbas taikant NIV bei APP kartu (56)
- Šlapimo kateterio išsitraukimas (57)
- Dujų kaupimosi jausmas (32)

Nei vienoje iš šioje analizėje aptariamų studijų APP nesukėlė gyvybei pavojingo šalutinio poveikio, todėl skirtingų tyrimų autorių išvadose APP vertinamas kaip saugus gydymo metodas.

Tokios išvados padarytos ir APP saugumą ir toleranciją tikslingai tyrusioje studijoje, kurioje nebuvo aprašyta jokių pacientams atsiradusių šalutinių efektų išskyrus oro trūkumą. (58) Tiesa, šioje studijoje tik 43% APP grupės pacientų toleravo kniūbsčią padėti bent 6h per parą, todėl neištirtas ilgesnės trukmės APP saugumas. (58) Taip pat tampa aišku, jog ilgesnei APP trukmei užtikrinti reikalingos papildomos komfortą užtikrinančios priemonės. (58) Tiriant APP taikymo kartu su NIV poveikį, buvo pastebėta, kad nepaisant gerėjančios oksigenacijos bei mažėjančio LUS, didėja diafragmos sustorėjimo frakcija. (56) Ji didėja, kai paciento kvėpuojamieji raumenys pradeda išsekti ir ŪHKN atveju tai vyksta bet kurioje paciento padėtyje, tačiau APP lemia dar didesnę šių raumenų išsekimą, kartu diafragmos sustorėjimo frakcijos augimą. Didesnė diafragmos sustorėjimo frakcija yra susijusi su didėjančiu paciento intubacijos poreikiu ligos eigoje, todėl šiuo atveju APP kartu su NIV poveikis aprašomas kaip žalingas. (56) Visgi, tyrimas apima tik vieną pacientų grupę (APP + NIV) ir mažą tiriamųjų imtį, todėl reikalingi tolimesni didesnes imtis apimantys tyrimai, kai APP taikomas kartu su kitokiomis pagalbinėmis kvėpavimo priemonėmis ar be jų, kad ši teorija būtų patvirtinta ir nuosekliau ištirta. (56)

Remiantis dabartinėmis žiniomis galima teigti, jog APP kaip ir bet kuris gydymo metodas, turi tam tikrų trūkumų, gali sukelti nepageidaujamų reiškinių, tačiau iš esmės yra saugus būdas gerinti pacientų būklę ŪHKN atveju.

9. PACIENTŲ KOMFORTO UŽTIKRINIMAS TAIKANT APP

Ilgesnei APP sesijos trukmei ir bendrai taikymo per parą trukmei užtikrinti gali būti pasitelkiamos įvairios pacientų komfortą užtikrinančios priemonės. Itin svarbu sumažinti paciento skausmą ilgai gulint kniūbsčioje padėtyje, todėl galima pacientui skirti analgeziją mažomis dozėmis: fentanilį (59) arba midazolamą (24). Taip pat pacientams, kurie jaučia nerimą APP sesijų metu dėl įvairiausių priežasčių, galima skirti mažą dozę raminamųjų – dexmedetomidino (24, 59). Kad būtų sumažinamas energijos sueikvojimas virškinimui bei dispnėja APP sesijos metu, siūloma sunkesnės būklės pacientams skirti skystą dietą (24) kartu skiriant papildomų kalorijų ir baltymų papildų (59). Taip pat būtina padėti pacientui palaikyti cirkadinį ritmą (59) bei užtikrinti kasdienes veiklas, tokias kaip skaitymas, televizija, muzika, lankytojai, padėties keitimas į sėdimąją, pasivaikščiojimas gryname ore ir pan. (24, 59) Priklausomai nuo paciento būklės galima imtis ir

dar kitokių priemonių: skirti kodeiną kosuliui sumažinti, įvesti šlapimo kateterį, keičiant kūno pozicijas tiekti 100% deguonį, kad nemažėtų kraujo deguonies saturacija. (59) Pacientams, kurie gauna pagalbinį kvėpavimą taip pat turi būti palaikoma nosies šnervių higiena ir drėkinimas. (59) Laikantis šių principų APP taikymo trukmė gali žymiai pailgėti ir siekti 16 - 18 h per parą, nes pacientams darosi lengviau išbūti kniūbsčioje padėtyje (59).

Taip pat svarbus ir psichologinis pacientų laisvos valios bei žmogiško ryšio su medicininio personalu aspektas. Pacientams patiems renkantis APP sesijos dažnį ir trukmę, kai apie tai primena medicininis personalas, jie PP pozicijoje išbūna ilgiau ir dažniau, APP efektyvumas didėja ir gerėja bendra ligos eiga. (24) Medicininio personalo priminimus pakeitus mobiliąja programėle, kuri supažindino tiriamuosius su 12h per parą APP nauda ir siūsdavo priminimus 2 kartus per dieną, pacientų motyvacija taikyti APP nebuvo tokia didelė. (57) Tyrimo metu tik pusė pacientų, kurie programėlėje registravo savo gulėjimą PP išbuvo tokioje pozicijoje bent 6 h per parą. (57) Taigi, siekiant didinti pacientų motyvaciją gulėti APP taip pasiekiant didesnę APP sesijos ir bendrą per parą trukmę, reikšmingas yra ir medicininio personalo ir laisvos paciento valios vaidmuo. Gydytojai bei slaugytojai turėdami autoritetą (kitais nei mobilioji programėlė) gali lemti paciento pasirinkimą išbūti APP ilgiau bei gultis ant pilvo dažniau. (24, 57)

Apibendrinant galima teigti, jog yra didelė priemonių pasiūla, skirtų užtikrinti pacientų komfortą APP, tačiau jas reikia rinktis kiekvienu individualiu atveju atsižvelgiant į paciento būklę ir poreikius. Pacientui turi būti leidžiama pačiam spręsti apie padėties keitimo dažnumą ir trukmę, bet medicininis personalas turėtų apie tai priminti ir pacientą paskatinti.

10. KONTRAINDIKACIJOS TAIKYTI APP

Analizuotuose tyrimuose buvo nurodomi įvairūs kriterijai, pagal kuriuos pacientai buvo atrenkami kaip netinkami APP gydymui. “Western General Hospital, Edinburgh“ pateiktose APP gairėse (60), apibendrinamos absoliučios bei reliatyvios kontraindikacijos APP taikymui:

Absoliučios kontraindikacijos:

- $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ santykis $\leq 13,3$ kPa
- Kvėpavimo dažnis ≥ 35

- Kvėpavimo distresas įtraukiant papildomus kvėpavimo raumenis
- $\text{PaCO}_2 \geq 6$
- Nedelsiant reikalinga intubacija
- Pasikeitusi paciento mentalinė būklė
- Nestabilus stuburas/krūtinės ląstos sužeidimas/ neseniai atlikta pilvo operacija
- Hemodinaminis nestabilumas arba širdies aritmija

Reliatyvios kontraindikacijos:

- Laktatai ≥ 2
- Hiperuždegiminė būklė (padidėjęs CRP/LDH/feritinas)
- Veido sužeidimas
- Morbidinis nutukimas
- Nėštumas 2-3 trimestruose
- Besusidarančios pragulos
- Būsima sudėtinga intubacija
- Įtariama/ patvirtinta antrojo laipsnio bakterinė infekcija
- Subjektyvi dispnėja

11. IŠVADOS IR PASIŪLYMAI

Apibendrinant aptartus spontaninio kvėpavimo kniūbsčiomis aspektus, galime daryti keletą išvadų:

- 1) Guldymas kniūbsčiomis pagerina pacientų kraujo oksigenacijos rodiklius bet kokios etiologijos ir bet kokio laipsnio ūminio hipokseminio kvėpavimo nepakankamumo atvejais.
- 2) Anksčiau ligos eigoje pradedamas taikyti ir ilgesnės trukmės guldymas kniūbsčiomis siejamas su mažesniu endotrachėjinės pacientų intubacijos bei mirtingumo dažniu, tačiau tai nereiškia, kad šis metodas neturėtų būti taikomas ir vėlesnėse ligos stadijose.

- 3) Paciento guldymo ant pilvo metodas, užtikrinant paciento komfortą, sekant paciento būklę, yra saugus ir mažai išteklių reikalaujantis būdas pagerinti pacientų ligos eigą.
- 4) Kad guldymas kniūbsčiomis būtų taikomas efektyviausiai, turėtų būti vykdoma į tokį pozicionavimą atsakančiųjų pacientų atranka prieš nusprendžiant, ar individualiu atveju guldymą kniūbsčiomis taikyti yra saugu ir prasminga.

13. LITERATŪRA

1. Touchon F, Trigui Y, Prud'homme E, Lefebvre L, Giraud A, Dols AM, et al. Awake prone positioning for hypoxaemic respiratory failure: past, COVID-19 and perspectives. *Eur Respir Rev.* 2021 Jun 30;30(160):210022.
2. Guérin C. Prone positioning acute respiratory distress syndrome patients. *Ann Transl Med.* 2017 Jul;5(14):289.
3. Fazzini B, Page A, Pearse R, Puthuchery Z. Prone positioning for non-intubated spontaneously breathing patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2022 Feb 1;128(2):352–62.
4. Voelker MT, Jahn N, Bercker S, Becker-Rux D, Köppen S, Kaisers UX, et al. [Prone positioning of patients during venovenous extracorporeal membrane oxygenation is safe and feasible]. *Anaesthesist.* 2016 Apr;65(4):250–7.
5. Li J, Luo J, Pavlov I, Perez Y, Tan W, Roca O, et al. Awake prone positioning for non-intubated patients with COVID-19-related acute hypoxaemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med.* 2022 Jun 1;10(6):573–83.
6. Stilma W, Åkerman E, Artigas A, Bentley A, Bos LD, Bosman TJC, et al. Awake Prone as an Adjunctive Therapy for Refractory Hypoxemia in Non-Intubated Patients with COVID-19 Acute Respiratory Failure: Guidance from an International Group of Healthcare Workers. *Am J Trop Med Hyg.* 2021 Mar 11;104(5):1676–86.
7. Berg RMG, Hartmann JP, Iepsen UW, Christensen RH, Ronit A, Andreasen AS, et al. Therapeutic benefits of proning to improve pulmonary gas exchange in severe respiratory failure: focus on fundamentals of physiology. *Exp Physiol.* 2022 Jul;107(7):759–70.
8. Petersson J, Glenn RW. Gas exchange and ventilation-perfusion relationships in the lung. *Eur Respir J.* 2014 Oct;44(4):1023–41.
9. Nyrén S, Mure M, Jacobsson H, Larsson SA, Lindahl SG. Pulmonary perfusion is more uniform in the prone than in the supine position: scintigraphy in healthy humans. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1999 Apr;86(4):1135–41.
10. Guenard H. [Pulmonary ventilation/perfusion ratio]. *J Physiol (Paris).* 1987;82(2):160–71.
11. Nyrén S, Radell P, Lindahl SGE, Mure M, Petersson J, Larsson SA, et al. Lung ventilation and perfusion in prone and supine postures with reference to anesthetized and mechanically ventilated healthy volunteers. *Anesthesiology.* 2010 Mar;112(3):682–7.
12. Henderson AC, Sá RC, Theilmann RJ, Buxton RB, Prisk GK, Hopkins SR. The gravitational distribution of ventilation-perfusion ratio is more uniform in prone than supine posture in the normal human lung. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2013 Aug 1;115(3):313–24.
13. Jha A, Chen F, Mann S, Shah R, Abu-Youssef R, Pavey H, et al. Physiological effects and subjective tolerability of prone positioning in COVID-19 and healthy hypoxic challenge. *ERJ Open Res.* 2022 Jan;8(1):00524–2021.
14. Hypoxemic Respiratory Failure from Acute Respiratory Distress Syndrome Secondary to Leptospirosis - PMC [Internet]. [cited 2022 Dec 11]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5660762/>
15. Roussos C, Koutsoukou A. Respiratory failure. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Nov;47:3s–14s.
16. Pelosi P, Caironi P, Taccone P, Brazzi L. Pathophysiology of prone positioning in the healthy lung and in ALI/ARDS. *Minerva Anestesiol.* 2001 Apr;67(4):238–47.
17. Chaisupamongkollarp T, Preuthipan A, Vaicheeta S, Chantarojanasiri T, Kongvivekkajomkij W, Suwanjutha S. Prone position in spontaneously breathing infants with pneumonia. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992. 1999 Sep;88(9):1033–4.
18. Tulleken JE, van der Werf TS, Ligtenberg JJ, Fijen JW, Zijlstra JG. Prone position in a spontaneously breathing near-drowning patient. *Intensive Care Med.* 1999 Dec;25(12):1469–70.
19. Valter C, Christensen AM, Tollund C, Schønemann NK. Response to the prone position in spontaneously breathing

- patients with hypoxemic respiratory failure. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47(4):416–8.
20. Scaravilli V, Grasselli G, Castagna L, Zanella A, Isgrò S, Lucchini A, et al. Prone positioning improves oxygenation in spontaneously breathing nonintubated patients with hypoxemic acute respiratory failure: A retrospective study. *J Crit Care.* 2015 Dec;30(6):1390–4.
 21. Feltracco P, Serra E, Barbieri S, Persona P, Rea F, Loy M, et al. Non-invasive ventilation in prone position for refractory hypoxemia after bilateral lung transplantation. *Clin Transplant.* 2009;23(5):748–50.
 22. Feltracco P, Serra E, Barbieri S, Milevoj M, Michieletto E, Carollo C, et al. Noninvasive high-frequency percussive ventilation in the prone position after lung transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Sep;44(7):2016–21.
 23. Pérez-Nieto OR, Guerrero-Gutiérrez MA, Deloya-Tomas E, Ñamendys-Silva SA. Prone positioning combined with high-flow nasal cannula in severe noninfectious ARDS. *Crit Care.* 2020 Mar 23;24:114.
 24. Rao SV, Udhayachandar R, Rao VB, Raju NA, Nesaraj JJ, Kandasamy S, et al. Voluntary Prone Position for Acute Hypoxemic Respiratory Failure in Unintubated Patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2020 Jul;24(7):557–62.
 25. Sun Q, Qiu H, Huang M, Yang Y. Lower mortality of COVID-19 by early recognition and intervention: experience from Jiangsu Province. *Ann Intensive Care.* 2020 Mar 18;10:33.
 26. Coppo A, Bellani G, Winterton D, Di Pierro M, Soria A, Faverio P, et al. Feasibility and physiological effects of prone positioning in non-intubated patients with acute respiratory failure due to COVID-19 (PRON-COVID): a prospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2020 Aug 1;8(8):765–74.
 27. Aisa T, Hassan T, Khan E, Algmi K, Malik MA. Efficacy and feasibility of awake proning in patients with COVID-19-related acute hypoxemic respiratory failure: an observational, prospective study. *Ir J Med Sci.* 2022 Apr 14;
 28. Elharar X, Trigui Y, Dols AM, Touchon F, Martinez S, Prud'homme E, et al. Use of Prone Positioning in Nonintubated Patients With COVID-19 and Hypoxemic Acute Respiratory Failure. *JAMA.* 2020 Jun 9;323(22):2336–8.
 29. Patemoster G, Sartini C, Pennacchio E, Lisanti F, Landoni G, Cabrini L. Awake pronation with helmet continuous positive airway pressure for COVID-19 acute respiratory distress syndrome patients outside the ICU: A case series. *Med Intensiva.* 2022 Feb 1;46(2):65–71.
 30. Singh P, Jain P, Deewan H. Awake Prone Positioning in COVID-19 Patients. *Indian J Crit Care Med Peer-Rev Off Publ Indian Soc Crit Care Med.* 2020 Oct;24(10):914–8.
 31. Altinay M, Sayan I, Turk HS, Cinar AS, Sayin P, Yucel T, et al. Effect of early awake prone positioning application on prognosis in patients with acute respiratory failure due to COVID-19 pneumonia: a retrospective observational study. *Braz J Anesthesiol Elsevier.* 2022 Apr;72(2):194–9.
 32. Sryma PB, Mittal S, Mohan A, Madan K, Tiwari P, Bhatnagar S, et al. Effect of proning in patients with COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure receiving noninvasive oxygen therapy. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc.* 2021 Mar;38(Supplement):S6–10.
 33. Solverson K, Weatherald J, Parhar KKS. Tolerability and safety of awake prone positioning COVID-19 patients with severe hypoxemic respiratory failure. *Can J Anesth Can Anesth.* 2021 Jan 1;68(1):64–70.
 34. Lupieri E, Boffi A, Ltaief Z, Schneider A, Abed-Maillard S, Chiche JD, et al. Response to the first awake prone positioning relates with intubation rate in SARS-CoV-2 patients suffering from acute respiratory failure with moderate to severe hypoxaemia: a retrospective study. *Swiss Med Wkly.* 2022 Aug 29;152:w30212.
 35. Wendt C, Mobus K, Weiner D, Eskin B, Allegra JR. Prone Positioning of Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Nonintubated in Hypoxic Respiratory Distress: Single-Site Retrospective Health Records Review. *J Emerg Nurs.* 2021 Mar 1;47(2):279-287.e1.
 36. Koike T, Hamazaki N, Kuroiwa M, Kamiya K, Otsuka T, Sugimura K, et al. Detailed Changes in Oxygenation following Awake Prone Positioning for Non-Intubated Patients with COVID-19 and Hypoxemic Respiratory Failure—A Historical Cohort Study. *Healthcare.* 2022 Jun;10(6):1006.

37. Şan İ, Yıldırım Ç, Bekgöz B, Gemcioğlu E. Transport of awake hypoxemic probable COVID 19 patients in the prone position. *Am J Emerg Med.* 2021 Aug 1;46:420–3.
38. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C, Adalia R, et al. Awake prone positioning does not reduce the risk of intubation in COVID-19 treated with high-flow nasal oxygen therapy: a multicenter, adjusted cohort study. *Crit Care.* 2020 Oct 6;24(1):597.
39. Nauka PC, Chekuri S, Aboodi M, Hope AA, Gong MN, Chen JT. A Case-Control Study of Prone Positioning in Awake and Nonintubated Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients. *Crit Care Explor.* 2021 Feb 11;3(2):e0348.
40. Padrão EMH, Valente FS, Besen BAMP, Rahhal H, Mesquita PS, de Alencar JCG, et al. Awake Prone Positioning in COVID-19 Hypoxemic Respiratory Failure: Exploratory Findings in a Single-center Retrospective Cohort Study. *Acad Emerg Med.* 2020;27(12):1249–59.
41. Rosén J, von Oelreich E, Fors D, Jonsson Fagerlund M, Taxbro K, Skorup P, et al. Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care.* 2021 Jun 14;25(1):209.
42. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, Al Duhailib Z, Alshahrani M, Al-Fares A, et al. Effect of Awake Prone Positioning on Endotracheal Intubation in Patients With COVID-19 and Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2022 Jun 7;327(21):2104–13.
43. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Perez Y, Pavlov I, McNicholas B, et al. Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med.* 2021 Dec;9(12):1387–95.
44. Ibarra-Estrada M, Li J, Pavlov I, Perez Y, Roca O, Tavernier E, et al. Factors for success of awake prone positioning in patients with COVID-19-induced acute hypoxemic respiratory failure: analysis of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2022 Mar 28;26(1):84.
45. Kaur R, Vines DL, Mirza S, Elshafei A, Jackson JA, Hamois LJ, et al. Early versus late awake prone positioning in non-intubated patients with COVID-19. *Crit Care.* 2021 Sep 17;25(1):340.
46. Esperatti M, Busico M, Fuentes NA, Gallardo A, Osatnik J, Vitali A, et al. Impact of exposure time in awake prone positioning on clinical outcomes of patients with COVID-19-related acute respiratory failure treated with high-flow nasal oxygen: a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl.* 2022 Jan 7;26(1):16.
47. Morrell ED, Wurfel MM. Prone positioning for non-intubated hypoxaemic patients with COVID-19: cheap, easy and makes sense, but does it work? *Eur Respir J.* 2022 Feb;59(2):2102416.
48. Perez-Nieto OR, Escarraman-Martinez D, Guerrero-Gutierrez MA, Zamarron-Lopez EI, Mancilla-Galindo J, Kammar-García A, et al. Awake prone positioning and oxygen therapy in patients with COVID-19: the APRONOX study. *Eur Respir J.* 2022 Feb;59(2):2100265.
49. Tonelli R, Pisani L, Tabbi L, Comellini V, Prediletto I, Fantini R, et al. Early awake proning in critical and severe COVID-19 patients undergoing noninvasive respiratory support: A retrospective multicenter cohort study. *Pulmonology.* 2022 Jun;28(3):181–92.
50. Jagan N, Morrow LE, Walters RW, Klein LP, Wallen TJ, Chung J, et al. The POSITIONED Study: Prone Positioning in Nonventilated Coronavirus Disease 2019 Patients—A Retrospective Analysis. *Crit Care Explor.* 2020 Oct 1;2(10):e0229.
51. Paul V, Patel S, Royle M, Odish M, Malhotra A, Koenig S. Prone in Non-Intubated (PINI) in Times of COVID-19: Case Series and a Review. *J Intensive Care Med.* 2020 Aug;35(8):818–24.
52. Cherian SV, Li C, Roche B, Reyes SA, Karanth S, Lal AP, et al. Predictive factors for success of awake proning in hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19: A retrospective cohort study. *Respir Med.* 2021 May 1;181:106379.
53. Numata K, Sato K, Fujitani S, Kobayashi D. Respiratory Failure in COVID-19 with Awake Prone Positioning and HFNC Therapy: Aggravating Factors. *Disaster Med Public Health Prep.* 2022 Oct;16(5):1732–4.

54. Silva Junior JM, Treml RE, Golinelli PC, Segundo MR de MG, Menezes PFL, Umada JD de A, et al. Response of patients with acute respiratory failure caused by COVID-19 to awake-prone position outside the intensive care unit based on pulmonary involvement. *Clin Sao Paulo Braz.* 2021;76:e3368.
55. Ibarra-Estrada M, Gamero-Rodríguez MJ, García-de-Acilu M, Roca O, Sandoval-Plascencia L, Aguirre-Avalos G, et al. Lung ultrasound response to awake prone positioning predicts the need for intubation in patients with COVID-19 induced acute hypoxemic respiratory failure: an observational study. *Crit Care.* 2022 Jun 27;26(1):189.
56. Cammarota G, Rossi E, Vitali L, Simonte R, Sannipoli T, Annicciello F, et al. Effect of awake prone position on diaphragmatic thickening fraction in patients assisted by noninvasive ventilation for hypoxemic acute respiratory failure related to novel coronavirus disease. *Crit Care.* 2021 Aug 24;25(1):305.
57. Rampon G, Jia S, Agrawal R, Arnold N, Martín-Quirós A, Fischer EA, et al. Smartphone-Guided Self-prone Positioning vs Usual Care in Nonintubated Hospital Ward Patients With COVID-19: A Pragmatic Randomized Clinical Trial. *Chest.* 2022 Oct;162(4):782–91.
58. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E, Vijayaraghavan Md BKT, Ramakrishnan Ab N, Venkataraman Ab R. Standard Care Versus Awake Prone Position in Adult Nonintubated Patients With Acute Hypoxemic Respiratory Failure Secondary to COVID-19 Infection-A Multicenter Feasibility Randomized Controlled Trial. *J Intensive Care Med.* 2021 Aug;36(8):918–24.
59. Busico M, Laiz MM, Urrutia JG, Amado ME, Villalba D, Saavedra SN, et al. Strategies to achieve adherence to prone positioning in awake COVID-19 patients with high-flow nasal oxygen. A case series. *Can J Respir Ther CJRT Rev Can Ther Respir RCTR.* 2022;58:151–4.
60. Nunn KP, Blackstock MJ, Ellis R, Sheikh G, Morgan A, Rhodes JKJ. The Considerations and Controversies in Using High-Flow Nasal Oxygen with Self-Prone Positioning in SARS-CoV-2 COVID-19 Disease. *Case Rep Crit Care.* 2021;2021:5541298.

PRIEDAS NR. 1: ANALIZUOTŲ STUDIJŲ CHARAKTERISTIKOS

Lentelė nr. 1: ne Covid-19 sukulto ŪHKN sąmoningų pacientų guldymas kniūbsčiomis – studijų charakteristikos

Literatūros šaltinis	Pirmasis tyrimo autorius/-ė	Tyrimo pobūdis	Tiriamųjų skaičius	Liga	Jeigu buvo naudota - pagalbinių kvėpavimo priemonė	PP trukmė ir dažnis	Pagrindiniai rezultatai/išvados	Komplikacijos taikant PP	Komentariai
(17)	T. Chaisupamongkollarp	Stebimoji studija	17	Plaučių uždegimas	DK	-	Pagerėjo SpO ₂ ; gerėja atsakas į gydymą	0	1999 metai Pacientai – kūdikiai
(18)	J. E. Tulleken	Atvejo analizė	1	Plaučių uždegimas	HFNC	20h	Pagerėjo PaO ₂ , mažėjo plaučių rentgeno nuotraukoje matomas infiltratas	0	1999 metai Pacientas 16 metų amžiaus
(19)	C. Valter	Atvejų analizė	4	Stazinis širdies nepakankamumas, plaučių uždegimas, ARDS	-	1-5h	Pagerėjo PaO ₂ ir išvengta intubacija	0	2003 metai
(21)	Paolo Feltracco	Atvejų analizė	2	Poreimplantacinis sindromas	NIV	6-8h per parą, 8-10 dienų	FIO ₂ sumažėjimas bei NIV sustabdymas – teigiamas PP poveikis	-	2009 metai
(22)	Paolo Feltracco	Atvejų analizė	3	Kvėpavimo komplikacijos po plaučių persodinimo	Didelio dažnio perkusinė ventiliacija + HFNC	1-3h, 3-6 kartai per dieną	Pagerėjo plaučių išsivalymas, pagerėjo kvėpavimo judesiai, pagerėjo dujų apykaita, sumažėjo infiltracijų židiniai transplantate.	0	2012 metai
(20)	Vittorio Scaravilli	Retrospektyvinė studija	15	Plaučių uždegimas fasciitas, sepsis	HFNC, CPAP, NIV	3h per dieną 2 dienas	Pagerėjo PaO ₂ , tačiau po grįžimo iš PP į padėtį ant nugaros PaO ₂ taip pat grįžta į pradinę vertę. Efektyviausiai oksigenacija gerėjo tiems pacientams, kurių pagalbinių kvėpavimo priemonė ir nustatymai APP sesijos metu nebuvo keičiami.	2 pacientai netoleravo PP	2015 metai
(23)	Orlando R. Pérez-Nieto	Retrospektyvinis tyrimas	6	Neinfekcinis ARDS dėl krūtinės ąstos traumos/ lupus pneumonito	NIV ir HFNC	2-3h per 12h 2 dienas	Išvengta intubacijos	0	2020 metai

(24)	Shoma V Rao	Retrospektyvi atvejų serija	13	Įvairios infekcinės, nosokomialinės ligos, vėžinės ligos	NIV/HFNC, jei nepagerėja būklė – po 48h PP.	Pacientas pats sprendė kiek ilgai ir kaip dažnai gultis į APP	Savatoriškas PP pagerina oksigenaciją ir sumažina endotrachėjinės intubacijos tikimybę – metodas yra saugus – reikia užtikrinti komfortą.		2020 metai
------	-------------	-----------------------------	----	--	---	---	---	--	------------

ARDS (“acute respiratory distress syndrome”) - ūminis kvėpavimo distreso sindromas; APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis; CPAP (“Continuous positive airway pressure”) – nuolatinis teigiamas oro slėgis; DK – deguonies kaukė; FIO₂ – įkvepiamo deguonies frakcija; HFNC (“High flow nasal canula”) – didelės srovės nosies kaniulės; NIV – neinvazinė ventiliacija; PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; PP (“Prone Positioning”) – paciento guldymas kniūbsčiomis; SpO₂ – kraujo deguonies saturacija; ŪHKN – ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas.

Lentelė nr. 2: Covid-19 sukulto ŪHKN pacientų guldymas kniūbsčiomis – PP poveikis kraujo aprūpinimui deguonimi – studijų charakteristikos

Literatūros šaltinis	Pirmasis tyrimo autorius/-ė	Tyrimo pobūdis	Tiriamųjų skaičius	Jeigu buvo naudota pagalbinė kvėpavimo priemonė	PP trukmė ir dažnis	Pagrindiniai rezultatai/išvados	Komplikacijos taikant PP	Komentariai, išskirtų tiriamųjų grupių aprašymai, pacientų būklės stebėjimo ypatumai
APP poveikis kraujo aprūpinimui deguonimi, kai APP taikyta bent 3h per parą								
(26)	Anna Coppo	Prospektyvinė kohortinė studija	56	DK / HFNC	3h per parą	APP padidina pacientų kraujo oksigenaciją (P/F vidutiniškai pakilo nuo 180,5 padėtyje ant nugaros iki 285,5 pronacinėje pozicijoje), o pagerėję rodikliai pusei (23 iš 47) pacientų tokie išliko ir grįžus į padėtį ant nugaros). Atsakiusiųjų į APP pacientų uždegiminiai kraujo rodikliai (CRB bei trombocitų skaičius) buvo didesni lyginant su neatsakiusiųjų. Atsakiusiųjų grupės pacientams APP buvo pradamas anksčiau nuo patekimo į ligoninę nei neatsakiusiųjų grupės pacientams.	0	Išskiriami atsakiusieji į APP ir neatsakiusieji į APP pacientai. P/F santykis buvo skaičiuojamas prieš APP ir po 10min bei po 1h po grįžimo iš APP į padėtį ant nugaros.
(27)	Tharwat Aisa	Vieno centro stebimoji prospektyvinė studija	50	NIV/HFNC/DK	>3h vidutiniškai 8,5h	APP yra saugus, toleruojamas ir efektyvus metodas pagerinti pacientų kraujo oksigenacijai (P/F santykis vidutiniškai nuo 85 prieš APP kilo iki 124 per APP ir 138 1h po APP).	Nugaros skausmas, nerimas – greičiausiai dėl hipoksemijos	Arterinio kraujo SpO ₂ buvo matuojama prieš pat APP bei 30 min ir 1h po APP.

(28)	Xavier Elharrar, MD	Prospektyvinė vieno centro prieš ir po studija	24	HFNC	4 pacientai <1h 5 pacientai 1-3h 15 pacientų >3h	Oksigenacija padidėjo tik 25% atvejų per PP ir iš karto grįždavo po PP į buvusią reikšmę. (Prieš APP PaO ₂ vidutiniškai siekė 73,6 mmHg, per PP 94,9 mmHg, tačiau 6-12h po PP vėl krito iki vidutiniškai 77,8 mmHg).	Nugaros skausmas	Arterinio kraujo SpO ₂ buvo matuojama prieš pat APP, per APP sesiją bei 6-12h po APP.
APP poveikis kraujo aprūpinimui deguonimi, kai APP taikyta bent 7,5h per parą								
(29)	G. Paternoster	Atvejų serija	11	CPAP	12h su 6h pertraukomis gulint ant nugaros	Padidėjo oksigenacija (P/F santykis vidutiniškai didėjo nuo 107,5 iki 244,4, SpO ₂ didėjo vidutiniškai nuo 90,6 iki 96%), sumažėjo kvėpavimo dažnis.	0	P/F santykis skaičiuojamas per pirmas 72h
(30)	Prabhanjan Singh	Retrospektyvinė atvejo studija	15	DK/NRBM/NIV 5l/min	10-12h per parą	Žymiai padidėjo P/F santykis, oksigenacija (per pirmas tris dienas P/F nuo 98,8 mmHg vidutiniškai didėjo iki 136,6mmHg), pacientai patyrė mažiau endotrachėjinių intubacijų.	0	P/F santykis skaičiuojamas per pirmas 72h
(31)	Mustafa Altinay	Retrospektyvinė stebimoji kohortinė studija	48	NRBM	12-18h per parą	APP grupėje SpO ₂ buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei ne-APP grupėje (95% APP ir 90% ne-APP), taip kaip ir PaO ₂ (82 APP ir 66 ne-APP).	-	APP grupė ir ne-APP grupė SpO ₂ , PaO ₂ , P/F santykis skaičiuojamas pacientui patekus į ligoninę ir po 24h; APP grupėje papildomai po 12h nuo patekimo į ligoninę.
(32)	PB Sryma	Prospektyvinė intervencinė studija	45	NIV/ HFNC/DK	7,5h pirmą dieną Mažiausiai 2h per sesiją	APP yra asocijuojamas su žymiu oksigenacijos padidėjimu (SpO ₂ nuo 92,4% kyla iki 95,3% vidutiniškai) ir sumažėjusiu poreikiu mechaninei ventilacijai.	Nugaros skausmas, dujų kaupimosi jausmas	APP grupė ir ne-APP grupė Sėkmingas APP taikymas fiksuotas, kai SpO ₂ kambario ore buvo > 93% ir toks laikėsi bent 2h po grįžimo ant nugaros. SpO ₂ fiksuotas prieš APP, 30min po APP bei 12h po APP.
APP poveikis kraujo aprūpinimui deguonimi, kai APP taikyta trumpiau nei 3h per parą								
(33)	Kevin Solverson, MD, MSc	Istorinė kohortinė studija	17	NC ir HFNC ≥ 5l/min	75min 1-6 dienas (mediana 2 dienos)	Gerėja oksigenacija (SpO ₂ nuo vidutiniškai iki 98%) per APP sesiją, o po jos lieka vidutiniškai nežymiai didesnis nei prieš APP sesiją.	Nepatogumas, skausmas PP padėtyje, delyras	Nuolatinis SpO ₂ monitoravimas, P/F skaičiuojamas prieš APP, 10-

						Išvadose pateikiama, kad APP poveikis pacientų kraujo oksigenacijai gerinti nepriklauso nuo pradinio paciento hipoksijos laipsnio.		20min nuo APP sesijos pradžios bei po 1-2h po APP sesijos
(34)	Ernes Lupieri	Retrospektyvinė studija	31	-	≥ 45min	Gerėja pacientų kraujo oksigenacija (nuo 112 iki 156 mmHg vidutiniškai), mažėja intubacijos poreikis. Iškelta hipotezė, jog teigiamas atsakas į terapiją pirmos APP sesijos metu yra indikatorius sėkmingam tolimesniam APP taikymui.	0	P/F santykio reikšmės prieš APP ir po APP sesijos. Teigiamas atsakas į APP buvo fiksuojamas, kai P/F didėdavo 20%
(35)	Christine Wendt	Retrospektyvinė diagramų analizė	31	NC / NRBM prieš guldant į PP, o per APP sesiją papildomas deguonis netiekiamas	≥ 51min	Į APP terapiją atsakiusių pacientų pulsoksimetrijos rodiklių pagerėjimas 5% (SpO ₂ nuo 90% kyla iki 96%).	-	Vidutinė trukmė nuo paciento atvykimo į ligoninę iki APP pradžios buvo 85min.
(36)	Tomotaka Koike	Istorinė kohortinė studija	58	HFNC arba NPPV	> 30min x 2 per parą	Per 3 stebėjimo savaites, abiejose grupėse stebėtas P/F santykio padidėjimas, tačiau 1 ir 2 savaitę jis buvo statistiškai reikšmingai didesnis (apie 40 mmHg) APP grupėje lyginant su ne-APP grupe.	Netoleruojamas kvėpavimo distresas – tachipnėja Nugaros skausmas	APP grupė ir ne-APP grupė
(37)	İshak Şan	Prospektyvinė studija	21	HFNC	> 15min ir < 15min	Gerėja oksigenacija APP taikant bent 15 min (SpO ₂ kyla vidutiniškai nuo 87,9% iki 94,1%).	0	Sąmoningų Pacientų transportavimas PP

APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis; CPAP (“Continuous positive airway pressure”) – nuolatinis teigiamas oro slėgis; DK – deguonies kaukė; FIO₂ – įkvėpamo deguonies frakcija; HFNC (“High flow nasal canula”) – didelės srovės nosies kaniulės; NC (“Nasal canula”) – nosies kaniulės; NIV – neinvazinė ventilacija; NPPV (“Non-invasive positive-pressure ventilation”) – neinvazyvi teigiamo slėgio ventilacija; NRBM (“Non-rebreather mask”) – ne-rebreather kaukė; P/F – PaO₂ (“P”) / FIO₂ (“F”); PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis arteriniam kraujyje; PP (“Prone Positioning”) – paciento guldymas kniūbsčiomis; SpO₂ – kraujo deguonies saturacija; ŪHKN – ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas.

Lentelė nr. 3: Covid-19 sukulto ŪHKN pacientų guldymas kniūbsčiomis – APP poveikis invazyvios intubacijos poreikiui ir mirtingumui – studijų charakteristikos

Litera- tūros šaltinis	Pirmasis autorius/-ė tyrimo	Tyrimo pobūdis	Atrinktų tiriamųjų skaičius	Jeį buvo naudo- ta - pagalbinė kvėpavimo priemonė	PP trukmė ir dažnis	Pagrindiniai rezultatai/išvados	Komplikacijos taikant PP	Komentariai, išskirtų tiriamųjų grupių aprašymai, pacientų būklės stebėjimo ypatumai
Tyrimai, kurie paneigė APP ir sumažėjusios intubacijos rizikos bei sumažėjusio mirtingumo ryšį								
(38)	Carlos Ferrando	Multicentrinė kohortinė studija	199	HFNC per APP procedūrą, per pertraukas NRBM 15l/min	16h/parą 3 paras iš eilės	>3h PP Padidina oksigenaciją; neturi įtakos dispnėjai ar kvėpavimo dažniui; nepastebėta mažesnio intubacijos poreikio, netgi atvirkščiai, APP gali būti priežastimi per vėlai pradėti intubaciją, mirtingumas 28 dienų laikotarpyje panašus kaip ir be PP.	-	APP + HFNC grupė ir kontrolinė tik HFNC grupė
(39)	Peter C. Nauka	Atvejo kontrolės tyrimas	41	DK/NC/HFNC	-	Nebuvo rasta statistiškai reikšmingai sumažėjusios rizikos mechaninei ventiliacijai ar mirtingumui ligoninėje, bet stebėtas pacientų kraujo oksigenacijos padidėjimas taikant APP.	-	Atvejų grupė – pacientai kurie patyrė IMV arba mirtį per nustatytą laiką individualiu atveju bei kontrolinė grupė – pacientai, kurie buvo identiški savo būkle, bet per nustatytą laiką išgyveno ir nepatyrė IMV. Kiekvienam atvejui parinkti du kontroliniai atvejai.
(40)	Eduardo M. H. Padrao,	Vieno centro retrospektyvinė kohortos studija	166	HFNC ≥ 3l/min	> 4h x2 per parą, 15 dienų iš eilės	Gerėja oksigenacijos rodikliai taikant PP, intubacijos bei mirtingumo rizika nekinta, mažėja kvėpavimo dažnis, gerėja ROX, gali atidėti intubaciją, kas siejama su prastesne ligos išėjimi.	Atsitiktinis intraveninio kateterio ištraukimas, Nugaros skausmas	Buvo išskirtos dvi tiriamųjų grupės: 57 pacientai APP grupėje ir 109 pacientai kontrolinėje grupėje. Pacientų būklės pokytis stebėtas skirstant pacientus: 1- išleistas iš ligoninės, 2- ligoninėje bet be deguonies terapijos, 3- ligoninėje su deguonies terapija arba nosies kaniule, 4- ligoninėje nu NIV arba HFNC, 5-

								ligoninėje su mechanine ventiliacija, 6 -mires.
(41)	Jacob Rosén	Multicentrinis randomizuotas kliniškinis tyrimas	75	HFNC arba NIV; P/F \leq 20kPa	16h/parą, 30 dienų iš eilės	30d. laikotarpyje APP nebuvo siejamas su sumažėjusia intubacijos rizika.	Spaudimo skausmai dėl nosies kaniulių, vėmimas	APP grupė ir kontrolinė grupė
(42)	Waleed Alhazzani, MD, MSc	Randomizuotas kliniškinis tyrimas	400	Bent 40% deguonis per NC/HFNC/NIV	8-10h/parą su 2-3 1-2h pertraukomis (mediana buvo 4,8h) APP grupėje	30d. laikotarpyje APP statistiškai reikšmingai nesumažino endotrachėjinės intubacijos dažnio, 60d. laikotarpyje nesumažino ir mirtingumo.	Nugaros skausmas, nepatogumas, desaturacija ir atsitiktinis intraveninio kateterio ištraukimas	APP grupė ir ne-APP grupė
Tyrimai, kurie patvirtino ryšį tarp APP ir sumažėjusios pacientų intubacijos rizikos bei mirtingumo rizikos								
(43)	Stephan Ehrmann	Randomizuotas, kontroliuojamas, multinacionalinis, atviras meta tyrimas	1126	HFNC; P/F <315	Taip dažnai ir taip ilgai kaip įmanoma kasdien	Per 28 dienas mažėja gydymo nesėkmių tikimybė, mažėja intubacijos rizika, nekinta mirtingumo dažnis. Ilgesnis nei 8h APP siekiamas su geresnėmis gydymo išėjimais. APP susijęs su žymiai pagerėjusiais SpO ₂ , KD, bei ROX indeksu jau 30min – 1 h po PP.	0	APP grupė ir ne-APP grupė
(44)	Miguel Ibarra-Estrada	Randomizuotas kontroliuojamasis tyrimas	430	HFNC pradžioje 40 l/min;	>1h per parą, taip dažnai ir ilgai kaip įmanoma kasdien	Sumažina intubacijos riziką ir laiką praleistą ligoninėje; ilgesnis PP taikymas, mažesnis kvėpavimo dažnis prieš PP bei teigiamas atsakas į PP per pirmas tris taikymo dienas buvo asocijuotas su geresnėmis išėjimais; siūloma taikyti PP bent 8h/parą.	-	APP grupė ir ne-APP grupė
(45)	Ramandeep Kaur	Randomizuotas kontroliuojamasis tyrimas	125	HFNC pradžioje 50l/min	>1h	Ankstyvas (per 24h nuo HFNC naudojimo pradžios) APP pagerina 28 dienų išgyvenamumą, t.y. lemia mažesnę pacientų mirtingumą.	-	Ankstyvo APP grupė – APP taikomas per 24h nuo priėmimo į ligoninę; vėlyvo APP grupė – APP imamas taikyti vėliau nei per parą nuo patekimo į ligoninę.
(50)	Nikhil Jagan, MD	Vieno centro retrospektyvi analizė	105	-	Bent 1h bent 5 kartus per dieną ir bent 1 ištisą valandą per naktį	APP yra asocijuojamas su mažesniu intubavimo dažniu ir mažesniu pacientų mirtingumu.	-	APP ir ne-APP grupės APP grupės pacientų būklė buvo geresnė nei kontrolinės grupės – jie buvo jaunesni, su lengvesne ligos eiga SOFA bei APACHEII skalėse, mažesniu širdies

								nepakankamumo bei imuninių ligų dažniu.
(36)	Tomotaka Koike	Istorinė kohortinė studija	58	HFNC ir NPPV; FIO ₂ ≥ 0,4	> 30min x 2 per parą	Zymiai sumažino intubacijos riziką, pagerino oksigenaciją.	Netoleruojamas kvėpavimo distresas – tachipnėja Nugaros skausmas	APP grupė ir ne-APP grupė
(31)	Mustafa Altinay	Retrospektyvinė stebimoji kohortinė studija	48	NRBM; 6-15 l/min	12-18h per parą	Pagerina oksigenaciją, trumpalaikėje perspektyvoje sumažina intubacijos tikimybę ir mirtingumą.	-	APP grupė ir ne-APP grupė
(46)	Mariano Esperatti	Multicentrinė kohortinė studija	335	HFNC	12h (9-16)h per parą	APP ≥ 6h per parą sumažina endotrachėjinės intubacijos tikimybę, o ≥ 8h per parą sumažina mirtingumo ligoninėje riziką.	-	APP grupė ir ne-APP grupė
(34)	Ermes Lupieri	Retrospektyvinė studija	31	P/F <200mmHg	≥ 45min	APP pagerina oksigenaciją, asocijuojamas su mažesniu intubacijos dažniu.	0	Intubuotų pacientų grupė ir neintubuotų pacientų grupė
(47)	Eric D. Morrell	Stebimoji kohortinė studija	827	HFNC/ NC / NRBM	> 2h (mediana 15h per pirmą PP, 12h per parą vėliau gulint ligoninėje)	APP yra pigus, paprastas ir efektyvus būdas sumažinti intubacijos dažnį ir mirtingumą.	-	APP grupė ir ne-APP grupė
(48)	Orlando R. Perez-Nieto	APPONOX						
(32)	PB Sryma	Prospektyvinė intervencinė studija	45	NIV/ HFNC	7,5h pirmą dieną, bent 2h per vieną sesiją	APP yra asocijuojamas su žymiu oksigenacijos padidėjimu ir sumažėjusiu poreikiu mechaninei ventilacijai.	Nugaros skausmas, dujų kaupimosi jausmas	APP grupė ir ne-APP grupė
(49)	Roberto Tonelli	Retrospektyvinė multicentrinė kohortinė studija	114	NIV/HFNC/CPAP	≥ 3h 1-4 kartus per parą	Ankstyvas APP yra itin naudingas metodas ir asocijuojamas su mažesniu intubacijos dažniu ypač HFNC deguonies terapiją gaunantiems pacientams.	-	APP grupė ir ne-APP grupė
(51)	Vishesh Paul, MD	Atvejų serija ir literatūros analizė	2	HFNC/NC	2-3h 3 kartus per parą	APP gali padėti užkirsti kelią intubacijai, yra lengvas ir mažos rizikos metodas. Idealiu atveju turi būti pradedamas anksčiau, bet gali būti pradedamas ir bet kuriuo kitu ligos eigos metu.	Nerimas, diskomfortas	Nutukimas neturėtų būti kontraindikacija PP

APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis; CPAP (“Continuous positive airway pressure”) – nuolatinis teigiamas oro slėgis; DK – deguonies kaukė; FIO₂ – įkvepiamo deguonies frakcija; HFNC (“High flow nasal canula”) – didelės srovės nosies kaniulės; IMV – invazyvi mechaninė ventilacija; NC (“Nasal canula”) – nosies kaniulės; NIV – neinvazinė ventilacija; NPPV (“Non-invasive positive-pressure ventilation”) – neinvazyvi teigiamo slėgio ventilacija; NRBM (“Non-rebreather mask”) – ne-rebreather kaukė; P/F – PaO₂ (“P”) / FIO₂ (“F”); PaO₂ – parcialinis deguonies slėgis arteriniame kraujyje; PP (“Prone Positioning”) – paciento guldymas kniūbsčiomis; SpO₂ – kraujo deguonies saturacija; ŪHKN – ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas.

Lentelė nr. 4: Sėkmingo APP taikymo prognostiniai kriterijai – studijų charakteristikos

Literatūros šaltinis	Pirmasis tyrimo autorius/-ė	Tyrimo pobūdis	Tiriamųjų skaičius	Liga	Jeigu buvo naudota - pagalbinių kvėpavimo priemonė	PP trukmė ir dažnis	Pagrindiniai rezultatai/išvados	Komplikacijos taikant PP	Komentarai, išskirtų tiriamųjų grupių aprašymai, pacientų būklės stebėjimo ypatumai
(52)	Sujith V. Cherian	Retrospektyvinė kohortinė studija	59	Covid-19	DK/HFNC/NIV	3h arba daugiau per 24h	Intubacijos grupėje per 4 dienas nebuvo matomas reikšmingo SpO_2 / FIO_2 santykio didėjimo, tuo tarpu pacientų, kurie intubacijos išvengė, SpO_2 / FIO_2 santykis per 4 stebėjimo dienas pakilo nuo 195 iki 211. Pacientų, kuriems neprireikė intubacijos CRB nukrito net 50% labiau, o LDH buvo reikšmingai mažesnis intubacijos nepatyrusių pacientų grupėje. Nors D-dimerų pradinės reikšmės abiejose grupėse buvo vienodai žemos, jos tokios per 4 dienas išliko tik ne-intubacijos grupėje. Svarbu stebėti uždegiminius rodiklius, kad būtų išvengta per vėlaus endotrachėjinės ventiliacijos taikymo ir po to sekančio mirtingumo padidėjimo.	0	Pacientų, kuriems prireikė IMV grupė ir pacientų, kuriems IMV neprireikė grupė. Per 4 dienas buvo stebėti grupių uždegiminiai rodikliai, tokie kaip LDH, CRP, D-dimerai, Feritinas bei sekta oksigenacija SpO_2 / FIO_2 santykio pagalba
(44)	Miguel Ibarra-Estrada	Randomizuotas kontroliuojamasis tyrimas	430	Covid-19	HFNC	>1h per parą, taip dažnai ir ilgai kaip įmanoma kasdien	Ilgesnis APP taikymas per pirmąsias tris dienas nuo patekimo į ligoninę, didesnis ROX indeksas, mažesnis plaučių ultragarso (LUS) rezultatas bei mažesnė D-dimerų reikšmė asocijuota su sėkmingu APP. Po pirmos APP sesijos sekantys ROX indekso padidėjimas, sumažėjęs kvėpavimo dažnis (KD), per tris dienas gerėjantis LUS taip pat asocijuotas su sėkmingu APP ir būtent šie faktoriai galėtų būti atrankos kriterijai pacientams, kuriems APP atneštų daugiausiai naudos.	-	APP grupė ir ne-APP grupė APP grupėje sėkmingas APP buvo apibūdinamas kaip intubacijos ir mirtingumo dažnio grupėje sumažėjimas
(55)	Miguel Ibarra-Estrada	Stebimasis tyrimas	71	Covid-19	HFNC	≥ 8h/parą	APP didesnė trukmė lemia mažesnę LUS koeficiento reikšmę - geresnį nugarinių plaučių skilčių oringumą. Toks LUS sumažėjimas yra predikcinis faktorius leidžiantis nuspėti sumažėjusią paciento intubacijos tikimybę.	-	APP grupė ir ne-APP grupė Tirtas LUS koeficiento skirtumas tarp grupių
(53)	Kenji Numata	Kohortinė studija	65	Covid-19	HFNC kai kuriems pacientams	2h x3 kartai per parą	ROX indeksas buvo mažesnis blogos išėities kohortoje. Jis gali būti predikcinis faktorius pacientams gydomiems APP ir HFNC, nuspėjantis blogą ligos išėitį – intubaciją ar net mirtį.	-	Intubaciją arba mirtį patyrusių pacientų grupė ir sėkmingos išėities grupė Tirtas ROX indeksas ir kiti predikciniai faktoriai (CRB, prokalcitoninas, NT-pro-BNP) blogai išėičiai (intubacijai arba mirčiai).

(54)	Joaquim Manoel Silva Junior	Prospektyvinė stebimoji kohortinė studija	48	Covid-19	HFNC/ CPAP ar kt.	2-4h	SpO ₂ / FIO ₂ indeksas atskiria teigiamai į šį metodą reaguojančius nuo nereguojančių ir pranašauja būsimą endotrachėjinę ventiliaciją jei neviršija 165.	-	Atsakančių į APP gydymą pacientų grupė ir neatsakančių į APP gydymą pacientų grupė Kai taikant APP SpO ₂ /FIO ₂ indeksas buvo didesnis nei 150, toks pacientas priskirtas į APP atsakančiųjų grupę
------	-----------------------------	---	----	----------	-------------------	------	---	---	---

APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis; CPAP (“Continuous positive airway pressure”) – nuolatinis teigiamas oro slėgis; DK – deguonies kaukė; FIO₂ – įkvėpamo deguonies frakcija; HFNC (“High flow nasal canula”) – didelės srovės nosies kaniulės; IMV – invazyvi mechaninė ventiliacija; KMI – kūno masės indeksas; NIV – neinvazinė ventiliacija; NT-pro-BNP – N-terminalinis pro-B natriuretinis peptidas; SpO₂ – kraujo deguonies saturacija.

Lentelė Nr. 5: APP šalutinis poveikis, saugumas, toleravimą gerinančios priemonės ir kontraindikacijos – studijų charakteristikos

Literatūros šaltinis	Pirmasis tyrimo autorius/-ė	Tyrimo pobūdis	Tiriamųjų skaičius	Liga	Jeigu buvo naudota pagalbinių kvėpavimo priemonė	PP trukmė ir dažnis	Pagrindiniai rezultatai/išvados	Komplikacijos taikant PP	Komentariai, išskirtų tiriamųjų grupių aprašymai, pacientų būklės stebėjimo ypatumai
(58)	Devachandran Jayakumar, MD	Multicentrinis galimybių randomizuotas kontroliuojamasis tyrimas	60	Covid-19	DK/ NRBM/HFNC/ NIV	6h/parą	Tik 43% pacientų APP grupėje toleravo APP bent 6h per parą, o standartinio tyrimo grupėje 53% tiriamųjų bent kelias valandas praleido PP, tačiau nei vienas neviršijo 6h. 70% APP grupės pacientų toleravo APP bent 4h per parą. Vidutinė vienos APP sesijos trukmė APP grupėje buvo 2h. Nepaisant APP teigiamo poveikio, pacientams yra sudėtinga laikytis APP taikymo protokolo 6h ir daugiau per parą. APP yra saugus ir nesukelia gyvybei pavojingų būklių.	Oro trūkumas gulint APP	APP grupė ir ne-APP grupė APP grupės pacientai buvo skatinami APP išbūti bent 6h per dieną iš viso. Pacientai standartinio gydymo grupėje galėjo keisti savo poziciją laisvai tarp gulimos, sėdimos, šoninės, pusiau sėdimos, bet nebuvo skatinami gultis į PP.
(56)	Gianmaria Cammarota	Prospektyvinė kohortinė studija	20	Covid-19	NIV ne PP metu, o prieš PP kaičiama į NC arba DK	-	Nepaisant reikšmingo oksigenacijos pagerėjimo bei lengvo LUS sumažėjimo, stebėta ir padidėjusi diafragmos sustorėjimo frakcija taikant APP. Prognozuojamo diafragmos sustorėjimo frakcijos pokyčio mastas buvo atvirkščiai proporcingas komforto laipsniui APP arba pozicijoje ant nugaros. Nepriklausomai nuo kūno padėties, pacientams, kuriems prireikė IMV, buvo būdinga didesnė diafragmos sustorėjimo frakcija, palyginti su pacientais, kuriems pavyko išvengti IMV. Vis dėlto, APP susijęs su didesniu diafragmos sustorėjimo frakcijos padidėjimu nei padėtis ant nugaros.	-	Pacientai, kuriems prireikė IMV ir pacientai, kurie išvengė IMV palyginami tarpusavyje.
(59)	Marina Busico	Atvejų serija	6	Covid-19	HFNC	16h per parą	Priemonės padidinti pacientų APP trukmę per parą: • analgetikai bei raminamieji – fentanilis bei dexmedetomidinas	-	Tirta, kaip pagerinti APP prieinamumą, kad pacientams būtų patogiau, jie ilgiau išbūtų PP pozicijoje.

						<ul style="list-style-type: none"> • Kodeinas, kad susilpnėtų pacientų kosulys. • Šlapimo kateteriai • Pagalba maitinantis • Pakeistos tekstūros dieta su 4 padidintų kalorijų ir proteinų skystais papildais – visa tai, kad būtų sumažinamas energijos sueikvojimas maitinimuisi ir virškinimui bei mažėtų dispnėja būnant APP. • Cirkadinio ritmo palaikymas • Pagalba kasdienėse veiklose bei rekreacinių veiklų simuliacija, tokių kaip istorijų skaitymas, televizoriaus žiūrėjimas. • Užtikrinama nosies šnervių higiena, drėkinimas. • Keičiant pozicijas buvo uždedama papildoma deguonies kaukė su FIO₂ 100%, kad būtų išvengta desaturacijos. <p>Visos šios priemonės pasirodė svarbios norint pagerinti APP toleravimą ilgais periodais. Šios studijos pacientai APP vidutiniškai išbuvo 16h pirmąją dieną bei 13h per parą per kitas 20 dienų.</p>		
(24)	Shoma V Rao	Retrospektyvi atvejų serija	13	Įvairios ŪHKN priežastys	NIV/ HFNC, jė nepagerėja būklė – po 48h PP.	<p>Pacientas pats sprendė kiek ilgai ir kaip dažnai</p> <p>Pacientų komfortui užtikrinti suteikiamos priemonės:</p> <ul style="list-style-type: none"> • raminamieji bei analgetikai – dexamedetomidinas bei midazolamas mažomis dozėmis • Lankytojai • Laikraščiai, žurnalai, TV, muzika. • Sėdima pozicija • Pasivaikščiavimas gryname ore • Enterinė mityba iš skystos dietos, o gerėjant būklei pereinama į normalią dietą. <p>Išvados: savarankiškas pacientų APP suteikiant jiems papildomas komfortą užtikrinančias priemones</p>	-	-

							yra efektyvi priemonė gerinti pacientų būklę.		
(57)	Garrett Rampon	Pragmatinis randomizuotas klinikinis tyrimas	293	Covid-19	NC/DK/ HFNC	≥ 6h	99 pacientai iš APP grupės ir 83 pacientai iš standartinio gydymo grupės (62,3% ir 61,9% atitinkamai) atidarė programėlės nuorodą ir gavo instrukcijas. Iš viso 139 pacientai bent kartą registravo savo kūno poziciją. APP grupėje 50 pacientų registravo savo gulėjimą PP, bet tik 25 iš jų joje praleido bent 6h bent vieną kartą. Lyginant su standartinio gydymo grupe nebuvo gauta reikšmingo skirtumo kalbant apie gulėjimą APP bei jo trukmę. Taigi, mobilioji programėlė vis dėlto nepadidino pacientų pasiryžimo būti APP pozicijoje ilgiau ir dažniau.	Nepatogumas, intraveninio kateterio išštraukimas, šlapimo kateterio ištraukimas 1 asmeniui	APP grupė ir ne-APP grupė APP grupės pacientai mobiliojoje programėlėje gavo galimos APP naudos aprašymą, rekomendaciją gulėti PP bent daugiau nei 4 kartus per dieną 1-2h per sesiją, iš viso 12h per parą, aprašymą, kaip saugiai atsigulti į PP lignonėje ir instrukcijas, kaip registruoti kiekvienoje pozicijoje išbūto laiko trukmę. Standartinio tyrimo grupės pacientai programėlėje gavo instrukcijas lovoje gulėti kokioje jie nori pozicijoje bei sekti laiko trukmę skirtingose pozicijose. Programėlė du kartus per dieną siuntė priminimus abiejų grupių tiriamiesiems.
(60)	Kieran P. Nunn	Atvejo pristatymas	1	Covid-19	HFNC	Tiek, kiek pacientei buvo patogu	-	-	Aprašyme pateikta APP kontraindikacijų lentelė

APP (“Awake Prone Positioning”) – sąmoningo paciento guldymas kniūbsčiomis; DK – deguonies kaukė; FIO₂ – įkvepiamo deguonies frakcija; HFNC (“High flow nasal canula”) – didelės srovės nosies kaniulės; IMV – invazyvi mechaninė ventiliacija; KMI – kūno masės indeksas; NC (“Nasal canula”) – nosies kaniulės; NIV – neinvazinė ventiliacija; NRBM (“Non-rebreather mask”) – ne-rebreather kaukė; PP (“Prone Positioning”) – paciento guldymas kniūbsčiomis; ŪHKN – ūminis hipokseminis kvėpavimo nepakankamumas.