

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА: ПРОФ. Д-Р СИЛВИ Л. ГЕОРГИЕВ, ДМ

Д-р Виктория Асенова Илиева

**МЯСТО НА НЕИНВАЗИВНАТА ВЕНТИЛАЦИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛНИ С
ОСТРА ХИПОКСЕМИЧНА ДИХАТЕЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На д-р Виктория Асенова Илиева

за придобиване на образователната и научна степен “Доктор”

Научна специалност: Анестезиология и Интензивно лечение

Научен ръководител: доц. д-р Йорданка Тодорова Ямакова, дм

София, 2020 г.

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – СОФИЯ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

КАТЕДРА ПО АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ И ИНТЕНЗИВНО ЛЕЧЕНИЕ

РЪКОВОДИТЕЛ КАТЕДРА: ПРОФ. Д-Р СИЛВИ Л. ГЕОРГИЕВ, ДМ

Д-р Виктория Асенова Илиева

**МЯСТО НА НЕИНВАЗИВНАТА ВЕНТИЛАЦИЯ В ЛЕЧЕНИЕТО НА БОЛНИ С
ОСТРА ХИПОКСЕМИЧНА ДИХАТЕЛНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

На д-р Виктория Асенова Илиева

за придобиване на образователната и научна степен “Доктор”

Научна специалност: Анестезиология и Интензивно лечение

Научен ръководител: доц. д-р Йорданка Тодорова Ямакова, дм

Научно жури:

Проф. д-р Силви Любчов Георгиев, дм

Доц. д-р Маргарита Петрова Атанасова, дм

Проф. д-р Стоян Георгиев Миланов, дм

Проф. д-р Вилиян Христов Платиканов, дм

Доц. д-р Стефан Хинев Иванов, дм

София, 2020 г.

Благодаря на моя научен ръководител, доц. Ямакова, за търпението, подкрепата и енергията, с която заедно работихме по този дисертационен труд.

Благодаря на целия екип на Отделение по Интензивно Лечение на МБАЛББ „Св. София“, проф. д-р Николай Младенов и екипът на Клиниката по Анестезиология и Интензивно Лечение на Аджъбадем Сити клиник Болница Токуда, без чиито труд и отдаденост на професията този дисертационен труд нямаше да бъде възможен.

Благодаря на семейството и приятелите ми, които ме подкрепяха през последните четири години и ме насърчаваха да преследвам мечтите си.

Списък на използваните съкращения:

ОДН	остра дихателна недостатъчност
НИВ	неинвазивна вентилация
ИВ	Инвазивна вентилация
ХОББ	хронична обструктивна белодробна болест
БТЕ	белодробен тромбоемболизъм
КГА	кръвно-газов анализ
ДО	дихателен обем
ДЧ	дихателна честота
ППО	пневмония, придобита в обществото
ИББ	интерстициални, белодробни болести
СЧ	сърдечна честота
ГДП	горни дихателни пътища
ГИТ	гастроинтестинален тракт
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
FiO ₂	фракция на вдишвания кислород
PiO ₂	парциално налягане на кислорода в атмосферния/ вдишвания въздух
P _A O ₂	парциално налягане на кислорода в алвеоларния въздух
PaO ₂	парциално налягане на кислорода в артериалната кръв
V/Q	съотношение вентилация/ перфузия в белия дроб
(A-aDO ₂)	алвеоло-артериална разлика
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
BiPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
PEEP	Positive End-expiratory Pressure
PS	Pressure Support
IPAP	Inspiratory Positive Airway Pressure
EPAP	Expiratory Positive Airway Pressure
V _t	Tidal Volume
SIMV	Synchronised Intermittent Mandatory Ventilation
A/C mode	Assist-Control mode
S mode	Spontaneous mode
S/T mode	Spontaneous-Timed mode
A mode	Assist Mode
T mode	Timed mode

PAV	Proportional Assist Ventilation
VAPS	Volume-Assured Pressure Support
ECMO	Extracorporeal Membrane Oxygenation
APACHE	Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation score
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SOFA	Sepsis-Related Organ Failure Assessment score
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
GCS	Glasgow Coma Scale
EtCO ₂	End-tidal CO ₂
SPN-CPAP/PS	Spontaneous – Continuous Positive Airway Pressure Support
PC-BIPAP	Pressure Controlled – Biphasic Positive Airway Pressure
PC-AC	Pressure Control – Assist Control
VC-SIMV/PS	Volume Control – Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation with Pressure Support
VC-AC	Volume Control – Assist Control
A/C-VCV	Assist/Control-Volume Control Ventilation
A/C-PCV	Assist/Control-Pressure Control Ventilation
SIMV-VCV	Synchronized Intermittent Mandatory VentilationVolume Control Ventilation
SIMV-PCV	Synchronized Intermittent Mandatory VentilationPressure Control Ventilation
PSV	Pressure Support Ventilation
PRVC	Pressure Regulated Volume Control
VC-CMV/VC-AC	Volume Control – Continuous Mandatory Ventilation/ Volume Control – Assist Control
SPN-CPAP	Spontaneous – Continuous Positive Airway Pressure
IPPV	Intermittent Positive Pressure Ventilation

Съдържание

1. Въведение.....	7
2. Литературен обзор.....	9
2. 1. Същност на неинвазивната вентилация	9
2. 1. 1. Терминология	13
2. 1. 2. Режими на НИВ	15
2. 1. 3. Необходима апаратура	17
2. 1. 3. 1. Дихателни кръгове	17
2. 1. 3. 2. Апарати за НИВ.....	18
2. 1. 3. 3. Овлажняване	20
2. 1. 3. 4. Интерфейс (маски)	21
2. 2. Остра дихателна недостатъчност.....	25
2. 2. 1. Определение и класификация на ОДН.....	25
2. 2. 2. Етиология и патофизиология на хипоксемичната ОДН	26
2. 2. 3. Принципи на апаратната вентилация при хипоксемична ОДН	28
2. 3. НИВ при хипоксемична ОДН	31
2. 3. 1. НИВ при ARDS.....	32
2. 3. 2. НИВ при пневмония.....	36
2. 3. 2. 1. Проучвания, изследващи ефективността на НИВ при лечение на ОДН, причинена от SARS.	43
2. 3. 2. 2. Проучвания, изследващи ефективността на НИВ при лечение на ОДН, причинена от Грип А (H1N1) вирус	45
2. 3. 3. Предвиждане неуспеха на НИВ при хипоксемична ОДН	46
2. 3. 3. 1. Непосредствен неуспех на НИВ	47
2. 3. 3. 2. Ранен неуспех на НИВ	50
2. 3. 3. 3. Късен неуспех на НИВ.....	55
2. 4. Изводи от литературния обзор.....	59
3. Цел и задачи.....	61
3. 1. Цел	61
3. 2. Задачи	61
4. Материали и методи.....	62
4. 1. Клинично проучване	62
4. 1. 1. Дизайн на проучването	62
4. 1. 1. 1. Включващи критерии.....	62
4. 1. 1. 2. Изключващи критерии.....	63

4. 1. 1. 3. Групи пациенти	63
4. 1. 1. 4. Измервани показатели по време на лечението	65
4. 1. 2. Използвана апаратура за механична вентилация	68
4. 1. 2. 1. Апарати за НИВ:.....	68
4. 1. 2. 2. Апарати за ИВ:.....	68
4. 1. 2. 3. Маски за НИВ:.....	68
4. 1. 2. 4. Овлажняващи устройства:	69
Овлажняващите устройства, които използвахме, бяха:.....	69
1. Овлажняващи филтри модел Medisize Hygrovent S;	69
2. Хибридна овлажняваща система модел Medisize HME Booster;	69
3. Активен овлажнител модел Dräger Aquapor EL.	69
4. 1. 3. Използвана апаратура за изследване на КГА	70
4. 1. 4. Микробиологично изследване	72
4. 1. 5. Статистически анализ	74
4. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум	75
5. Резултати	77
5. 1. Клинично проучване	77
5. 1. 1. Оценка на състоянието на пациентите при приемането	77
5. 1. 2. Параметри на апаратната вентилация	82
5. 1. 3. Проследявани параметри по време на лечението	84
5. 1. 4. Проследявани показатели след края на лечението	86
5. 1. 5. Подгрупов анализ в рамките на групата на НИВ	89
5. 1. 5. 1. Динамика на клиничните показатели и резултатите от КГА	89
5. 1. 5. 2. Неуспех на НИВ	96
5. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум	99
5. 2. 1. Определяне на разходите на пациент	99
5. 2. 1. Определяне на разходите на пациент на леглоден	100
6. Обсъждане.....	102
6. 1. Клинично проучване	102
6. 1. 1. Избор на вентилаторна стратегия и интерфейс	103
6. 1. 2. Оценка състоянието на пациентите при приемането	104
6. 1. 3. Проследявани параметри по време на лечението	107
6. 1. 4. Демографски показатели след края на интервенцията	110
6. 1. 5. Подгрупов анализ в рамките на групата на НИВ	111
6. 1. 5. 1. Динамика на клиничните показатели и резултатите от КГА	111
5. 1. 5. 1. Неуспех на НИВ	114

6. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум	118
6. 2. 1. Определяне на разходите на пациент	119
6. 2. 2. Определяне на разходите на пациент на леглоден	120
6. 3. Силни и слаби страни на проучването	122
6. 1. 6. Силни страни на проучването	122
6. 1. 7. Ограничения на проучването	124
7. Изводи	126
8. Заключение	128
9. Приноси	129
10. Публикации, свързани с дисертационни труд	130
11. Участия в конгреси и конференции	131
Библиография	132
Приложение 1 – използвана апаратура	145
Апаратура на неинвазивна вентилация	145
Апаратура за инвазивна вентилация	153
Маски за неинвазивна вентилация	156
Овлажняващи устройства	162

1. Въведение

Острата дихателна недостатъчност (ОДН) представлява невъзможност на дихателната система да изпълнява основните си функции – оксигенация и елиминиране на въглероден диоксид от кръвта. Тя е спешно състояние в интензивното лечение, което трябва да бъде разпознато и лекувано своевременно, за да бъде запазен живота на пациента.

ОДН може да настъпи поради белодробни и извънбелодробни (съречно-съдови, бъбречни, хематологични, неврологични, чернодробни, инфекциозни, интоксикации) заболявания, които нарушават дихателната функция. Среща се и като следоперативно усложнение, най-често в гръдната, съречно-съдовата и хирургията на горен коремен етаж. Характеризира се с хипоксемия, хиперкапния или и двете едновременно при обостряне на хронично белодробно заболяване.

Неинвазивната вентилация (НИВ) е метод за лечение на ОДН, при който се извършва вентилация с положително налягане посредством маска. По този начин се избягва ендотрахеалната интубация и механична вентилация с всички неудобства и рискове, които води тя след себе си. НИВ подобрява комфорта на пациентите, намалява честотата на нозокомиалните инфекции и необходимостта от инвазивна вентилация. Скъсяват се престоят в интензивно отделение и общият болничен престой.

В България НИВ не е широко използвана техника, тъй като голяма част от лечебните заведения нямат финансова възможност да закупят необходимата апаратура и няма добре обучен персонал за осъществяването ѝ. В последните години се наблюдава нарастване на интереса към този тип вентилация и интензивистите намират начини за приложението ѝ въпреки ограничените ресурси. Съвременните респиратори, създадени за употреба в интензивните отделения, имат опция както за инвазивна, така и за неинвазивна вентилация. Също така някои СРАР и ВІРАР устройства, предназначени за домашна употреба, понякога могат да бъдат използвани и за целите на интензивното лечение.

Тенденцията за приложение на НИВ при ОДН в България, а и в световен мащаб е нарастваща. Това налага провеждането на изследвания относно ефективността на метода на национално ниво.

Множество проучвания на пулмолози и интензивисти разглеждат положителните и отрицателните страни на употребата на НИВ при хиперкапнична ОДН. Несъмнени са предимствата на метода при болни с хронична обструктивна белодробна болест (ХОББ), невро-мускулни заболявания, обезитас хиповентилация, обструктивна сънна апнея, диафрагмална дисфункция, деформации на гръдната клетка и имунокомпрометиран статус. Приложението на НИВ значително подобрява прогнозата при тези болни.

Противоречиви са обаче съобщенията за употреба на НИВ при хипоксемична ОДН. Проучванията показват по-голям процент на неуспех на метода и по-висока честота на интубациите спрямо пациентите с хиперкапнична ОДН. Наблюдава се забавяне на вземането на решение за интубация, което значително влошава прогнозата за изхода от заболяването. Затова съвременните препоръки ограничават използването на НИВ до леките и средно тежките форми на остър респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS). При тежките форми на синдрома се наблюдава висок процент на неуспех на НИВ и твърде късна интубация въпреки задълбочаващата се хипоксемия.

Това налага провеждането на проучване за ефективността на НИВ при остра хипоксемична ОДН и намиране на нейното място между дозираната кислородотерапия и инвазивната вентилация. Необходимо е да бъдат изяснени времевите рамки за провеждане на НИВ, рисковите фактори за неуспех на метода, критериите за конверсия в инвазивна вентилация. Едно такова изследване на проблема ще направи разумна и безопасна употребата на НИВ при хипоксемична ОДН и ще подобри прогнозата на пациентите, при които би имало полза от приложението ѝ.

2. Литературен обзор

2. 1. Същност на неинвазивната вентилация

НИВ представлява метод за подпомагане на дишането, при който се осъществява вентилация на белите дробове без използването на ендотрахеален тубус, ларингеална маска или трахеостомна канюла. Най-често тя се осъществява чрез прилагане на положително налягане, подавано през маска, плътно прикрепена към лицето на болния [13,44].

Концепцията за НИВ започва да се развива още през 1838 г., когато шотландецът John Dalziel описва т. нар. „tank ventilator“, който представлява подобен на железния бял дроб апарат за обдишване с отрицателно налягане [13,139,158]. Идеята му бива доразвита от Alexander Graham Bell, изобретателят на телефона. Малко известен факт е, че през 1881 г. първото дете на Bell загива няколко часа след раждането си от респираторен дистрес. След това ученият разработва и патентова идея за жилетка за обдишване с негативно налягане, предназначена за новородени [158].

През 1928 г. в САЩ Drinker конструира железния бял дроб, задвижван от моторна помпа, и го представя в Лондон през 1931 г. [1,13,158]. Изобретението намира приложение през 30-те, 40-те и 50-те години на миналия век по време на вълната от полиомиелит в Европа след Първата световна война. Но по време на епидемията в Дания през 1952 г. бройката на апаратите се оказва недостатъчна, а ефикасността им – непълна, поради честото засягане на булбарните мускули от инфекцията [158].

Неинвазивното приложение на положително налягане датира от 1930 г., когато пионерските изследвания на Alvan Warach показват благотворния му ефект при остър белодробен оток. [1] В следващите години индикациите за приложение на НИВ се разширяват и днес тя вече се използва при широк контингент от болни – такива с кардиогенен белодробен оток, екзацербация на ХОББ, ARDS, обезитас хиповентилационен синдром, невро-мускулни заболявания, обструктивна сънна апнея и др. [1,139,158].

Гайдлайните на American Thoracic Society и British Thoracic Society определят следните индикации за провеждане на НИВ със съответна степен на препоръчителност: [26,44]

- Висока степен на препоръчителност (подкрепена с доказателства от множество контролирани проучвания): екзацербация на ХОББ, остър кардиогенен белодробен оток, ОДН при имунокомпрометирани пациенти, weaning от инвазивна вентилация при болни с ХОББ;
- Средна степен на препоръчителност (подкрепена с доказателства от малки контролирани проучвания или серии от случаи): превенция на постекстубационна дихателна недостатъчност, терминални болни;
- Слаба степен на препоръчителност (няма достатъчно доказателства, които да я подкрепят): ARDS, травма, муковисцидоза.

През 2017 г. Беше публикуван съвместният гайдлайн за приложението на НИВ при ОДН на European Respiratory Society и American Thoracic Society. [150] В него експертите изказват своите препоръки за употребата на НИВ при следните десет ситуации:

- ХОББ в екзацербация – уместна е употребата на НИВ:
 - За предотвратяване на интубация и инвазивна вентилация при болни с лека до средна степен на ацидоза и респираторен дистрес ($pH \leq 7.35$, $PaCO_2 > 45$ mmHg и дихателна честота $> 20-24$ /мин) с цел да не се стигне до точката, в която инвазивната вентилация е абсолютно необходима;
 - Като алтернатива на инвазивната вентилация при болни с тежка ацидоза и тежък респираторен дистрес, които са кандидати за инвазивна вентилация, но не се влошават много бързо;
 - Като единствен метод на дихателно подпомагане при болни, които не са подходящи за или отказват инвазивна вентилация;
- Кардиогенен белодробен оток – НИВ или СРАР са препоръчителни, включително в условия на доболнична помощ;
- Астматичен пристъп – поради липсата на достатъчно доказателства не се издава препоръка;
- Имунокомпрометирани пациенти – употребата на НИВ е препоръчителна;

- De novo възникнала остра хипоксемична дихателна недостатъчност – поради липсата на достатъчно доказателства не се издава препоръка;

- Постоперативна остра дихателна недостатъчност – употребата на НИВ е препоръчителна;

- Палиативни грижи (болни с напреднало онкологично заболяване) – употребата на НИВ е уместна при пациенти с диспнея за подпомагане на дишането и подобряване комфорта на тези болни;

- Гръдна травма – употреба на НИВ е уместна при наличие на дихателна недостатъчност;

- Превенция на постекстубационна дихателна недостатъчност – употребата на НИВ е уместна при високорискови болни;

- Отвикване от инвазивна вентилация – употребата на НИВ е уместна при хиперкапнични болни. По отношение на хипоксемичните пациенти, препоръка не може да бъде издадена.

В своите стандарти British Thoracic Society определят и следните контраиндикации за приложението на НИВ: [44]

- Изгаряне, травма или хирургическа намеса в областта на лицето и горните дихателни пътища (ГДП);

- Повръщане;

- Необратима обструкция на ГДП;

- Недрениран пневмоторакс.

Към тях могат да бъдат добавени още: [126]

- Респираторен арест;

- Невъзможност за уплътняване на маската;

- Нестабилно състояние на болния – шок с хипотензия, неконтролирана сърдечна исхемия или аритмия, неконтролирано кървене от горния гастроинтестинален тракт (ГИТ);

- Количествени и качествени промени в съзнанието;

- Невъзможност за протекция на дихателните пътища;

- Проблеми с преглъщането;

- Значителна експекторация;

- Полиорганна недостатъчност;
- Скоросна хирургия на ГДП и горен ГИТ, въпреки че има проведени проучвания за ролята на НИВ лечение на ОДН след езофагектомия. [120]

Освен внимателната селекция на пациенти, за успеха на НИВ е важен и мониторингът. В условията на ОДН е препоръчително методът да се прилага в интензивно отделение, където има възможност за наблюдение състоянието на пациента на по-кратки интервали. При пациент на НИВ е редно да бъдат проследявани: [36]

- Клинични параметри:
 - Комфорт;
 - Толеранс към маската;
 - Дихателна честота;
 - Наличие на диспнея и тираж;
 - Степен на съзнанието, оценена с Glasgow Coma Scale (GCS);
 - Възможност за протекция на дихателните пътища и наличие на ефективен кашличен рефлекс;
 - Подуване на стомаха (аерофагия);
 - Скорове за тежестта на текущото състояние (SAPS II, APACHE II);
 - Делир.
- Физиологични параметри:
 - Сатурация (SpO₂);
 - Резултатите от кръвно-газовия анализ (КГА);
 - Транскутанна капнометрия (CO₂);
 - Концентрация на въглеродния диоксид в издишаната газова смес (EtCO₂).
- Вентилаторни параметри:
 - Дихателна честота (ДЧ);
 - Минутна вентилация;
 - Големи непредвидени загуби от дихателния кръг;
 - Криви налягане-обем и поток-обем;
 - Вътрешен РЕЕР;
 - Синхронност на болния с апарата.

- Сърдечно-съдови параметри:
 - Сърдечна честота (СЧ);
 - ЕКГ;
 - Артериално налягане;
 - Ехокардиография.
- Образни изследвания.

2. 1. 1. Терминология

Като всяка самостоятелна методика, НИВ използва своя терминология, която трябва да се познава от прилагачия я клиницист. Тя е свързана най-вече с параметрите на вентилация, които в голяма степен се припокриват с тези, използващи се при инвазивната вентилация.

В своето ръководство по НИВ Anita Simonds акцентира върху следните най-важни термини: [158]

- **IPAP (*Inspiratory positive airway pressure*)** – налягането, подавано от вентилатора по време на инспириум. То определя нивото на подпомагане (Pressure support = IPAP-EPAP). При някои модели респиратори вместо IPAP се задава стойност на Pressure support (PS) като $IPAP = EPAP + PS$. IPAP позволява намаляване на работата на дихателната мускулатура чрез подпомагане на вдишването, което води до повишаване на дихателния обем, минутната вентилация и газообмена в белия дроб;

- **EPAP (*Expiratory positive airway pressure*)** – налягането, подавано от вентилатора по време на експириум. EPAP в НИВ е еквивалентът на РЕЕР (Positive end-expiratory pressure) в инвазивната вентилация. EPAP поддържа проходимостта на дихателните пътища и спомага за рекруитмънта на алвеолите при ателектази, подобрявайки оксигенацията. При обструктивни болни EPAP неутрализира вътрешния РЕЕР. При използване на вентилатор с един шланг и липса на активна експираторна клапа EPAP е необходим, за да се избегне обратното вдишване на издишан от пациента въздух;

- ***Vt (Tidal Volume – дихателен обем)*** – НИВ може да бъде настроена както по обем, така и по налягане. Когато използваме вентилация по обем, трябва да зададем дихателен обем или таргетна стойност на минутната вентилация в зависимост от режима;

- ***Back up rate*** – при някои видове вентилатори може да се задава честота на задължителните вдишвания, за да се осигури една минимална ДЧ в случай, че болният не реализира достатъчно на брой спонтанни вдишвания. Ако ДЧ на пациента падне под зададената от лекаря стойност, апаратът ще подаде задължително вдишване с предварително определени параметри;

- ***Тригериране*** – когато болният направи усилие за вдишване, вентилаторът засича промяна в потока или налягането, което го кара да премине от ексираторна в инспираторна фаза. Чувствителността на тригера може да бъде настроена от лекаря в зависимост от нуждите на болния. Загубите на въздух от маската (т. нар. отечка или leak) могат да предизвикат спад в потока или налягането и да предизвикат авто-тригериране;

- ***Циклиране*** – по време на инспириума апаратът засича промяна в потока, което го кара да премине от инспираторна към ексираторна фаза (циклиране от страна на болния). При някои вентилатори може да бъде зададено задължително време за инспириум (циклиране от страна на вентилатора), което принуждава апарата да циклира въпреки реализирания от пациента поток. Чрез задаване на такова фиксирано инспираторно време се избягват преждевременното циклиране, при което инспираторното време може да се окаже недостатъчно, и закъснялото циклиране, при което остава твърде малко време за издишване и се създават условия за генериране на авто- РЕЕР;

- ***Reise time*** – времето, за което се достига стойността на IPAP след началото на инспириума. При обструктивни пациенти с нужда от по-дълъг експириум Reise time-ът трябва да бъде по-кратък, докато при пациенти с нормални бели дробове – по-дълъг;

- ***Fall time*** – времето, за което налягането спада до стойността на EPAP след началото на експириума.

Различните апарати имат и други настройки извън описаните по-горе, свързани с различните режими на вентилация. Те могат да представляват облекчено издишване, забавено време на достигане на максималните налягания, типа на използваната маска, наличието на овлажнител.

2. 1. 2. Режими на НИВ

Теоретично НИВ може да предостави всички режими, които има и при инвазивната вентилация. [142]

- **Вентилация по обем** – апаратът генерира един предварително зададен V_t , който се доставя независимо от реализираното налягане [154]. С всяко вдишване апаратът подава еднакъв V_t и еднакъв инспираторен поток [158]. При тези режими на вентилация загубите не се компенсират с повишаване на потока [88];

- **Вентилация по налягане** - апаратът генерира налягане, с което се реализира обем, зависещ от импеданса на инфлация на въздух. При режимите по налягане загубите могат да бъдат частично компенсирани с увеличаване на потока [154]:

- *Pressure support ventilation (PSV)* – осигурява допълнително подпомагане по време на инспириума, намалявайки работата на дишане и увеличавайки V_t . Лекарят задава стойности на IPAP и EPAP [158]. Този режим позволява на болния сам да определя инспираторното и експираторното време при фиксирано налягане [88,154]. Болният тригерира и циклира. PSV може да бъде реализирана като S или S/T режим (виж по-долу) [158];

- *Pressure controlled ventilation (PCV)* – както при PSV, така и при PCV лекарят задава стойности на IPAP и EPAP, но разликата между двата е, че при PCV килинистът определя и инспираторното време. Т.е. пациентът тригерира, а вентилаторът циклира [88,154]. PCV също може да бъде реализирана като S или S/T режим [158];

○ *Proportional assist ventilation (PAV)* – режим, функциониращ само при налично спонтанно дишане, който въз основа на еластичността на гръдната стена и белия дроб и резистънс на дихателните пътища определя необходимото дихателно подпомагане. Това е физиологичен режим на вентилация, защото при по-голямо усилие на пациента се подава по-голямо налягане и обратно. Целта на този вид вентилация е подобряване синхронността между апарата и болния [158];

• *Volume-assured pressure support (VAPS)* – този термин се отнася до няколко хибридни режима, при които целта е да се осигури минимално ниво на минутна вентилация (определяно от лекаря) чрез промяна в подаваните налягания. Задължително при този режим е задаването на таргетен дихателен обем [158];

• *Adaptive Servo Ventilation (ASV)* – серво вентилацията използва алгоритъм, който включва средните за пациента дихателна честота и собствен инспираторен поток [158]. При този режим в моменти на апнея върху едно постоянно налягане в дихателните пътища апаратът генерира контролирано вдишване с изчислените преди това параметри [64];

• *Neurally-adjusted ventilatory assist (NAVA)* – при този тип вентилация асистираното подпомагане се синхронизира с електрически сигнали, идващи от диафрагмата. Те се регистрират чрез електроди, поставени в хранопровода [142].

Според това как се извършва тригерирането и циклирането, механичната вентилация може да бъде контролирана (апаратът определя дихателната честота), асистирана (апаратът подпомага спонтанните вдишвания на болния) или комбинация от двете, т. нар. assist-control (A/C) при вентилаторите, обдишващи по обем, или spontaneous-timed (S/T) при вентилаторите, обдишващи по налягане [154].

• *S mode (Spontaneous mode)* – режим по налягане, при който болният сам контролира началото и края на вдишването, т. е. той тригерира и циклира [142];

• *S/T mode (Spontaneous-timed mode)* – различава се от S mode по това, че има back up rate, който осигурява минимална дихателна честота в случай на апнея [142];

- *A mode (Assist mode)* – режим по обем, при който болният контролира началото на вдишването, но краят му се определя от фиксирано инспираторно време, т.е. пациентът тригерира, но апаратът циклира [142];
- *A/C mode (Assist-control mode)* - различава се от A mode по това, че осигурява минимална дихателна честота в случай на апнея [142];
- *T mode (Timed mode)* – при този режим апаратът сам тригерира и циклира независимо от усилията на болния [158]. При T mode се очаква вентилаторът да отнеме ролята на дихателния център [142].

CPAP заема особено място в списъка с режимите на НИВ, защото сам по себе си не е вентилация. Той представлява подаване на постоянно налягане в дихателните пътища през целия дихателен цикъл и не подпомага генерирането на V_t [158]. Основно изискване за приложението му е пациентът да диша спонтанно, защото CPAP не осигурява вентилация по време на апнея [154,158]. По своята същност CPAP-ът не е изкуствена белодробна вентилация. CPAP терапия често се използва при болни с обструктивна сънна апнея. [20]

2. 1. 3. Необходима апаратура

2. 1. 3. 1. Дихателни кръгове

За НИВ могат да се използват два вида дихателни кръгове, които зависят от вида на апаратурата: двушлангов и едношлангов.

При **двушланговия кръг** в проксималния си край инспираторният и експираторният шланг са свързани със съответните инспираторен и експираторен порт на вентилатора, където са вградени клапи, не позволяващи обратно вдишване на вече издишан въздух. Дисталните части на двата шланга са свързани в Y-наконечник, който след това се свързва маската на пациента [84]. Двушланговият кръг се използва най-често в респираторите, предназначени за интензивни грижи (critical care ventilators), защото позволяват по-точно мониториране на дихателния обем, а обратното вдишване е сведено до минимум [158].

Повечето апарати за НИВ използват **един шланг**, през който последователно се подават инспираторното и експираторното налягане [158]. Тъй като използването на един и същи шланг за вдишване и издишване би довело до обратно вдишване на CO_2 , са разработени две различни системи, чрез които се избягва този проблем [84].

При първата има пасивни загуби от самия кръг (**пасивна експираторна клапа**) или от маската (**vented маска**) [158]. По време на експириум издишаният въздух от пациента се насочва назад към респиратора и среща подаваното налягане ЕРАР, което не му позволява да се върне до края на шланга, а го принуждава да излезе през пасивната клапа, намираща се между шланга и маската или през отворите на самата маска. При повечето апарати, използващи пасивни загуби, минималният позволен ЕРАР е $4 \text{ cmH}_2\text{O}$ именно с цел избягване на обратното вдишване.

Във втората система има инкорпорирана **активна експираторна клапа**, която действа на on-off принцип. Маската, която се използва в комбинация няма отвори (**non-vented маска**). Този тип дихателен кръг осигурява пълно елиминиране на CO_2 . Активната клапа може да бъде поставена или между шланга и маската или на края на къс експираторен шланг, завършващ сляпо [84]. Тя сама се затваря по време на инспириум, за да няма загуби на V_t . Когато използваме активна клапа, не е задължително да задаваме ЕРАР. [158]

2. 1. 3. 2. Апарати за НИВ

Тъй като НИВ може да бъде извършвана в болнично отделение или в дома на пациента, има два основни вида апарати – critical care, подходящи за употреба в интензивно отделение, и home care, предназначени за домашна употреба, но полезни и в болнична обстановка.

Основната разлика между critical care и home care вентилаторите е начинът, по който се подава кислород. Critical care вентилаторите имат кислороден блендер, който позволява стриктен контрол на FiO_2 и осигурява възможност за подаване на високи кислородни концентрации [158]. Home care вентилаторите нямат такъв блендер и при тях кислородът трябва да се подава в кръга от нискодебитно устройство, като това прави FiO_2 вариабилна поради: различно място на подаване на кислорода в дихателния

кръг (колкото по-близо е това място до пациента, толкова по-висока е и FiO_2), различни настройки на апарата, различен тип ексхалаторна клапа и отечката [84,158].

Zhang и сътр. провеждат рандомизирано проучване, в което се сравнява изхода от заболяването на пациенти с ARDS, вентилирани с critical care и home care апарати за НИВ [173]. Общо 51 болни са разделени в 3 групи – А, поставени на малък home care вентилатор с един шланг и В и С, вентилирани със сложен critical care вентилатор с два шланга, съответно с нисък и висок PEEP. Най-висок процент на неуспех на НИВ се отчита в група А (58.8%). PaO_2/FiO_2 на осмия час от вентилацията се повишава най-много при група С, по-малко при група В и най-малко при група А, а тенденцията в $PaCO_2$ е обратната. Резултатите от проучването показват, че при пациенти с ARDS вентилацията с critical care вентилатор има по-добър ефект в сравнение с тази с апарат, пригоден за домашна употреба.

В таб. 2.1 са представени изискванията за минимални характеристики на един апарат за НИВ, подходящ за употреба в болнични условия, определени от гайдлайните на British Thoracic Society [44].

Таб. 2.1 Минимални характеристики на апарат за НИВ за употреба в болнични условия

Задължителни	Препоръчителни
Наличие на режим за вентилация по налягане	Възможност за кратко rise time
Възможност за подаване на налягане от минимум 30 cm H ₂ O	Възможност за корекция на rise time
Възможност за поддържане на инспираторен поток от минимум 60 l/min	Възможност за корекция на инспираторния и експираторния тригер
Наличие на спонтанни и смесени режими	Възможност за корекция на отношението инспириум: експириум при режима А/С
Възможност за реализиране на дихателна честота 40/min и повече	Възможност за временно изключване на алармите
Чувствителни тригериращи flow сензори	Вътрешна батерия със заряд за минимум 1 час
Активна аларма при разчленяване на кръга	Достъп до контролния панел с опция за скриване или заключване
	Лесни за управление бутони
	LED/LCD дисплей

2. 1. 3. 3. Овлажняване

В нормални условия овлажняване на вдишания въздух се осъществява чрез изпарение на секрети от трахеобронхиалното дърво. Това изпарение води до изстудяване на дихателните пътища, което се компенсира от бронхиалния кръвоток [158].

При неинвазивната вентилация ние подаваме на пациента смес от медицински газове, чиито характеристики зависят от мястото на съхранение, където температурата е ниска и овлажняването не е достатъчно. Студената и суха газова смес може да доведе до изсъхване на лигавиците, редукция на цилиарната активност и промяна във функционалността на епитела на ГДП [58].

За елиминиране на този проблем се използват овлажнители или овлажняващи филтри. Филтърът поема топлината и влагата от издишания от пациента въздух и я отдава при следващия инспириум [58]. Активните овлажнители използват електрическа енергия за затопляне на дестилирана вода, чиито изпарения се смесват с медицинските газове [158]. Овлажняващите филтри са предпочитани в практиката, защото са по-евтини и лесни за употреба и не създават конденз в шланговете. От друга страна те могат да увеличат мъртвото пространство и резистънсa, което е неблагоприятно при обдишване с високи налягания. В таб. 2.2 са събрани предимствата и недостатъците на двете основни овлажняващи системи [158].

Противоречиви са обсъжданията за нуждата от рутинно използване на овлажняване при НИВ в условията на интензивно лечение. Клиничният опит сочи, че е уместно да се използва такава, ако пациентът изпитва дискомфорт или се предвижда по-продължително вентилаторно подпомагане. На този етап няма достатъчно проучвания, които да подкрепят или отхвърлят използването на овлажнител при всички пациенти, подлежащи на НИВ [42].

Таб. 2.2 Предимства и недостатъци на овлажнителя и овлажняващия филтър

	Предимства	Недостатъци
Овлажнител	по-малка работа на дишане спрямо филтъра	по-ниска ефективност при висока температура на околната среда
	минимален или никакъв ефект върху мъртвото пространство	нужда от електричество
	осигуряване на достатъчна абсолютна и относителна влажност	ефективността на различните апарати варира
	клинично ефективен, особено при болни с хиперкапнична ОДН	
Овлажняващ филтър	по-ниска цена	повишава мъртвото пространство
	широка употреба в интензивното отделение	намалена ефективност при наличие на загуби
	елиминира конденза в дихателния кръг	ефективността му зависи от температурата на тялото и тази в стаята
	допълнителна система към филтъра може да осигури достатъчна абсолютна влажност дори при температура на подаваната газова смес < 26°C и висок поток	може да доведе до повишаване на резистънсa при болни с гъсти секрети и кървене
	няма нужда от електричество	

2. 1. 3. 4. Интерфейс (маски)

Многообразието от интерфейси за НИВ показва колко проблематичен може да се окаже изборът на маска. 20-30% от болните с ОДН не понасят НИВ. Това се дължи главно на асинхрония с апарата, честа причина за която са големите загуби от лошо подбрана маска [44]. Освен големите загуби, лошият толеранс към НИВ, свързан с маската може да се дължи на декубитуси по лицето в следствие на притискане, клаустрофобия и обратно вдишване на CO₂ [75].

Идеалната маска трябва да не допуска големи загуби на въздух, да бъде стабилна, да не причинява травми на лицето, да бъде лека и направена от устойчив хипоалергичен материал, да не се деформира, да има ниска резистентност към въздушния поток, минимално да увеличава мъртвото пространство, да е на ниска цена, да се произвежда лесно и да се предлага в различни размери. Фиксиращата система е не по-маловажна от самата маска. Тя трябва да осигурява стабилност (за да не се размества маската при всяко движение на главата), лесно да се слага и сваля, да бъде атравматична, лека и мека, да се предлага в различни размери, да пасва на различни интерфейси, да може да се пере, ако се използва у дома, или да бъде за еднократна употреба, ако е предназначена за болнични условия [127].

Въпреки голямото си разнообразие маските за НИВ могат да бъдат класифицирани най-общо в шест групи: [127,158]

- **оро-назална маска** – покрива носа и устата. Съществува и хибридна модификация като комбинация от назални възглавнички и орална маска. Този интерфейс е предпочитан при ОДН;

- **маска тип цяло лице** – покрива носа, устата, очите и прилепва към периферията на лицето. Добре се толерира от пациентите и се използва в условия на ОДН. Тя също притежава предимство по отношение на дишането през устата, но не притиска местата, където обикновено оро-назалната маска причинява наранявания;

- **назална маска** – обхваща само областта на носа. Препоръчителна е за домашна НИВ, но може да се използва и в някои случаи на ОДН (напр. кардиогенен белодробен оток). Тя предлага следните предимства: пречи по-малко на говора и храненето, позволява експекторация, по-малко опасна е при повръщане, рядко предизвиква клаустрофобия, няма риск от асфиксия при внезапно спиране на апарата, по-рядко предизвиква аерофагия;

- **назални възглавнички** – вид назална маска, която се поставя само на ноздрите. Това позволява на пациента да носи очила. Назалните възглавнички могат да бъдат подходящи при декубитални рани, причинени от оро-назална или назална маска. Носенето им няколко часа на ден, за да се намали притискането от другите интерфейси, може да подобри толеранса към вентилацията.

- **орална маска и mouthpiece** – поставят се на устата и пациентът си поема въздух от тях при нужда. Този тип интерфейси се използват основно при хронична дихателна недостатъчност в следствие на невро-мускулни заболявания;

- **шлем** – покрива цялата глава и се затваря около врата. Предимствата на шлема са, че има по-малък резистънс на потока, може да бъде поставян и при пациенти с травма на лицето и липса на зъби, позволява кашлица, не се изисква особена кооперативност от страна на болния, по-комфортен е и позволява говор, а прикрепващата система причинява по-малко кожни декубитуси. Шлемът не трябва да се употребява при клаустрофобия и при тетраплегици. Две проучвания при болни с хипоксемична дихателна недостатъчност определят шлема като подходящ интерфейс в сравнение с оро-назалната маска като първи избор при този тип болни [30,135]. Проучванията не са рандомизирани, което налага по-нататъшни изследвания в тази посока.

Интерфейсите могат да бъдат фабрични, които се предлагат в стандартни размери, както и специално изработени посредством снемане на отливка от лицето. В случаи на спешност се използват фабричните маски, защото няма достатъчно време, за да се вземе индивидуална мярка [127].

При избора на интерфейс най-напред трябва да се съобразим с техническите характеристики на апарата, настройките на вентилация и необходимия размер [158]. В зависимост от дихателния кръг, който ще използваме, маските могат да бъдат без отвори (non-vented) и с отвори (vented). Отвореният едношлангов кръг се нуждае от vented маска с отвори или non-vented маска с отделна пасивна клапа, която се монтира в кръга. Затвореният едношлангов кръг използва non-vented маски, а клапите за предотвратяване на обратно вдишване са в самия апарат или в кръга. За ясно разграничаване на двата типа интерфейси производителите предлагат универсално цветово разпознаване. Non-vented маските имат синьо уплътнение или свързващо коляно, докато vented маските са прозрачни [43]. В таб. 2.3 са посочени характеристиките на маските и дихателните кръгове, с които са съвместими. [158]

Таб. 2.3 Съвместимост на vented и non-vented с различните дихателни кръгове

Интерфейс	Съвместим дихателен кръг
Vented – има една или няколко дупки, през които пасивно да се елиминира CO ₂	Едношлангов отворен кръг – елиминирането на CO ₂ се осъществява през дупките на маската или свързващото коляно.
Non-vented - маската е напълно затворена и има нужда от друг начин за елиминиране на CO ₂ в кръга или самия вентилатор.	Двушлангов затворен кръг – елиминирането на CO ₂ се осъществява в апарата
	Едношлангов затворен кръг – елиминирането на CO ₂ се осъществява чрез активна клапа
	Едношлангов отворен кръг – елиминирането на CO ₂ се осъществява от пасивна клапа, поставена в кръга

Грешната комбинация между маска и дихателен кръг може да се окаже фатална поради невъзможност за елиминиране на CO₂. Също така много важно е пасивната клапа или отворите на маската да не бъдат затваряни нарочно с цел намаляване на загубите [135].

В болнични условия клиницистът не винаги разполага с голям набор от интерфейси, което затруднява неговата работа. Затова е важно той да разбира принципите на добрия подбор на маска и от рано да осигури превенция на усложненията като компресионни декубитуси и очно дразнене. Към всеки болен трябва да бъде прилаган индивидуален подход, който да доведе до осъществяване ефективна вентилация при максимален комфорт.

2. 2. Остра дихателна недостатъчност

2. 2. 1. Определение и класификация на ОДН

Острата дихателна недостатъчност е състояние на остро несъответствие между усвояването на O_2 и/или елиминирането на CO_2 от организма и метаболитните нужди на неговите тъкани [19]. В практиката за дихателната недостатъчност се говори, когато PaO_2 е по-ниско от 60 mm Hg и/или $PaCO_2$ е по-високо от 50 mm Hg при дишане на атмосферен въздух.

Съществуват три класификации на дихателната недостатъчност:

- **Според показателите от КГА:**
 - *Хипоксемична дихателна недостатъчност (тип I)* – характеризира се с нарушение на оксигенацията, което води до $PaO_2 < 60$ mmHg при нормално или ниско $PaCO_2$ [35];
 - *Хиперкапнична дихателна недостатъчност (тип II)* – характеризира се с понижаване на алвеоларната вентилация, което води до $PaCO_2 > 50$ mmHg [35];
 - *Постоперативна дихателна недостатъчност (тип III)* – В зависимост от причината постоперативната дихателна недостатъчност може да доведе до хипоксемия (тип I) или хиперкапния (тип II) [169]. Тя се дължи на формирането на ателектази поради намаления функционален остатъчен капацитет на белите дробове и променената механика на гръдната стена в следствие на фактори, действащи по време на анестезията и хирургичната интервенция. Постоперативната болка също е важна причина за хиповентилация и образуването на ателектази;
 - *Дихателна недостатъчност при шокови състояния (тип IV)* – Тя е вторична и се дължи на хемодинамична нестабилност съчетана с хипоперфузия [94];
- **Според патогенетичния механизъм на възникване:** [19]
 - Вентилаторна – ОДН с нарушение във вентилацията;

- Паренхимна – ОДН с нарушение на газовата обмяна;
- Смесена;
- **Според бързината на развитие и продължителността:** [19]
 - Остра дихателна недостатъчност – Развива се за минути до часове, като рН бързо спада под 7.2;
 - Хронична дихателна недостатъчност – Развива се за дни до месеци, с метаболитна компенсация на респираторната ацидоза (висок HCO_3^- , по-бавна е промяната в рН);
 - Остра при хронична дихателна недостатъчност – ОДН на базата на съществуваща хронична.

В МКБ-10 острата дихателна недостатъчност намира място в раздела „Болести на дихателната система“ под номер J96.0 (Остра дихателна недостатъчност) и J80 (Синдром на респираторно разстройство (дистрес) при възрастни) [17].

2. 2. 2. Етиология и патофизиология на хипоксемичната ОДН

Хипоксемичната ОДН, наричана още паренхимна, се развива в резултат на поражения в самия бял дроб или декомпенсация на сърдечно-съдовата система (белодробен оток от кардиогенен произход). Нейната етиология е много по-ограничена в сравнение с тази на хиперкапничната ОДН, която може да бъде с белодробна, неврологична, интоксикационна и дори травматична генеза [19].

За появата на хипоксемична ОДН има няколко механизма, които водят до намаляване на PaO_2 : [19,85,117,137]

- **Ниска фракция на вдишвания кислород (FiO_2)**
 - Ниско барометрично налягане на кислорода в околната среда – височинна болест;
 - Неправилно подбрано устройство за подаване на кислород;
- **Алвеоларна хиповентилация** – понижаване на вентилацията под 4-6 л/мин. Остро настъпилата хиповентилация води освен до хипоксемия, и до хиперкапния:
 - Ниска дихателна честота (<12/мин);

- Медикаменти (седативи, опиати, релаксанти);
- Неврологични заболявания;
- Обструкция на горни дихателни пътища (едем, туморно образуване на ларинкса, стеноза на трахеята);
- Бронхиална обструкция (чуждо тяло, астма, ХОББ);
- **Нарушена дифузия през алвеоло-капилярната мембрана:**
 - намалена дифузионна площ при емфизем, пневмония, белодробни резекции;
 - увреждане на алвеоло-капилярната мембрана при оток, фиброза и други интерстициални белодробни заболявания, дилатация на белодробните капиляри;
 - намалено контактното време на кръвта с алвеоло-капилярната мембрана при хиперкинетични състояния (тахикардия);
- **Нарушено съотношение вентилация/ перфузия (V/Q):**
 - Бронхоспазъм, секрети, оток;
 - Нарушена белодробна циркулация при БТЕ;
- **Дясно-ляв шънт** – представлява най-тежката форма на V/Q нарушение, при което част от алвеолите не се вентилират, но се перфузират (напр. ателектаза) или обратно – вентилират се, но не се перфузират (напр. БТЕ). Това води до смесване на оксигенирана с неоксигенирана кръв и резултатната хипоксемия персистира въпреки подаването на 100% O₂, особено при шънт над 50%. Шънтът може да бъде не само от белодробен, но и от сърдечен произход. Най-честите причини за дясно-ляв шънт са:
 - Увреда на белодробния паренхим от инфекции, инхалация на токсични газове, аспирация, постоперативни ателектази;
 - Алвеоларен оток при сърдечна декомпенсация;
 - Ателектаза;
 - Пневмоторакс;
 - Цианотични сърдечни пороци.

Съществува и феномен, наречен „лъжлива хипоксемия“. При него хипоксемията във взетата проба артериална кръв не кореспондира с истинското PaO₂, което е видимо при измерване на сатурацията посредством пулсоксиметър. Тази аномалия се

наблюдава само при пациенти с малигнени хематологични заболявания, които имат изразена левкоцитоза ($WBC >100,000$) и тромбоцитоза ($Thr >1,000,000$) [117].

2. 2. 3. Принципи на апаратната вентилация при хипоксемична ОДН

При хипоксемичната ОДН има три основни индикации за поставяне пациента на апаратна вентилация:

- Неадекватна оксигенация въпреки повишаването на FiO_2 , подавана от нискодебитно устройство [99];
- Повишаване на $PaCO_2$ със съпътстваща промяна в съзнанието или клинични белези за умора на пациента [99];
- Протекция на дихателните пътища [19] (Не се отнася за НИВ).

Целите на апаратната вентилация са:

- Преодоляване на тежката хипоксемия [163];
- Поддържане на адекватна алвеоларна вентилация [19];
- Намаляване на работата на дишане с последващо снижение на кислородните и енергийни нужди [19];
- Общо укрепване на изтощения болен [19];
- Съхраняване на живота и печелене на време за извеждане на болния от основното заболяване чрез прилаганата етиопатогенетична терапия [19].

В исторически план при хипоксемичната дихателна недостатъчност са разработени две стратегии за апаратна вентилация – конвенционална и протективна. [3]

Конвенционалната стратегия включва комбинацията от възможно най-нисък РЕЕР, поддържащ задоволителна оксигенация, и $V_t=12$ ml/kg при нормални нива на $PaCO_2$. [25]

Протективната стратегия се състои от комбинацията на ниски обеми – $V_t \leq 6$ ml/kg идеално телесно тегло, ограничение на платото на налягането до 30 cmH₂O и

PEEP със стойности над долната граница на разгъване на статичната крива налягане-обем [25,39,99,107].

Двете стратегии са сравнени в голямо проучване на National Institute of Health (NIH) ARDS Network през 2000 г. В него участват само пациенти с ARDS като причина за настъпване на дихателната недостатъчност. Резултатите от него разкриват, че протективната вентилаторна стратегия намалява смъртността при интубирани болни, които имат или са в риск за получаване на ARDS с 9% [161]. Протективната стратегия предпазва от развитието на вентилатор-асоцирана белодробна увреда – волутравма, баротравма и биотравма [149]. Това се дължи на фактът, че пациенти с респираторен дистрес обикновено имат 30 – 50% повишен инспираторен резистънс, 100% повишен динамичен еластънс и 100 – 200% повишен вътрешен PEEP спрямо болни, които нямат ARDS [163].

Протективната вентилаторна стратегия първоначално е въведена за нуждите на болните с ARDS, но след това навлиза широко в интензивното лечение наред с пермисивната хиперкапния. [3] В момента на световно ниво се провеждат проучвания и за ролята ѝ по време на анестезия. [6–8] Протективната стратегия е предпочитана и при НИВ.

Ниският V_t , освен че подобрява преживяемостта на болните с хипоксемична ОДН, повишава и процента на успеваемост на НИВ, ако бъде направен опит за приложението ѝ. $V_t \leq 6$ ml/kg е трудно постижим при повечето болни на НИВ, но трябва да бъде поставян като цел от клинициста, защото $V_t \geq 9,5$ ml/kg е независим фактор за неуспех на НИВ, особено при тежка хипоскемия [50].

Целта на приложението на висок PEEP при ARDS е постигането на рикруйтмънт на ателектатичните или пълни с течност алвеоли. [4] Клиницистите най-често използват промяната в оксигенацията за титриране на PEEP, но този метод е неточен и не може да оцени нежеланите странични ефекти, както и степента на рикруйтмънт [149].

При пациенти със спонтанно дишане, които имат повишена чувствителност на дихателния център и работа на дихателните мускули, протективната вентилаторна стратегия често може да доведе до асинхрония между апарат и пациент, дори след приложението на седативи и аналгетици [95]. За да се избегне този проблем се използват мускулните релаксанти. Проучванията показват, че приложението им за не

повече от 72 часа води до подобряване на оксигенацията при болни с $PaO_2/FiO_2 < 120$ без да води до атрофия на мускулатурата [149].

Повечето пациенти с ARDS имат нужда от подпомагане на оксигенацията не само чрез механична вентилация, но и чрез повишаване на FiO_2 . Счита се, че безопасна стойност на FiO_2 е $\leq 0,6$ поради възможното развитие на кислородна токсичност [99]. При по-висока FiO_2 образуват се свободни кислородни радикали (особено хипероксидният анион) са свръхтоксични.

На Фиг. 2.1 е показан опростен алгоритъм за поведение при болни с хипоксемична дихателна недостатъчност, предложен от Khilnani и Vammigatti [99].

Фиг. 2.1 Алгоритъм за поведение при хипоксемична ОДН



2. 3. НИВ при хипоксемична ОДН

Категорично доказана е ползата от НИВ за преживяемостта на пациентите с определени заболявания като екзацербация на ХОББ и кардиогенен белодробен оток, както и при подпомагане на трудното отвикване от инвазивна вентилация [96,149]. По отношение на лечението на болни с остра хипоксемична дихателна недостатъчност с НИВ към днешна дата са проведени само десет контролирани рандомизирани проучвания [27,31,33,61,70,78,89,93,106,118]. Но едва две от тях изследват влиянието на НИВ при нехиперкапнични имунокомпетентни пациенти с *de novo* хипоксемична ОДН. В едното от тях е прилаган единствено СРАР, което ни оставя само с едно рандомизирано контролирано проучване, можещо да служи като силно доказателство при издаване на препоръки за клинично поведение при този тип болни.

Brochard и сътр. акцентуират върху три главни точки по отношение употребата на НИВ при остра хипоксемична дихателна недостатъчност въз основа на физиологичните й ефекти при това състояние: [46]

- Тя не е лечение на заболяването, довело до ОДН и прекъсването или неправилното й приложение ще доведе до влошаване състоянието на пациента;
- Болният може и да не се нуждае от вентилация в началото на заболяването, ако дихателните му мускули се справят с повишената работа, но щом те се изтопят напълно, НИВ може да се окаже недостатъчна за справяне с проблема;
- Положителните ефекти на НИВ върху газовата обмяна могат да маскират влошаване на състоянието, което да доведе до животозастрашаваща ОДН при прекратяване на вентилацията.

Това предполага наличието на времеви прозорец, в който НИВ ще бъде полезна. Ранното й приложение може да се счита като превантивна мярка срещу задълбочаване на ОДН, но при много тежки състояния тя забавя вземането на решение за интубация и води до по-лоша прогноза. Поради това правилната селекция на пациентите и навременното ранно стартиране на НИВ са ключови моменти в лечението.

НИВ като алтернатива на инвазивната вентилация при болни с тежка хипоксемия и $PaO_2/FiO_2 < 200$ не е препоръчителна и трябва да бъде ограничена до хемодинамично стабилни пациенти, които могат да бъдат стриктно мониторираны от добре обучен персонал в условията на интензивно отделение [128].

2. 3. 1. НИВ при ARDS

Острият респираторен дистрес синдром при възрастни (ARDS) е клиничен синдром, характеризиращ се с тежка остро започваща диспнея, хипоксемия и дифузни белодробни инфилтрати, водещи до дихателна недостатъчност [107]. През 2012 г. The ARDS Definition Task Force ревизира дефиницията от 1994 г. на American–European Consensus Conference (AECC) и създаде нова такава (Берлинска дефиниция, таб. 2.4) [39,160]. Степента на хипоксемия е определяща в тази класификация. Тя се определя чрез отношението между парциалното налягане на кислорода в артериалната кръв на пациента (PaO_2) и фракцията на кислорода във вдишвания въздух (FiO_2) [45].

Таб. 2.4 Берлинска дефиниция за ARDS

	Лек	Умерен	Тежък
Начало	В рамките на 1 седмица от началото на заболяването или влошаването на респираторните симптоми		
Хипоксемия	$PaO_2/FiO_2 = 200-300$ При PEEP = 5 cmH ₂ O	$PaO_2/FiO_2 = 100-200$ При PEEP = 5 cmH ₂ O	$PaO_2/FiO_2 < 100$ При PEEP = 10 cmH ₂ O
Произход	ОДН с изяснени рискове фактори, но необяснима със сърдечна недостатъчност или претоварване с течности. Трябва да бъде направена обективна оценка на състоянието на ССС и интравенозните вливания, ако няма известни рискови фактори.		
Рентгенова находка	Двустранни засенчвания	Двустранни засенчвания	Засенчвания, ангажиращи най-малко 3 белодробни полета

Между 10 и 58 на 100 000 души развиват ARDS в зависимост от местоположението и степента на докладване в съответната държава. 7,1% от пациентите в интензивно отделение биват диагностицирани с ARDS при постъпването си. Този процент нараства до 12,5%, когато престоят надвиши 24 часа. Смъртността при пациентите с респираторен дистрес варира между 27% и 45% [2,82].

Една трета от пациентите, изложени на директна или индиректна белодробна увреда (Таб. 2.5), развиват ARDS. Допълнителни рискови фактори за развитие на синдрома са ниско рН, хроничен етилизъм и наличие на хронично белодробно заболяване [39]. Изненадващо според Honiden S и Gong MN наличието на захарен диабет от своя страна намалява този риск [92].

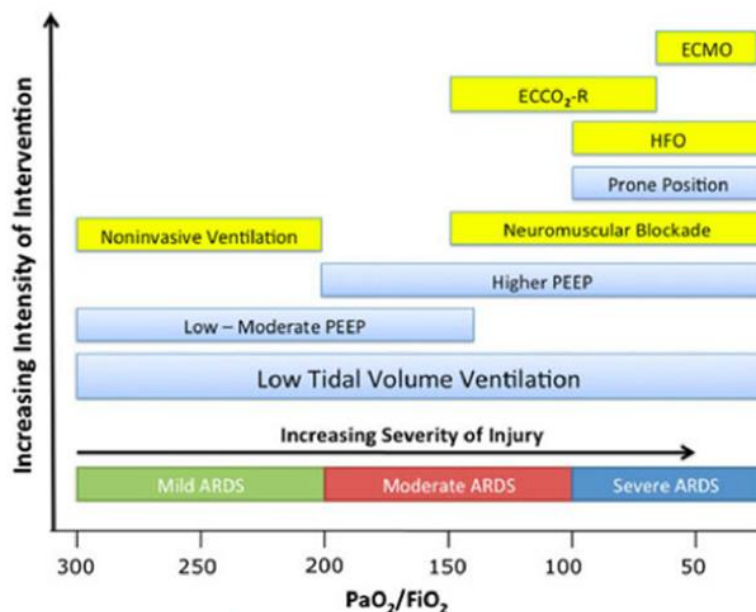
Таб. 2.5 Причини за директна и индиректна белодробна увреда при ARDS

Директна белодробна увреда	Индиректна белодробна увреда
Пневмония	Сепсис с извънбелодробен произход
Аспирация на стомашно съдържимо	Множествена травма
Белодробна контузия	Масивна хемотрансфузия
Масна емболия	Панкреатит
Удавяне	Кардио-пулмонален байпас
Инхалационна травма	
Реперфузионна травма	

Терапевтичните възможности за повлияване на респираторния дистрес могат да бъдат интерпретирани в контекста на Берлинската дефиниция (Фиг. 2.2) [77]. При всички форми на ARDS е уместно да се използва протективната вентилаторна стратегия, описана по-горе. При лекия и умерено тежкия ARDS протективната стратегия може да бъде успешно прилагана, както чрез инвазивна, така и чрез неинвазивна вентилация. Селекцията на подходящи пациенти трябва да се осъществява на базата на индивидуален подход [158]. При тежкия ARDS се препоръчва инвазивната вентилация, както и включването на допълнителни мероприятия като вентилация по корем, екстракорпорално премахване на CO₂ (ECCO₂R) и екстракорпорална мембранна оксигенация (ECMO) [77]. Направени са и проучвания за ефективността на

допълнителната терапия с аскорбинова киселина, която повлиява положително качествата на белодробния сурфактант при ARDS. [5]

Фиг. 2.2 *Терапевтични възможности за повлияване на респираторния дистрес в контекста на Берлинската дефиниция*



За да оценят епидемиологията използваните вентилаторни стратегии при ARDS в интензивните отделения, Bellani и сътр. правят мащабно проучване, което включва 459 интензивни отделения в 50 държави [38]. От всички 29 144 пациента, приети за периода на проучването, 10,4% изпълняват критериите за ARDS. По-малко от 2/3 тях са вентилирани с $V_t \leq 8$ ml/kg идеално телесно тегло, а 82,6% са поставени на $PEEP < 12$ cmH₂O. Вътреболничната смъртност е 34,9% при лекия, 40,3% при умерения и 46,1% при тежкия ARDS. Резултатите от това проучване сочат, че острият респираторен дистрес синдром при възрастни е често явление в интензивните отделения, но в много от случаите е лекуван неправилно, което води до висока смъртност.

Един възможен начин за подобряване на изхода от ARDS е по-широкото приложение на НИВ. Редица проучвания изследват тази хипотеза, но голяма част от тях са с недостатъчна степен на доказателственост поради малкия брой пациенти, включени в тях, липсата на рандомизация и уинцентричността им.

Едно от първите проучвания, засягащо проблематиката е публикувано през 1999г. в списанието Chest. Rocker и сътр. наблюдават 10 случая на ARDS, при които е

използвана НИВ [151]. Ендотрахеалната интубация е избегната и няма нужда от допълнително вентилаторно подпомагане 72 часа след прекратяването на НИВ при 6 от 9 случая (66%). Смъртността сред тези 10 пациента е 30%.

През 2007 г. Antonelli и сътр. отчитат в свое мултицентрично проучване, че в около 30% от 147 случая на ARDS НИВ е използвана като първа стъпка на поведение [28]. Благодарение на НИВ при 54% от болните е избегната ендотрахеалната интубация, което от своя страна е свързано със статистически значимо по-ниска честота на вентилатор-асоциираната пневмония (2% при неинтубираните спрямо 20% при интубираните, $p < 0,001$) и смъртност в рамките на интензивното отделение (съответно 6% спрямо 53%; $p < 0,001$).

През 2012 г. Zhan и сътр. провеждат мултицентрично рандомизирано контролирано проучване, което изследва безопасността и ефикасността на ранното приложение на НИВ при ARDS и го сравнява с кислородотерапията [172]. В него участват 40 пациента, разделени в две групи – НИВ и кислородотерапия с маска тип Вентури. Резултатите от него показват, че броят на интубациите, болните с полиорганна недостатъчност и починалите в групата на НИВ са сигнификантно по-малки в сравнение с контролната група.

Uçgun и сътр. сравняват ефективността на НИВ и конвенционалната терапия при ARDS в контролирано кохортно проучване, включващо 22-ма болни [164]. В групата на НИВ се наблюдава 57% неуспех ($n=6$). При 3-ма от пациентите той е ранен с нужда от незабавна интубация, а при останалите 3-ма се преминава към инвазивна вентилация поради необходимост от приложението на висок РЕЕР поради невъзможност за корекция на хипоксемията или нетолеранс към самата НИВ. Въз основа на техните наблюдения Uçgun и сътр. препоръчват преминаване от неинвазивна към инвазивна вентилация при болни с ARDS, ако не бъде отчетено подобрене на първия ден след началото на НИВ.

През месец март 2007 г. Domenighetti и сътр. публикуват проучване, сравняващо изхода от заболяването при пациенти с ARDS без полиорганна недостатъчност, вентилирани инвазивно и неинвазивно [73]. В работната група попадат 12 болни, поставени на НИВ, а ретроспективната контролна група се състои от други 12 със сходни изходни характеристики, които са интубирани. От работната група при 4 болни НИВ претърпява неуспех поради появата на полиорганна недостатъчност. В сравнение

с контролната група болните, при които НИВ е успешна, прекарват по-малко дни на вентилация ($p = 0,001$) и имат по-кратък престой в интензивното отделение ($p = 0,004$). След първия час от началото на вентилацията оксигенацията се подобрява в по-значителна степен при болните на НИВ, отколкото при интубираните. В смъртността между двете групи не се наблюдава статистически значима разлика, но има тенденция тя да бъде по-висока при пациентите на НИВ (претърпели или не неуспех).

Liu и сътр. провеждат проучване, което изследва ефекта на НИВ върху оксигенацията при 86 пациента с отравяне от паракуат (пестицид) и ARDS [112]. Настройките на вентилация са титрирани според нуждите на отделния болен до достигане на таргетен $V_t \geq 6 \text{ mL/kg}$. Допълнително им е проведено стандартно лечение за отравяне с паракуат със стомашна промивка и хемоперфузия. След началото на НИВ сигнификантно подобрение се отчита в PaO_2 и ДЧ. Нивата на началните и максималните обдишващи налягания при починалите и оцелелите се различават значително като по-високи са при починалите. След корелационен анализ на резултатите става ясно, че високите начални и максимални обдишващи налягания са лош прогностичен белег при ARDS, причинен от отравяне с паракуат.

Друго китайско проучване, изследващо ефективността на НИВ при ARDS от извънбелодробен произход принадлежи на Zhao и сътр. [174]. От включените в него 127 пациента с панкреатит 44 са с лек, 64 с умерен и 19 с тежък ARDS. При всички първо средство на избор за лечение е НИВ. Най-висока честота на интубациите и смъртност се наблюдават в групата на тежкия ARDS, докато при лекия процентът им е нула. При пациентите с успешен опит за НИВ след началото на терапията систолното артериално налягане, СЧ, ДЧ и FiO_2 намаляват, а сатурацията се увеличава сигнификантно в сравнение със същите показатели при интубираните болни.

2. 3. 2. НИВ при пневмония

Пневмонията е първична инфекция на белодробния паренхим. Въпреки че има висока заболяемост и смъртност тя често бива negliжирана, недиагностицирана, недобре лекувана и подценявана [78]. Смъртността сред хоспитализираните в терапевтично отделение с диагноза „пневмония“ е 5-10%, но при приетите в

интензивно отделение тя нараства до 25% за интубираните и почти 50% за онези, чиято хемодинамика се поддържа с вазопресори [116].

Според гайдлайните на British Thoracic Society се препоръчва прием в интензивно отделение на болни с пневмония, които при приемането имат установена консолидация на рентгенографията, покриват критериите за пневмония и имат от 3 до 5 точки по скоровата система CURB 65 [109]. CURB 65 е бърза точкова система за оценка тежестта на пневмонията, придобита в обществото (Табл. 2.6) [110,111]. Подобна скала е и PSI [80] (Табл. 2.10). Други популярни точкови системи, които често се използват за оценка тежестта на състоянието и вероятността за смърт на болни, приети в интензивно отделение, но не пряко свързани с диагнозата „пневмония“ са APACHE [101], SAPS [105], SOFA [166] (табл. 2.7, 2.8 и 2.9). Поради сложността в изчислението на предвидена смъртност, за тях има създадени онлайн калкулатори.

Табл. 2.6 CURB 65

Confusion (Обърканост)	abbreviated Mental Test Score ≤ 8	1 точка
Urea (Урея)	BUN > 19 mg/dL или 7 mmol/L	1 точка
Respiratory Rate (Дихателна честота)	> 30 / мин	1 точка
Blood Pressure (Артериално налягане)	диастолично < 60 mmHg или систолично < 90 mmHg	1 точка
Age (Възраст)	≥ 65 години	1 точка
Оценка:		
0-1 точка – лека пневмония (риск за смърт $< 3\%$)		
2 точки – средно тежка пневмония (риск за смърт 9%)		
3-5 точки – тежка пневмония (риск за смърт 15-40%)		

Табл. 2.7 APACHE II score - Acute Physiology Age Chronic Health Evaluation Score

А. Оценка на остроото състояние									
Критерий	Точки								
	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Температура °F	≤ 85,9	86-89,5	89,6-93,1	93,2-96,7	96,8-101,2	101,3-102,1		102,2-105,7	≥105,8
°C	≤ 29,5	30 -31,9	32-33,9	34-35,9	36,-38,4	38,5-38,9		39-40,9	≥41
СЧ/ мин	≤39	40-54	55-69		70-109		110-139	140-179	≥180
Ср. АН mmHg	≤49		50-69		70-109		110-129	130-159	≥160
ДЧ/ мин	≤5		6-9	10-11	12-24	25-24		35-49	≥50
Оксигенация: Ако $FiO_2 \geq 0,5$, използвай А-а разлика, а ако $FiO_2 < 0,5$, използвай PaO_2									
А-а разлика					<200		200-349	350-499	≥500
PaO_2	≤54	55-60		61-70	>70				
Na^+ (mmol/L)	≤110	111-119	120-129		130-139	150-154	155-159	160-179	≥180
K^+ (mmol/L)	≤2,4		2,5-2,9	3-3,4	3,5-5,4	5,5-5,9		6-6,9	≥7
Cr (mg/dL)			<0,6		0,6-1,4		1,5-1,9	2-3,4	≥3,5
Ако няма изследван КГА, вместо рН може да бъдат използвани HCO_3									
рН	≤7,14	7,15-7,24	7,25-7,32		7,33-7,49	7,5-7,59		7,6-7,69	≥7,7
HCO_3	≤14	15-17,9	18-21,9		22-31,9	32-40,9		41-51,9	≥52
WBC $\times 10^3$	≤1		1-2,9		3-14,9	15-19,9	20-39,9		≥40
Hct %	≤20		20-29,9		30-45,9	46-49,9	50-59,9		≥60
GCS	15 – 0 точки 12 – 3 точки 9 – 6 точки 6 – 9 точки 3 – 12 точки 14 – 1 точки 11 – 4 точки 8 – 7 точки 5 – 10 точки 13 – 2 точки 10 – 5 точки 7 – 8 точки 4 – 11 точки								
В. Възраст		С. Анамнеза за хронично заболяване							
	Точки								Точки
≤44	0	Неподлежащо на операция							5
45-54	2	Спешно постоперативно усложнение							5
55-64	3	Планов постоперативен прием							2
65-74	5	APACHE II = A + B + C							
≥75	6	Предвидена смъртност = -3,517 + (APACHE II score) x 0,146							

Табл.2.8 SAPS II score - Simplified Acute Physiology Score

Критерий	Точки														
	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	13	26	
СЧ/ мин	70-119		40-69		120-159			≥160			<40				
САН mmHg	100-199		≥200			70-99							<70		
Темп. °С	<39			>39											
РаО ₂ /FiO ₂ , само ако болният е на вентилация								≥200	100-199		<100				
Диуреза (L/ден)	≥1				0,5-0,99						<0,5				
Урея (g/L)	<0,6						0,6-1,7			>1,8					
WBC x10 ³	1-19,9		≥20									<1			
K ⁺	3-4,9		≥5	<3											
Na ⁺	125-144	≥145				<125									
HCO ₃	>20			15-19			<15								
Билирубин (mg/dL)	<40				40-59,9				≥60						
GCS	14-15					11-13		9-10					6-8	<6	
Възраст	Точки	Хронично заболяване				Точки		Тип прием				Точки			
<40	0	Рак с метастази				9		Планов хирургичен				0			
40-59	7	Хематологично раково заболяване				10		Терапевтичен				6			
60-69	12							Спешен хирургичен				8			
70-74	15	СПИН				17									
75-79	16	Предвидена смъртност = $e^{\text{logit}} / 1 + e^{\text{logit}}$													
>80	18	logit = -7,7631 + 0,0737 x SAPS II score + 0,9971 x ln(SAPS II score + 1)													

Табл. 2.9 SOFA score - Sequential Organ Failure Assessment Score

Критерий	Точки				
	0	1	2	3	4
Бял дроб					
PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200	≤100
Коагулация					
THR x10 ³	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Черен дроб					
Билирубин (mg/dL)	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
Сърдечно-съдова система					
Наличие на хипотензия	Няма	СрАН<70mmHg	Допамин ≤5 или Добутамин в каквато и да е дозировка	Допамин>5 или Епинефрин≤0,1 или Норепинефрин≤1,0	Допамин>15 или Епинефрин>0,1 или Норепинефрин>0,1
Централна нервна система					
GCS	15	13-14	10-12	6-9	<6
Бъбреци					
Креатинин (mcmol/L)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
Оценка					
Точки			Предвидена смъртност		
0-6			<10%		
7-9			15-20%		
10-12			40-50%		
13-14			50-60%		
15			>80%		
15-24			>90%		
Динамика в точките според състоянието			Предвидена смъртност		
Възходяща			>50%		
Непроменяща се			27-35%		
Низходяща			<27%		

Табл. 2.10 PSI – Pneumonia Severity Index

Критерий	Точки
Демографски	
Възраст (по 1 точка за всяка календарна година)	Мъже – възраст Жени – възраст-10
Постоянно пребиваване в дом за възрастни хора	10
Придружаващи заболявания	
Неоплазма	30
Чернодробно заболяване	20
Застойна сърдечна недостатъчност	10
Мозъчносъдово заболяване	10
Бъбречно заболяване	10
Находка от физикалния преглед	
Нарушения в съзнанието	20
Дихателна честота ≥ 30 /мин	20
САН < 90 mmHg	20
Телесна температура $< 35^{\circ}\text{C}$ или $\geq 40^{\circ}\text{C}$	15
СЧ ≥ 125 /мин	10
Лабораторни изследвания	
pH < 7.35	30
BUN > 30 mg/dL	20
Na ⁺ < 130 mEq/L	20
Glu > 13.9 mmol/l	10
Hb < 90 g/L (HCT $< 30\%$)	10
PaO ₂ < 60 mmHg (Sat $< 90\%$)	10
Оценка	
Рисков клас (точки)	Предвидена смъртност
I (< 50)	0.1%
II (51-70)	0.6%
III (71-90)	2.8%
IV (91-130)	8.2%
V (> 130)	29.2%

В условията на интензивно отделение ARDS и пневмонията са в тясна взаимовръзка. ARDS често е усложнение на придобитата в обществото пневмония. Белодробните инфекции са най-честата причина за развитие на ARDS [146]. Други белодробни причини за развитието на ARDS са: аспирация на стомашно съдържимо, инхалация на токсични газове, белодробна контузия, удавяне, васкулити и мастна емболия. ARDS може и да бъде резултат и от извънбелодробни причини като: сепсис от извънбелодробен произход, реакция при кръвопреливане, политравма, панкреатит, нежелана лекарствена реакция, изгаряния, състояние след сърдечна хирургия с екстракорпорално кръвообращение и некардиогенен шок [147].

Извън категорията на ARDS пневмонията сама по себе си може да доведе до остра хипоксемична дихателна недостатъчност.

American Thoracic Society определя една пневмония като тежка според следните критерии: [115]

- Големи критерии:
 - Инвазивна механична вентилация;
 - Септичен шок с необходимост от вазопресорна терапия;
- Малки критерии:
 - ДЧ ≥ 30 /мин;
 - $PaO_2/FiO_2 \leq 250$;
 - Мултилобуларни инфилтрати;
 - Обърканост/ дезориентираност;
 - Уремия;
 - Левкопения;
 - Тромбоцитопения;
 - Хипотермия;
 - Хипотензия с необходимост от агресивно обемно заместване.

Прием в интензивно отделение се препоръчва при наличието на един голям или три малки критерия.

Sem'iankiv се фокусира върху оксигенацията и измерва кръвно-газовите параметри при 18 болни с пневмония, придобита в обществото (ППО) на НИВ с цел да докаже положителния ѝ ефект върху оксигенацията на различни етапи от лечението

[157]. В началото средните стойности на PaO_2 са $47,20 \pm 10,46$ mmHg и след включването на НИВ се покачват до $74,30 \pm 18,51$ mmHg. Сатурацията също нараства от $80,4\% \pm 9,9\%$ до $94,5\% \pm 2,6\%$ ($p < 0,05$). В същата група елиминацията на $PaCO_2$ не се повлиява от вентилацията.

Confalonieri, Potena и сътр. провеждат проспективно рандомизирано проучване за ефекта на НИВ при ОДН, причинена от тежка ППО [61]. От общо 56 болни, покрили критериите за включване в проучването, 28 са поставени на НИВ, а 28 са оставени на стандартна кислородотерапия. Честотата на интубациите в групата на НИВ е 21%, а тази в контролната група – 50% ($p = 0,03$). И при двете групи се наблюдават сравними време от приемането до интубацията (ако такава е била необходима), общ болничен престой и болнична смъртност. Сред болните с ХОББ, включени в проучването, онези получили НИВ имат по-висока двумесечна преживяемост в сравнение с лекуваните със стандартен подход ($p = 0,05$).

За да изследват ефектите върху дихателната честота, газовата обмяна, хемодинамиката и клиничния ход на заболяването при пациенти с тежка ППО на НИВ, Jolliet и сътр. провеждат проспективно проучване с 24 пациента с ДЧ > 30 /мин и $PaO_2/FiO_2 < 250$ [94]. След началото на НИВ дихателната честота спада от 34 ± 8 до 28 ± 10 /мин ($p < 0,001$) и оксигенацията се подобрява (PaO_2/FiO_2 104 ± 48 в началото и 153 ± 49 след това, $p < 0,001$) при непроменени нива на $PaCO_2$ и хемодинамика. Въпреки началното подобрене на кръвно-газовите показатели се наблюдава висока честота на интубациите – 66%, и 33% смъртност. Интубираните болни са сигнификантно по-възрастни и с по-тежка хипоксемия при приемането от неинтубираните.

2. 3. 2. 1. Проучвания, изследващи ефективността на НИВ при лечение на ОДН, причинена от SARS.

SARS (severe acute respiratory syndrome) е тежка форма на пневмония, причиняваща се от новооткрит коронавирус (SARS-CoV). През 2003 г. избухва епидемия от SARS, започваща от Китай и разпространяваща се в 26 страни. Общата смъртност по време на епидемията е около 10% [59]. НИВ е прилагана често в много китайски болници в цялата страна [104]. Чрез нея е било възможно да се намалят интубациите с около 2/3 сред приетите в интензивно отделение със SARS [175,176].

Сърцето на епидемията от SARS в Китай е Хонг-Конг. Учени от местна болница начело с Cheung наблюдават ефекта на НИВ при пациенти, заразени с коронавирус и признаци на ОДН [56]. В проучването са включени 20 души. Благодарение на НИВ ендотрахеалната интубация е избегната при 70% от приетите. При тях престоят в интензивно отделение е по-кратък ($p < 0,001$) и chest radiography скорът им 24 часа след началото на НИВ е по-нисък ($p = 0,005$) в сравнение с тези на интубираните болни.

В друго китайско проучване Chen и сътр. също анализират ефектите на НИВ върху оксигенацията при пациенти със SARS [55]. Те изследват 25 души с ОДН на НИВ. От тях починали са 12. След първите 24 часа от началото на вентилацията и при групата на починалите, и при групата на оцелелите се наблюдава рязко подобрене на клиничните и кръвно-газовите параметри. Но ако бъдат разгледани абсолютните стойности, починалите имат по-висок APACHE II скор, по-висока ДЧ и по-ниска сатурация спрямо оцелелите при всяко едно измерване на показателите след началото на лечението ($p < 0,05$).

Нап и сътр. също намират положителен ефект на НИВ върху оксигенацията при пациенти с хипоксемична ОДН, причинена от SARS [86]. 28 души със синдрома биват поставени на НИВ. Ранен неуспех на вентилацията се наблюдава само при 1 болен. Сигнификантно подобрене в оксигенацията с повишаване на PaO_2 и PaO_2/FiO_2 , както и понижаване на дихателната честота се наблюдава на първия час от началото на вентилацията ($p < 0,01$). При около 1/3 от пациентите ($n=9$) се наблюдава късен неуспех на НИВ. Изразена баротравма като усложнение на вентилацията се отчита при 6 болни. Общата смъртност в групата е висока – 26,7%.

Поради спецификата на патологичния процес, причинен от коронавируса, апаратната вентилация има характерни усложнения, свързани с по-високата честота на баротравма. Yang и сътр. обобщават данни за пациенти със SARS и пневмоторакс или медиастинален емфизем, които са били на НИВ [170]. Авторите анализират 27 случая на тежък SARS, вентилирани неинвазивно. От тях 7 имат медиастинален емфизем или пневмоторакс, докато честотата на това усложнение при пациенти със SARS, които не са на вентилация е 1 на 189 случая. Честотата на пневмотораксите и медиастиналния емфизем при болните със SARS, които са на НИВ, е значително по-висока от тази при болните, които изобщо не са на вентилация ($p < 0,01$). Този факт може да бъде свързан с патологичните промени в белодробния паренхим при SARS, интензивната кашлица и вентилатор-асоциираната увреда. При 7-те случая на медиастинален емфизем или

пневмоторакс в проучването след намаляване на наляганията и увеличаване на FiO_2 се наблюдава постепенно подобрене на състоянието без спад в сатурацията. Следователно, когато се прилага НИВ при SARS е необходимо стойностите на обдишващите налягания да бъдат оптимизирани за постигане на добра оксигенация с нисък риск от усложнения.

2. 3. 2. 2. Проучвания, изследващи ефективността на НИВ при лечение на ОДН, причинена от Грип А (H1N1) вирус

Болните от Грип А (H1N1) вирусна инфекция развиват бързо прогресиращо възпаление на долните дихателни пътища, причиняваща дихателна недостатъчност [145]. Тежките форми на заболяването, включително пневмония и ARDS, се наблюдават по-често при млади пациенти, а затлъстяването и бременността се оказват допълнителни утежняващи фактори [143]. Пандемията от т. нар. „свински грип“ през 2009 г. предизвиква провеждането на редица проучвания, част от които свързани с НИВ. Въз основа на опита от епидемията от SARS през 2003 г. клиницистите започват да прилагат НИВ като първа стъпка в лечението, но с особено внимание към евентуална трансмисия на вируса към обслужващия персонал.

Winck и сътр. обобщават епидемиологично няколко проучвания при болни с H1N1 вирусна инфекция, вентилирани неинвазивно [168]. В четири от тях се съобщава за употреба на НИВ при 129 болни с голяма вариация в процента на успеваемост – от 5% до 100%. В две по-малки серии от случаи с общо 21 и шест серии с 10 пациента с успеваемостта е 10%. На базата на тези проучвания авторите на статията обобщават, че е уместно НИВ да бъде употребявана при екзацербации на хронични заболявания, свързани с грипния вирус, докато при ARDS на базата на грип трябва да се внимава особено, за да не се закъснее с ендотрахеалната интубация.

В Испания Masclans и сътр. провеждат голямо проучване върху ролята на НИВ в лечението на болни с H1N1 вирусна пневмония [119]. В него са включени 148 испански интензивни отделения за периода 2009-2010 г. През това време 177 души (25,8% от нуждаещите се от вентилация) са поставени на НИВ. 59,3% от тях биват интубирани. Успехът на НИВ е свързан със засягане на по-малко от два квадранта на рентгенографията и липса на нужда от вазопресорна терапия. Но дори и при болни с

повече от два засенчени квадранта на рентгенографията онези със SOFA скор ≤ 7 имат по-голям процент на успеваемост на НИВ от онези със SOFA скор > 7 . В тази кохорта не се отчита увеличаване на смъртността поради забавяне на интубацията. Също така болните на НИВ имат дължина на болничния престой и смъртност, сравними с тази при пациентите, които нямат нужда от вентилация.

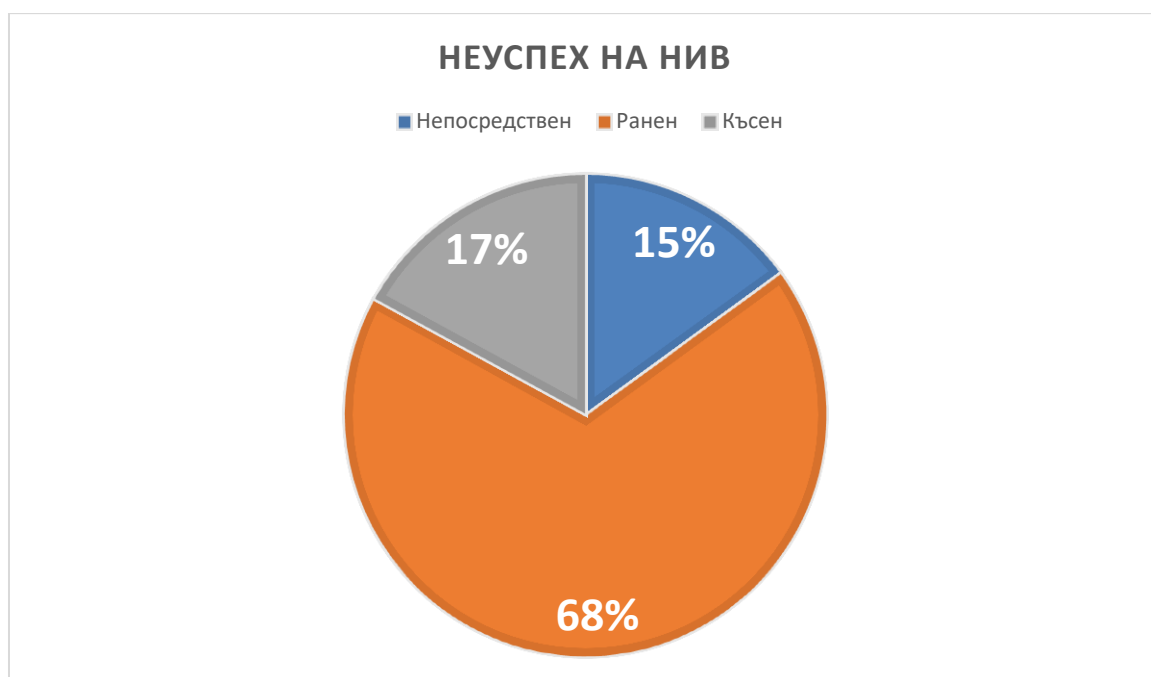
Успеваемостта на НИВ и предиктивните фактори за неуспеха ѝ при H1N1 вирусна пневмония изследват още Nicolini и сътр [131]. 60 пациента с $PaO_2/FiO_2 < 300$ са поставени на НИВ като 13 (21,67%) от тях преминават на инвазивна вентилация. Смъртността сред болните с успешен опит за НИВ е 2,1%, което е сигнификантно по-малко от 53,8% за групата на интубираните ($p < 0,001$). Освен по-висока смъртност сред вентилираните инвазивно се наблюдава и по-висока честота на инфекциозните усложнения, най-вече сепсис и септичен шок. След регресионен анализ факторите, асоциирани с неуспеха на НИВ, се оказват: SAPS II > 29 точки, $PaO_2/FiO_2 \leq 127$ при приемането и $PaO_2/FiO_2 \leq 149$ 1 час след началото на НИВ.

2. 3. 3. Предвиждане неуспеха на НИВ при хипоксемична ОДН

По дефиниция за неуспех на НИВ се говори, когато се наблюдава смърт на болния по време на прилагането ѝ или задълбочаване на дихателната недостатъчност с необходимост от ендотрахеална интубация и инвазивна вентилация. Много фактори имат отношение към неуспеха на НИВ, като честотата на неуспеха варира в широки граници между 5 и 60% според различните проучвания. Сам по себе си неуспехът на НИВ е независим фактор, свързан с повишена смъртност, особено при de novo възникнала ОДН [134]. Нови данни от едно френско проучване разкриват, че употребата на НИВ в тези случаи намалява, но неуспехът ѝ вече не е свързан с повишена смъртност. Тези резултати вероятно се дължат на по-доброто разбиране на НИВ от клиницистите и по-внимателния подбор на пациенти [71].

Въз основа на данни от различни рандомизирани контролирани проучвания неуспехът на НИВ може да се определи като непосредствен (до 1-ви час), ранен (от 1-ви до 48-ми час) и късен (след 48-ми час) – Фиг. 2.3 [27,47,51,61,62,98,118].

Фиг 2.3 Средни нива на неуспеха на НИВ според различни рандомизирани проучвания



2. 3. 3. 1. Непосредствен неуспех на НИВ

Непосредствен е неуспехът на НИВ в рамките на първия час. До момента за него не са идентифицирани рискови фактори [134]. Често се дължи повече на психомоторна възбуда, от колкото на физиологична пречка за осъществяване на вентилацията или прекомерна тежест на състоянието на болния. Основните причини за появата му са:

- **Слаб кашличен рефлекс**

НИВ не предоставя директен достъп до дихателните пътища. Затова невъзможността на пациента за ефективна кашлица и очистване на секрети е относителна контраиндикация за приложение на метода [134]. При болни с количествени нарушения в съзнанието, пациенти с булбарна симптоматика (инсулт или напреднало невро-мускулно заболяване) има потенциална опасност от аспирация с развитие на пневмония или задържане секрети в бронхите, които поради неефективния кашличен рефлекс могат да бъдат премахнати единствено чрез фибробронхоскопия или

различни техники за дирижирана кашлица, включително и апарат за механична инсуфлация - ексуфлация (напр. Cough assist на Phillips Respirocs).

- **Хиперкапнична енцефалопатия/ кома**

Високостепенната хиперкапния ($\text{PaCO}_2 > 70\text{mmHg}$) предизвиква количествени нарушения в съзнанието, които затрудняват приложението на НИВ. Критичният праг на PaCO_2 е по-висок при пациенти с хронична хиперкапнична ОДН. Хиперкапничните пациенти често са ажитирани или не могат да разберат инструкциите на лекаря, а когато се достигне до сопор и кома, рискът от аспирация е повишен.

Някои проучвания доказват, че НИВ може да бъде предприета успешно при хиперкапнични пациенти с нарушено съзнание от обучен персонал с цел бърза редукция на PaCO_2 и осигуряване на условия за успешна терапия [153]. Рискът от аспирация рязко намалява след възстановяване на нормалния неврологичен статус и по-нататъшното лечение с НИВ не е по-рисково, от колкото при останалите болни със същата патология.

- **Психомоторна възбуда**

Делирът е чест невропсихиатричен синдром, който може да има фатални последствия, но е потенциално обратим. В световен мащаб той се среща често сред хоспитализираните в интензивните отделения. Делирът е свързан с удължен болничния престой, повишена смъртност и трайни психични и когнитивни увреждания. Въпреки сериозните си последствия, той често не се диагностицира и се подценява от клиницистите.

Имайки предвид когнитивните, емоционалните и моторните нарушения по време на делир, е много вероятно пациент в такова състояние да не може да толерира НИВ поради ниска степен на кооперативност и разбиране естеството на лечението.

Наскоро проведено китайско проучване определя делира (HR 4,4; 95 % CI 2,6-7,4; $p < 0,001$) заедно с ниския BMI (HR 0,92; 95 % CI 0,86-0,98; $p = 0,013$) като независим рисков фактор за повишена смъртност при пациенти на НИВ. В това изследване психичният статус на болните е снет по критериите на DSM-IV и през времето на НИВ състоянието е проследявано с Nu-DESC скалата, което обективизира получените резултати [52].

- **Асинхрония между пациента и вентилатора поради повишени загуби на въздух от дихателния кръг**

Честа причина за поява на асинхрония между пациента и вентилатора е изтичането на въздух покрай маската и лицето.

Чрез експериментално проучване, проведено в лабораторни условия, Nakamura et al установяват, че част от вентилаторите, използвани за НИВ в условията на интензивно отделение не могат да компенсират добре загубите на въздух – предизвикват автотригерирание, изключват се, циклират забавено или не достигат зададеното ниво на РЕЕР [124]. Това води до асинхрония и силен дискомфорт у пациента. Изборът на подходяща маска може да предотврати появата на въздушни загуби, позволявайки на вентилатора да реализира зададените от лекаря параметри.

Във вентилаторите от ново поколение са инкорпорирани алгоритми за компенсация на въздушните загуби. Те биват различни за вентилацията по обем и по налягане като тези по налягане са по-ефективни. За съжаление повишаването на потока при компенсацията по налягане може да доведе до още по-голямо изпускане на въздух от маската и влизане в порочен кръг, водещ до дискомфорт за пациента, както и до прераздуване на стомаха [69].

Изборът на интерфейс е от голямо значение за успеха на НИВ при остри състояния. Оро-назалната и маската цяло лице осигуряват подобряване на алвеоларната вентилация в по-голяма степен, докато назалната маска се толерира по-добре. Множество фактори обаче ограничават употребата на назална маска при хипоксемична ОДН. Загубите при дишане през устата намаляват алвеоларната вентилация и съответно ефективността на НИВ. Също така големият въздушен поток през носа повишава резистънс на ГДП [32,66].

Опитите за конструиране на интерфейс с добър толеранс водят до изобретяването на шлема. Неговите предимства са свързани с възможността на пациента да си взаимодейства с околната среда, пониженият риск от кожни декубитуси на мястото на фиксация и възможността да бъде поставен на всички болни без значение от лицевата анатомия.

В своето пилотно проучване Antonelli и сътр. сравняват ефективността на НИВ с шлем или оро-назална маска при хипоксемична ОДН [30]. Изследвани са 33-ма болни,

при които е приложена вентилация с шлем и 66 контроли. Снизение в честотата на неуспех на НИВ с последваща ендотрахеална интубация, както и намаление на свързаните с интерфейса усложнения, са наблюдавана при групата на шлема в сравнение с контролната група. При нито един от пациентите, използвали шлем, не се е наблюдавал нетолеранс към интерфейса.

Подобни са резултатите от проучването на Patel с сътр. [135] , проведено през 2016 г. При него се отчита увеличен брой дни без вентилация и снижена 90-дневна смъртност в групата на болните, провеждали НИВ с шлем в сравнение с оро-назална маска.

Проучването на Principi и сътр от 2004 г. също се фокусира върху сравнение на толеранса към НИВ с оро-назална маска и шлем, но сред популация от имунокомпрометирани болни [141]. И в двете групи авторите наблюдават подобрене на оксигенацията, но нито един болен не е претърпял неуспех на терапията в групата на шлема за сметка на 8 пациента в групата на оро-назалната маска.

2. 3. 3. 2. Ранен неуспех на НИВ

Ранен е неуспехът на НИВ между 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията. Основно значение за възникването му има вида на дихателната недостатъчност и причината, довела за развитието ѝ. Най-голям процент от общия неуспех на НИВ е именно ранният. Според редица проучвания, той е значително по-висок при хипоксемичната дихателна недостатъчност, от колкото при хиперкапничната [27,29,37,47,51,61,62,98,118].

Причини за ранен неуспех на НИВ при хипоксемична ОДН:

- **Лош изходен КГА и невъзможност за неговото коригиране ($PaO_2/FiO_2 < 150$)**

През 2016 г. излязоха резултатите от проучването LUNG SAFE (Large observational study to UNderstand the Global impact of Severe Acute respiratory FailurE). То засяга терапевтичните подходи и изхода на хипоксемичната ОДН, при която се налага вентилаторно подпомагане, със специален фокус върху ARDS в светлината на

Берлинската дефиниция. Това голямо проспективно кохортно проучване включва 2 813 болни с ARDS, от които 436 (15,5%) са били на НИВ през първите 1 или 2 дни от началото на заболяването [37].

Отчетеният неуспех на НИВ е 22,2% при лек, 42,3% при средно тежък и 47,1% при тежък ARDS. Смъртността сред болните с успешен опит за НИВ е 16,1%, а при тези с неуспешен е значително повишена – 45,4%. След анализ на резултатите е установено, че смъртността сред пациентите на НИВ е по-висока спрямо тази сред пациентите на инвазивна вентилация, когато тяхното $PaO_2/FiO_2 < 150$.

Данните от предходни проучвания показват, че не е толкова важно изходното PaO_2/FiO_2 , а неговата динамика. По-висок процент на неуспех сред хипоксемичните болни се отчита при $PaO_2/FiO_2 < 146$ 1 час след началото на вентилацията – маркер за невъзможност за корекция на оксигенацията [21,28,29,48,54,63,72,130,144,156].

- **Изходен SAPS II score > 35**

Скалите за оценка тежестта на състоянието на критично болния пациент са тясно свързани с предвиждането на успеха или неуспеха на НИВ. SOFA, APACHE II и SAPSII са сред най-често използваните в проучванията, въпреки че APACHE II и SAPS II са дълги и трудни за изчисляване в условията на спешност. Особена тежест се дава на стойността на изходен SAPS II score > 35 точки, който е установен като независим фактор, свързан с повишена честота на неуспех на НИВ [28,29,130,171].

- **Дихателна честота > 25/мин**

Тахипнеята е маркер за повишена дихателна работа и нейното персистиране 1 час след началото на НИВ е рисков фактор за неуспеха ѝ. Освен високата ДЧ, индексът на бързо повърхностно дишане (съотношението между ДЧ и дихателния обем в литри) също е свързан с неуспеха на НИВ. Предиктивни за нужда от ендотрахеална интубация са стойности > 105 [72,129,134,171]. Този факт е установен при пациенти с постоперативна ОДН, хематологични заболявания и ARDS.

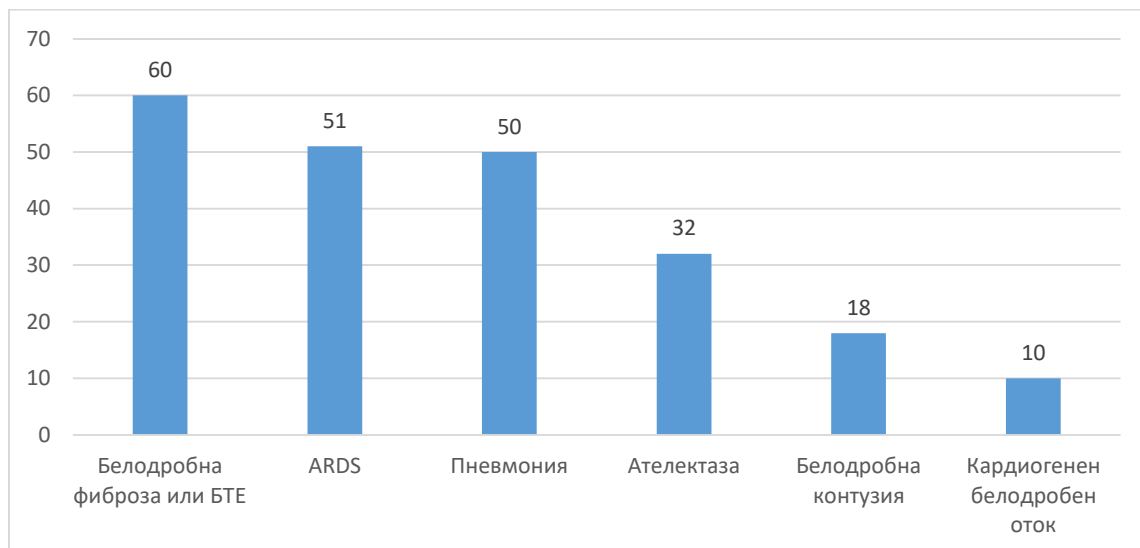
- **Етиология на дихателната недостатъчност**

Според някои проучвания не толкова тежестта на хипоксемията, колкото подлежащата етиология, предопределя успеха на НИВ. При пневмония и ARDS процентът на неуспех на НИВ е по-висок, от колкото при останалите причини за

настъпване на ОДН [134,162]. При пациенти с кардиогенен белодробен оток неуспехът на НИВ е нисък (4%), като болни с $pH > 7,03$ имат шанс за преодоляване на състоянието с НИВ [134]. Фактори с отношение към неуспеха на НИВ при кардиогенен белодробен оток са: остър миокарден инфаркт, $pH < 7,25$, ниска фракция изтласкване ($< 30\%$), наличие на хиперкапния и ниско систолно артериално налягане.

На фиг. 2.4 можете да видите процентното отношение на неуспех на НИВ при различни нозологични единици, причиняващи остра хипоксемична дихателна недостатъчност [29].

Фиг. 2.4 Причини за развитие на ОДН и процент на неуспех на НИВ



От тази статистика е видно, че наличието ARDS само по себе си е сериозен рисков фактор за неуспех на НИВ. Индийска изследователска група начело с Agarwal през 2009 г. засягат този въпрос, провеждайки проспективно проучване, сравняващо ефикасността на НИВ при остра хипоксемична дихателна недостатъчност, причинена от ARDS или други нозологични единици [96]. Изследвани са 40 болни, 21 от които с ARDS и 19 с хипоксемична ОДН с друга етиология. Всички са поставени на НИВ като на първия и четвъртия час след началото на терапията се наблюдава подобрене по отношение на СЧ, ДЧ, pH и PaO_2 без статистически значима разлика във всички проследявани параметри между двете групи. Също така близки са стойностите на неуспеха на НИВ, болничния престой и смъртността. Макар да не е достигната

съответната степен на доказателственост в това проучване, и тук се отчита висок процент на неуспех на НИВ – 44%, въпреки значителното повлияване на хипоксемията след началото на вентилацията.

- **Висок дихателен обем**

При НИВ е трудно да бъдат постигнати критериите на протективната вентилаторна стратегия, препоръчвана при ARDS. При инвазивната вентилация пациентите често биват седирани и релаксирани за по-добро адаптиране към вентилацията, особено при наличие на рефрактерна хипоксемия. Подобно поведение при НИВ е невъзможно. Лека седация с Midazolam и Morphine е уместна при прекомерно агитирани болни. При НИВ често дихателния обем е по-висок от препоръчителния.

Този проблем се разглежда в проучването на Carreaux et al от 2016 г., което има за цел да установи ролята на дихателния обем в неуспеха на НИВ [50]. Авторите установяват, че средния дихателен обем за цялата кохорта е 9,8 ml/kg идеално телесно тегло (8,1 – 11,1 ml/kg). Неуспех на НИВ е наблюдаван при пациенти с дихателен обем > 9,5 ml/kg идеално телесно тегло, най-вече сред болните с $PaO_2/FiO_2 < 200$.

- **Други фактори, свързани с неуспеха на НИВ са:**

- Забавяне началото на НИВ [134];
- Увеличаване на рентгенологичните инфилтрати през първите 24 часа [134];
- Многократни фибробронхоскопии [134];
- Голяма продължителност на терапията с НИВ [134];
- шоково състояние [54,63,122,144];
- APACHE II [54,122,156,162,171];
- SOFA [48];
- млада възраст [162];
- обширно засягане на белодробния паренхим (оценено чрез рентгенография) [49];

- сърдечната честота 1-2 часа след началото на НИВ[48,49,72];
- повишен алвеоло-артериален градиент (A-aDO₂) 24 часа след началото на НИВ[49,129];
- наличието на активно онкологично заболяване [63];
- GCS [63];
- нисък РЕЕР при началото на НИВ [63];
- ниско рН преди началото на НИВ [130,144];
- индекс на оксигенация (oxygenation index = mean airway pressure × FiO₂ × 100/PaO₂) [130];
- слаба/ липса на кашлица [91];

Нито едно от тези проучвания обаче не дава точни стойности, при които да се очаква повишен риск от интубация.

Според препоръките на Schönhofer и сътр. [155], валидни за Германия, НИВ трябва да бъде предпочитана пред инвазивната вентилация, винаги когато това е възможно, с цел избягване на риска от развитие на нозокомиална пневмония. Същият гайдлайн отхвърля НИВ като първо средство на избор при тип I ОДН поради високия процент на неуспех и липсата на достатъчно рандомизирани проучвания, доказващи ефективността ѝ в тази клинична ситуация [46,155]. Поради тази причини новите препоръки на European Respiratory Society и American Thoracic Society не дават препоръка по отношение приложението на НИВ при de novo възникнала хипоксемична ОДН, поставяйки въпроса като спорен [150].

Най-актуалното проучване по проблема за неуспеха на НИВ при хипоксемична ОДН принадлежи на Duan и сътр. [74] Неговите автори представят удобна и лесна точкова система, чрез която може да бъде предвиден неуспехът на НИВ с цел избягване на закъснялата ендотрахеална интубация, водеща до повишена смъртност [76,100]. Те извеждат НАCOR скор, в който са включени пет критерия, даващи името му: Heart rate (Сърдечна честота), Acidosis (рН), Consciousness (GCS), Oxygenation (PaO₂/FiO₂), Respiratory rate (Дихателна честота). Резултат над 5 точки на 1-вия, 12-тия, 24-тия или 72-рия час от началото на НИВ предвижда неуспех с чувствителност 72,6% и специфичност 87,2%.

Както при пациентите с интактна имунна система, така и при имунокомпрометираните, неуспехът на НИВ има своите причини. Adda и сътр. провеждат ретроспективно проучване за период от 10 години, в което става ясно, че болните с намалена имунна защита претърпяват неуспешни опити за НИВ по подобни причини като останалите болни с остра хипоксемична дихателна недостатъчност [22]. В проучването са включени 99 пациента с онкохематологично заболяване и ОДН, които са били поставени на НИВ. При 54% от тях опитът е неуспешен. Техният PaO_2/FiO_2 е сигнификантно по-нисък, а дихателната им честота – по-висока, спрямо същите показатели при болните с успешна НИВ. След мултивариантен анализ като асоциирани с неуспеха на НИВ са изведени следните фактори: висока дихателна честота по време на НИВ, забавяне в поставянето на НИВ, нужда от включване на вазопресорна терапия или диализа и развитие на ARDS. Смъртността сред интубираните е 79%, а сред онези, при които НИВ е била успешна, е 41%.

2. 3. 3. 3. Късен неуспех на НИВ

Като късен се дефинира неуспехът на НИВ, който е започнал 48 часа след началото на терапията при наличие на първоначален добър отговор. Той е свързан не само с промяна на обстоятелствата при домашната НИВ на хронично болни с хиперкапнична дихателна недостатъчност, но и с флуктуации по време на остро състояние в рамките на интензивното лечение. Късният неуспех се характеризира със странични ефекти от приложението на НИВ, свързани основно с дълготрайната употреба на не добре пригодена маска, липса на адекватно овлажняване, влошаване общото състояние на болния, липса на адекватно обучение и проблеми с околната среда.

- **Изтичане на въздух**

Както при острите състояния, така и при хроничните, от особена важност е изборът на подходяща маска. Пациентите, които се оплакват от изтичане на въздух от маската, в значително по-малка степен се придържат към терапията с НИВ 5 години след назначаването ѝ [41]. Изтичането на въздух води не само до асинхрония между пациента и вентилатора, но и причинява конюнктивити, особено ако се използва ороназална маска. Понякога лекото очно дразнене може да бъде толерирано от болни с

ОДН, които знаят, че вентилацията е временна мярка за преодоляване на състоянието им и ще помогне за избягването на ендотрахеална интубация, но в дългосрочен план подобен компромис е невъзможен.

- **Асинхрония пациент – вентилатор**

Основните белези на асинхрония са: неподпомогнато дихателно усилие на пациента, двойно тригериране и авто тригериране. Наличието им се установява чрез анализиране на потока, кривата на налягане при обдишване и трансдиафрагмалното налягане Pdi (Фиг.2.5)

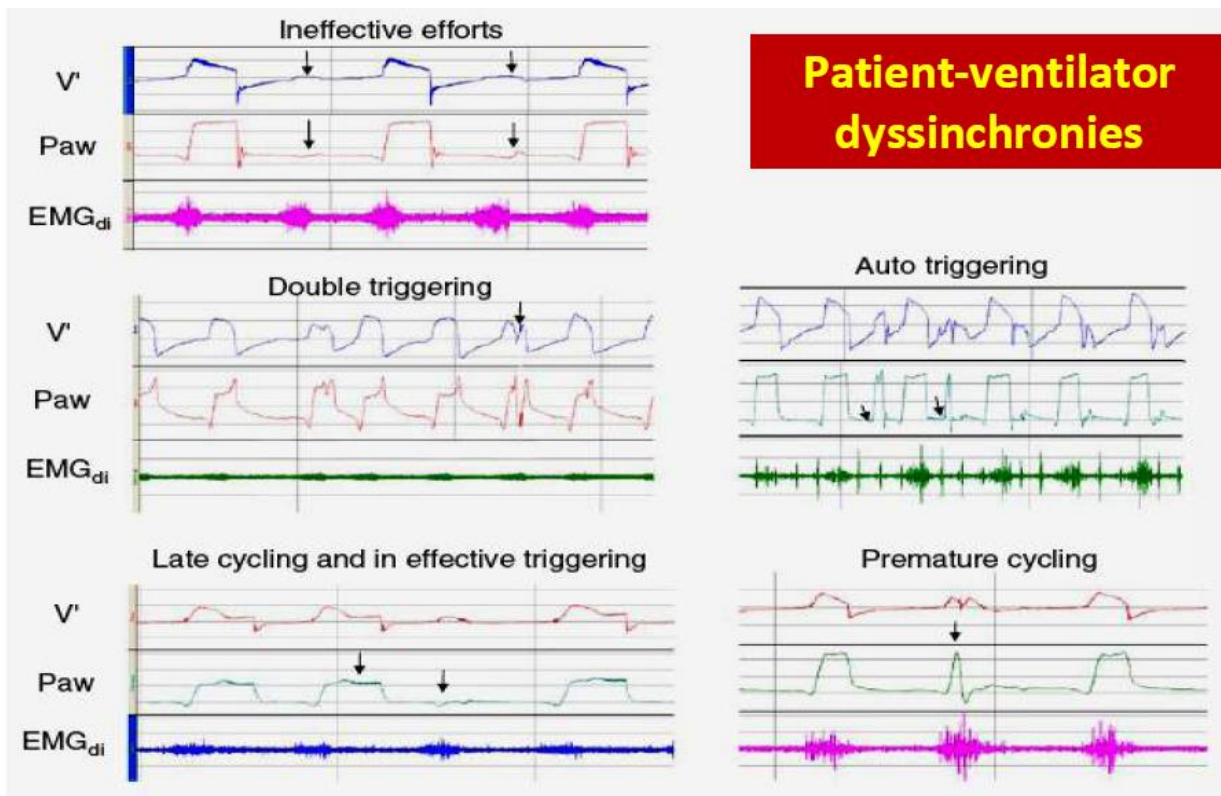
Неподпомогнато дихателно усилие - положителното Pdi отклонение не е придружено от асистиран вентилаторен цикъл;

Двойно тригериране – два следващи един след друг вентилаторни цикли, като експираторното време след първия е по-малко от $\frac{1}{2}$ инспираторно време.

Автотригериране – доставен вентилаторен цикъл, некореспондиращ с положителното Pdi отклонение.

Индекс на асинхрония $\% = \text{брой събития на асинхрония} / \text{обща дихателна честота (вентилаторни цикли+неефективно тригериране)} \times 100$. Значима е асинхронията при AI $> 10\%$.

Vignaux et al. установяват индекс на асинхрония $> 10\%$ при повече от 40% от пациентите на НИВ. Високото ниво на pressure support и големите загуби са независими рискови фактори за тежка асинхрония и неуспех на НИВ [165].



Vignaux L. et al., Intensive Care Med 2009; 35(5):840-6

527

Фиг.2.5 Различни видове асинхрония. V - поток, Paw - налягане в дихателните пътища , EMGdi - трансдиафрагмално налягане.

- **Кожно дразнене и декубитални рани**

Вторият по честота проблем, свързан с интерфейса, след изтичането на въздух, е появата на декубитални рани. Лезиите се появяват в местата на контакт между маската и лицето, най-често където кожата е директно върху костна подложка (гърба на носа). В стремежа си да намали изтичането на въздух, медицинският персонал пристяга прекалено ластичите на маските, което води до исхемизиране на кожата и силен дискомфорт [134]. Освен това, дори интерфейсът да бъде добре пригоден за пациента, след дълготрайната му употреба, могат отново да се появят разязвявания [41].

- **Изушаване на лигавиците**

Липсата на адекватно овлажняване е чест проблем при приложението на НИВ повече от 6 часа в денонощието. Пациентите се оплакват от сухота в устата и гърлото, която стига до степен на невъзможност за задържане на маската върху лицето. Въпреки че няма ясни данни за ролята на овлажняването в успеха на НИВ, е препоръчително то да бъде използвано с цел подобряване работата на дишане [134].

- **Лош функционален статус**

Лош функционален статус на болния и наличието на хипергликемии преди приемането са свързани с повишен риск от неуспех на НИВ, дори да се наблюдава първоначално добро повлияване на хиперкапнията и рН [121].

- **Нарушения на съня**

В интензивното отделение цикълът сън-бодърстване на болните може да бъде нарушен от високите нива на шум, силната светлина и необходимостта от извършване на манипулации през нощта. Това може да доведе до настъпване на делир и непридържане към терапията [134].

- **Технически проблеми с апаратурата**

Поради амортизация след няколко месеца или години софтуерът и хардуерът на апаратурата могат да започнат да дават грешки, което да компрометираща вентилацията [134].

2. 4. Изводи от литературния обзор

От представения литературен обзор могат да бъдат направени следните изводи:

1. НИВ е нов метод на респираторно подпомагане, чрез който може да се избегната ендотрахеалната интубация и свързаните с нея рискове при определени групи болни с остра и хронична дихателна недостатъчност. Доказани са предимствата на НИВ при екзацербация на ХОББ, белодробен оток от кардиогенен произход, ОДН при имунокомпрометирани пациенти и в случаите на трудно отвикване от апаратна вентилация.
2. Няма достатъчно данни от големи рандомизирани контролирани проучвания, потвърждавайки ефективността на НИВ при хипоксемична ОДН.
3. НИВ облекчава диспнеята и намалява работата на дишане.
4. Тъй като се наблюдава висока честота на неуспех на НИВ при хипоксемична ОДН, е важно да има внимателна селекция на болните, които са подходящи за приложение на метода, интензивен мониторинг и ясни критерии за интубация.
 - Висок процент на неуспех (около 50%) на НИВ се наблюдава при ОДН, причинена от ARDS или пневмония;
 - НИВ трябва да се избягва при пациенти с ARDS и шок;
 - Много нисък PaO_2/FiO_2 при приемането и липсата на подобрението му 1 час след началото на вентилацията са рискови фактори за неуспех. Поради това е препоръчително при ARDS НИВ да се предприема при лек и умерено тежък ARDS, ако пациентът няма количествени и качествени нарушения на съзнанието;
 - Неуспех на НИВ се наблюдава и при болни с висок SAPS II и APACHE II скор при приемането.
5. Премаването от НИВ към инвазивна вентилация не трябва да бъде забавяно във времето, ако има една от следните индикации:
 - Влошаване на рентгенографията;
 - Липса на подобрение или влошаване на PaO_2/FiO_2 ;
 - Промяна в съзнанието на болния;

- Спадане на артериалното налягане;
- Развитие на полиорганна недостатъчност.

3. Цел и задачи

3. 1. Цел

Целта на настоящия дисертационен труд е да установим чрез клинично проучване и фармакоикономически анализ мястото на неинвазивната вентилация в лечението на острата хипоксемична дихателна недостатъчност в условията на интензивното отделение.

3. 2. Задачи

За постигане на така формулираната цел бяха проведени: 1) клинично проучване сред пациенти с „de novo“ хипоксемична ОДН, предизвикана от тежка пневмония, които са показани за провеждане на апаратна вентилация – НИВ или инвазивна вентилация (ИВ); 2) фармакоикономически анализ на разходите за тяхното лечение.

Поставихме си следните задачи:

1. Да сравним параметрите на кръвно-газовия анализ в хода на лечението на хипоксемича ОДН при пациентите на НИВ и ИВ.
2. Да направим **подгрупов анализ** на динамиката на кръвно-газовия анализ, дихателната и сърдечната честота в хода на лечението при пациентите на НИВ.
3. Да сравним **продължителността на вентилацията** при пациентите на НИВ и ИВ.
4. Да анализираме изолираните бактериални причинители при пациентите на НИВ и ИВ.
5. Да сравним смъртността на пациентите на НИВ и ИВ.
6. Да отчетем честотата и причините за неуспех на НИВ.
7. Да проследим пациентите на НИВ и ИВ след **изписването** и сравним честотата на продължаващо лечение сред преживелите епизода на ОДН.
8. Да направим фармакоикономически анализ на директните медицински разходи, изразходвани за лечението на един пациент на НИВ и ИВ.

4. Материали и методи

4. 1. Клинично проучване

4. 1. 1. Дизайн на проучването

Настоящото изследване е нерандомизирано амбиспективно дицентрично проучване тип случай-контрола сред болни с de novo хипоксемична ОДН, показани за апаратна вентилация. Пациентите бяха разделени в две групи – НИВ (интервенция, проспективно) и ИВ (контрола, ретроспективно). Проспективната част от проучването беше проведена в периода 2015 – 2018 г. в Отделението по Интензивно Лечение на МБАЛББ „Св. София“, а ретроспективните данни бяха набрани след приключване на проспективната част от проучването чрез анализ на документи от архива за 2014 – 2018 г. на същата болница и на „Аджъбадем Сити Клиник болница Токуда“.

4. 1. 1. 1. Включващи критерии

В проучването бяха включени само пациентите, отговарящи на следните критерии:

- $PaO_2 < 60$ mmHg, измерено в артериална кръв при дишане на атмосферен въздух (по изключение при много тежко състояние на болния първоначалният кръвно-газов анализ може да бъде взет по време на кислородотерапия като това обстоятелство следва да се отчете при статистическия анализ на данните);
- Наличие на пневмонични инфилтрати на фасова рентгенография на белите дробове и сърцето;
- Класифициране на пневмонията като тежка по критериите на American Thoracic Society (виж т. 2.3.2.);
- Невъзможност за корекция на нарушенията в оксигенацията единствено с кислородотерапия.

4. 1. 1. 2. Изключващи критерии

- Възраст < 18 години;
- Бременност;
- Кардиогенен белодробен оток – въпреки че кардиогенният белодробен оток е класическа причина за появата на остра хипоксемична дихателна недостатъчност, тази патология не е обект на настоящото проучване. Причината да не бъде включена е, че ефективността на НИВ при кардиогенен белодробен оток е доказана в множество проучвания и в най-новия консенсус от 2017 г. за употреба на НИВ е дадена категорична препоръка за употребата на СРАР терапията като първо средство на избор при такива пациенти. [150] Затова в настоящото проучване вниманието е концентрирано върху острата хипоксемична дихателна недостатъчност от некардиогенен произход;
- Белодробен карцином;
- Активна туберкулоза;
- Тежки количествени промени в съзнанието, ажитация или енцефалопатия;
- Сърдечен или респираторен арест;
- Остър миокарден инфаркт;
- Хематемеза или хемоптоя;
- Травма в областта на лицето;
- Неконтролируемо повръщане;
- Недрениран пневмоторакс.

4. 1. 1. 3. Групи пациенти

1. Група „Неинвазивна вентилация“

Пациентите, покриващи включващите критерии на проучването, бяха поставени на НИВ не по-късно от 2 часа след постъпване на пациента в отделението. Режимът на вентилация се определяше според: състоянието му; придружаващите заболявания; комфорт и добър къмплайс от страна на пациента. Използвахме НИВ по налягане в режими СРАР, S-mode, S/T mode и AVAPS (вентилация по налягане с гарантиран

дихателен обем). Параметрите на вентилацията бяха съобразени с протективната вентилаторна стратегия, препоръчана при болни с ARDS: EPAP (PEEP), осигуряващ алвеоларен рикруйтмънт и нормална оксигенация без да причинява усещане за дискомфорт у болния с минимална стойност 5 cmH₂O; IPAP, осигуряващ дихателен обем 6 ml/kg с максимална стойност 30 cmH₂O; ДЧ от 20-25/мин и първоначална FiO₂ от 0,6 до 1, която подлежи на корекция след обективизиране на подобрена или влошена оксигенация чрез кръвно-газов анализ.

Според тежестта на заболяването си пациентите на НИВ бяха разделени на четири подгрупи: пневмония без ARDS, лек ARDS, умерен ARDS и тежък ARDS. Тежестта ARDS беше определяна по критериите на Берлинската дефиниция [160].

В първите няколко дни от лечението НИВ беше прилагана за повече от 16 часа в денонощието (интензивна НИВ) като след подобряване на състоянието на болния времето без вентилатор постепенно се удължаваше.

НИВ беше прекратявана при: 1. Достигане на клинично подобрение с адекватна оксигенация само чрез кислородотерапия; 2. Покриване на определени критерии за интубация или 3. Отказ на пациента от интервенцията.

Дефинирани бяха следните критерии за интубация:

- Рефрактерна хипоксемия, неповлияваща се от вентилацията в продължение на 24 часа;
- Влошаване на оксигенацията след 24-тия час, неповлияваща се от промяна в настройките на вентилатора;
- Поява на количествени или качествени промени в съзнанието, смущаващи кооперативността на болния;
- Нестабилна хемодинамика, остър миокарден инфаркт;
- Невъзможност за протекция на дихателните пътища;
- Обилно количество секрети или неконтролируемо повръщане.

2. Група „Инвазивна вентилация“

Пациентите от ретроспективната контролна група бяха подбрани да съответстват на пациентите от групата на НИВ по диагноза, тежест на заболяването при приемането (дефинирана чрез Берлинската дефиниция за ARDS) и характеристиките на режима на

вентилация (нисък дихателен обем от 6 ml/kg при максимално инспираторно налягане 30 cmH₂O и РЕЕР, осигуряващ алвеоларен рикруитмънт). Включени бяха пациенти, вентилирани както по налягане, така и по обем, покриващи гореописаните критерии.

4. 1. 1. 4. Измервани показатели по време на лечението

При постъпването при всички пациенти бяха отчетени следните изходни показатели:

- Възраст;
- Най-висока температура през последната седмица (в °C);
- Сърдечна честота;
- Систолно АН;
- Дихателна честота;
- GCS;
- Кървно-газов анализ (КГА);
- Пълна кръвна картина;
- Биохимични изследвания (урей, креатинин, кръвна захар, Na⁺, K⁺, Cl⁻, ASAT, ALAT);
- Наличие на придружаващи заболявания.

Въз основа на гореописаните показатели бяха калкулирани:

- Curb 65 (Табл. 2.6);
- SAPS II скор (Табл. 2.8).

В хода на терапията бяха проследявани:

- КГА на 1-вия и 24-тия час след началото на вентилацията и преди прекратяване на интензивната вентилация:
 - при преминаване от интензивна към неинтензивна НИВ;
 - преди интубацията при неуспех на НИВ;
 - преди екстубацията при ИВ;
 - преди смъртта на болния при ИВ.
- ДЧ в гореописаните времеви точки за групата на НИВ;
- СЧ в гореописаните времеви точки за групата на НИВ;

- НАСОР скор (Табл. 4.1) в гореописаните времеви точки за групата на НИВ.

В края на интервенцията бяха отчетени:

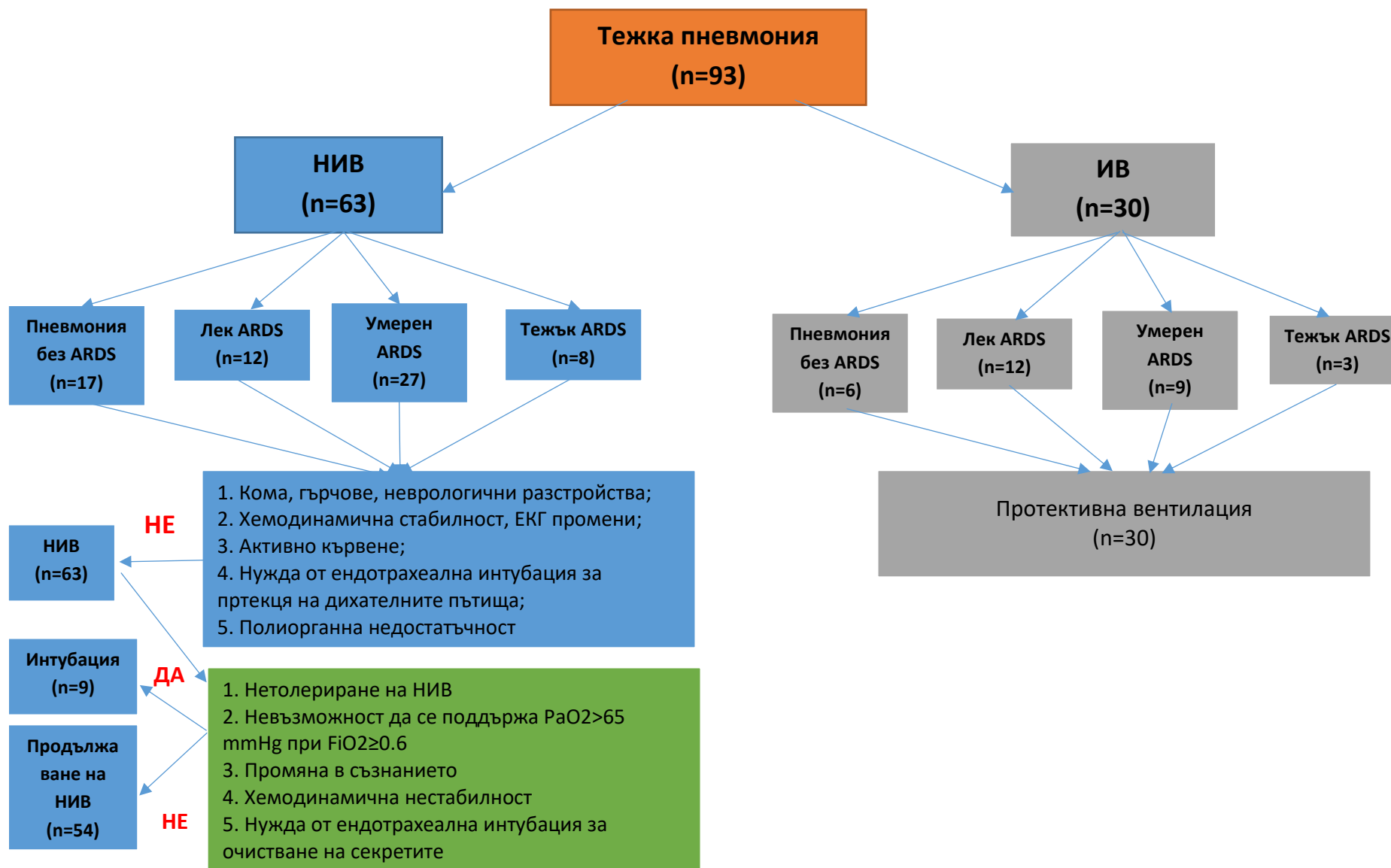
- Вътреболничната смъртност;
- Дните на вентилация;
- Резултатите от микробиологичния анализ (процент на изолиране на патологичен причинител);
- Необходимостта от продължаване на кислородо-, СРАР или ВІРАР терапията в домашни условия.

Събраните данни бяха организирани в база данни, създадена за нуждите на настоящия дисертационен труд, на Microsoft Excel с възможност за импортиране на информацията в статистическия пакет IBM SPSS v.25. Информацията беше организирана в 84 полета с въвеждане на абсолютните стойности на количествените и универсално кодиране на качествените променливи.

Табл. 4.1 НАСОР score за предвиждане неуспеха на НИВ

Критерий	Стойност	Точки
Сърдечна честота /мин	≤ 120	0
	≥ 121	1
pH	$\geq 7,35$	0
	7,30 – 7,34	2
	7,25 – 7,29	3
	$< 7,25$	4
GCS	15	0
	13 – 14	2
	11 – 12	5
	≤ 10	10
PaO₂/FiO₂	≥ 201	0
	176 – 200	2
	151 – 175	3
	126 – 150	4
	101 – 125	5
	< 100	6
Дихателна честота /мин	≤ 30	0
	31 – 35	1
	36 – 40	2
	41 – 45	3
	≥ 46	4

Фиг. 4.1 Схема на дизайна на проучването



4. 1. 2. Използвана апаратура за механична вентилация

4. 1. 2. 1. Апарати за НИВ: В рамките на настоящото проучване бяха използвани, както critical care, така и home care вентилатори. Ако даден вентилатор не можеше да реализира целевия дихателен обем при безопасна граница на пиковото инспираторно налягане, биваше заменян с такъв от по-висок клас.

Използваните модели апарати за НИВ бяха:

1. Philips Respironics V680;
2. Dräger Carina;
3. ResMed Lumis 100;
4. BMC RESmart GII T-25ST;
5. ResMed VPAP S;
6. ResMed Auto 25;
7. ResMed Auto Set.

Подробна информация за характеристиките на апаратите за НИВ можете да намерите в Приложение 1.

4. 1. 2. 2. Апарати за ИВ: За ИВ бяха използвани единствено специализирани critical care вентилатори:

1. Philips Respironics V680;
2. Dräger Savina 300;
3. Dräger Evita 2 Dura.

Подробна информация за характеристиките на апаратите за ИВ можете да намерите в Приложение 1.

4. 1. 2. 3. Маски за НИВ: В настоящото проучване бяха използвани няколко вида маски – тип цяло лице, oro-назалани и назални, non-vented или vented в зависимост от характеристиката на съответния апарат. За да се намали шансът от развитие на декубитални рани по лицето, интерфейсите бяха ротирани периодично.

Бяха използвани маски от следните модели:

1. Philips Respironics PerforMax;
2. Philips Respironics PerformaTrak;
3. Dräger Nova Star TS;
4. ResMed Mirage Quatro;
5. ResMed AirFit F20;
6. Philips Respironics Amara View;
7. ResMed Swift FX NANO.

Подробна информация за характеристиките на използваните маски за НИВ можете да намерите в Приложение 1.

4. 1. 2. 4. Овлажняващи устройства: Както при ИВ, така и при НИВ овлажняването е от ключово значение за поддържане интегритета на лигавицата на дихателните пътища. При НИВ овлажняването е и един от основните фактори за пациентския къмпъйлънс. При липса на овлажняване болните изпитват мъчителна сухота в орофаринкса и приемат вода през устата много често. Това компрометираща вентилацията и повишава обема на стомашното съдържимо, но не води до трайно облекчение на симптоматиката.

Овлажняващите устройства, които използвахме, бяха:

1. Овлажняващи филтри модел Medisize Hygrovent S;
2. Хибридна овлажняваща система модел Medisize HME Booster;
3. Активен овлажнител модел Dräger Aquapor EL.

Подробна информация за характеристиките на използваните овлажняващи устройства можете да намерите в Приложение 1.

4. 1. 3. Използвана апаратура за изследване на КГА

КГА беше измерван от цялостна хепаринизирана кръв, взета от a.radialis. Анализът беше извършван в лабораторията на МБАЛББ “Св. София“. Транспортът на пробите се осъществяваше в рамките на 15 мин. от вземането на кръвта с цел намаляване на влиянието на абсорбцията на газовете от стените на спринцовките от синтетичен материал.

Siemens RapidLab 248



Фиг. 4.2 Siemens RapidLab 248

Siemens RapidLab 248 изследва газовия състав на кръвта, използвайки електрохимичен принцип. Електрохимическият сензор се състои от стъклен рН електрод, РаСО₂ електрод на Стоу – Сервингхаус и О₂ електрод на Кларк. Тези сензори използват газово-селективни мембрани, които играят ролята на хемоспецифични детекторни слоеве. Принципът на измерване се базира на електрохимически реакции между повърхността на електрода и кръвта. [113]

pH електродът представлява тънка стъклена мембрана, разделяща две течности – кръвта и специален реактив с известно pH. Разликата в pH помежду им създава слаб електрически потенциал, който може да бъде измерен. (Фиг. 4.4) [159]

CO₂ електродът представлява двоен електрод (подобен на pH електрода) – един за измерване и един контролен. Измерващият електрод от едната си страна е в контакт с кръвта, а от другата – с контролен електролитен разтвор, а контролният електрод е потопен изцяло в реактива. Когато разтвореният в кръвта CO₂ дифундира към електролитния разтвор от едната страна на електрода, той първо образува въглена киселина (H₂CO₃), която се дисоциира на H⁺ и HCO₃⁻. Следователно pH на кръвта може да бъде изчислено по уравнението на Хендерсон-Хаселбах и да бъде сравнено с това на контролния разтвор. (Фиг. 4. 3 и 4.4) [167]

Кислородният електрод е единственият двоен електрод в системата за измерване на КГА. Изработва се от платина и стъкло. Едната му част играе ролята на катод, а другата – на анод. O₂ молекулите, разтворени в електролитен разтвор, реагират катода, където се извършва редукция. Получените OH⁻ се привличат от анода и по този начин де генерира електрически потенциал между двете части на електрода. Полученият електрически заряд е пропорционален на PaO₂ на кръвната проба. (Фиг. 4.3) [159,167]

Фиг. 4.3 Уравнение на Хендерсон-Хаселбах

$$K_a = \frac{[A^-][H^+]}{[HA]}$$

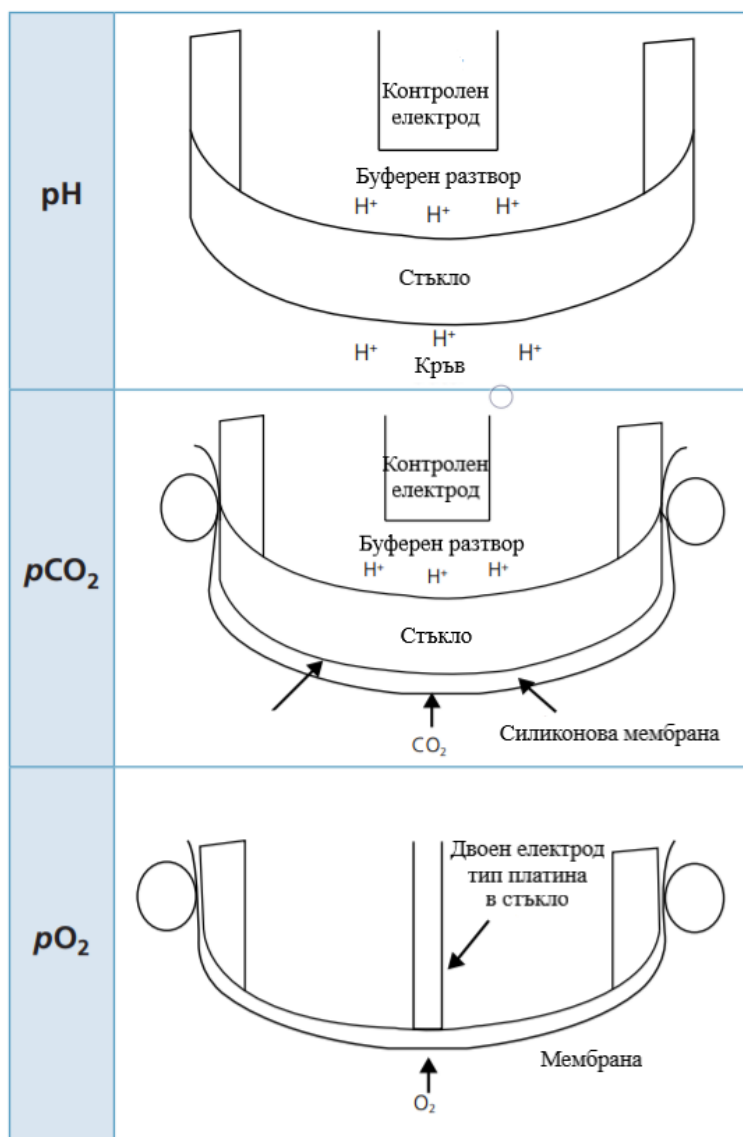
$$[H^+] = K_a \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$-\log[H^+] = -\log(K_a) - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$$pH = pK_a - \log \frac{[HA]}{[A^-]}$$

$pH = pK_a + \log \frac{[A^-]}{[HA]}$

Фиг. 4.4 Схематично представяне на рН, рСО₂ и рО₂ електродите за изследване на КГА (адаптирано по Sørensen) [159]



4. 1. 4. Микробиологично изследване

Микробиологичното изследване на биологичните материали беше провеждано в микробиологичната лаборатория на МБАЛББ „Св. София“ и в клиничната лаборатория на Аджабадем Сити Клиник болница Токуда.

При пациентите на НИВ изследваният биологичен материал беше спонтанно отделена хрчка. При болните на ИВ беше взиман непротектиран трахеален секрет чрез

аспирация през ендотрахеалната тръба без допълнителен лаваж. Биологичните материали бяха съхранявани в стерилни контейнери и изпращани в лабораторията веднага след отделянето им.

Първоначално секретите биваха посявани на средите кръвен агар и Мак Конки. Кръвният агар е среда, даваща възможност за изолиране на вискателни бактерии и доказване на техните хемолитични качества, без намесване в образуването на пигменти. На тази среда добър растеж имат β -хемолитичните *Streptococcus pyogenes*, *Enterococcus faecalis* и *Staphylococcus aureus*, α -хемолитичният *Streptococcus pneumoniae* и ахемолитичните *Streptococcus bovis* и *Neisseria meningitidis*. Посявката върху кръвен агар се инкубира от 24 до 48 часа при 37°C в микроаерофилна или анаеробна среда, в зависимост от природата на бактериалното изследване. [18] Агарът на Мак Конки е селективна и диференцираща среда за изолиране на *Enterobacteriaceae* и множество други Грам-отрицателни микроорганизми. Пробите се инкубират в продължение на 18 до 24 часа или по-дълго при необходимост при 35 ± 2°C [123].

Ако се наблюдава растеж на някоя от двете среди, се пристъпваше към тестове за продукция на оксидаза и плазмокоагулаза, пъстра редица и бацитрацинов тест за определяне на бактериалния щам по биохимичните му свойства [11]. Плазмокоагулазата е главен патогенен фактор на *Staphylococcus aureus*. При култивиране на изолата в цитратна заешка плазма след 2 до 6 ч. на 37°C отделеният от патогена ензим коагулира плазмата. Оксидазният тест се използва за идентификация на найсерии и *Ps. aeruginosa* – образуваният ензим оксидаза се доказва по черното оцветяване на културата при накапване със съответен реактив. Бацитрациновият тест е ориентиран за идентификация на *Streptococcus pyogenes*. Колониите от първата среда се пресяват в кръвен агар, върху който се поставят дискове с бацитрацин. Чувствителните на бацитрацин колонии не се разрастват около диска. Пъстрата редица се използват за разпознаване на различните видове *Enterobacteriaceae*. Тя включва тест с индол (положителен при *E. coli*; отрицателен при *K. pneumoniae*), метил-рот (положителен при *E. coli*; отрицателен при *K. pneumoniae*), Фогес-Проскауер (положителен при *E. coli*; отрицателен при *K. pneumoniae*), урея (положителен при *K. pneumoniae* и *Proteus*; отрицателен при *E. coli*, *Salmonella* и *Shigella*) и цитрат (положителен при *K. pneumoniae* и *Proteus*; отрицателен при *E. coli*, *Salmonella* и *Shigella*).

Също така за разпознаване на различни щамове микроорганизми беше използван и автоматичният анализатор VITEK. Той може да идентифицира Грам- положителни коки и Грам-отрицателни пръчици, анаероби, найсерии, *Haemophilus spp.*, *Corinebacterium spp*, други възискателни микроорганизми и гъби.

При един от пациентите на на НИВ *Legionella pneumophila* беше открита посредством уринен тест за наличие на антигени на *Legionella*.

След уточняване на микробния щам колониите биваха тествани с различни антибиотици и резултатите – представени като антибиограма. Според нея при необходимост се коригира емпиричната антибиотична терапия, стартирана при приемането на пациентите.

4. 1. 5. Статистически анализ

Базата данни беше прехвърлена от първоначалния й формат от Microsoft Excel в IBM SPSS v.25, където информацията беше обработена статистически. За всички проведени статистически тестове беше определено ниво на значимост (α) от 0,05 и доверителен интервал – 95%. Поради малкия брой случаи в някои от изследваните групи и различното от нормалното разпределение на стойностите в други всички данни бяха обработени с непараметрични тестове. Резултатите от тях са представени с техните медиани и интерквартилни обхвати.

В настоящия дисертационен труд бяха използвани следните статистически методи:

- Дескриптивен анализ – представяне на честотното разпределение на изследваните показатели в експерименталните групи;
- Вариационен анализ – определяне на показателите на централната тенденция (медиана, интерквартилни обхвати, минимални и максимални стойности);
- Тест на Колмогоров – Смирнов – за проверка на разпределението във всички групи;

- Тест на Ман Уитни – непараметричен тест за проверка на хипотези, когато имаме две независими променливи (качествени скаларни или количествени);
- Тест на Уилкоксън – непараметричен тест за проверка на хипотези, когато имаме две зависими променливи;
- Тест на Крузкал – Уолис – непараметричен тест за проверка на хипотези, когато имаме повече от две независими променливи. С него може да се извърши и оценка на зависимостта между категорична и количествена променлива като количествената е с различно от нормалното разпределение чрез извеждане на корелационен коефициент на Коен W;
- Хи квадрат – непараметричен анализ за зависимости между променливи с различно от нормалното разпределение.

4. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум

По дефиниция при анализа разход-минимум се сравняват алтернативни медикаменти или терапевтични подходи, при които резултатите са идентични във всички аспекти. Обикновено този анализ се провежда с оглед намиране на най-евтината стойностна алтернатива, което е в интерес на болницата, Националната здравноосигурителна каса (НЗОК) или пациентите. Описват се директни, индиректни и трудно оценени разходи като точно какви разходи ще бъдат включени в анализа зависи от гледната точка на изследователя. [15]

Въпреки че на базата на клинични проучвания няма достатъчно данни за категорична еквивалентност между НИВ и ИВ, направихме анализ разход-минимум при пациентите на НИВ и ИВ, защото намаляването на разходите за лечение е актуална тема в ежедневието на българския интензивист. НЗОК и здравните мениджъри упражняват върху клиницистите постоянен натиск за оптимизиране на отпусканите от тях средства за лечение и фармакоикономическите анализи са основен механизъм за достигане на желаните от тях цели.

На фона на недостатъчните данни за ефективността на НИВ при хипоксемична ОДН и липсата на препоръки в световните гайдлайни, дори фармакоикономически

анализ като разход-минимум може да бъде от полза на работещите във финансово лимитирани звена, каквито често са отделенията за интензивно лечение.

За целите на настоящия фармакоикономически анализ от кохортата на описаното по-горе клинично проучване бяха избрани 36 пациента, разделени в две групи – НИВ (n=18) и ИВ (n=18). Всички пациенти на ИВ бяха от групата, лекувани в МБАЛББ „Св. София“.

От медицинската им документация бяха събрани всички данни за директни медицински разходи – медикаменти, консумативи и диагностични изследвания (лабораторни, образни и инструментални). В анализа не са включени индиректните (възнаграждение на персонала, режийни, амортизация на апаратурата) и трудно оценимите разходи, защото всички пациенти от извадката са лежали в едно и също интензивно отделение при еднакви условия, обгрижвани от един и същи персонал. Следователно при едни и същи цени на водоснабдяването, топлоподаването и електроенергията, константна амортизация на апаратурата и еднакви заплати на медицинския персонал тези разходи ще бъдат сравними и няма да допринесат за статистическата значимост на получените резултати.

В първия етап от проучването разходите за медикаменти, консумативи и диагностични изследвания бяха пресметнати за всеки пациент като абсолютна стойност (разходи на пациент), а след това се коригираха според дължината на болничния престой (разходи на леглоден).

Всички цени на медикаменти и консумативи бяха извлечени от официалната конкурсна листа за 2018 г. на МБАЛББ „Св. София“, а цените на диагностичните изследвания – от официалния ценоразпис за извършване на диагностични изследвания в МБАЛББ „Св. София“ за 2018 г. Резултатите са представени в Евро (€), пресметнати по валутния курс от деня на извършване на изчисленията – 04.08.2018 г.

Анализът отново беше извършен със статистическия пакет IBM SPSS v. 25 като се използва непараметричният тест на Ман – Уитни (виж т. 4. 1. 1. 6).

5. Резултати

5. 1. Клинично проучване

5. 1. 1. Оценка на състоянието на пациентите при приемането

За период от три години в Отделението по интензивно лечение на МБАЛББ „Св. София“ са постъпили 69 пациента, покриващи критериите за тежка пневмония с необходимост от дихателно подпомагане. При всички се започна НИВ. От тях 4-ма души отпаднаха от проучването поради липсващи данни, а 2-ма – поради промяна на диагнозата след по-нататъшно диагностично уточняване (плеврален емпием при първия и идиопатична интерстициална пневмония при втория). Останалите 63 бяха включени в изследването като проспективна група с приложена интервенция – НИВ.

От архива на същото лечебно заведение бяха подбрани 21, а от архива на Аджбадем Сити Клиник болница Токуда – 9 пациента на ИВ, съответстващи по диагноза, тежест на заболяването при приемането и характеристиките на режима на вентилация, на болните на НИВ. Те формираха ретроспективната контролна група.

При приемането пациентите бяха категоризирани според тежестта на заболяването си – пневмония без или с ARDS, като ARDS-ът беше разделен допълнително на лек, умерен и тежък според Берлинската дефиниция (Фиг. 5.1 и Табл. 5.1). [160] Според Берлинската дефиниция оценка на хипоксемията трябва да бъде направена на фона на РЕЕР. При приемането на всички болни, включени в настоящото проучване, беше взиман КГА при спонтанно дишане на атмосферен въздух или на кислород, подаван чрез нискодебитно устройство, което не може да генерира РЕЕР. Затова първоначално пациентите бяха оценявани само на базата на техните PaO_2/FiO_2 и рентгенография, след което биваха поставени на вентилация с РЕЕР и един час след това беше взиман втори КГА с цел прекатегоризиране според нивото на хипоксемия при наличие на РЕЕР.

Фиг. 5.1 Разпределение на пациентите според тежестта на заболяването

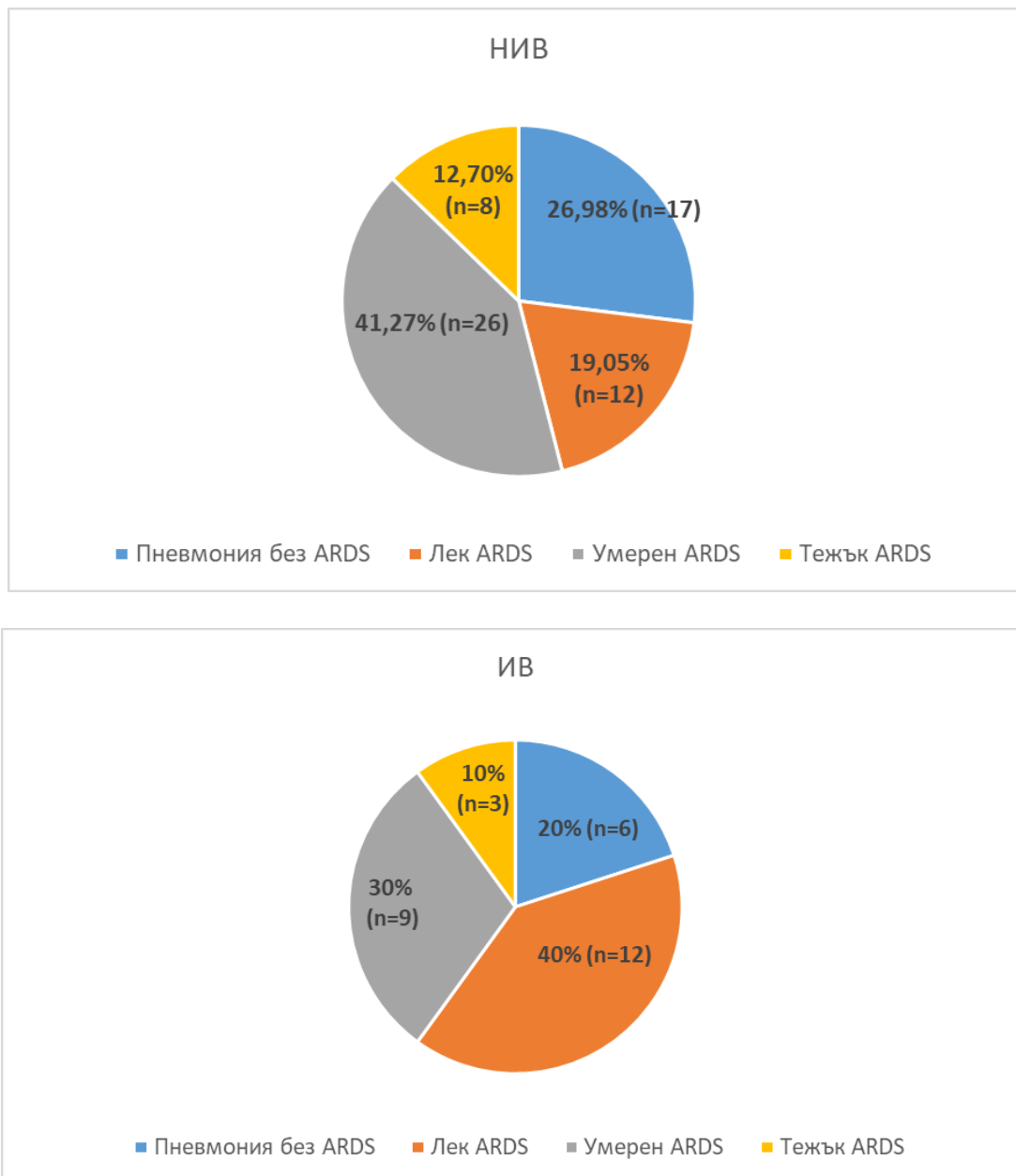


Табл. 5.1 Сравняване броя на пациентите с различна тежест на основното заболяване в двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИБ (n=30)	p
Пневмония без ARDS	n=17	n=6	0,103
Лек ARDS	n=12	n=12	
Умерен ARDS	n=26	n=9	
Тежък ARDS	n=8	n=3	

Проведохме статистически анализ на тази информация с цел определяне дали пациентските популации в изследваните групи (НИВ и ИВ), според който не се откри значима разлика в състава на двете групи по отношение критерия „тежест на основното заболяване“ – $p=0,103$ (Табл. 5.1).

След определяне броя на пациентите с различна тежест на основното заболяване в двете групи последва сравнение на медианните стойности на основни клинични показатели при приемането – възраст, най-висока измерена аксиларна температура през последната седмица, сърдечна честота, систолно артериално налягане, дихателна честота, точковата оценка по GCS за количествени промени в съзнанието, наличието на придружаващи заболявания и параметрите от КГА (Табл. 5.2, 5.3 и 5.4).

Табл. 5.2 Сравняване на клиничните показатели от общия преглед при приемането

	НИВ (n=63)	ИВ (n=30)	p
Възраст	Median: 58; IQR: 19	Median: 60; IQR: 29,25	0,4
Мъже/ Жени	36/27	22/8	
Най-висока температура през последната седмица (в °C)	Median: 38,8; IQR: 1	Median: 38; IQR: 2	0,034
Сърдечна честота	Median: 100; IQR: 25	Median: 100; IQR: 34,25	0,833
Систолно АН	Median: 120; IQR: 36	Median: 110; IQR: 31,25	0,014
Дихателна честота	Median: 34; IQR: 6	Median: 31; IQR: 7	0,008
GCS	Median: 15; IQR: 1	Median: 15; IQR: 2	0,36

По анамнестични данни и клинични параметри от общия преглед двете групи се различават сигнификантно по отношение на систолното артериално налягане, дихателната честота и най-високата температура, измерена през последната седмица. И при трите параметъра се отбелязват по-високи медианни стойности в групата на НИВ в сравнение с групата на ИВ.

Статистически значима разлика в показателите от КГА между двете групи се открива при pH и PaO_2/FiO_2 . Сигнификантно по-високи са стойностите PaO_2/FiO_2 в групата на ИВ в сравнение с НИВ. От друга страна значимо по-ниско при ИВ е pH на артериалната кръв. По отношение на $FiO_2, PaO_2, PaCO_2, HCO_3^-$ и сатурацията между двете групи не се открива значима разлика.

Табл. 5.3 Сравняване броя на пациентите с различни коморбидности в двете групи

Заболяване	НИВ (n=63)	ИВ (n=30)
Без придружаващи заболявания	n=13	n=10
ХОББ	n=11	n=6
Обезитас	n=14	n=4
Обезитас хиповентиляционен синдром	n=9	n=2
Обструктивна сънна апнея	n=5	n=0
Артериална хипертония	n=29	n=17
Cop pulmonale	n=15	n=11
Сърдечна недостатъчност	n=12	n=6
Ишемична болест на сърцето	n=11	n=5
Преживян инсулт	n=1	n=4
Диафрагмална дисфункция	n=0	n=1
Диабет	n=17	n=6
Други	n=21	n=20

За да се придобие цялостна представа за общото състояние на пациентите при приемането, бяха сравнени и резултатите от лабораторните им изследвания, които влизат във формирането на SAPS II скоря (Табл. 5.4).

По отношение на резултатите от лабораторните изследвания при приемането между двете групи също не се откриха значителни разлики. Единствено стойностите на серумния натрий и уреята са статистически значимо по-високи в групата на НИВ в сравнение с ИВ. При натрия и двете медиани попадат в границите на нормата за стойностите на този йон в плазмата (135-145 mmol/l), докато при уреята се наблюдават значимо по-високи надреферентни стойности при пациентите на ИВ в сравнение с тези на НИВ.

Въз основа на гореописаните клинични и лабораторни данни бяха пресметнати два скоря – CURB 65 и SAPS II, последният от които е основен международен показател за оценка на моментното състояние на интензивно болния и шанса му за летален изход (Табл. 5.6). Сравнявайки калкулираните резултати от двете скорви системи, беше установено, че няма сигнификантна разлика между двете групи при нито един от тях.

Табл. 5.4 Сравняване на параметрите от КГА при приемането при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИБ (n=30)	p
FiO₂	Median: 0,24; IQR: 0,29	Median: 0,21; IQR: 0,27	0,142
pH	Median: 7,48; IQR: 0,08	Median: 7,41; IQR: 0,13	0,001
PaCO₂	Median: 31,2; IQR: 9,1	Median: 31,7; IQR: 17,42	0,554
PaO₂	Median: 47,6; IQR: 14,9	Median: 50,48; IQR: 28	0,637
PaO₂/FiO₂	Median: 157,92; IQR: 89,42	Median: 192,52 ; IQR: 98,89	0,024
HCO₃	Median: 23,3; IQR: 5,5	Median: 21,1; IQR: 9,62	0,18
Sat %	Median: 86,5; IQR: 11,8	Median: 85,95; IQR: 22,9	0,938

* FiO₂ беше измерена чрез таблици, характеризиращи подавания процент на кислорода от нискодебитни устройства при спонтанно дишане.

Табл. 5.5 Сравняване на параметрите от лабораторните изследвания при приемането при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИБ (n=30)	p
СУЕ	Median: 70; IQR: 68	Median: 42,5; IQR: 49,5	0,088
Левкоцити (10⁹/L)	Median: 9,4; IQR: 8,3	Median: 9,01; IQR: 9,98	0,925
Тромбоцити (10⁹/L)	Median: 211; IQR: 149	Median: 179,5; IQR: 140	0,152
Урея	Median: 7,5; IQR: 10,12	Median: 13; IQR: 9,12	0,004
Креатинин	Median: 101; IQR: 63,2	Median: 136,1; IQR: 101,55	0,166
Кръвна захар	Median: 6,6; IQR: 2,9	Median: 6,55; IQR: 3,48	0,708
Na⁺	Median: 141,3; IQR: 6	Median: 138; IQR: 5,9	0,002
K⁺	Median: 4,1; IQR: 0,87	Median: 4,05; IQR: 1,13	0,39
Cl⁻	Median: 101,1; IQR: 8	Median: 102,5; IQR: 7,5	0,272
ASAT	Median: 45; IQR: 36	Median: 52,5; IQR: 62,5	0,651
ALAT	Median: 34; IQR: 32	Median: 32,5; IQR: 45,25	0,882

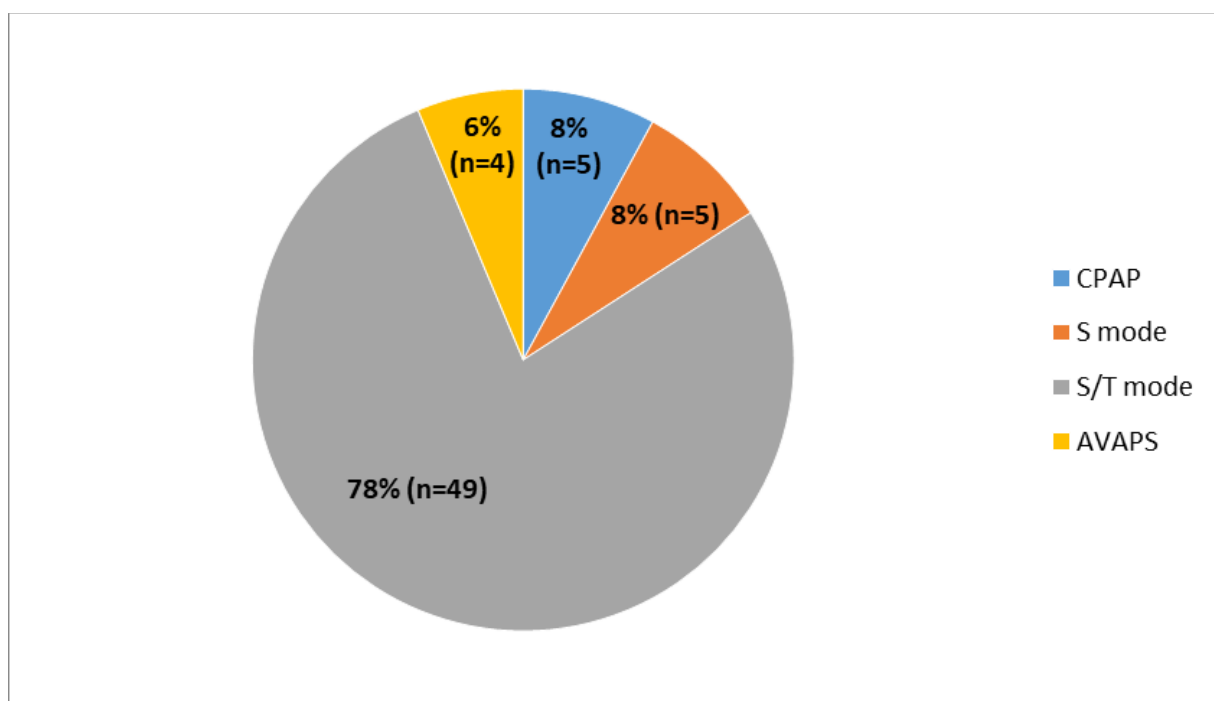
Табл. 5.6 Сравняване на скоростите за оценка състоянието на болните при приемането при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИБ (n=30)	p
Curb 65	Median: 2; IQR: 2	Median: 2; IQR: 1	0,49
SAPS	Median: 33; IQR: 20	Median: 32; IQR: 16,5	0,789

5. 1. 2. Параметри на апаратната вентилация

След първоначалната оценка на състоянието пациентите биваха постави на апаратна вентилация в режим, съответстващ на техните нужди. На фиг. 5.2 и 5.3 е показано процентното разпределение на различните режими на НИВ и ИВ, а на табл. 5.7 и 5.8 – медианните стойности на настройките на вентилация, прилагани при представената в настоящото проучване кохорта.

Фиг. 5.2 Използвани режими за НИВ в процентно съотношение заедно с броя на пациентите, на които са били прилагани



Фиг. 5.3 Използвани режими за ИВ в процентно съотношение заедно с абсолютния брой на пациентите, на които са били прилагани

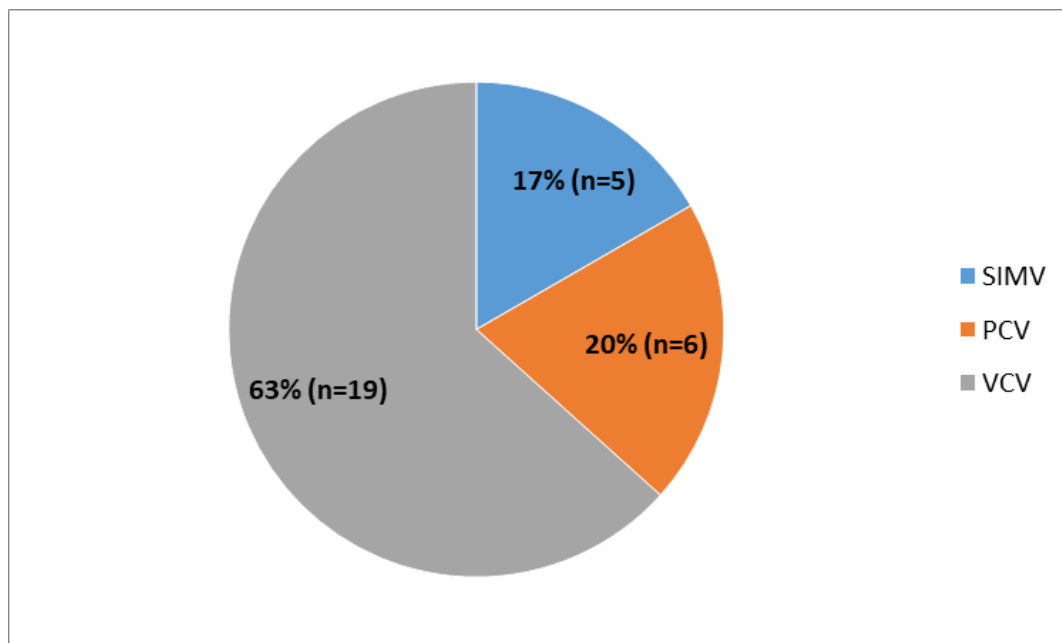


Табл. 5.7 Средни стойности на прилаганите параметри на ИИВ

Параметри	Средни стойности
FiO ₂ *	Median: 0,5; IQR: 0,25
EPAP/ CPAP*	Median: 6; IQR: 1
IPAP **	Median: 12; IQR: 5,5
V _t ***	Median: 490; IQR: 10
RR (Respiratory Rate)****	Median: 20; IQR: 5

* За всички режими

** За режими S, S/T и AVAPS (При този режим в изчисленията бяха зададените максимални стойности на IPAP)

*** За режим AVAPS

**** За режими S/T и AVAPS

Табл. 5.8 Средни стойности на прилаганите параметри на ИВ

Параметри	Средни стойности
FiO ₂ *	Median: 1; IQR: 0
PEEP*	Median: 10; IQR: 4
P _{insp} **	Median: 30; IQR: 6
V _t ***	Median: 550; IQR: 100
RR (Respiratory Rate)*	Median: 24; IQR: 4

* За всички режими

* За режима PCV

*** За режимите ACV и SIMV

5. 1. 3. Проследявани параметри по време на лечението

По време на апаратната вентилация бяха проследявани КГА параметри на първия и 24-тия час от началото ѝ и преди преминаването към неинтензивна НИВ или интубацията при групата на НИВ или преди екстубацията или смъртта на болния при ИВ. (Табл. 5.9, 5.10 и 5.11)

Табл. 5.9 Сравняване на параметрите от КГА на 1-вия час от началото на вентилацията при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИВ (n=30)	p
FiO ₂	Median: 0,5; IQR: 0,25	Median: 1; IQR: 0,43	< 0,001
pH	Median: 7,44; IQR: 0,12	Median: 7,4; IQR: 0,11	0,034
PaCO ₂	Median: 34; IQR: 8,6	Median: 41,55; IQR: 11,78	0,001
PaO ₂	Median: 83,3; IQR: 30,1	Median: 68; IQR: 22,52	0,004
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 156,4; IQR: 87,82	Median: 77,94 ; IQR: 74,81	< 0,001
HCO ₃	Median: 23,9; IQR: 5,3	Median: 23,85; IQR: 11,13	0,568
Sat %	Median: 96,8; IQR: 3	Median: 93,7; IQR: 6,1	0,001

От проведения анализ става ясно, че първоначално пациентите на ИВ са били поставяни на значително по-висока инспираторна концентрация на кислород от тези на НИВ. Това обаче не води до еднаква по степен корекция на хипоксемията в двете групи, което е видно от наличието на статистически значима разлика в стойностите на

PaO₂. Също така сигнификантна е разликата по отношение на PaO₂/FiO₂, който е по-висок при пациентите на НИВ. Сред другите параметри разлика откриваме в рН (по-ниско при ИВ), PaCO₂ (по-високо при ИВ) и сатурацията (по-висока при НИВ).

Табл. 5.10 Сравняване на параметрите от КГА на 24-тия час от началото на вентилацията при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИВ (n=30)	p
FiO₂	Median: 0,5; IQR: 0,2	Median: 1; IQR: 0,5	< 0,001
pH	Median: 7,45; IQR: 0,07	Median: 7,42; IQR: 0,12	0,25
PaCO₂	Median: 36,2; IQR: 8,4	Median: 37,5; IQR: 10,9	0,292
PaO₂	Median: 80,8; IQR: 28,85	Median: 67; IQR: 30,6	0,004
PaO₂/FiO₂	Median: 181,25; IQR: 82,42	Median: 91,22 ; IQR: 68,64	< 0,001
HCO₃	Median: 24,9; IQR: 6,9	Median: 23,2; IQR: 11,5	0,941
Sat %	Median: 96,5; IQR: 2,9	Median: 93; IQR: 7,8	0,002

На 24-тия час се запазва статистическата значимост по отношение на PaO₂, PaO₂/FiO₂ и сатурацията, които се задържат с по-високи стойности в групата на НИВ въпреки сигнификантно по-високата FiO₂ при ИВ. Статистическата значимост в рН и PaCO₂, отчетена на първия час, тук не се наблюдава. HCO₃ продължава да бъде с близки стойности в двете групи.

Табл. 5.11 Сравнение на параметрите от КГА при преминаването на неинтензивна НИВ или интубацията и екстубацията или смъртта на болния при двете изследвани групи

	НИВ (n=63)	ИВ (n=30)	p
FiO₂	Median: 0,45; IQR: 0,23	Median: 0,9; IQR: 0,5	< 0,001
pH	Median: 7,45; IQR: 0,07	Median: 7,43; IQR: 0,12	0,068
PaCO₂	Median: 36,45; IQR: 9,3	Median: 35,1; IQR: 14,7	0,899
PaO₂	Median: 80,05; IQR: 37	Median: 65,3; IQR: 46,7	0,029
PaO₂/FiO₂	Median: 225,28; IQR: 106,77	Median: 82,3; IQR: 142,2	< 0,001
HCO₃	Median: 24,95; IQR: 5,93	Median: 23; IQR: 11,2	0,101
Sat %	Median: 95,9; IQR: 5,18	Median: 94,5; IQR: 23,5	0,036

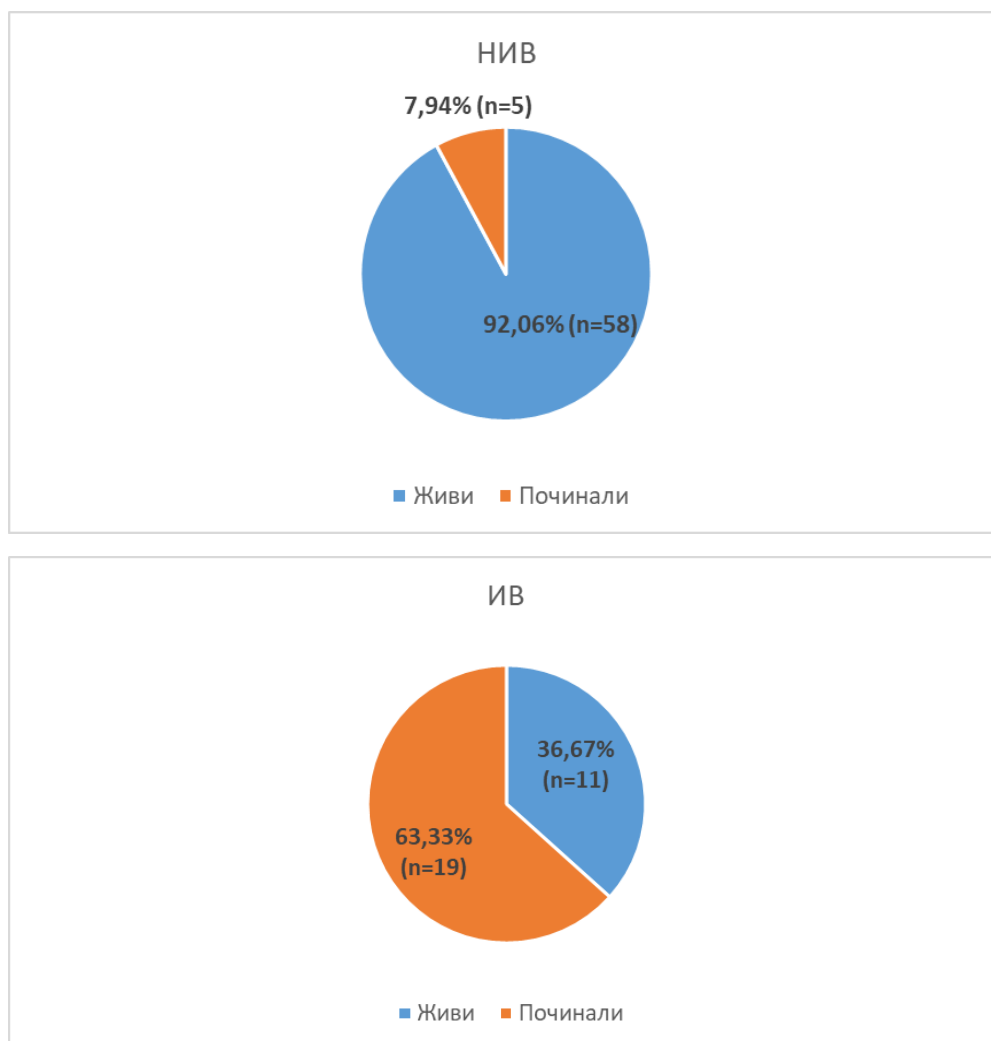
В третата времева точка на отчитане на параметрите от КГА отново се наблюдават сигнификантно по-високи PaO₂ и PaO₂/FiO₂ в групата на НИВ, но не се забелязва статистически значима разлика в останалите показатели, освен сатурацията, която е свързана с PaO₂.

5. 1. 4. Проследявани показатели след края на лечението

След приключване на лечението от медицинската документация бяха събрани данни за вътреболничната смъртност, дните на апаратна вентилация, и необходимостта от продължаване на кислородо-, СРАР или ВІРАР терапия от пациентите в домашни условия след изписването.

От изследваните крайни показатели най-значим в практиката е вътреболничната смъртност (Фиг. 5.4). Сред провеждане на статистически анализ Хи-квадрат се установи, че тя е значително по-висока сред пациентите, поставени на ИВ, от колкото сред пациентите, лекувани с НИВ. Починали в групата на НИВ са 5 души (7,94%), а от групата на ИВ – 19 (63,33%); $p \leq 0,001$.

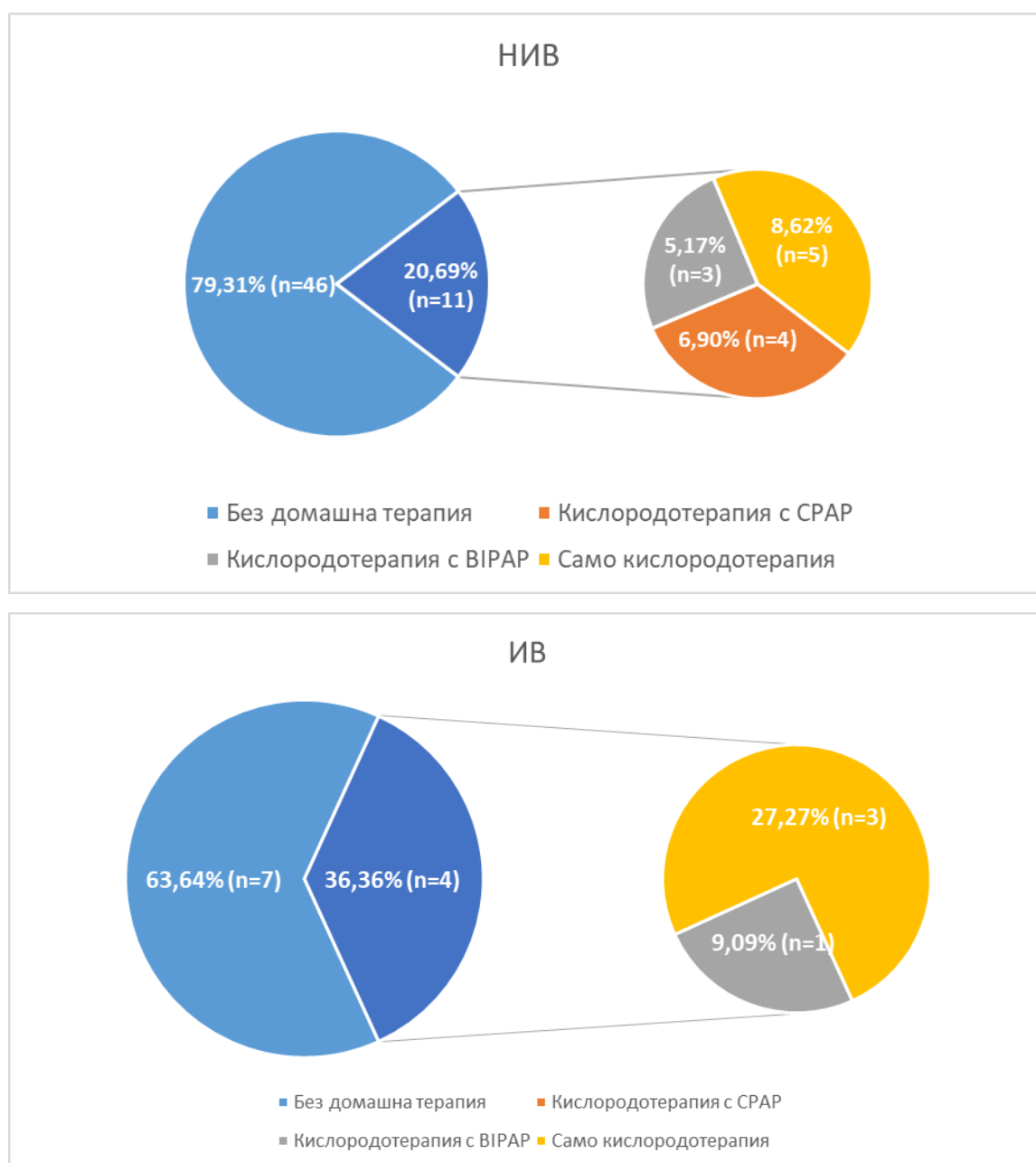
Фиг. 5.4 Вътреболнична смъртност



Дните, прекарани на апаратна вентилация, са сигнификантно по-малко в групата на НИВ – Median: 4; IQR: 3, от колкото в групата на ИВ – 9; IQR: 6 ($p \leq 0,001$).

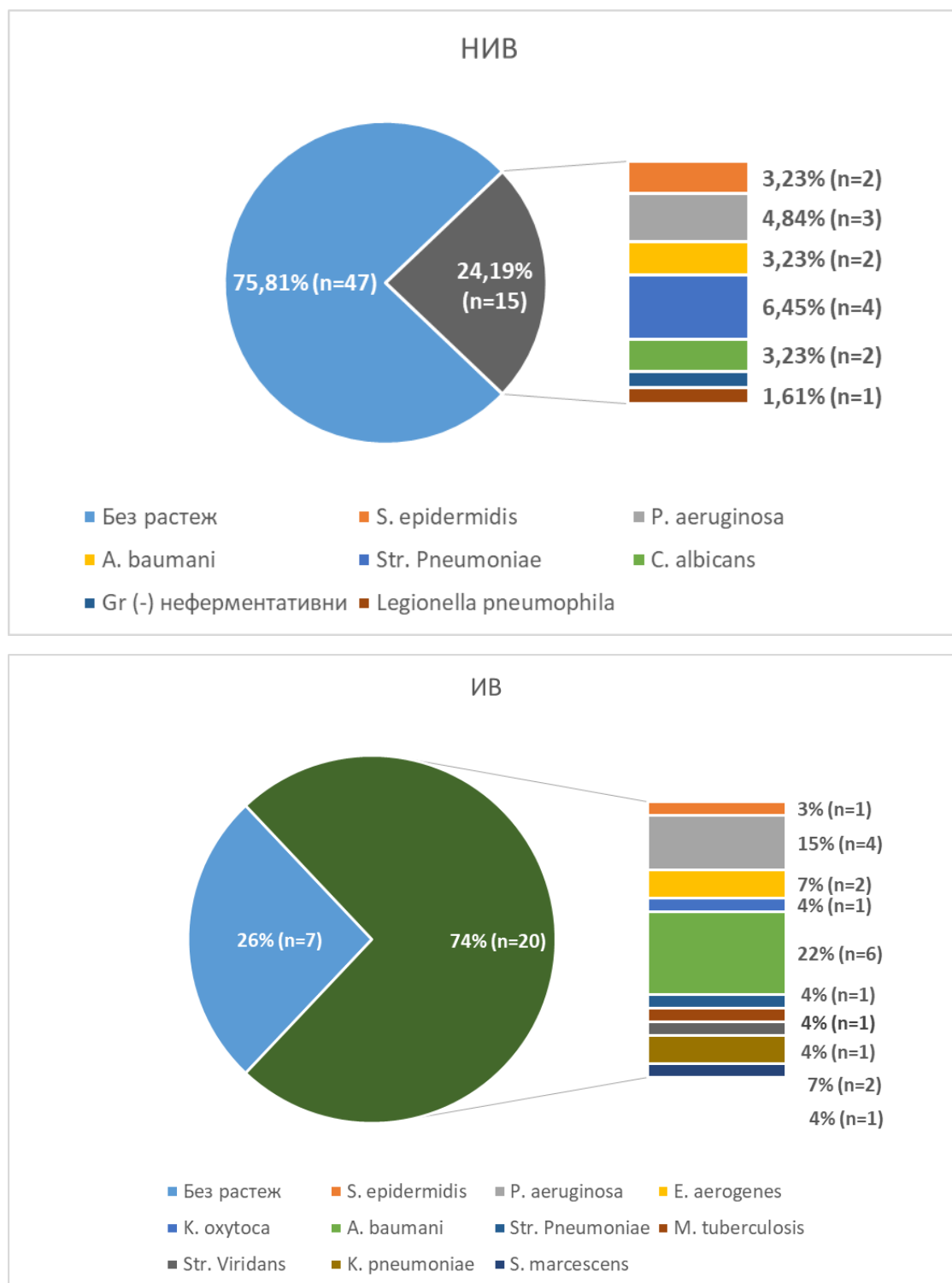
След изписването в групата на НИВ на домашна кислородотерапия остават 11 от 58 живи болни (при 5 от тях средно за 47 дни). На 4-ма души допълнително е препоръчана СРАР, а на 3-ма – ВІРАР терапия. В групата на ИВ от 11 изписани пациента 2-ма са продължават лечението с кислородотерапия и 1 – на ВІРАР терапия в домашни условия (Фиг. 5.5).

Фиг. 5.5 Домашно лечение след изписването (процент от живите пациенти)



При сравнително малък процент от болните беше установен причинителят на пневмонията чрез микробиологично изследване на храчка/ трахеален аспират. (Фиг. 5.6) В групата на ИВ се наблюдава по-висок процент на откриване на причинител – 74% за сметка на 24,19% в групата на НИВ.

Фиг. 5.6 Изолати от микробиологичните посеви на болните от двете групи



5. 1. 5. Подгрупов анализ в рамките на групата на НИВ

5. 1. 5. 1. Динамика на клиничните показатели и резултатите от КГА

От особена важност за целта на проучването беше динамиката в оксигенацията на пациентите през първите 24 часа от началото на лечението, които обикновено са определящи за успеха на НИВ. През този най-рисков период болните бяха стриктно проследявани по отношение на критериите за интубация. При статистическата обработка на данните бяха включени както показателите на преминалите успешен курс на НИВ пациенти, така и на претърпелите неуспех.

За да се определи значимостта на промяната на параметрите на оксигенация по време на терапията в групата на НИВ, бяха сравнени дихателната и сърдечната честота, както и резултатите от КГА при приемането, на 1-вия, на 24-тия час от началото на вентилацията и при преминаването към интермитентна НИВ (Табл. 5.12). В таблицата са включени данни за всички пациенти, поставени на НИВ, без значение от тежестта на заболяването им, определена чрез Берлинската дефиниция за ARDS.

Табл. 5.12 Динамика на мониторираните параметри в групата на НИВ (n=63)

	При приемането	1-ви час	p ₁	24-ти час	p ₂	При преминаване към интермитентна НИВ/ интубация	p ₃
ДЧ	Median: 34; IQR: 6	Median: 28; IQR: 6	<0,001	Median: 24; IQR: 5	<0,001	Median: 20,5; IQR: 5	<0,001
СЧ	Median: 100; IQR: 27,5	Median: 90; IQR: 17,5	<0,001	Median: 86; IQR: 20	<0,001	Median: 82; IQR: 14	<0,001
pH	Median: 7,48; IQR: 0,08	Median: 7,44; IQR: 0,12	0,001	Median: 7,45; IQR: 0,07	0,002	Median: 7,45; IQR: 0,07	0,114
PaCO ₂	Median: 31,2; IQR: 9,1	Median: 34; IQR: 8,6	<0,001	Median: 36,2; IQR: 8,4	<0,001	Median: 36,45; IQR: 9,3	<0,001
PaO ₂	Median: 47,6; IQR: 14,9	Median: 83,3; IQR: 30,1	<0,001	Median: 80,8; IQR: 23,85	<0,001	Median: 80,05; IQR: 37	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 157,92; IQR: 87,73	Median: 156,4; IQR: 87,82	0,837	Median: 181,25; IQR: 82,42	0,129	Median: 225,28; IQR: 106,47	<0,001
HCO ₃	Median: 23,3; IQR: 5,5	Median: 23,9; IQR: 5,3	0,003	Median: 24,9; IQR: 6,9	0,002	Median: 24,95; IQR: 5,93	<0,001
Sat %	Median: 86,5; IQR: 11,8	Median: 96,8; IQR: 3	<0,001	Median: 96,5; IQR: 2,9	<0,001	Median: 95,9; IQR: 5,18	<0,001

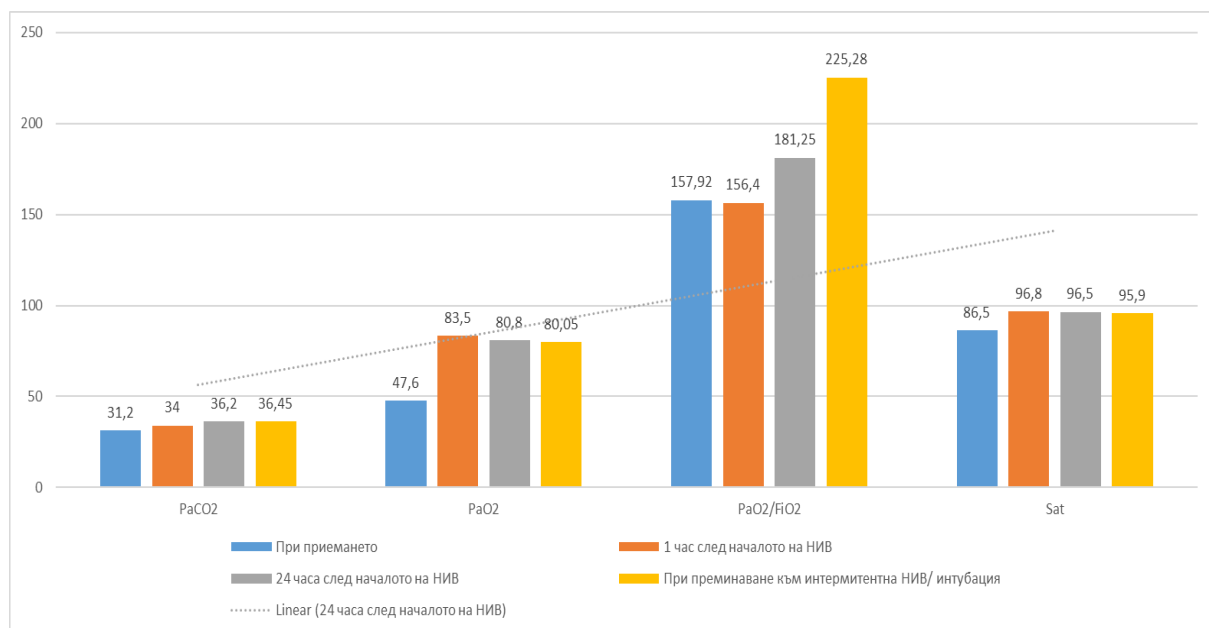
p₁ – статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 1-вия час от НИВ

p₂ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 24-тия час от НИВ

p₃ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и при преминаване към интермитентна НИВ или интубацията

Още на 1-вия час от началото на вентилацията се наблюдава сигнификантно понижение на ДЧ и СЧ в сравнение с изходните – тенденция, задържаща се до края на лечението. Подобни резултати се наблюдават и по отношение на PaO_2 и сатурацията, които се повишават значително спрямо изходните още при първото контролно измерване и се поддържат стабилни до края на терапията въпреки постепенното намаляване на FiO_2 . Свързаният с PaO_2 показател – PaO_2/FiO_2 , обаче не претърпява такава бърза динамика. На 1-вия и на 24-тия час от началото на НИВ се наблюдава известно повишение в медианната му стойност, но статистически значима разлика спрямо изходните стойности се открива едва при третото контролно измерване. В хода на терапията $PaCO_2$ и HCO_3 постепенно се повишават, като статистическа значимост се отчита още на 1-вия час от стартирането на НИВ. (Фиг. 5.7)

Фиг. 5.7 Тенденция за развитието на параметрите от КГА по време на терапията



За да се установи при коя част от пациентите оксигенацията се повлиява най-значимо и най-бързо, групата на НИВ беше разделена на четири подгрупи според тежестта на основното заболяване – пневмония без ARDS, лек, умерен и тежък ARDS. За всяка една от тях беше проведен нов статистически анализ на динамиката на гореописаните параметри в четирите контролни точки на измерване по време на лечението – при приемането, на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията и при преминаването към интермитентна НИВ или интубацията. Резултатите са представени в индивидуални таблици – Табл. 5.13, 5.14, 5.15 и 5.16.

Табл. 5.13 Динамика на мониторираните параметри в подгрупата на пневмония без ARDS (n=17)

	При приемането	1-ви час	p ₁	24-ти час	p ₂	При преминаване към интермитентна НИВ/ интубация	p ₃
ДЧ	Median: 34; IQR: 5	Median: 28; IQR: 6	0,002	Median: 22; IQR: 5	0,001	Median: 20; IQR: 2	0,002
СЧ	Median: 100; IQR: 35	Median: 95; IQR: 10	0,023	Median: 90; IQR: 19	0,003	Median: 84,5; IQR: 12,5	0,003
pH	Median: 7,49; IQR: 0,1	Median: 7,45; IQR: 0,13	0,032	Median: 7,45; IQR: 0,08	0,014	Median: 7,46; IQR: 0,07	0,581
PaCO ₂	Median: 32; IQR: 9,2	Median: 36,3; IQR: 14,3	0,2	Median: 36,7; IQR: 10,7	0,006	Median: 35,8; IQR: 8,8	0,19
PaO ₂	Median: 49,2; IQR: 19,6	Median: 78,2; IQR: 28,9	0,001	Median: 85,2; IQR: 35,4	0,001	Median: 76,8; IQR: 47,7	0,004
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 180; IQR: 76,37	Median: 180,6; IQR: 118,55	0,733	Median: 208,8; IQR: 82,46	0,256	Median: 253,17; IQR: 56,3	0,005
HCO ₃	Median: 23,6; IQR: 5,6	Median: 24,4; IQR: 7,1	0,41	Median: 25,6; IQR: 7,9	0,334	Median: 25,3; IQR: 6,23	0,002
Sat %	Median: 87,7; IQR: 13,4	Median: 96,4; IQR: 4,3	0,001	Median: 97,1; IQR: 3,9	0,001	Median: 95; IQR: 5,85	0,05

p₁ – статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 1-вия час от НИВ

p₂ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 24-тия час от НИВ

p₃ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и при преминаване към интермитентна НИВ или интубацията

Табл. 5.14 Динамика на мониторираните параметри в подгрупата на лек ARDS (n=12)

	При приемането	1-ви час	p ₁	24-ти час	p ₂	При преминаване към интермитентна НИВ/ интубация	p ₃
ДЧ	Median: 34,5; IQR: 7,5	Median: 33,5; IQR: 10,75	0,163	Median: 25; IQR: 9	0,033	Median: 24,5; IQR: 10	0,003
СЧ	Median: 105; IQR: 43,75	Median: 97,5; IQR: 33,75	0,124	Median: 86; IQR: 18	0,017	Median: 82; IQR: 17,5	0,012
pH	Median: 7,47; IQR: 0,05	Median: 7,43; IQR: 0,08	0,01	Median: 7,43; IQR: 0,05	0,377	Median: 7,45; IQR: 0,05	0,244
PaCO ₂	Median: 30,15; IQR: 9,3	Median: 34,9; IQR: 6,28	0,02	Median: 35,35; IQR: 9,7	0,079	Median: 34,85; IQR: 10,1	0,022
PaO ₂	Median: 49,15; IQR: 14,05	Median: 86,55; IQR: 21,8	<0,001	Median: 81,7; IQR: 16,39	0,002	Median: 74,7; IQR: 32,43	0,006
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 218,33; IQR: 60,76	Median: 197,68; IQR: 135,68	0,301	Median: 204,5; IQR: 73,85	0,221	Median: 258,94; IQR: 85,51	0,124
HCO ₃	Median: 21,75; IQR: 8,1	Median: 22,05; IQR: 5,7	0,348	Median: 23; IQR: 4,5	0,286	Median: 22,9; IQR: 5,98	0,041
Sat %	Median: 86,15; IQR: 9,05	Median: 97,2; IQR: 2,28	<0,001	Median: 96,75; IQR: 1,9	0,002	Median: 94,9; IQR: 5,55	0,009

p₁ – статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 1-вия час от НИВ

p₂ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 24-тия час от НИВ

p₃ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и при преминаване към интермитентна НИВ или интубацията

Табл. 5.15 Динамика на мониторираните параметри в подгрупата на умерен ARDS (n=26)

	При приемането	1-ви час	p ₁	24-ти час	p ₂	При преминаване към интермитентна НИВ/ интубация	p ₃
ДЧ	Median: 32; IQR: 6,5	Median: 25; IQR: 6	<0,001	Median: 24; IQR: 3,5	<0,001	Median: 21; IQR: 4	<0,001
СЧ	Median: 100; IQR: 30,5	Median: 85; IQR: 17	<0,001	Median: 80; IQR: 11,5	<0,001	Median: 80; IQR: 9,75	<0,001
pH	Median: 7,49; IQR: 0,26	Median: 7,47; IQR: 0,14	0,494	Median: 7,45; IQR: 0,1	0,028	Median: 7,45; IQR: 0,07	0,807
PaCO ₂	Median: 30,15; IQR: 9,3	Median: 33,7; IQR: 10,25	0,15	Median: 36,2; IQR: 7,85	0,015	Median: 39,3; IQR: 11,9	0,28
PaO ₂	Median: 47,4; IQR: 14,05	Median: 84,7; IQR: 21	<0,001	Median: 81,5; IQR: 25,45	<0,001	Median: 75,5; IQR: 27,5	<0,001
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 140,31; IQR: 29,48	Median: 137,75; IQR: 56,8	0,527	Median: 150,62; IQR: 68,17	0,143	Median: 182,4; IQR: 97,28	0,045
HCO ₃	Median: 24,3; IQR: 5,35	Median: 25; IQR: 4,15	0,022	Median: 25,6; IQR: 6,2	0,011	Median: 25,6; IQR: 5,6	0,025
Sat %	Median: 86,15; IQR: 4,75	Median: 96; IQR: 3,5	<0,001	Median: 96,5; IQR: 3,5	<0,001	Median: 96,1; IQR: 3,5	<0,001

p₁ – статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 1-вия час от НИВ

p₂ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 24-тия час от НИВ

p₃ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и при преминаване към интермитентна НИВ или интубацията

Табл. 5.16 Динамика на мониторираните параметри в подгрупата на тежък ARDS (n=8)

	При приемането	1-ви час	p ₁	24-ти час	p ₂	При преминаване към интермитентна НИВ/ интубация	p ₃
ДЧ	Median: 36; IQR: 4	Median: 26; IQR: 6	0,027	Median: 24; IQR: 2	0,018	Median: 22; IQR: 8	0,018
СЧ	Median: 100; IQR: 30	Median: 86; IQR: 45	0,043	Median: 90; IQR: 25	0,018	Median: 85; IQR: 17	0,018
pH	Median: 7,48; IQR: 0,1	Median: 7,46; IQR: 0,06	0,039	Median: 7,45; IQR: 0,03	0,672	Median: 7,45; IQR: 0,2	0,176
PaCO ₂	Median: 29,8; IQR: 13,9	Median: 33,5; IQR: 10,1	0,043	Median: 31,6; IQR: 6,1	0,31	Median: 35; IQR: 9,1	0,063
PaO ₂	Median: 47,6; IQR: 9,8	Median: 70,5; IQR: 32,1	0,018	Median: 74,9; IQR: 30,6	0,018	Median: 90,6; IQR: 29,5	0,028
PaO ₂ /FiO ₂	Median: 96,18; IQR: 6	Median: 125; IQR: 42,08	0,043	Median: 115,23; IQR: 85,33	0,063	Median: 169,8; IQR: 65,02	0,028
HCO ₃	Median: 22; IQR: 7,2	Median: 22,6; IQR: 5,6	0,116	Median: 21,9; IQR: 5,6	0,31	Median: 25,1; IQR: 5,2	0,018
Sat %	Median: 86,5; IQR: 11,1	Median: 96,4; IQR: 4,3	0,018	Median: 95,5; IQR: 4	0,018	Median: 97,2; IQR: 1,4	0,013

p₁ – статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 1-вия час от НИВ

p₂ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и на 24-тия час от НИВ

p₃ - статистическата грешка при сравняване на показателите при постъпването и при преминаване към интермитентна НИВ или интубацията

От подгруповия анализ става ясно, че най-голяма статистическа разлика в динамиката както на клиничните, така и на лабораторните показатели, се наблюдава при болните с умерен и тежък ARDS. Параметрите на оксигенация в подгрупите на пневмония без ARDS и умерения ARDS следват динамиката, отчетена при общогруповите резултати – сигнификантно подобрене на PaO_2/FiO_2 се отчита едва при преминаването към неинтензивна НИВ, а PaO_2 се повишава значимо още на 1-вия час и остава стабилно. В подгрупата на тежкия ARDS при PaO_2 при всички измервания се наблюдава статистическа значимост, но PaO_2/FiO_2 се покачва на 1-вия час, бележи спад на 24-тия и отново нараства в хода на лечението, като само на 24-тия час не може да бъде отчетено статистически значимо подобрене спрямо изходните стойности. В подгрупата на лекия ARDS PaO_2 се повлиява значително още на 1-вия час след началото на НИВ, но за сметка на това PaO_2/FiO_2 не се променя съществено, дори при преминаването към неинтензивна НИВ.

Стойностите на клиничните параметри – дихателна и сърдечна честота, отбелязват статистически значимо понижение още на първия час от началото на вентилацията при всички подгрупи. Изключение прави лекият ARDS, при който тези параметри се подобряват сигнификантно спрямо изходните стойности на 24-тия час от началото на терапията.

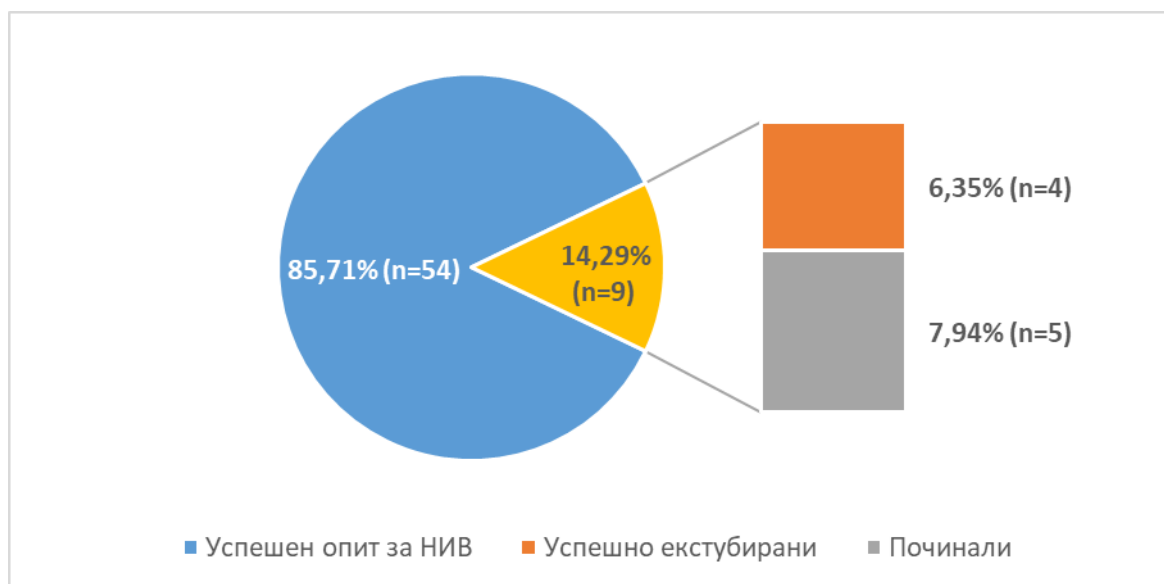
5. 1. 5. 2. Неуспех на НИВ

От всички пациенти, поставени на НИВ (n=63), неуспех претърпяха 9 души. Всички те бяха интубирани по витални индикации. Петима от тях починаха (7,94% от общата група и 55,56% от подгрупата с неуспех на НИВ). Останалите 3-ма бяха екстубирани успешно. (Фиг. 5.8)

От тези 9 души 3-ма претърпяха ранен неуспех, а останалите 6 – късен. Непосредствен неуспех не беше наблюдаван при нито един от болните. Причините за неуспеха на НИВ бяха: влошаване на оксигенацията при 7 болни, лошо уплътняване на маската с големи непредвидени загуби при 1 и делир при 2-ма.

Сред починалите болни 3-ма бяха с лек, 3-ма с умерен и 2-ма с тежък ARDS. От пациентите с пневмония без ARDS не почина нито един.

Фиг. 5.8 Неуспех на НИВ



Възрастта, CURB 65, SAPS II скоровете при приемането, както и клиничните показатели, параметрите от КГА и HACOR скората при приемането, на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията бяха сравнени между пациентите с успех и неуспех на НИВ. (Табл. 5.17)

От всички изследвани параметри между пациентите с успех и неуспех на НИВ статистически значима разлика се открива при $PaCO_2$ при приемането, PaO_2/FiO_2 на 24-тия час, HACOR скората на 1-вия и 24-тия час от началото на НИВ, както и при HCO_3 във всички контролни точки. Пациентите, претърпели неуспех на НИВ имат сигнификантно по-нисък $PaCO_2$ при постъпването, по-нисък PaO_2/FiO_2 на 24-тия час от началото на вентилацията, по-висок HACOR скор на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията и по-нисък HCO_3 при приемането, на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията в сравнение с пациентите, чийто опит за НИВ е бил успешен.

На базата на тези разлики беше направен анализ за силата на връзката между гореизброените параметри и неуспеха на НИВ чрез теста на Крузкал Уолис - Н. От него беше взет коефициентът на Крузкал Уолис Н (Chi квадрат) и разделен на корен квадратен от общия брой пациенти на НИВ, за да бъде изведен коефициентът на Коен W, който се интерпретира като коефициента на Пиърсън (Табл. 5.18).

Табл. 5.17 Сравнение на възрастта, Curb 65 и SAPS II скоровете, клиничните показатели и параметрите от КГА и HACOR скор в трите времеви точки на проследяване между подгрупите на успех и неуспех на НИВ

	Успех на НИВ (n=54)	Неуспех на НИВ (n=9)	p
Възраст	Median: 56,5; IQR: 19,25	Median: 67; IQR: 30,5	0,107
CURB 65	Median: 2; IQR: 2	Median: 3; IQR: 1,5	0,108
SAPS II при приемането	Median: 33; IQR: 19,25	Median: 36; IQR: 26	0,194
ДЧ при приемането	Median: 34; IQR: 6	Median: 36; IQR: 11	0,084
СЧ при приемането	Median: 100; IQR: 21,25	Median: 120; IQR: 56,5	0,273
pH при приемането	Median: 7,48; IQR: 0,08	Median: 7,45; IQR: 0,09	0,183
PaCO ₂ при приемането	Median: 31,95; IQR: 8,58	Median: 28,5; IQR: 7,4	0,049
PaO ₂ при приемането	Median: 48,5; IQR: 14,28	Median: 46,3; IQR: 20,83	0,185
PaO ₂ /FiO ₂ при приемането	Median: 157,95; IQR: 85,68	Median: 154,29; IQR: 115,08	0,922
HCO ₃ при приемането	Median: 23,7; IQR: 5,08	Median: 20; IQR: 6,4	0,006
Sat % при приемането	Median: 86,6; IQR: 12,3	Median: 82,8; IQR: 16,55	0,093
ДЧ на 1-ви час	Median: 27; IQR: 6	Median: 30; IQR: 13,5	0,172
СЧ на 1-ви час	Median: 90; IQR: 15,25	Median: 100; IQR: 42,5	0,338
pH на 1-ви час	Median: 7,45; IQR: 0,12	Median: 7,39; IQR: 0,18	0,154
PaCO ₂ на 1-ви час	Median: 34,85; IQR: 9,04	Median: 33,1; IQR: 6,65	0,68
PaO ₂ на 1-ви час	Median: 83,5; IQR: 28,6	Median: 82,8; IQR: 41,75	1,00
PaO ₂ /FiO ₂ на 1-ви час	Median: 161; IQR: 86,28	Median: 125; IQR: 89,94	0,121
HCO ₃ на 1-ви час	Median: 24,05; IQR: 5,2	Median: 22; IQR: 7,26	0,04
Sat % на 1-ви час	Median: 96,7; IQR: 3	Median: 96,9; IQR: 7,15	0,768
HACOR на 1-ви час	Median: 4; IQR: 3	Median: 6; IQR: 8,5	0,013
ДЧ на 24-ти час	Median: 24; IQR: 4,5	Median: 35; IQR: 18,5	0,053
СЧ на 24-ти час	Median: 85; IQR: 15	Median: 100; IQR: 40	0,053
pH на 24-ти час	Median: 7,45; IQR: 0,08	Median: 7,43; IQR: 0,06	0,269
PaCO ₂ на 24-ти час	Median: 36,2; IQR: 8,75	Median: 35,35; IQR: 9,65	0,474
PaO ₂ на 24-ти час	Median: 81,5; IQR: 24,05	Median: 68,8; IQR: 23,17	0,109
PaO ₂ /FiO ₂ на 24-ти час	Median: 183,38; IQR: 70,5	Median: 124,29; IQR: 72,66	0,016
HCO ₃ на 24-ти час	Median: 25,1; IQR: 6,75	Median: 21,75; IQR: 5,97	0,014
Sat % на 24-ти час	Median: 96,7; IQR: 2,6	Median: 94,9; IQR: 6,62	0,106
HACOR на 24-ти час	Median: 2; IQR: 3,5	Median: 7; IQR: 7,5	0,008

Табл. 5.18 Коефициент на Коен W на променливите, които се различават между групите с успех и неуспех на НИВ – маркер за силата на връзката между дадената променлива и неуспеха на НИВ

Променлива	Коефициент на Коен W
PaCO ₂ при приемането	0,49
PaO ₂ /FiO ₂ на 24-ти час	0,73
HCO ₃ при приемането	0,94
HCO ₃ на 1-ви час	0,53
HCO ₃ на 24-ти час	0,75
HACOR скор на 1-ви час	0,77
HACOR скор на 24-ти час	0,88

При корелационния коефициент на Пийърсън стойности от $\geq 0,1$ се интерпретират като наличие на слаба, $\geq 0,3$ – като наличие на средна по сила и при $\geq 0,5$ – като наличие на силна връзка между зависимата и независимата променливи. [60] В настоящия случай независимата променлива е неуспехът на НИВ, а зависимите са измерените показатели. От проведения статистически анализ може да се стигне до извода, че в настоящата кохорта връзката на неуспеха на НИВ с PaCO_2 при приемането е средна по сила, а тази с всички останали изследвани показатели – силна.

5. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум

5. 2. 1. Определяне на разходите на пациент

За определяне разликата в разходите на пациент в трите дефинирани категории – медикаменти, консумативи и диагностични изследвания (виж т. 4. 2.), между представителните извадки от групите на НИВ и ИВ, беше използван непараметричният тест на Ман Уитни (Табл. 5.19).

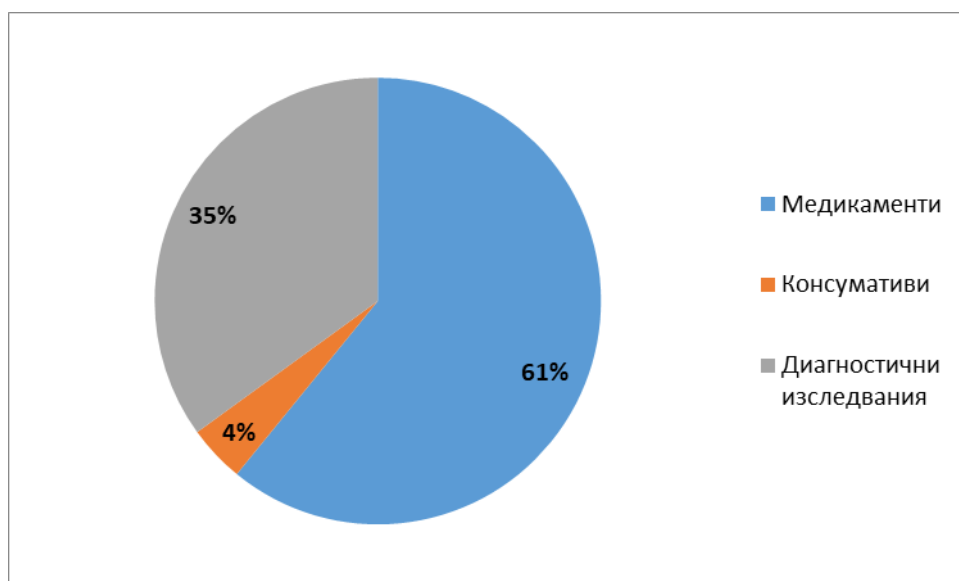
Табл. 5.19 Сравнение на директните разходи на пациент между групите на НИВ и ИВ (в Евро)

	НИВ (n=18)	ИВ (n=18)	p
Медикаменти	Median: 616,07; IQR: 236,68	Median: 1456,18; IQR:1741,95	0,005
Антибиотици	Median: 151,79; IQR: 96,69	Median: 358,22; IQR: 620,93	0,2
Консумативи	Median: 16,47; IQR: 21,44	Median: 98,79; IQR: 81,52	<0,001
Диагностични изследвания	Median: 351; IQR: 183,88	Median: 765,69; IQR: 851,43	<0,001
Общо	Median: 954,76; IQR: 370,42	Median: 2246,91; IQR: 2471,35	<0,001

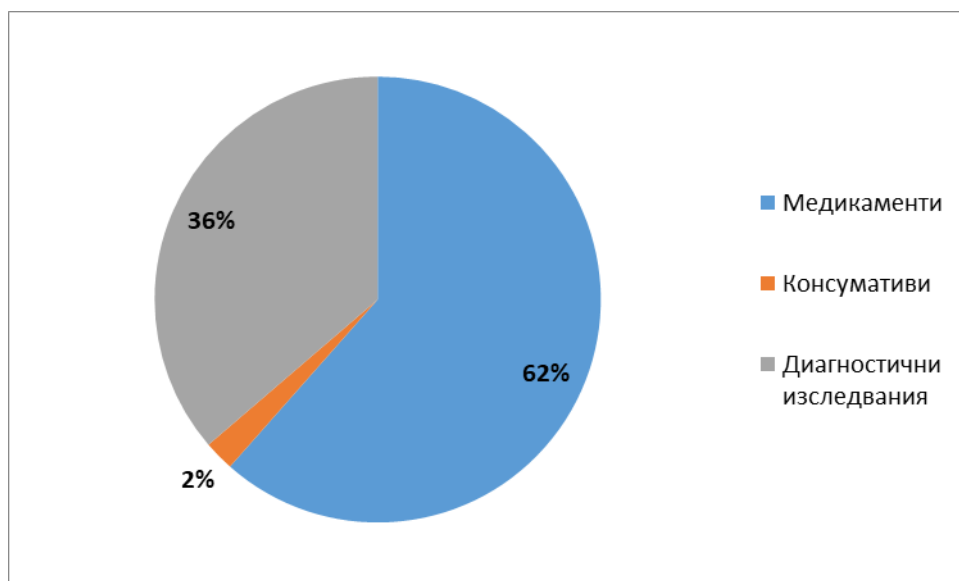
След провеждане на статистическия анализ беше установена сигнификантна разлика в разходите на пациент за медикаменти, консумативи и диагностични изследвания. След сумиране на всички разходи тази разлика стана още по-отчетлива.

И в двете групи най-високи бяха разходите за лекарства – 60,89% в групата на ИВ и 61,52% в групата на НИВ. (Фиг. 5.9 и 5.10)

Фиг. 5.9 Графично представяне на директните медицински разходи в групата на ИВ



Фиг. 5.10 Графично представяне на директните медицински разходи в групата на НИВ



5. 2. 1. Определяне на разходите на пациент на леглоден

За да се избегне замъгляването по отношение на дължината на болничния престой, бяха пресметнати и разходите на пациент на леглоден (коригирани разходи

спрямо дължината на болничния престой) и сравнени повторно със същия статистически метод. След извършване на анализа беше потвърдена сигнификантността на гореописаните резултати (Табл. 5.20).

Табл. 5.20 Сравнение на директните разходи на пациент на леглоден между групите на НИВ и ИВ (в Евро)

	НИВ (n=18)	ИВ (n=18)	p
Медикаменти	Median: 46,03; IQR: 11,14	Median: 75,22; IQR: 28,61	<0,001
Антибиотици	Median: 13,15; IQR: 5,52	Median: 16,16; IQR: 12,27	0,04
Консумативи	Median: 1,32; IQR: 1,56	Median: 5,13; IQR: 5,17	<0,001
Диагностични изследвания	Median: 26; IQR: 12,71	Median: 41,54; IQR: 40,51	<0,001
Общо	Median: 75,98; IQR: 26,5	Median: 122,16; IQR: 72,91	<0,001

Специално място беше отделено на разходите за антибиотици като част от общите разходи за медикаменти. В настоящата извадка разходите за антибиотици възлизат на 31,3% в групата на ИВ за сравнение с 28,33% в групата на НИВ. При сравнението на разходите за антибиотици на пациент не беше отчетена статистически значима разлика между двете групи, но такава се появи след анализа на разходите на пациент на леглоден. (Табл. 5.19 и 5.20)

Големите IQR, наблюдавани в някои от категориите, се дължат на големите разлики в цените на евтините и скъпите медикаменти и диагностични изследвания.

6. Обсъждане

6. 1. Клинично проучване

През последните петнадесет години се наблюдава все по-широко използване на НИВ при „de novo” хипоксемична дихателна недостатъчност. Отчитат се по-ниска обща смъртност, по-добра успеваемост на вентилацията и по-малък процент на смъртен изход при евентуален неуспех. [71] Най-честата индикация за приложение на НИВ при хипоксемична ОДН от некардиогенен произход е тежката придобита в обществото пневмония, водеща или не до остър респираторен дистрес синдром. В експертни центрове НИВ като първи избор за дихателно подпомагане при пациенти с ARDS е помогнала за избягване на ендотрахеалната интубация при 54% от случаите. [28]

НИВ при възрастни пациенти с ARDS от белодробен произход подобрява оксигенацията [157], облекчава работата на дишане [108] и намалява честотата на вентилатор асоциираната пневмония [83,132]. В предклинично изпитване от 2008 г. Lampland и сътр. дори откриват потенциал за намаляване на белодробното възпаление при приложението на НИВ в сравнение с ИВ. [103]

Въпреки тези благоприятни ефекти, в официалния гайдлайн на European Respiratory Society и American Thoracic Society експертният панел не дава конкретна препоръка за приложението на НИВ при хипоксемична ОДН, главно поради липса на достатъчен брой проучвания с висока степен на доказателственост. В главата „литературния обзор“ беше отбелязано, че в световен мащаб съществува само едно рандомизирано контролирано проучване при имунокомпетентни нехиперкапнични пациенти с de novo хипоксемична ОДН.

Клиничното проучване, представено в настоящия дисертационен труд, цели да допринесе за изясняването на противоречивата роля на НИВ в лечението на хипоксемичната ОДН. Съществуват редица изследвания, които описват ефектите на НИВ и стандартната кислородотерапия с ниско- или високодебитни устройства [34,81,114,164,172], но само две сравняват пряко НИВ и ИВ като първа линия на поведение при хипоксемична ОДН, чиито автори са колективите на Domenighetti и

сътр. [73] и Murad и сътр. [122] Проучването на Murad и сътр. Е изцяло ретроспективно и представя единствено резултати за разликата в смъртността между пациенти, поставени на НИВ и ИВ.

Затова първата част на настоящото клинично проучване беше построено по дизайна на Domenighetti и сътр. [73] – с две групи пациенти: проспективна обсервационна група от пациенти с хипоксемична ОДН на НИВ, и ретроспективна контролна група от пациенти на ИВ. Разликата между двете проучвания е, че в това на Domenighetti и сътр. са изследвани само болни с ARDS, докато в настоящото проучване сме включили и такива с тежка пневмония и ОДН, които не покриват критериите за ARDS.

Втората част от проучването се фокусира върху групата на НИВ, която се разделя на четири подгрупи в зависимост от тежестта на заболяването. Проследяват се параметрите на кръвногазовия анализ, P_{aO_2}/F_{iO_2} , дихателна честота, хемодинамиката, и връзката им с неуспеха на НИВ – проблем, който се разисква от редица изследователи. [29,49,54,63,130,162]

6. 1. 1. Избор на вентилаторна стратегия и интерфейс

Връзката между режима на вентилация с модела на дишане, невромускулния драйв, усилието на инспираторните мускули, параметрите на оксигенация и нивото на диспнея е изследвана в проучванията на L'Her и Cross. [67,108] L'Her отчита подобрене на физиологията на дишане при pressure support вентилация с EPAP 5 cmH_2O и IPAP 20 cmH_2O в сравнение с EPAP 10 cmH_2O и IPAP 20 cmH_2O или CPAP [108], а Cross препоръчва началните EPAP и IPAP да бъдат съответно 4 – 6 cmH_2O и 8-14 cmH_2O . При необходимост на всеки 15 мин параметрите могат да бъдат титрирани в зависимост от нуждите на болния до постигане на адекватна оксигенация. [67] В настоящото проучване титрирахме дихателното подпомагане (PS=IPAP-EPAP) според дихателната механика на всеки пациент. Използвахме CPAP в случаите, когато пациентът самостоятелно реализираше дихателен обем 6 ml/kg.

В нашето проучване се придържахме към препоръките за протективна вентилация, която е с доказан ефект при пациентите с ARDS. [25] При НИВ задавани

бяха ЕРАР с минимална стойност 5 cmH₂O, IPAP, осигуряващ дихателен обем 6-7 ml/kg с максимална стойност от 25 cmH₂O, ДЧ от 20-25/мин и първоначална FiO₂ от 0,6 до 1. Ниският дихателен обем беше ключова цел при настройване параметрите на вентилация, не само защото протективната стратегия го изисква, но и защото Vt > 9 ml/kg идеално телесно тегло е доказан предиктивен фактор за неуспех на НИВ. [50]

В ретроспективната контролна група на ИВ бяха включени само такива случаи, в които гореописаните критерии са изпълнени.

По отношение избора на интерфейс за НИВ при хипоксемична ОДН са проведени само две проучвания, едното от които – рандомизирано. [30,135] Резултатите от тях останаха неприложими за настоящето проучване, защото и двете са насочени към употребата на шлема като основен интерфейс, а ние нямахме техническата възможност за употребата му. Затова поради липса на научни доказателства за превъзходството на един вид маска пред друга в настоящето проучване на лекувания лекар беше предоставена възможност да избира интерфейс според лицевата морфология и предпочитанията на пациента. В първите денонощия най-често използвани бяха: маска тип цяло лице или оро-назалната маска поради честото дишане през устата в острата фаза на респираторен дистрес.

6. 1. 2. Оценка състоянието на пациентите при приемането

Повечето проучвания в областта на НИВ при de novo хипоксемична ОДН формират противоречиво становище по отношение безопасността на метода при пациенти с тежка хипоксемия. Според експертите, ако в даденото интензивно отделение има достатъчно възможности за мониторинг и добре обучен персонал с опит и умения, НИВ може да бъде стартирана дори при PaO₂/FiO₂ < 200. [128] Като допълнителни критерии за въздържане от НИВ, освен лошата оксигенация, се включват и състоянията на хемодинамична нестабилност и шок.[162]

В настоящето проучване бяха включени пациенти с различна тежест на основното заболяване – от пневмония без признаци на респираторен дистрес до тежък ARDS с PaO₂/FiO₂ < 100. Повечето проведени до момента проучвания се фокусират върху ограничена пациентска популация – пневмония без ARDS

[48,61,79,94,119,122,129,131,145,157], само ARDS във всичките му степени [72,73,144,151,164,171,172,174], лек и умерен ARDS [156], умерен и тежък ARDS [57] или тежък ARDS [138]. Този факт дава основание да се твърди, че настоящото изследване отразява ефектите на НИВ при пациенти с различна степен на хипоксемична ОДН от първичен белодробен произход.

Както в групата на НИВ, така и в групата на ИВ, присъстват болни с различна степен на тежест на основното заболяване. Затова беше проведен статистически анализ на състава на двете групи, за да се определи до колко сравними са те помежду си и дали в едната от тях пациентите не са в по-тежко общо състояние, от колкото в другата. От проведенния анализ стана ясно, че двете изследвани групи са хомогенни по отношение на състава си, т.е. в нито една от тях не преобладават болни с по-лека или по-тежка форма на пневмония/ ARDS.

След това двете групи бяха сравнени и по други клинични показатели – възраст, фебрилитет, дихателна и сърдечна честота, систолно артериално налягане и степен на съзнание (оценено чрез GCS) като се открива сигнификантна разлика в стойностите на най-високата температура, измерена през последната седмица (по-висока в групата на НИВ), систолното артериално налягане (по-ниско в групата на ИВ) и дихателната честота (по-висока в групата на НИВ). Тези разлики могат да бъдат счетени за клинично незначими, защото: 1. Медианите на показателя „фебрилитет“ и в двете групи не превишават 39°C, което е критичната стойност за повишаване на риска от смърт при изчисляване на SAPS II сора [105]; 2. Медианата на систолното артериално налягане в групата на ИВ е 110 [148], което не може да бъде счетено за признак на тежка хипотония; 3. Разликата в медианите на дихателната честота в двете групи са със стойност > 30/мин и се различават едва с 3/мин.

Сравнявайки параметрите от КГА при приемането в интензивното отделение, установихме статистически значима разлика в PaO_2/FiO_2 . Той беше сигнификантно по-висок в групата на ИВ в сравнение с НИВ при липса на разлика във FiO_2 . Това означава, че в представената в настоящото проучване пациентска популация интубираните болни имат по-добри показатели на оксигенация при приемането в сравнение с болните, поставени на НИВ. От друга страна медианите на PaO_2/FiO_2 на двете групи попадат в рамките на умерения ARDS, което ги поставя в една и съща клинична категория. В групата на ИВ рН е сигнификантно по-ниско от това в групата на НИВ. Като абсолютна стойност медианата на рН в групата на ИВ е в границите на

нормата. От друга страна по-високото рН от 4,8 в групата на НИВ я превишава, което говори за известна алкалоза и хипервентилация – физиологична реакция към тежката хипоксемия. Ако обърнем внимание на стойностите на PaCO_2 , и в двете групи те са понижени, но само в групата на НИВ се отчита респираторна алкалоза.

От останалите лабораторни изследвания, които бяха проведени при приемането, се откриха разлики в стойностите на натрия и уреята. Медианните стойности на натрия и в двете групи са в границите на нормата, което прави разликата клинично незначима. Серумната урея при пациентите на ИВ е значително по-висока, но и в двете групи медианната на този показател превишава 7 mmol/l, което е определено като гранична стойност за диагностициране на тежка пневмония в сора CURB 65 [111].

Множество проучвания изследват SAPS II или APACHE II скоровете като предиктори за неуспех на НИВ. [28,29,54,63,156] Затова и в настоящото проучване бяха включени две точкови системи – CURB 65 и SAPS II. APACHE II не беше изследван поради сходното му клинично значение със SAPS II.

В резултатите от проведения статистически анализ не се отчита сигнификантна разлика между стойностите на тези два сора между групите на НИВ и ИВ. От тях особено значение има SAPS II, който интегрира анамнестични, клинични, лабораторни и КГА показатели. Всички те бяха разгледани по отделно по-горе в текста като се откриха известни статистически значими разлики, най-вече в параметрите на оксигенация между двете групи. $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ като част от SAPS II сора обаче се оказва недостатъчен, за да повиши сигнификантно неговите стойности в групата на НИВ спрямо ИВ.

От проведения статистически анализ на всички анамнестични, клинични, лабораторни и КГА параметри, събрани в SAPS II сора, можем да заключим, че двете изследвани групи – НИВ (интервенция) и ИВ (контролна) са сравними по тежест на заболяването в началото на изследването (преди приложение на съответния метод за вентилация).

6. 1. 3. Проследявани параметри по време на лечението

Резултатите от няколко съвременни проучвания показват, че критичен показател за изхода от заболяването не е PaO_2/FiO_2 преди стартиране на вентилацията, а неговата динамика във времето. По-висок процент на неуспех на НИВ се отчита, когато PaO_2/FiO_2 остане по-нисък от 146 един час след започване на терапията. [28,29,48] Затова първата точка на контролиране на параметрите от КГА в настоящото проучване беше определена на 1-вия час от стартиране на вентилацията. Последващи КГА бяха взимани на 24-тия час, при всяка смяна на параметрите на вентилацията или влошаване на клиничното състояние на пациента и преди прекратване на вентилацията. С цел придобиване на цялостна представа за динамиката в показателите на оксигенация през целия ход на интензивното лечение в статистическия анализ бяха включени трите основни измервания на параметрите от КГА – на 1-вия и 24-тия час и при преминаването към интермитентна НИВ/ интубацията или екстубацията.

Още на 1-вия час от началото на вентилацията беше отчетена значима разлика в PaO_2/FiO_2 между групите на НИВ и ИВ като медианната стойност на показателя е много по-висока за пациентите на НИВ. Тази разлика идва основно от различната FiO_2 , необходима за поддържане на PaO_2 над 60 mmHg. В групата на НИВ за постигане на медианна стойност на PaO_2 от 83,5 mmHg е прилагана FiO_2 от средно 50%. Всички пациенти от групата на ИВ са били включени първоначално на FiO_2 100%, а медианната стойност на PaO_2 е едва 68 mmHg – сигнификантно по-ниско от PaO_2 при пациентите на НИВ. Получените в настоящото проучване данни за по-добра оксигенация един час след началото на вентилацията при НИВ в сравнение с ИВ корелират с резултатите от проучването на Domenighetti и сътр. [73]

На 1-вия час от началото на вентилацията между двете експериментални групи сигнификантно се различават не само стойностите на PaO_2/FiO_2 , но и тези на рН и $PaCO_2$. $PaCO_2$ при групата на НИВ е значително по-ниско от това при групата на ИВ и както при приемането, медианната му стойност е под 35 mmHg. При използваните режими на НИВ спонтанното дишане е съхранено и всички инспираторни усилия на болния се подпомагат, като зададената дихателна честота се реализира само ако пациента диша с по-ниска от нея честота, затова е налице хипокапния. От друга страна $PaCO_2$ при интубираните болни е в границите на нормата. Болните на ИВ в първите

часове след интубацията в повечето случаи биват седирани и релаксирани, което позволява прецизно определяне на минутната вентилация и корекция на хипокапнията. По отношение на рН в двете групи може да се каже, че въпреки откритата статистически значима разлика между групите на НИВ и ИВ, медианните стойности на показателя са в границите на нормата. Т. е. на 1-вия час от началото на вентилацията се наблюдава корекция в рН на кръвта и при двете изследвани групи, която е по-силно изразена при пациентите на ИВ. Тези резултати се отличават от проучването на Domenighetti и сътр. [73], в което не се отчита разлика в рН и $PaCO_2$ между групите на НИВ и ИВ през целия ход на лечението.

На 24-тия час от началото на вентилацията също се отчита по-добра оксигенация в групата на НИВ в сравнение с ИВ. PaO_2/FiO_2 и PaO_2 продължават да бъдат сигнификантно по-високи при пациентите на НИВ със същото ниво на статистическа значимост като на 1-вия час. Въпреки отчетената по-лоша оксигенация при болните на ИВ спрямо тези на НИВ, и в двете групи не се наблюдава спад на PaO_2 под критичните 60 mmHg. На този етап от проучването разлика в рН и $PaCO_2$ между двата метода на вентилация не беше установена, което говори за повлияване на хипервентилацията при болните на НИВ, което е един от бележите за ефективност на НИВ и предиктор на успеха и.

Не е точно фиксирана във времето третата контролна точка за сравняване на показателите от КГА в настоящото проучване – преди прекратяване на вентилацията (при преминаване към интермитентна НИВ/ екстубацията при ИВ ; интубация при неуспех на НИВ/ смърт при ИВ). При всеки пациент динамиката на основното заболяване претърпява индивидуален ход с клиничното подобрене или влошаване, водещо до описаните събития. Въпреки хетерогенността на времевия интервал на измерване и фактът, че при част от болните в този момент се наблюдава влошаване на основното заболяване, тенденцията в показателите на оксигенация от предходните две измервания се запазват – сигнификантно по-висок PaO_2/FiO_2 в групата на НИВ при липса на статистическа разлика в PaO_2 на фона на по-висока FiO_2 при ИВ.

Дискутабилно е дали е подходящо да се обсъжда разликата в получените резултати между двете групи в тази точка на измерване, защото в нея са включени много разнопосочни стойности в параметрите на оксигенация – високи при благоприятно и много ниски при неблагоприятно развитие на заболяването. Също така

може да се спори дали P_{aO_2}/F_{iO_2} би имал различни стойности при преминаването към интермитентна НИВ и екстубацията и съответно интубацията и смъртта на болния.

В настоящата дискусия тези противоречиви резултати все пак бяха включени поради следните причини:

1. Преминаването към интермитентна НИВ и екстубацията могат да бъдат сметени за еквивалентни етапи в лечението при двата вида вентилация. Екстубацията се предприема след преминаване на теста за спонтанно дишане през ЕТТ, при ниво на РЕЕР максимум 5 cmH_2O , фракция подаван кислород максимум 40%, при кооперативен болен, при необилно количество секрети от ДП и при изчерпан ефект на седативни медикаменти. Преминаването към интермитентна НИВ става при подобряване на оксигенацията, при неотчетен спад в сатурацията на кислород от нискодебитно устройство, при ниво на РЕЕР максимум 5 cmH_2O , фракция подаван кислород максимум 40%. Вентилацията, която той получава в определени часове от денонощието (обикновено по време на сън), от този момент нататък се използва не като метод за дихателно подпомагане, а като средство за рикруйтмънт и превенция на алвеоларния колапс, което отчитаме като предимство.

2. Интубацията при неуспех на НИВ и смъртта на болния на ИВ също могат да бъдат сметени за еквивалентни. За да се вземе решение за интубация на пациент, който е на НИВ, неговите показатели на оксигенация обикновено са толкова ниски, че съществува риск за живота му. Интубацията в този момент сама по себе си е опасна, но необходима манипулация. Към нея се пристъпва при хипоксемия, при възбуден болен с висока дихателна честота, промени в съзнанието, обилно количество секрети от ГДП. В изследваната кохорта 5 (55,56%) от 9 болни, претърпели неуспех на НИВ, починаха. Интубацията при неуспех на НИВ води до по-голяма смъртност.

3. И в двете групи са включени данни за болни, както с благоприятен, така и с неблагоприятен изход от заболяването.

4. Въпреки разнопосочните стойности, включени в анализа, резултатите затвърждават тенденцията от предходните две измервания.

6. 1. 4. Демографски показатели след края на интервенцията

В настоящото проучване беше отчетено много високо ниво на смъртност в групата на ИВ – повече от 50%, което е сигнификантно по-високо от това в групата на НИВ – едва 7,94%. Получените резултати не корелират с резултатите на Domenighetti и сътр. [73], които не само, че не наблюдават статистически значима разлика в смъртността между пациентите на НИВ и ИВ, но и отбелязват тенденция към по-високи стойности на този демографски показател сред пациентите на НИВ. Murad и сътр., които изследват разликата в смъртността при болни с тежка пневмония и ОДН в зависимост от вентилаторната стратегия (НИВ или ИВ) също не откриват разлика в смъртността между двете групи. [122]

Възможно е тези различия в резултатите между настоящото проучване и предхождащите го да се наблюдават, защото броят на изследваните от Domenighetti и сътр. [73] лица е едва 24 – по 12 във всяка от групите, докато в представения в настоящия дисертационен труд анализ са включени 93 души. Друга възможна причина за разминаването на резултатите в двете проучвания е годината им на провеждане. Domenighetti и сътр. публикуват своя труд през 2008 г., когато режимите за НИВ не са били снабдени с голяма част от сложните алгоритми за подобряване качеството на вентилацията и компенсацията на загубата на газове от маската, които се използват в момента. Същата може да бъде и причината за липсата на подобрение в смъртността в проучването на Murad и сътр. То е публикувано през 2015 г., но в него са включени пациенти, лекувани между 2007 и 2012 г. [122]

По отношение на дните, прекарани на апаратна вентилация, резултатите от настоящото проучване корелират с тези на Domenighetti и сътр. [73] – отчита се сигнификантно по-къса продължителност на периода на механична вентилация при групата на НИВ в сравнение с ИВ.

В настоящото проучване бяха отчетени и дълготрайните последствия за болните след изписването им от лечебното заведение – елемент, който не присъства в нито едно друго проучване до момента. На малка част, както от пациентите на НИВ, така и от тези на ИВ, е препоръчана кислородотерапия за 1-2 месеца с или без употребата на НИВ в домашни условия. Всички тези пациенти са имали протрахирано възстановяване

или в хода на лечението им е било открито състояние, изискващо приложение на НИВ в домашни условия, като диафрагмална дисфункция или обструктивна сънна апнея.

На края беше направен анализ на микробиологичните причинители, изолирани от храчка (групата на НИВ) или трахеален аспират (групата на ИВ), взети преди началото на антибиотичната терапия. При болните на НИВ се отчита много по-ниска успеваемост в разпознаването на причинителя на пневмонията за разлика от групата на ИБВ, в която се наблюдава идентификация на инфекциозната нокса при 74% от случаите. Процентът на успеваемост на микробиологичното изследване при ИБВ корелира с тази, отчетена в други проучвания, докато при НИВ тя е значително по-ниска. [68,102,152] Вероятната причина за тази по-ниска степен на микробиологична идентификация на инфекциозния причинител при НИВ е качеството на изпратения в лабораторията секрет. При НИВ пациентите трябва сами да отделят храчката, която често не е трахео-бронхиален секрет, а слюнка. При ИВ има възможност за взимане на аспират директно от ендотрахеалната тръба, което гарантира качеството на материала.

6. 1. 5. Подгрупов анализ в рамките на групата на НИВ

6. 1. 5. 1. Динамика на клиничните показатели и резултатите от КГА

Veget и сътр. представят широка гама от показатели, които трябва да бъдат мониторираны по време на НИВ. [36] Те включват множество клинични, физиологични и вентилаторни параметри, както и образни изследвания. Тази схема на мониторинг е добре обоснована, но трудно приложима в клиничната практика в България поради липсата на достатъчно човешки ресурс в някои от звената за интензивни грижи. Опростен вариант за мониторинг предлага Hill, според когото при пациентите с остра дихателна недостатъчност на НИВ трябва да бъдат проследявани следните параметри: [90]

1. Оценка на комфорта, толеранса към маската, доброто прилягане на маската, синхронността пациент-вентилатор, загубите на въздух;

2. Мониторинг на витални параметри, особено дихателна честота;

3. Използване на допълнителна дихателна мускулатура;

4. Следене на дихателен обем – цел 6-7 ml/kg;

5. Мониторно ЕКГ, пулсоксиметрия;

6. КГА на 1-ви или 2-ри час след началото на вентилацията, и когато е необходимо.

От посочените по-горе показатели в настоящия статистически анализ бяха включени виталните параметри – ДЧ и СЧ, и резултатите от КГА в три основни времеви точки. Останалите компоненти също бяха мониторирани от медицинския екип, но не бяха документирани, тъй като не могат да бъдат измервани количествено.

При проследяването на виталните показатели – ДЧ и СЧ, беше забелязано значително подобрение още на 1-вия час с тенденция към нормализиране до края на лечението. Това говори за намаляване работата на дишане, кислородната консумация от дихателната мускулатура, натоварването на сърдечно-съдовата система и психическия стрес на пациента. Подобен ефект на НИВ е наблюдаван и от други автори. [23,87,94,112,172]

Също така на 1-вия час от началото на НИВ беше отчетено и повишаване на PaO_2 и сатурацията, които не търпят спад до края на терапията, въпреки че FiO_2 постепенно намалява. Определящи фактори за PaO_2 при ARDS са съдържанието на кислород в алвеолите, в смесената венозна кръв и интрапулмоналния шънт. Промяната в кислородната консумация или намаляването на доставката на кислород е свързано с компенсаторно повишаване на кислородната екстракция (при липса на шънт на ниво микроциркулация) с последващо повишаване на PaO_2 [45]. Повишаване на доставката на кислород чрез кислородотерапията (компонент на НИВ, осъществяващ се чрез кислородния блендер, вграден в апарата), намаляване на кислородната консумация с коригиране на тахипнеята, овладяване на тахикардията чрез редуциране на стреса, породен от диспнеята и намаляване на дихателната работа чрез подходяща настройка на параметрите на вентилация имат отношение към тази статистически значима разлика.

Статистически значимо подобрение съотношението PaO_2/FiO_2 беше наблюдавано при повлияване на белодробната увреда на фона на комплексно лечение на основното заболяване и НИВ, средно след 4 дни, прекарани на интензивна вентилация. Това е

така, защото PaO_2/FiO_2 е основен показател за нарушенията в газовата обмяна и отразява степента на белодробното увреждане и разпространето на алвеоларния оток/колапс. Отчетеното подобрене на PaO_2 и PaO_2/FiO_2 корелира с резултатите от предходни проучвания. [23,87,94,112,172]

При $PaCO_2$ се наблюдава сигнификантно повишаване на стойностите още на 1-вия час от началото на вентилацията, което заедно с нормализиращата се ДЧ говори за намаляване на респираторния дистрес и работата на дишане, което води и до намаляване на кислородната консумация от дихателните мускули. Важно е да се отбележи, че медианните стойности на $PaCO_2$ не надвишават 60 mmHg, което би могло да бъде разтълкувано като неадекватност на минутната вентилация, следователно и на зададените параметри на НИВ. Liu и сътр. също наблюдават корекция на хипервентилацията в хода на лечението с НИВ [112], докато Joliet и сътр. не отчитат промяна в $PaCO_2$ във времето сред тяхната кохорта. [94]

За да се провери при коя част от пациентите оксигенацията се повлиява най-значимо и най-бързо, групата на НИВ беше разделена на четири категории според тежестта на заболяването си – пневмония без ARDS, лек, умерен и тежък ARDS. Чрез този анализ може да бъде изяснено на коя от подгрупите най-вече се дължи статистическата значимост при предхождащите изчисления.

По отношение на виталните параметри и в четирите подгрупи се наблюдава подобрене със статистическа значимост. Изключение правят само дихателната и сърдечната честота при лекия ARDS, които намаляват на 24-тия час от началото на лечението.

Резултатите от КГА също се повлияват в различна степен при четирите подгрупи. При болните с пневмония без ARDS PaO_2 се покачва бързо, докато при PaO_2/FiO_2 се наблюдава статистическо подобрене едва при третото контролно измерване. Същият модел се наблюдава и при подгрупата на умерен ARDS. Тези резултати повтарят гореописаната за общата група на НИВ тенденция и вероятно в най-голяма степен я оформят.

За разлика от тях в подгрупата на лек ARDS се отчита само подобрене на PaO_2 , но не и на PaO_2/FiO_2 до самия край на лечението. Изненадващо, в подгрупата на тежък ARDS PaO_2/FiO_2 се подобрява сигнификантно още на 1-вия час с известен спад на 24-тия и ново покачване при преминаване към неинтензивна НИВ. Получените за тези две

подгрупи резултати са интересни, защото не съответстват с общото схващане, изградено от предхождащи проучвания, че НИВ е подходяща само за пациенти с лек и умерен, а трябва да се избягва при тежък ARDS. [49,54,131,144] Тъй като броят на болните с тежък ARDS в настоящото проучване е малък, е необходимо провеждането на са допълнителни проучвания с обхващане на голям брой болни.

5. 1. 5. 1. Неуспех на НИВ

Процентът на неуспех на НИВ в настоящото проучване е по-нисък – 14,29%, в сравнение съобщаваните от други изследователи между 20 и 70,3%. [28,29,49,50,54,63,144,156,162,164,171] Тази голяма разлика в успеваемостта на метода в различните проучвания се дължи основно на подбора на пациенти, подходящи за НИВ. С времето критериите за подбор на пациенти са се конкретизирали все повече, което довежда до намаляване процента на неуспех. Тази теза се изказва и от Demoule и сътр., които отчитат нарастваща употреба и успеваемост на НИВ при *de novo* хипоксемична ОДН през последните 15 години. [71] Като цяло внимателният подбор на пациенти е основно послание във всички проучвания, изучаващи причините за неуспех на НИВ.

Най-честите споменавани причини за неуспех на НИВ са хипоксемичната ОДН от първично белодробен произход, ниският PaO_2/FiO_2 при приемането и 1 час след началото на вентилацията, ниският APACHE II и SAPS II скор, нуждата от продължителна вазопресорна терапия и влошаването на рентгеновата находка след стартиране на вентилацията. [24,29,49,122,144]

Antoneli определя 34 точки като гранична стойност на SAPS II скор, повишаваща рязко процента на неуспех на НИВ, а Nicolini сваля тази граница до 29 точки. [28,131] Проучването на Nicolini е проведено по време на пандемията от грипен вирус тип H1N1, който причинява бързоразвиваща се тежка пневмония. Затова е възможно получената от него стойност да бъде сметната за изява на частен случай при конкретно заболяване, докато резултатите на Antoneli могат да бъдат сметени за представителни за пациенти с белодробна инфекция с различен причинител. Медианната стойност на SAPS II за групата на НИВ в настоящото проучване е 33, която е малко по-ниска от отчетената от Antoneli (34 точки). При 33 (52,38%) от общо 63 пациента в изследваната

коHORTA опит за НИВ е направен при SAPS II > 34. След проведения статистически анализ на описаната по-горе база данни не беше открита значима разлика в стойностите на SAPS II при приемането между пациентите с успех и неуспех на НИВ.

Според Carron M изходното $PaO_2/FiO_2 \leq 115$ е индикатор, предсказващ неуспех на НИВ при пациенти с тежка пневмония. [49] Nicolini в изследването си върху H1N1 вирусната пневмония отчита увеличаване процента на неуспех на НИВ дори при стойности на $PaO_2/FiO_2 \leq 127$ при приемането. [131] В настоящото проучване при 12 (17,46%) пациента НИВ е била първо средство на избор дори при $PaO_2/FiO_2 \leq 115$.

Медианните стойности на този показател при пациентите с успех и неуспех на НИВ се различават едва с няколко пункта и не се открива статистически значима разлика помежду им. Тези резултати са в консенсус с получените от Uçgun, който отрича ролята на PaO_2/FiO_2 и стойностите на АРАСНЕ II скоря при приемането като прогностичен белег за неуспеха на НИВ. [164]

Малко са проучванията, които извеждат като предиктивен фактор за неуспеха на НИВ резултата от скоровите системи за оценка на състоянието и PaO_2/FiO_2 при приемането. Повечето автори отчитат, че динамиката на параметрите на оксигенация са от ключово значение за успеха на НИВ. В отделните проучвания се цитират различни гранични стойности на PaO_2/FiO_2 , измерени на първия или втория час от началото на вентилацията.

В изследването на Carron M $PaO_2/FiO_2 \leq 140$ един час след началото на вентилацията при пациенти с тежка пневмония и $PaO_2/FiO_2 \leq 175$ при пациенти с ARDS са посочени като прогностични фактори за неуспеха на НИВ. [49] Sehgal извежда като гранична стойност на първия час при лек до умерен ARDS $PaO_2/FiO_2 < 150$. [156] Nicolini достига да почти същата стойност ($PaO_2/FiO_2 \leq 149$) при пациенти с H1N1 вирусна пневмония. [131] Antoneli също отчита близки до Shagal и Nicolini резултати. Според неговото изследване пациенти с de novo хипоксемична ОДН и $PaO_2/FiO_2 < 146$ един час след началото на НИВ са рискови за неуспех. [29] Редица други проучвания също отчитат по-ниски стойности на PaO_2/FiO_2 в първите часове от стартиране на вентилацията сред пациентите, претърпели неуспешен опит за НИВ, но не извеждат конкретни гранични стойности, под които е желателно да се премине към ИВ. [48,72,129,144,164]

За разлика от цитираните по-горе проучвания, в настоящото изследване не беше отчетен по-нисък PaO_2/FiO_2 на 1-вия час след началото на терапията при болните, претърпели неуспех на НИВ. Тъй като броят на тези пациенти е много малък, ако проучването бъде продължено в тази посока и бъдат събрани още данни, разлика е възможно да бъде отчетена.

Ако все пак трябва да бъде сравнено настоящото проучване с някое от цитираните по-горе и да бъдат коментирани рисковите за неуспех на НИВ стойности на PaO_2/FiO_2 , това би било проучването на Antoneli. [29] Както в неговото, така и в представеното тук изследване са включени, както пациенти с, така и без ARDS. Изведената от Antoneli гранична стойност за PaO_2/FiO_2 един час след началото на лечението е 146. В настоящото проучване НИВ беше продължавана при 39 (61,9%) пациента с $PaO_2/FiO_2 < 146$ един час след инициране на вентилацията. Сред тях са и 6 от 9-те случая на неуспех на НИВ. Тези данни показват, че и в настоящото проучване $PaO_2/FiO_2 < 146$ на първия час от началото на терапията може да бъде сметнат за рисков фактор по отношение на неуспеха на НИВ, но от друга страна 32 (50,79% от общия брой) пациента с подобни показатели са имали успешен опит за НИВ. Затова можем да предположим, че за представената кохорта граничната рискова стойност за PaO_2/FiO_2 на първия час от началото на вентилацията е по-ниска.

Сигнификантна разлика в динамиката на PaO_2 между болните с успех и неуспех на НИВ също не беше наблюдавана. Вероятна причина за това е стремежа за постигане на адекватни стойности на PaO_2 чрез подаване на по-висока FiO_2 при влошаващия се пациент.

При останалите показатели от КГА – рН, $PaCO_2$ и HCO_3^- , се открива статистически значима разлика между двете групи по отношение на $PaCO_2$ и HCO_3^- . $PaCO_2$ при приемането е по-ниска при пациентите с неуспех на НИВ, което говори за по-висока начална степен на хипервентилация при тях. За сметка на това на 24-тия час такава разлика не беше отчетена. HCO_3^- е по-ниска при пациентите с неуспех на НИВ, както при приемането, така и на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията. Подобно наблюдение, но само на 1-вия час след инициране на НИВ, е направено и от Carrillo и сътр. [48]

По отношение на клиничните показатели – дихателна и сърдечна честота, резултатите от настоящото проучване не съвпадат с тези, получени от други

изследователи. В представената кохорта не се намери значима разлика в дихателната и сърдечната честота в който и да е момент от лечението между пациентите с успех и неуспех на НИВ, докато редица автори твърдят, че намаляването им с времето е добър признак по отношение успеха на НИВ. [24,48,56,72] Това несъответствие между получените резултати е възможно да се дължи на добрата компенсация на клиничните признаци на респираторен дистрес и намаляване работата на дишане чрез задаване на подходящи за всеки отделен пациент настройки на вентилация. Също така броят на изследваните лица в групата с неуспех на НИВ е много малък, което значително затруднява постигането на сигнификантен коефициент p при статистическия анализ.

Част от дискутираните по-горе показатели – pH , PaO_2/FiO_2 , дихателна и сърдечна честота, заедно с GCS влизат в състава на новата скорова система за предвиждане на риска от неуспех на НИВ, предложена от Duan – HACOR. [74] Тя е лесна за приложение до леглото на болния и не изисква широк панел от изследвания за разлика от SAPS II и APACHE II. За изчисляването ѝ са необходими единствено провеждането на физикален преглед и КГА.

В настоящото проучване беше открита статистически значима разлика в стойностите на HACOR скор на 1-вия час от началото на вентилацията между пациентите с успех (Median: 4; IQR: 3) и неуспех (Median: 6; IQR: 8,5) на НИВ ($p=0,013$). Този резултат корелира с твърдението на Duan, че при HACOR > 5 точки един час след началото на вентилацията има > 80% риск за неуспех. В изследваната кохорта беше открита сигнификантна разлика между успеха и неуспеха на НИВ не само в HACOR скор на 1-вия час, но и на 24-тия, което затвърждава получените резултати.

За да се определи силата на откритите зависимости между гореописаните променливи и неуспеха на НИВ беше проведен статистическият тест на Крузкал Уолис за непараметрични променливи, от който беше изведен коефициентът на Коен w – еквивалентен като интерпретация с коефициента на Пиърсън. Получените от анализа резултати показват, че всички изучавани променливи, освен $PaCO_2$ при приемането, (PaO_2/FiO_2 на 24-тия час от началото на вентилацията, HCO_3^- при приемането, на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията и HACOR скор на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията), имат силна връзка с неуспеха на НИВ.

6. 2. Фармакоикономически анализ разход-минимум

Терминът „фармакоикономика“ за първи път се употребява от Townsend през 1986 г. като „описание и анализ на разходите за лекарствена терапия за здравеопазването и обществото“. Фармакоикономиката е приложение на икономическия анализ към употребата на фармацевтични продукти, услуги и програми, която се фокусира върху разходите (ресурсите) и резултатите (последниците) от нея. [14]

В последните години фармакоикономиката придобива все по-голяма популярност, тъй като здравеопазването вече не се фокусира единствено върху подобряване състоянието и качеството на живот на пациентите, но и върху оптимизацията ресурсите, които се изразходват с тази цел. Според начина си на финансиране действащата в момента здравна система в България е така наречената здравна система „тип Бисмарк“. Тя се заражда в Германия през 1881 г., а по-късно се въвежда във Франция и почти цяла Европа. Основана е на задължително здравно осигуряване, контролирано от държавата, с допълнително покритие от частни осигурителни компании. Независимо от концепцията за универсалност тази система не покрива цялото население. Някои групи от населението (безработни и други) са повече или по-малко изключени от здравни услуги. [16]

Тъй като България преминава през сложен икономически период, страната ни все още не е постигнала макроикономическите условия, при които здравноосигурителните системи проявяват своите обективни преимущества. Социалната и демографска среда в България през последното десетилетие се характеризира с особености, типични за повечето страни в преход от планова към пазарна икономика. Наблюдават се рязко намаляване на жизнения стандарт на населението, увеличаване на бедността, високи нива на безработицата. Посочените процеси пряко рефлектират върху сектора на здравеопазването и определят необходимостта от увеличаване на финансовите ресурси за здравеопазване от една страна, а от друга – ограничават възможните решения за набавяне на тези ресурси. [12]

Затова фармакоикономическите изследвания са особено актуални и могат да допринесат за по-рационалното използване на средствата, отделяни от държавния бюджет за здравеопазване. По-ефективното усвояване на финансовите ресурси от болниците ще подобри удовлетвореността както на здравните мениджъри, управляващи

болничните заведения, така и на лекарите и пациентите. Решението към настоящото проучване да бъде включен и фармакоикономически анализ беше подтикнато именно от желанието да се изложат доказателства за икономическата ефективност на НИВ като метод на лечение на хипоксемичната ОДН. Малко лечебни заведения в страната разполагат със съвременна апаратура за приложение на НИВ, главно поради липса на средства за закупуването ѝ. Настоящият фармакоикономически анализ цели да докаже, че инвестицията в апаратура за НИВ би довела до намаляване на директните медицински разходи за лечение на пациенти с хипоксемична ОДН.

При опит за търсене на статии в популярните медицински бази данни PubMed, MedScare и SCOPUS, свързани с фармакоикономиката на НИВ при хипоксемична ОДН, не бяха намерени никакви резултати. Затова в главата „Литературен обзор“ на настоящата дисертация не е включена информация, засягаща фармакоикономическите въпроси, които ще бъдат обсъдени в настоящия дисертационен труд.

Най-близо до изложения в представеното тук проучване проблем бяха няколко фармакоикономически анализа тип разход-ефективност на НИВ при екзацербация на ХОББ и остър белодробен оток от сърдечен произход. Повечето от тях са проведени в интензивно отделение и сравняват с НИВ с инвазивна вентилация или кислородотерапия, но някои от тях изучават икономическата ефективност на приложението на НИВ в обикновени терапевтични отделения. Резултатите от тях ясно показват понижаване на разходите при подобрена ефективност в полза на НИВ. [40,53,65,97,125,133,136,140]

6. 2. 1. Определяне на разходите на пациент

В настоящото проучване бяха определени само директните медицински разходи. Причината за това е изложена в т. 4. 2. в главата „Материали и методи“. Дефинирани бяха три категории директни медицински разходи – за медикаменти (включително кислород), консумативи и диагностични изследвания. Именно тези три бюджетни пера бяха избрани за анализ, защото са основни за качествения диагностично-лечебен процес.

След провеждане на статистическия анализ стана ясно, че и в трите изследвани категории се наблюдава значително редуциране на разходите при групата на НИВ в сравнение с ИВ. Ако бъдат разгледани медианните стойности на разходите за медикаменти, то се забелязва, че средствата, изразходвани в групата на НИВ за лекарства, представляват 42,31% от сумата, изразходвана за лекарства в групата на ИВ, което представлява повече от 50% редукция на разходите за медикаменти. Намаление на разходите се наблюдава и при консумативите и диагностичните изследвания – съответно над 80% и 45%. Това води до общо намаление на директните медицински разходи на пациент в групата на НИВ спрямо тази на ИВ с около 60%.

Най-високи и в двете групи са разходите за медикаменти като около 60% от тях са за антибиотици. Противно на първоначалните очаквания, не се наблюдава значима разлика в отделените за антибиотици средства между двете групи. Предположението, че ще се открие намаление в разходите за антибиотици при НИВ в сравнение с ИВ се основава на клинични проучвания, които показват, че НИВ намалява честотата на нозокомиалните пневмонии, следователно и приложението на антибактериални средства. [83,132] Възможно е в настоящото проучване да не се открива сигнификантна разлика именно в тази субкатегория от разходите за медикаменти, защото всички изследвани пациенти са диагностицирани с тежка първична белодробна инфекция, което налага приложението на комбинация от поне два антибиотика (цефалоспорин и макролид или цефалоспорин и хинолон) в оптимална дозировка от първия ден на постъпването. [109]

6. 2. 2. Определяне на разходите на пациент на леглоден

Традиционно болните на ИВ имат по-дълъг болничен престой от всички останали пациенти, лекувани в интензивните отделения, и по тази причина генерират по-високи разходи. Затова, за да се избегне замъгляването по отношение дължината на болничния престой, е редно да бъде проведен освен анализ на разходите на пациент, и анализ на разходите на пациент на леглоден. По този начин може да бъде извлечен реалният размер на ползата от НИВ за намаляване на директните медицински разходи.

След преизчисляване на сумите и повтаряне на статистическия анализ резултатите показват категорично, че в групата на НИВ отново се наблюдава значително понижаване на разходите спрямо групата на ИВ. При медикаментите се отчита 39%

редукция на разходите на пациент на ден за болните от групата на НИВ в сравнение с ИВ. В останалите категории се наблюдават съответно 74% намаление на разходите за консумативи и 37% за диагностични изследвания. Ако сравним редукцията на разходите на пациент на ден с тази на пациент, ще видим че те са по-малки, но все пак значителни. Това означава, че дължината на болничния престой оказва влияние върху общите разходи на пациент, но не е определяща за наблюдаваната тенденция към намаляване на директните медицински разходи при пациентите на НИВ спрямо тези на ИВ.

По отношение разходите за антибиотици се наблюдава интересен феномен – сигнификантна разлика в тази подкатегория между двете изследвани групи не се наблюдава, когато се гледа общата картина, но след пресмятане на разходите на пациент на леглоден, се открива значимо понижение в групата на НИВ. За да се намери обяснение на тази зависимост, е редно да се проведе по-подробно изследване, фокусиращо се само върху антибиотичната терапия, в което да се вземат под внимание дължината на курса на лечение и прилаганите антибиотични комбинации.

Изчисляването на разходите на пациент на леглоден не е важно единствено за целите на фармакоикономическия анализ, но и за определяне на практическата полза от НИВ в условията на действащата в момента здравна система. В България финансирането на дейностите, извършвани в интензивното отделение, се извършва чрез т. нар. клинични процедури. Те представляват система от определени с националния рамков договор за медицинските дейности изисквания и указания за поведение на различни видове медицински специалисти в специализирани структури на лечебни заведения за болнична помощ при изпълнението по отношение на пациента на определени по вид и обхват дейности самостоятелно и/или преди, по време на или след болнично лечение по клинична пътека. Клиничната процедура е с продължителност до 24 часа. [9] Това означава, че всеки ден даден пациент може да бъде лекуван по различна клинична процедура в зависимост от извършваните терапевтични дейности, за която се получават различно количество средства от Националната здравноосигурителна каса (НЗОК). Лечението в интензивните отделения се заплаща на ден за разлика от това в обикновените терапевтични и хирургични отделения, което е базирано на принципа на клиничните пътеки. При клиничната пътека има определен минимален престой на болния в отделението, но ако той бъде превишен, сумата, отпусната за съответната клинична пътека, няма да се увеличи. При клиничните

процедури за всеки ден от престоя на болния, без значение колко е дълъг той, се получават средства.

В момента пациентите, подлежащи на интензивно лечение, мониторинг и интензивни грижи с механична вентилация и/или парентерално хранене, се лекуват по клинична процедура №3, която през 2018 г. е остойностена на сумата от 426 лв (217,8 €) на ден. [10] Ако анализираме медианните стойности на общите директни медицински разходи на пациент на ден в двете изследвани групи и ги сравним с отпусканата от НЗОК сума, ще видим, че при НИВ директните медицински разходи възлизат на 34,87%, а при ИВ – на 56,09% от цената на клиничната процедура. Това означава, че при пациентите на НИВ остават 21,22% повече средства от клиничната процедура за покриване на индиректните (възнаграждение на персонала, режимни, амортизация на апаратурата) и трудно оценими разходи.

Повечето интензивни отделения в България разполагат с морално остаряла материална база, която не могат да подновят поради липса на средства. Голяма част от разходите на тези отделения се дължат на болните на ИВ, чийто болничен престой може да продължи повече от месец. Ако се създадат условия за по-широко приложение на НИВ по съответните индикации, директните медицински разходи могат да бъдат намалени значително и спестените средства да бъдат вложени в закупуване на съвременна апаратура, покриваща Европейските стандарти за добра медицинска практика.

6. 3. Силни и слаби страни на проучването

6. 3. 1. Силни страни на проучването

1. Настоящото проучване изследва разликата в динамиката на параметрите на оксигенация, смъртността, продължителността на вентилацията и дълготрайните последствия след изписването между пациенти с тежка пневмония и необходимост от апаратна вентилация, поставени на НИВ или ИВ. В съществуващата литература са публикувано само едно проучване с подобен дизайн, проведено преди 10 години. [73] Второто проучване, сравняващо НИВ и ИВ при хипоксемична ОДН е изцяло

ретроспективно и представя резултати единствено за разликата в смъртността между двете групи. [122]

2. Всички останали проведени до момента проучвания (освен цитираните по-горе), засягащи проблема за НИВ при *de novo* хипоксемична ОДН, сравняват НИВ с ниско- или високодебитната кислородотерапия, чиято цел е подобряване на оксигенацията чрез повишаване алвеоларната кислородна концентрация, но не са методи за вентилаторно подпомагане и не постигат целта си при наличието на по-висок интрапулмонален шънт. НИВ, също като ИВ, осигурява дихателно подпомагане чрез подаване на положително налягане, както и дозирана кислородотерапия чрез инкорпорирания в апаратурата кислороден блендер.

3. Чрез уникалността на своя дизайн настоящото проучване допринася за изясняване мястото на НИВ в лечението на *de novo* хипоксемичната ОДН като начин за избягване на интубацията и ИВ при голяма част от болните, чиито дихателни нарушения не могат да бъдат коригирани единствено с кислородотерапия.

4. Дълготрайните последствия след изписването на пациента не са описани в нито едно проучване до момента. Този анализ разширява изследователския поглед на интензивния лекар отвъд неговото собствено отделение и му дава представа за качеството на живот на болните, преживели период на апаратна вентилация.

5. Също както дълготрайните последствия, така и разликата в процента на изолиране на микробиологичен причинител на пневмонията между НИВ и ИВ, не е включвана в дизайна на нито едно проучване до момента. От проведения дескриптивен анализ може да бъдат направени ценни изводи за качеството на придобития материал за изследване при интубирани и неинтубирани болни.

6. Във втората си част настоящото проучване изследва подробно динамиката на параметрите от КГА в групата на НИВ като я разделя на подгрупи в зависимост от тежестта на заболяването. Това разделение спомага за изясняването при кои пациенти НИВ е най-подходяща и дали има място при тежка хипоксемия. Изненадващите резултати по отношение на лекия и тежкия ARDS пораждаат дискусия дали досегашното твърдение, че НИВ е подходяща само при по-лека степен на хипоксемия, е валидно за всички пациенти.

7. Настоящото проучване предлага анализ на голям брой показатели, имащи отношение към неуспеха на НИВ. Предхождащите го проучвания на други автори в повечето случаи описват само онези, при които е намерена корелация с неуспеха на НИВ.

8. За първи път в България и в световен мащаб се провежда фармакоикономически анализ на изразходваните средства за лечение на пациенти с пневмония на НИВ и ИВ в условията на интензивно отделение.

6. 3. 2. Ограничения на проучването

1. Дизайнът на проучването е едно от неговите големи предимства, но в същото време представлява и ограничение. За да има висока степен на доказателственост, едно проучване трябва да бъде проспективно рандомизирано и контролирано. В нашия случай то е контролирано, но не е рандомизирано и изцяло проспективно (контролната група е ретроспективна). За да се избегне замъгляването по отношение подбора на пациенти за контролната група бяха създадени критерии, описани в глава „Материали и методи“, които максимално да доближат характеристиките на заболяването и методът на апаратна вентилация в двете изследвани групи.

2. Настоящото проучване е дицентрично, проведено във високоспециализирано звено за лечение на ОДН, където медицинският персонал има голям опит в приложението на НИВ и правилния подбор на подходящи пациенти. Този факт може да обясни ниския процент на неуспех на НИВ. За да се получи цялостна представа за успеваемостта на НИВ в България, е необходимо проучването да бъде разширено с участието на други интензивни отделения от цялата страна.

3. Броят на пациентите, включени в проучването е относително малък – 93 души, като броят им не е равномерно разпределен между двете групи на изследване. Малкият общ брой пациенти се дължи главно на сезонността на белодробните инфекции като най-голяма е тяхната честота през студените месеци. Също така не всяка пневмония води до развитието на ОДН. По-често в тежко състояние, изпадат хората с декомпенсирани хронични белодробни заболявания (ХОББ и идиопатична белодробна фиброза) на фона на респираторна инфекция, които не са обект на

настоящото проучване. Неравномерното разпределение на пациентите между двете групи се дължи на факта, че през последните години в МБАЛББ „Св. София“ НИВ има много висока успеваемост и при голяма част от пациентите с дихателна недостатъчност ИВ не е първо средство на избор.

4. Поради ретроспективния характер на данните за контролната група не беше възможно при нея да бъде извлечена информация за динамиката на дихателната и сърдечната честота по време на лечението. Тези показатели са изследвани само при пациентите на НИВ и са коментирани единствено при подгруповия анализ във втората част на проучването.

7. Изводи

Въз основа на извършените клинични, лабораторни, фармакоикономически и статистически изследвания могат да се направят следните изводи:

1. При пациентите на НИВ се наблюдават по-високи стойности на $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията и при преминаването към интермитентна НИВ в сравнение с пациентите на ИВ. На 1-вия час се наблюдават по-ниско PaCO_2 и по-високо рН при пациентите на НИВ в сравнение с ИВ.

2. В групата на НИВ се установи:

- Повишаване на $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ спрямо изходното при преминаването към интермитентна НИВ в групите на пневмония без ARDS и умерен ARDS, а при тежък ARDS – на 1-вия час;
- Понижаване на ДЧ и СЧ на 1-вия час при всички подгрупи с изключение на лек ARDS, при която спад на СЧ се има на 24-тия час;

3. Продължителността на апаратната вентилация при пациентите на НИВ е по-кратка в сравнение с пациентите на ИВ.

4. Честотата на изолиране на микробиологичен причинител е по-висока при ИВ, отколкото при НИВ. При пациентите на ИВ се изолират по-резистентни щамове Грам отрицателни микроорганизми.

5. Смъртността при пациентите на НИВ е статистически значимо по-ниска от тази при пациентите на ИВ. Възможни причини за този феномен са: късното начало на дихателното подпомагане при пациентите, които са били на ИВ, както и по-високата честота на вентилатор-асоцирана пневмония при тях.

6. В настоящото проучване беше отчетена ниска честота на неуспех на НИВ. Неуспехът на НИВ е свързан с по-ниско PaCO_2 при приемането, по-ниско $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ на 24-тия час от началото на НИВ, по-висок НАСОР скор на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията и по-нисък HCO_3 при приемането, на 1-вия и 24-тия час от началото на вентилацията.

7. Както след лечение с НИВ, така и след лечение с ИВ при протрахиран ход на заболяването може да има дълготрайни последствия за болния, които да налагат продължителна кислородотерапия, СРАР или ВРАР терапия в домашни условия.

8. Директните медицински разходи за лечение на един пациент на НИВ са значително по-ниски от тези за лечение на пациент на ИВ.

8. Заключение

НИВ е иновативен метод за дихателно подпомагане при болни с de novo хипоксемична ОДН. Неговата ефикасност и безопасност на приложение при тази пациентска популация все още са в процес на проучване. В световен мащаб експертите в областта на апаратната вентилация не могат да дадат конкретни препоръки за употребата на НИВ при хипоксемични болни с белодробно увреждане от некардиогенен произход. Със своята напредничавост по отношение на дизайна и поставените задачи настоящото проучване обогатява научните доказателства за безопасността на употребата на НИВ при хипоксемична ОДН, дори при състояние на тежък ARDS.

В него бяха изследвани параметрите на оксигенация в ключови моменти от лечението на болния с ОДН, продължителността на вентилацията, смъртността и дългосрочните последици след изписването при болните на апаратна вентилация. Бяха направени сравнения на описаните параметри между пациенти на НИВ и ИВ, както и подробен подгрупов анализ на динамиката на параметрите на оксигенация сред пациентите на НИВ.

Настоящото проучване включва и уникален по рода си фармакоикономически анализ на директните медицински разходи по лечението на болните на апаратна вентилация. Той разкрива финансовите преимущества на НИВ пред ИВ като метод на дихателно подпомагане, които в комбинация с описаните в клиничното проучване резултати биха могли да бъдат сметени като достатъчна причина за внедряване на НИВ в повече болнични заведения в страната.

Проведените изследвания в настоящия дисертационен труд и получените резултати са напредък в търсенето на мястото на НИВ за лечение на хипоксемичната ОДН.

9. Приноси

Приноси с теоретичен характер:

1. Настоящото проучване е най-голямото до момента проведено в страната, изследващо ефективността на НИВ при болни с остра хипоксемична дихателна недостатъчност от белодробен произход, причинена от придобита в обществото пневмония, и се прави обстойно изследване в промяната на параметрите на оксигенация в зависимост от тежестта на основното заболяване.

2. Дискутират се причините за неуспех на НИВ при болни с остра хипоксемична дихателна недостатъчност от белодробен произход, причинена от придобита в обществото пневмония.

Приноси с научно-приложен характер:

1. Проведеното фармакоикономическо проучване тип разход-минимум има практическа стойност в условията на здравеопазване, поставено в рамките на пазарна икономика.

2. Изгради се база данни на приетите в МБАЛББ Св. София с тежка остра хипоксемична дихателна недостатъчност с необходимост от дихателно подпомагане, обхващаща периода на проучването – 2015 – 2018 г., която може да подпомогне изграждането на епидемиологична база данни за заболяемостта от тежка пневмония и ARDS, каквато в момента няма за територията на България.

10. Публикации, свързани с дисертационни труд

1. Yamakova Y, **Пиева V**, A, Petkov R, Yankov G. Nanomembrane-Based Therapeutic Plasmapheresis after Non-Invasive Ventilation Failure for Treatment of a Patient with Acute Respiratory Distress Syndrome and Myasthenia Gravis: A Case Report. Blood Purif 2019. doi: 10.1159/000502078 (**Impact Factor: 2.363**)
2. **Пиева V**, Mihalova T, Yamakova Yo, Petkov R, Veleв B. Cost-minimization analysis of Non-invasive ventilation and Invasive mechanical ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure. Acta Medica Bulgarica. 2019; 46(1): 17-20
3. **Пиева V**, Yamakova Y, Petkov R, Yankov G. Factors of Non-invasive Ventilation (NIV) Failure in Patients with Acute Hypoxemic Respiratory Failure due to Severe Community Acquired Pneumonia (CAP). Knowledge – International Journal. 2018; 28(2): 469-477
4. **Илиева В**, Ямакова Й. Неуспех при приложението на неинвазивна вентилация. In Spiro 2017; 4 (42): 41-47
5. **Илиева В**, Ямакова Й. Същност на неинвазивната вентилация. Терминология. Режими на вентилация. Анестезиология и интензивно лечение 2017; 1: 32-34
6. Ямакова Й, Петков Р, Стоичков Й, Велев Б, **Илиева В**. Неинвазивна вентилация при пациенти с тежка пневмония и респираторен дистрес синдром. Анестезиология и интензивно лечение 2016; 2: 3-5

11. Участия в конгреси и конференции

Участия в национални конгреси и конференции:

1. **Илиева В**, Ямакова Й, Стоичков Й, Велев Б. Неинвазивна вентилация при пациенти с тежка придобита в обществото пневмония. 20-ти юбилеен национален конгрес по Анестезиология и Интензивно лечение, 26-29.10.2017 г. Несебър, България
2. Ямакова Й, Петков Р, Стоичков Й, Вечев Б, **Илиева В**. Неинвазивна вентилация при пациенти с тежка пневмония и респираторен дистрес синдром. Шести конгрес на Българското Дружество по Белодробни Болести, 09 - 12. 06. 2016 г. Златни пясъци, България

Участия в международни конгреси и конференции:

1. **Ilieva V**, Mihalova T, Yamakova Y, Petkov R, Velev B. Cost-minimization analysis of Non-invasive ventilation and Invasive mechanical ventilation for de novo acute hypoxemic respiratory failure in an Eastern European setting. 31-st annual congress LIVES 2018, 20-24.10.2018, Paris, France
2. Yamakova Y, Petkov R, **Ilieva V**, Mihaylov M, Velev B, Staneva I. Early noninvasive ventilation in patients with severe community acquired pneumonia with or without ARDS. ERS International Congress 2018, 15-19.09.2018, Paris, France
3. Yamakova Y, **Ilieva V**, Petkov R, Dimitrov Y, Velev B. Estimation of the role of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) and invasive positive pressure ventilation (IPPV) in patients with mild to moderate ARDS, caused by community acquired pneumonia. Euroanesthesia 2017, 03 – 05. 06. 2017, Geneva, Switzerland
4. Yamakova Y, Petkov R, Dimitrov Y, Velev B, **Ilieva V**. Noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) vs. invasive positive pressure ventilation (IPPV) in patients with caused by pneumonia mild to moderate ARDS. ERS International Congress 2016, 03 – 07. 09. 2016, London, United Kingdom

Библиография

- [1] Аждарян С. Неинвазивна вентилация. InSpiro. 2009;6(2):20–24.
- [2] Гоцев Р, Кенаров П. Остър респираторен дистрес синдром. Анестезиология и интензивно лечение. 2013;(1):43–49.
- [3] Кенаров П. Респираторен Дистрес Синдром при Възрастни (ARDS). Първо издание. София: Знание ЕООД; 2004.
- [4] Кенаров П. Респираторен дистрес синдром у възрастни /ARDS/ при някои остри заболявания на нервната система. 1985;
- [5] Кенаров П, Петров Н, Даскалов М, Петкова Д. Влияние на аскорбиновата киселина върху фосфолипидите на алвеоларния сърфактант при пациенти с респираторен дистрес синдром при възрастни. Анестезиология и интензивно лечение. 2014;(4):17–18.
- [6] Коритарова В, Георгиев С. Приложение на позитивно крайно експираторно налягане (PEEP) на пациенти по време на продължителни гинекологични операции. Acta Medica Bulgarica. 2019;(1):28–34.
- [7] Коритарова В, Георгиев С. Приложение на PEEP за профилактика на ателектази при продължителни коремни операции. Анестезиология и интензивно лечение. 2014;(4):33–37.
- [8] Коритарова В, Георгиев С. Ролята на PEEP като фактор за профилактика на ателектази след продължителни коремни операции – част втора. Анестезиология и интензивно лечение. 2017;(2):46–53.
- [9] Министерство на Здравеопазването. Наредба №2 за поределяне на основния пакет от здравни дейности, гарантирани от бюджета на Националната здравноосигурителна каса. 2016;
- [10] Министерство на Здравеопазването. Национален рамков договор за медицинските дейности. 2018;
- [11] Мурджева М, Атанасова М. Микроскопски препарати, хранителни среди и някои практически тестове по микробиология - Практически атлас за студенти по медицина, дентална медицина и фармация. Пловдив: Катедра Микробиология и Имунология Медицински Университет - Пловдив; 2009.
- [12] Отдел „Микроикономически анализи, дирекция „Бюджет“ към Министерство на Финансите“. Финансиране и управление на здравеопазването. Теоретични основи, модели, проблеми и тенденции. Министерство на Финансите; 2004.
- [13] Петкова Д. Неинвазивна вентилация при лечение на пациенти с остра дихателна недостатъчност. InSpiro. 2009;6(2):6–13.

- [14] Петрова Г. Основни понятия. В: Фармакоикономика. Инфофарма ЕООД; 2013. р. 8–18.
- [15] Петрова Г, Маноела Манова. Анализ разход-минимум. В: Фармакоикономика. София: Инфофарма ЕООД; 2013. р. 64–6.
- [16] Редактор Форум Медикус. Между Бисмарк, Семашко и Бевъридж [Интернет]. Форум Медикус. 2014; Available from: www.forummedicus.com/archives/all-publications/3912
- [17] Световна Здравна Организация. Международна статистическа класификация на болестите и проблемите, свързани със здравето Десета ревизия. Женева: СЗО; 2003.
- [18] Световна Здравна Организация. Основни лабораторни процедури в Клиничната Микробиология. 1во-во изд. Женева: 1991.
- [19] Смилов И. Наръчник по интензивна медицина. София: АРСО; 2004.
- [20] Тонев Д, Георгиев С. Анестезиологични проблеми при болни с обструктивна сънна апнея. Анестезиология и интензивно лечение. 2010;(4):15 – 20.
- [21] Царянки Г, Абединов Ф, Чолаков В, Тонев Б, Панайотова С, Манолова В, и съавт. Приложение на неинвазивната вентилация след планова екстубация при кардиохирургични пациенти: честота на реинтубацията. Анестезиология и интензивно лечение. 2014;(1):10–12.
- [22] Adda M, Coquet I, Darmon M, Thiery G, Schlemmer B, Azoulay E. Predictors of noninvasive ventilation failure in patients with hematologic malignancy and acute respiratory failure. *Crit Care Med*. 2008;36(10):2766–72.
- [23] Agarwal R, Handa A, Aggarwal AN, Gupta D, Behera D. Outcomes of noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure in a respiratory intensive care unit in north India. *Respir Care*. 2009;54(12):1679–87.
- [24] Al-Rajhi A, Murad A, Li PZ, Shahin J. Outcomes and predictors of failure of non-invasive ventilation in patients with community acquired pneumonia in the ED. *Am J Emerg Med*. 2018;36(3):347–51.
- [25] Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347–54.
- [26] American Thoracic Society. International consensus conferences in intensive care medicine: noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:283–291.
- [27] Antonelli M, Conti G, Bufi M, Costa MG, Lappa A, Rocco M et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial. *JAMA*. 2000;283(2):235–41.

- [28] Antonelli M, Conti G, Esquinas A, Montini L, Maggiore SM, Bello G, et al. A multiple-center survey on the use in clinical practice of noninvasive ventilation as a first-line intervention for acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007;35(1):18–25.
- [29] Antonelli M, Conti G, Moro ML, Esquinas A, Gonzalez-Diaz G, Confalonieri M, et al. Predictors of failure of noninvasive positive pressure ventilation in patients with acute hypoxemic respiratory failure: a multi-center study. *Intensive Care Med*. 2001;27(11):1718–28.
- [30] Antonelli M, Conti G, Pelosi P, Gregoret C, Pennisi MA, Costa R, et al. New treatment of acute hypoxemic respiratory failure: noninvasive pressure support ventilation delivered by helmet – a pilot controlled trial. *Crit Care Med*. 2002;30(3):602–8.
- [31] Antonelli M, Conti G, Rocco M, Bufi M, De Blasi RA, Vivino G, et al. Comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339. 1998;339:429–435.
- [32] Antonelli M, Pennisi MA, Conti G. New advances in the use of noninvasive ventilation for acute hypoxaemic respiratory failure. *Eur Respir J Suppl*. 2003;42:65s–71s.
- [33] Auriant I, Jallot A, Hervé P, Cerrina J, Le Roy Ladurie F, Fournier JL, et al. Noninvasive ventilation reduces mortality in acute respiratory failure following lung resection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(7):1231–5.
- [34] Azevedo JR, Montenegro WS, Leitao AL, Silva MM, Prazeres JS, Maranhao JP. High flow nasal cannula oxygen (hfnc) versus non-invasive positive pressure ventilation (nippv) in acute hypoxemic respiratory failure. a pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A166.
- [35] Balk R, Bone R. Classification of Acute Respiratory Failure. *Medical Clinics of North America*. 67(3):551–556.
- [36] Begum E, Jacek N, João CW. How should we monitor patients with acute respiratory failure treated with noninvasive ventilation? *European Respiratory Review*. 2018;27:170101.
- [37] Bellani G, Laffey JG, Pham T, et al. Noninvasive Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(1):67–77.
- [38] Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*. 2016;315(8):788–800.
- [39] Bersten A. Acute respiratory distress syndrome. B: Oh’s ICU Manual. Elsevier; 2014. p. 382–391.

- [40] Bertolini G, Confalonieri M, Rossi C, Rossi G, Simini B, Gorini M. Costs of the COPD. Differences between intensive care unit and respiratory intermediate care unit. *Respir Med*. 2005;99:894–900.
- [41] Boussaïd G, Lofaso F, Santos DB, et al. Factors influencing compliance with non-invasive ventilation at long-term in patients with myotonic dystrophy type 1: a prospective cohort. *Neuromuscul Disord*. 2016;26(10):666–674.
- [42] Branson R, Gentile M. Is Humidification Always Necessary During Noninvasive Ventilation in the Hospital? *Respir Care*. 2010;55(2):209–216.
- [43] Brill AK. How to avoid interface problems in acute noninvasive ventilation. *Breathe*. 2014;10:230–242.
- [44] British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS guideline: Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57:192–211.
- [45] Broccard AF. Making sense of the PaO₂/FIO₂ ratio in patients with acute respiratory distress syndrome. *OA Critical Care*. 2013;1(1):9.
- [46] Brochard L, Lefebvre JC, Cordioli RL, Akoumianaki E, Richard JC. Noninvasive ventilation for patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Semin Respir Crit Care Med*. 2014;35(4):492–500.
- [47] Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333:817–822.
- [48] Carrillo A, Gonzalez-Diaz G, Ferrer M, Martinez-Quintana ME, Lopez-Martinez A, Llamas N, et al. Non-invasive ventilation in community-acquired pneumonia and severe acute respiratory failure. *Intensive Care Med*. 2012;38(3):458–66.
- [49] Carron M, Freo U, Zorzi M, Ori C. Predictors of failure of noninvasive ventilation in patients with severe community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2010;25(3):540.e9–14.
- [50] Carteaux G, Millán-Guilarte T, De Prost N, Razazi K, Abid S, Thille AW, et al. Failure of Noninvasive Ventilation for De Novo Acute Hypoxemic Respiratory Failure: Role of Tidal Volume. *Crit Care Med*. 2016;44(2):282–90.
- [51] Celikel T, Sungur M, Ceyhan B, et al. Comparison of noninvasive positive pressure ventilation with standard medical therapy in hypercapnic acute respiratory failure. *Chest*. 1998;114:1636–1642.
- [52] Chan KY, Cheng LS, Mak IW, et al. Delirium is a Strong Predictor of Mortality in Patients Receiving Non-invasive Positive Pressure Ventilation. *Lung*. 2017;195(1):115–125.
- [53] Chandra K, Blackhouse G, Campbell M, Costa KV. Cost-effectiveness of interventions for chronic obstructive pulmonary disease (COPD) using an Ontario policy model. *Ont Health technol Assess Ser*. 2012;12(12):1–61.

- [54] Chawla R, Mansuriya J, Modi N, Pandey A, Juneja D, Chawla A, et al. Acute respiratory distress syndrome: Predictors of noninvasive ventilation failure and intensive care unit mortality in clinical practice. *J Crit Care*. 2016;31(1):26–30.
- [55] Chen H, Wang XP, Li F, Yang Q, Zhang LG, Du JX, et al. Evaluation of noninvasive positive pressure ventilation in treatment for patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2003;15(10):585–8.
- [56] Cheung TM, Yam LY, So LK, Lau AC, Poon E, Kong BM, et al. Effectiveness of noninvasive positive pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure in severe acute respiratory syndrome. *Chest*. 2004;126(3):845–50.
- [57] Chiumello D, Brioni M. Severe hypoxemia: which strategy to choose. *Crit Care*. 2016;20(1):132.
- [58] Chiumello D, Marino A, Gallazzi E. The Humidification During Noninvasive Ventilation. B: Esquinas AM, редактор. *Humidification in the Intensive Care Unit*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2012. p. 75–80.
- [59] Christian M, Poutanen S, Loutfy M, Muller M, Low D. Severe Acute Respiratory Syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004;38(10):1420–1427.
- [60] Cohen B. *Explaining psychological statistics*. 4th edition. Wiley; 2013.
- [61] Confalonieri M, Potena A, Carbone G, Porta RD, Tolley EA, Umberto Meduri G. Acute respiratory failure in patients with severe community-acquired pneumonia. A prospective randomized evaluation of noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(5):1585–91.
- [62] Conti G, Antonelli M, Navalesi P, et al. Noninvasive vs. conventional mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease after failure of medical treatment in the ward: a randomized trial. *Intensive Care Med*. 2002;28:1701–1707.
- [63] Corrêa TD, Sanches PR, de Moraes LC, Scarin FC, Silva E, Barbas CS. Performance of noninvasive ventilation in acute respiratory failure in critically ill patients: a prospective, observational, cohort study. *BMC Pulm Med*. 2015;15:144.
- [64] Cowie M, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann Ch, d’Ortho M, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373:1095–1105.
- [65] Criner GJ, Kreimer DT, Tomaselli M, Pierson W, Evans D. Financial implications of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV). *Chest*. 1995;108:475–82.
- [66] Criner GJ, Travaline JM, Brennan KJ, Kreimer DT. Efficacy of a new full face mask for noninvasive positive pressure ventilation. *Chest*. 1994;106(4):1109–15.
- [67] Cross AM. Review of the role of non-invasive ventilation in the emergency department. *J Accid Emerg Med*. 2000;17:79–85.

- [68] Cukic V, Hadzic A. The Most Common Detected Bacteria in Sputum of Patients with Community Acquired Pneumonia (CAP) Treated In Hospital. *Med Arch*. 2016;70(5):354–358.
- [69] De Luca A, Sall FS, Khoury A. Leak Compensation Algorithms: The Key Remedy to Noninvasive Ventilation Failure? *Respir Care*. 2017;62(1):135–136.
- [70] Delclaux C, L’Her E, Alberti C, Mancebo J, Abroug F, Conti G, et al. Treatment of acute hypoxemic nonhypercapnic respiratory insufficiency with continuous positive airway pressure delivered by a face mask: A randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;284(18):2352–60.
- [71] Demoule A, Chevret S, Carlucci A, Kouatchet A, Jaber S, Meziani F, et al. Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med*. 2016;42(1):82–92.
- [72] Ding L, Zhan QY, Luo ZJ, Li J, Xia JG, Yao XL, et al. Non-invasive positive pressure ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome: a prospective cohort study. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2009;21(10):613–6.
- [73] Domenighetti G, Moccia A, Gayer R. Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2008;69(1):5–10.
- [74] Duan J, Han X, Bai L, Zhou L, Huang S. Assessment of heart rate, acidosis, consciousness, oxygenation, and respiratory rate to predict noninvasive ventilation failure in hypoxemic patients. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):192–199.
- [75] Elliott MW. The interface: crucial for successful noninvasive ventilation. *European Respiratory Journal*. 2004;23:7–8.
- [76] Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, et al. Noninvasive positive-pressure ventilation for respiratory failure after extubation. *N Engl J Med*. 2004;350:2452–2460.
- [77] Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012;38(10):1573–82.
- [78] Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(12):1438–44.
- [79] Ferri C, Marin-Corral J, Bodi M, Trefler S, Diaz E, Martin-Loeches I, et al. Impact of non-invasive mechanical ventilation (niv) in critical patients with influenza (H1N1) PDM09. *Intensive Care Med Exp*. 2015;3(Suppl 1):A702.
- [80] Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia. *N Engl J Med*. 1997;336:243–250.

- [81] Frat JP, Thille AW, Mercat A, Girault C, Ragot S, Perbet S, et al. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med*. 2015;372:2185–96.
- [82] Gibson G, Loddenkemper R, Sibille Y, Lundbäck B, Fletcher M. Lung health in Europe – facts and figures. European Lung Foundation; 2013.
- [83] Girou E, Schortgen F, Delclaux C, Brun-Buisson C, Blot F, Lefort Y, et al. Association of noninvasive ventilation with nosocomial infections and survival in critically ill patients. *JAMA*. 2000;284(18):2361–7.
- [84] Gregoretti C, Navalesi P, Ghannadian S, Carlucci A, Pelosi P. Choosing a ventilator for home mechanical ventilation. *Breathe*. 2013;9:394–409.
- [85] Gunning K. Pathophysiology of Respiratory Failure and Indications for Respiratory Support. *Surgery (Oxford)*. 2003;21(3):72–76.
- [86] Han F, Jiang YY, Zheng JH, Gao ZC, He QY. Noninvasive positive pressure ventilation treatment for acute respiratory failure in SARS. *Sleep Breath*. 2004;8(2):97–106.
- [87] Han F, Jiang YY, Zheng JH, Hu Z, Gao ZC, He QY, et al. Acute respiratory failure and noninvasive positive pressure ventilation treatment in patients with severe acute respiratory syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2004;27(9):593–7.
- [88] Hare A, et al. Journey around the ventilator module. Skills-based Simulator Training in Non-Invasive Ventilation [Интернет]. Available from: www.ers-education.org/e-learning/simulators.aspx
- [89] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, et al. Noninvasive Ventilation in Immunosuppressed Patients with Pulmonary Infiltrates, Fever, and Acute Respiratory Failure. *N Engl J Med*. 2001;344:481–487.
- [90] Hill NS. Where should noninvasive ventilation be delivered? *Respir Care*. 2009;54(1):62–70.
- [91] Hong Y, Duan J, Bai L, Han X, Huang S, Guo S. Noninvasive ventilation failure in pneumonia patients > 65 years old: The role of cough strength. *J Crit Care*. 2018;44:149–153.
- [92] Honiden S, Gong MN. Diabetes, insulin, and development of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2009;37:2455–64.
- [93] Jaber S, Lescot T, Futier E, Paugam-Burtz C, Seguin P, Ferrandiere M, et al. Effect of Noninvasive Ventilation on Tracheal Reintubation Among Patients With Hypoxemic Respiratory Failure Following Abdominal Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(13):1345–53.
- [94] Jolliet P, Abajo B, Pasquina P, Chevrolet JC. Non-invasive pressure support ventilation in severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):812–21.

- [95] Kallet RH, Luce JM. Detection of patient-ventilator asynchrony during low tidal volume ventilation, using ventilator waveform graphics. *Respir Care*. 2002;47:183–185.
- [96] Keenan SP. Noninvasive positive pressure ventilation for patients with acute hypoxemic respiratory failure? *Expert Rev Respir Med*. 2008;2(1):55–62.
- [97] Keenan SP, Gregor J, Sibbald WJ, Cook D, Grafni A. Noninvasive positive pressure ventilation in the setting of severe, acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: more effective and less expensive. *Crit Care Med*. 2000;28(6):2094–102.
- [98] Keenan SP, Powers CE, McCormack DG. Noninvasive positive-pressure ventilation in patients with milder chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a randomized controlled trial. *Respir Care*. 2005;50:610–616.
- [99] Khilnani GC, Bammigatti C. Acute Respiratory Failure - Algorithmic Approach – Diagnosis and Management. *Medicine Update*. 2005;547–552.
- [100] Kikuchi T, Toba S, Sekiguchi Y, et al. Protocol-based noninvasive positive pressure ventilation for acute respiratory failure. *J Anesth*. 2011;25:42–49.
- [101] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818–29.
- [102] Kristoffer S, Toernqvist E, Staum-Kaltoft M, Olcen P, Holmberg H. Etiologic Diagnosis of Adult Bacterial Pneumonia by Culture and PCR Applied to Respiratory Tract Samples. *J Clin Microbiol*. 2006;44(2):643–5.
- [103] Lampland AL, Meyers PA, Worwa CT, Swanson EC, Mammel MC. Gas exchange and lung inflammation using nasal intermittent positive-pressure ventilation versus synchronized intermittent mandatory ventilation in piglets with saline lavage-induced lung injury: an observational study. *Crit Care Med*. 2008;36(1):183–7.
- [104] Lau A, Yam L, So L. Management of Critically Ill Patients with Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS). *Int J Med Sci*. 2004;1(1):1–10.
- [105] Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957–63.
- [106] Lemiale V, Mokart D, Resche-Rigon M, Pène F, Mayaux J, Faucher E, et al. Effect of Noninvasive Ventilation vs Oxygen Therapy on Mortality Among Immunocompromised Patients With Acute Respiratory Failure: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1711–9.
- [107] Levy B, Choi A. Acute Respiratory Distress Syndrome. B: Harrison’s Pulmonary and Critical Care Medicine. McGraw-Hill; 2013. p. 288–294.
- [108] L’Her E, Deye N, Lellouche F, Taille S, Demoule A, Fraticelli A, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(9):1112–8.

- [109] Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. Pneumonia Guidelines Committee of the BTS Standards of Care Committee. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. *Thorax*. 2009;64:1–55.
- [110] Lim WS, Macfarlane JT, Boswell TC, et al. Study of community acquired pneumonia aetiology (SCAPA) in adults admitted to hospital: implications for management guidelines. *Thorax*. 2001;56(4):296–301.
- [111] Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax*. 2003;58(5):377–82.
- [112] Liu XW, Ma T, Qu B, Liu Z. Effects of noninvasive positive pressure ventilation on oxygenation status and prognosis in patients with acute paraquat-induced lung injury. *Clin Ther*. 2015;37(3):654–9.
- [113] Lippa P, Junker R. Point-of-care testing. Principles and Clinical Applications. Springer; 2108.
- [114] Maitra S, Som A, Bhattacharjee S, Arora MK, Baidya DK. Comparison of high-flow nasal oxygen therapy with conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in adult patients with acute hypoxemic respiratory failure: A meta-analysis and systematic review. *J Crit Care*. 2016;35:138–44.
- [115] Mandell A, Wunderink R, Anzueto A, Bartlett J, Campbell D, Dean N, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;44:S27–72.
- [116] Mandell L, Richard Wunderink R. Pneumonia. B: Harrison's Pulmonary and Critical Care Medicine. 2013. p. 105–120.
- [117] Marino P. The ICU Book. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2014.
- [118] Martin TJ, Hovis JD, Costantino JP, et al. A randomized, prospective evaluation of noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:807–813.
- [119] Masclans JR, Pérez M, Almirall J, Lorente L, Marqués A, Socias L, et al. Early non-invasive ventilation treatment for severe influenza pneumonia. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):249–56.
- [120] Michelet P, D'Journo XB, Seinaye F, Forel JM, Papazian L, Thomas P. Non-invasive ventilation for treatment of postoperative respiratory failure after oesophagectomy. *Br J Surg*. 2009;96(1):54–60.
- [121] Moretti M, Cilione C, Tampieri A, et al. Incidence and causes of non-invasive mechanical ventilation failure after initial success. *Thorax*. 2000;55:819–825.
- [122] Murad A, Li PZ, Dial S, Shahin J. The role of noninvasive positive pressure ventilation in community-acquired pneumonia. *J Crit Care*. 2015;30(1):49–54.

- [123] Murray PR, Baron EJ, Jorgensen JH, Pfaller MA, Tenover FC, Tenover FC. *Manual of clinical microbiology*. 8th ed. Washington D. C.: 2003.
- [124] Nakamura MAM, Costa ELV, Carvalho CRR, et al. Performance of ICU ventilators during noninvasive ventilation with large leaks in a total face mask: a bench study. *J Bras Pneumol*. 2014;40(3):294–303.
- [125] Nava S, Evangelisti I, Rampulla C, Compagnoni ML, Fraccia C, Rubini F. Human and financial costs of noninvasive mechanical ventilation in patients affected by COPD and acute respiratory failure. *Chest*. 1997;111(6):1631–8.
- [126] Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet*. 2009;374(9685):250–9.
- [127] Nava S, Navalesi P, Gregoretti C. Interfaces and Humidification for Noninvasive Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2009;54(1):71– 82.
- [128] Nava S, Schreiber A, Domenighetti G. Noninvasive ventilation for patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2011;56(10):1583–8.
- [129] Nicolini A, Ferraioli G, Ferrari-Bravo M, Barlascini C, Santo M, Ferrera L. Early non-invasive ventilation treatment for respiratory failure due to severe community-acquired pneumonia. *Clin Respir J*. 2016;10(1):98–103.
- [130] Nicolini A, Piroddi IM, Barlascini C, Senarega R. Predictors of non-invasive ventilation failure in severe respiratory failure due to community acquired pneumonia. *Tanaffos*. 2014;13(4):20–8.
- [131] Nicolini A, Tonveronachi E, Navalesi P, Antonelli M, Valentini I, Melotti RM, et al. Effectiveness and predictors of success of noninvasive ventilation during H1N1 pandemics: a multicenter study. *Minerva Anesthesiol*. 2012;78(12):1333–40.
- [132] Nouridine K, Combes P, Carton MJ, Beuret P, Cannamela A, Ducreux JC. Does noninvasive ventilation reduce the ICU nosocomial infection risk? A prospective clinical survey. *Intensive Care Med*. 1999;25(6):567–73.
- [133] Ornek T, Tor M, Altin R, Atalay F, Geredeli E, Soylu O, et al. Clinical factors affecting the direct cost of patients hospitalized with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Med Sci*. 2012;9(4):285–90.
- [134] Ozyilmaz E, Ozsancak, Nava S. Timing of noninvasive ventilation failure: causes, risk factors, and potential remedies. *BMC Pulmonary Medicine*. 2014;14:19.
- [135] Patel BK, Wolfe KS, Pohlman AS, Hall JB, Kress JP. Effect of Noninvasive Ventilation Delivered by Helmet vs Face Mask on the Rate of Endotracheal Intubation in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;315(22):2435–41.
- [136] Patel SP, Pena M, Babcock CI. Cost effectiveness of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease-related respiratory failure in Indian hospital without ICU facilities. *Lung India*. 2015;32(6):549–56.

- [137] Pelosi P, Gregoret C. Perioperative management of obese patients. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2010;24(2):211–25.
- [138] Pichot C, Petitjeans F, Ghignone M, Quintin L. Swift recovery of severe acute hypoxemic respiratory failure under non-invasive ventilation. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2015;47(2):138–42.
- [139] Pierson D. History and Epidemiology of Noninvasive Ventilation in the Acute-Care Setting. *Respiratory Care.* 2009;54(1):40–53.
- [140] Plant PK, Owen JL, Parrott S, Elliot MW. Cost effectiveness of ward based non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: economic analysis of randomised controlled trial. *Br Med J.* 2003;326(7396):956.
- [141] Principi T, Pantanetti S, Catani F, Elisei D, Gabbanelli V, Pelaia P, et al. Noninvasive continuous positive airway pressure delivered by helmet in hematological malignancy patients with hypoxemic acute respiratory failure. *Intensive Care Med.* 2004;30(1):147–50.
- [142] Rabec C, Rodenstein D, Leger P, Rouault S, Perrin C, Gonzalez-Bermejo J. Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification. *Thorax.* 2011;66:170e178.
- [143] Ramsey C, Kumar A. H1N1: viral pneumonia as a cause of acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):64–71.
- [144] Rana S, Jenad H, Gay PC, Buck CF, Hubmayr RD, Gajic O. Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: observational cohort study. *Crit Care.* 2006;10(3):R79.
- [145] Rello J, Rodríguez A, Ibañez P, Socias L, Cebrian J, Marques A, et al. Intensive care adult patients with severe respiratory failure caused by Influenza A (H1N1)v in Spain. *Crit Care.* 2009;13(5):R148.
- [146] Restrepo MI, Faverio P, Anzueto A. Long-term prognosis in community-acquired pneumonia. *Curr Opin Infect Dis.* 2013;26(2):151–8.
- [147] Rezoagli E, Fumagalli R, Bellani G. Definition and epidemiology of acute respiratory distress syndrome. *Ann Transl Med.* 2017;5(14):282.
- [148] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–377.
- [149] Rittayamai N, Brochard L. Recent advances in mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev.* 2015;24(135):132–40.
- [150] Rochweg B, Brochard L, Elliott MW, et al. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017;50:1602426.

- [151] Rocker GM, Mackenzie MG, Williams B, Logan PM. Noninvasive positive pressure ventilation: successful outcome in patients with acute lung injury/ARDS. *Chest*. 1999;115(1):173–7.
- [152] Ruiz-Gonzales A, Falguera M, Nogues A, Rubio-Caballero M. Is *Streptococcus pneumoniae* the leading cause of pneumonia of unknown etiology? A microbiologic study of lung aspirates in consecutive patients with community-acquired pneumonia. *American Journal of Medicine*. 1999;106(4):385–390.
- [153] Scala R, Nava S, Conti G, et al. Noninvasive versus conventional ventilation to treat hypercapnic encephalopathy in chronic obstructive pulmonary disease. *Intensive Care Med*. 2007;33:2101–2108.
- [154] Schoenhofer B, Sortor-Leger S. Equipment needs for noninvasive mechanical ventilation. *Eur Respir J*. 2002;20:1029–1036.
- [155] Schoenhofer B, Kuhlen R, Neumann P, Westhoff M, Berndt C, Sitter H. Clinical practice guideline: non-invasive mechanical ventilation as treatment of acute respiratory failure. *Dtsch Arztebl Int*. 2008;105(24):424–33.
- [156] Sehgal IS, Chaudhuri S, Dhooria S, Agarwal R, Chaudhry D. A study on the role of noninvasive ventilation in mild-to-moderate acute respiratory distress syndrome. *Indian J Crit Care Med*. 2015;19(10):593–599.
- [157] Sem'iankiv AM. Estimation of gas exchange in patients with community-acquired pneumonia during non-invasive ventilation. *Lik Sprava*. 2014;7(8):80–4.
- [158] Simonds AK. *Handbook Noninvasive Ventilation*. European Respiratory Society; 2015.
- [159] Sorensen P. Understanding the principles behind blood gas sensor technology [Интернет]. 2005; Available from: www.acutecaretesting.org
- [160] The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33.
- [161] The ARDS network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342:1301–1308.
- [162] Thille AW, Contou D, Fragnoli C, Córdoba-Izquierdo A, Boissier F, Brun-Buisson C. Non-invasive ventilation for acute hypoxemic respiratory failure: intubation rate and risk factors. *Crit Care*. 2013;17(6):R269.
- [163] Tobin J. *Principles and Practice of Mechanical Ventilation*. McGraw-Hill; 2013.
- [164] Uçgun I, Yildirim H, Metintaş M, Güntülü AK. The efficacy of non-invasive positive pressure ventilation in ARDS: a controlled cohort study. *Tuberk Toraks*. 2010;58(1):16–24.

- [165] Vignaux L, Vargas F, Roeseles J, Tassaux D, Thille AW, Kossowsky MP, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med.* 2009;35(5):840–6.
- [166] Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on „sepsis-related problems“ of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998;26(11):1793–800.
- [167] Wang Y, Xu H, Zhang J, Li G. Electrochemical Sensors for Clinic Analysis. *Sensors.* 2008;8:2043–81.
- [168] Winck JC, Gonçalves M. H1N1 infection and acute respiratory failure: can we give non-invasive ventilation a chance? *Rev Port Pneumol.* 2010;16(6):907–11.
- [169] Wood L. The Pathophysiology and Differential Diagnosis of Acute Respiratory Failure. B: Principles of Critical Care. McGraw-Hill; 2005. p. 417–427.
- [170] Yang L, Li F, Li D, Jia JG, Yang P, Sun JB. Clinical analysis of complications after non-invasive positive pressure ventilation and an inquiry into the respiratory treatment strategy in patients with SARS. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2004;16(5):281–3.
- [171] Yoshida Y, Takeda S, Akada S, Hongo T, Tanaka K, Sakamoto A. Factors predicting successful noninvasive ventilation in acute lung injury. *J Anesth.* 2008;22(3):201–6.
- [172] Zhan Q, Sun B, Liang L, Yan X, Zhang L, Yang J, et al. Early use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury: a multicenter randomized controlled trial. *Crit Care Med.* 2012;40(2):455–60.
- [173] Zhang J, Cao J, Feng J, Wu Q, Chen BY. A study of noninvasive positive-pressure mechanical ventilation in the treatment of acute lung injury with a complex critical care ventilator. *J Int Med Res.* 2014;42(3):788–98.
- [174] Zhao X, Huang W, Li J, Liu Y, Wan M, Xue G, et al. Noninvasive Positive-Pressure Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome in Patients With Acute Pancreatitis: A Retrospective Cohort Study. *Pancreas.* 2016;45(1):58–63.
- [175] Zhao Z, et al. Description and clinical treatment of an early outbreak of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangzhou, PR China. *J Med Microbiol.* 2003;52(8):715–20.
- [176] Zhong NS, et al. Our strategies for fighting severe acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:7–9.

Приложение 1 – използвана апаратура

Апаратура на неинвазивна вентилация

1. Philips Respironics V680



Прил. 1, Фиг. 1 Philips Respironics V680, подготвен за работа с едношлангов кръг за НИВ

Philips Respironics V680 е critical care вентилатор с възможност за неинвазивно и инвазивно обдишване. Подходящ е за възрастни и деца, които тежат повече от 20 кг. В режим на НИВ апаратът оперира с едношлангов кръг, който съдържа филтър, шланг с фабрично направени отвори в проксималния му край и маска с минимални загуби (специфична за този вентилатор). В кръга може да бъде включен овлажнител или овлажняващ филтър.

Режимите за НИВ, в които може да работи вентилаторът, са: CPAP (Continuous positive airway pressure) с опция за включване на аварийен режим при апнея, S/T (Spontaneous/Timed), PCV (Pressure Control Ventilation), PPV (Proportional Pressure Ventilation) и AVAPS (Average Volume Assured Pressure Support). За настоящото проучване бяха използвани основно S/T режима и AVAPS, втория при пациенти с наднормено тегло, при които беше трудно да се реализира постоянно ниво на V_t или в случаите на силен респираторен драйв от пациенти с генериране на големи дихателни обеми, които поради неравномерното разпределение на уврежданията при ARDS могат да увредят здравия белодробен паренхим.

2. Dräger Carina



Прил. 1, Фиг. 2 Dräger Carina

Dräger Carina също е critical care вентилатор, но за разлика от Philips Respironics V680, той е пригоден само за НИВ. Работи с едношлангов кръг с пасивна клапа и non-vented маска. Оперира в режими, познати на анестезиолозите от апаратите на Dräger за ИВ: SPN-CPAP/PS (Spontaneous – Continuous Positive Airway Pressure Support) с опция за включване на аварийен режим при апнея, PC-BIPAP (Pressure Controlled – Biphasic Positive Airway Pressure), PC-AC (Pressure Control – Assist Control), VC-SIMV/PS (Volume Control – Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation with Pressure Support) и VC-AC (Volume Control – Assist Control). В настоящото проучване се придържахме към режимите, контролирани по налягане, които дават възможност на пациента да диша спонтанно. Този вентилатор е особено подходящ за болни със смесен патология – ХОББ и насложена белодробна инфекция.

3. ResMed Lumis 100



Прил. 1, Фиг.3 ResMed Lumis 100

ResMed Lumis 100 е висок клас home care вентилатор, пригоден за НИВ при различни заболявания, включително сънна апнея, ХОББ и обезитас хиповентилационен синдром. Използва едношлангов кръг без клапа и е съвместим само с vented маски. Към кръга може да се включи допълнително коляно за подаване на кислород от нискодебитно устройство (кислородна точка в болнични или кислороден концентратор в домашни условия). ResMed Lumis 100 може да оперира в режими CPAP, S, T, S/T, PАС (Pressure Assist-Control) и iVAPS (подобен на AVAPS на Philips Respironics V680). Предимство на този апарат е, че чрез вградена в него SD карта може да се проследят Vt, ДЧ, минутната вентилация и др. за дълъг период от време и да се проследи динамиката им по време на цялото лечение. Освен това този апарат е свързан с WiFi и данните за вентилацията могат да бъдат преглеждани дистанционно, както и настройките му да бъдат коригирани извън работното време на лекуващия лекар.

Този апарат беше поставян най-вече на пациенти, които имат нужда от вентилация в S/T режим, но подаваната кислородна концентрация не е необходимо да бъде изключително прецизно настроена. В настоящото проучване такива бяха болните, прекарали няколко дни на critical care вентилатор с частично обратно развитие на инфилтративните изменения и трайно подобрене на оксигенацията.

4. BMC RESmart GII T-25ST



Прил. 1, Фиг. 4 BMC RESmart GII T-25ST

BMC RESmart GII T-25ST е с подобни на ResMed Lumis 100 характеристики с CPAP, S (Spontaneous), T (Timed) и S/T режими. Той е по-нисък клас home care вентилатор, чиито параметри са подходящи при ХОББ и обезитас хиповентилационен синдром. Той също има SD карта, записваща същата информация за вентилацията като гореописания апарат, но не може да бъде управляван дистанционно.

Ние използвахме BMC RESmart GII T-25ST при болни с подобро общо състояние и по-лека хипоксемия при липса на алтернативна апаратура в натоварените зимни месеци.

5. ResMed VPAP S, ResMed Auto 25, ResMed Auto Set



Прил. 1, Фиг. 5 Дизайн на апаратите ResMed VPAP S, ResMed Auto 25 и ResMed AutoSet

Това са три home care вентилатора от среден клас, които могат да бъдат използвани при различни ситуации за пациенти с по-лека патология или в края на лечението на вече отшумяваща тежка пневмония. Както ResMed Lumis 100, така и те работят с едношлангов кръг, vented маска и кислород, подаван директно в кръга от нискодебитно устройство.

ResMed VPAP S оперира в режими CPAP и S като към него може да се добавят 10 задължителни вдишвания, гарантиращи минимална вентилация при евентуален епизод на апнея. ResMed Auto 25 е автоматичен VPAP апарат, подходящ за лечение на сънна апнея. Той предлага режими CPAP и autoVPAP, но може да се настрои да работи като autoCPAP или обикновен S режим. ResMed AutoSet е автоматичен CPAP апарат, който

е стандартен за лечение на по-леки форми на сънна апнея. Може да бъде настроен като CPAP с фиксирана стойност или като autoCPAP. И трите вентилатора също имат SD карти за проследяване на дихателните параметри, но не могат да бъдат управлявани дистанционно.

В настоящото проучване тези три апарата бяха използвани като втора стъпка на лечение след няколко дни на интензивна НИВ с висок клас critical care вентилатор.

Апаратура за инвазивна вентилация

1. Philips Respironics V680

Philips Respironics V680 може да бъде използван не само за НИВ, но и за ИВ след смяна на пациентския кръг с двушлангов и коригиране съответните настройки. Така пациент, който е бил на НИВ, но не може да компенсира хипоксемията, бързо може да бъде прехвърлен на ИВ.

За ИВ Philips Respironics V680 предлага всички стандартни режими по обем и налягане: A/C-VCV (Assist/Control-Volume Control Ventilation), A/C-PCV (Assist/Control-Pressure Control Ventilation), SIMV-VCV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Volume Control Ventilation), SIMV-PCV (Synchronized Intermittent Mandatory Ventilation Pressure Control Ventilation), PSV (Pressure Support Ventilation) с апнея вентилация и PRVC (Pressure Regulated Volume Control).

2. Dräger Savina 300

Dräger Savina 300, също като Philips Respironics V680, може да бъде употребявана както за НИВ, така и за ИВ, но при нея кръгът задължително трябва да бъде двушлангов и в двата случая. В настоящото проучване използвахме Dräger Savina 300 само за ИВ, тъй като технологията ѝ за НИВ не е толкова модерна, колкото при останалите апарати, с които разполагаме, и толерансът на пациентите към терапията е по-лош.

Dräger Savina 300 оперира с режимите VC-CMV/VC-AC (Volume Control – Continuous Mandatory Ventilation/ Volume Control – Assist Control), PC-BIPAP, VC-SIMV и SPN-CPAP с включен аварийен режим при апнея.



Прил. 1, Фиг. 6 Dräger Savina 300

3. Dräger Evita 2 Dura

Dräger Evita 2 Dura е апарат, пригоден за НИВ и ИВ като за НИВ е използвана по-стара технология от Savina 300 и няма специален режим с механизъм за компенсиране на загубите от маската, а се интегрират същите алгоритми като при ИВ. Затова в настоящото проучване Evita 2 Dura е използвана единствено за ИВ. Режимите, в които вентилаторът може да бъде настроен, са: IPPV (Intermittent Positive Pressure Ventilation), SIMV, SIMV, VIPAP, CPAP и CPAP/PS (Pressure Support).



Прил 1, Фиг. 7 Dräger Evita 2 Dura

Маски за неинвазивна вентилация

1. Philips Respironics PerforMax и PerformaTrak



Прил. 1, Фиг. 8 Маски PerforMax (вляво) и PerformaTrak (в средата и вдясно)

PerforMax е маска тип цяло лице, която най-често беше използвана при пациенти с нестандартна лицева морфология и/или анодонтия, защото прилепва добре към контурите на лицето и покрива вдлъбнатините на бузите, които се получават след сваляне на зъбните протези. Тя се толерира добре от повечето пациенти, но някои имат мъчителни очни оплаквания като сухота, дразнене и в редки случаи болка.

PerformaTrak е оро-назална маска, като преодолява основния недостатък на маската тип цяло лице – дразненето на очите от сухите и студени медицински газове. От друга страна PerformaTrak не се адаптира изцяло към лицевата морфология на

пациентите с извадени зъбни протези и/или микрогнатия, което създава проблеми при контролиране на отечката.

И двата модела са маски с минимални загуби и са снабдени с анти-асфиксия клапа. Подходящи са за употреба към intensive care вентилатори с едношлангов кръг в случаи на ОДН. Колената на маските могат да се сменят в зависимост от ситуацията като от vented маската може да стане non-vented и да се адаптира към двушлангов кръг. Също така производителят предлага и коляно, предназначено за бронхоскопия, позволяващо извършване на манипулацията без спиране на вентилацията.

2. Dräger Nova Star TS



Прил. 1, Фиг. 9 Dräger Nova Star TS

Dräger Nova Star TS е non-vented оро-назална маска, подходяща за двушлангов и едношлангов кръг с пасивна клапа за НИВ. Този модел маска ние използвахме единствено с апарата Dräger Carina.

3. ResMed Mirage Quatro, ResMed AirFit F20



Прил. 1, Фиг. 10 ResMed Mirage Quatro (вляво) и ResMed AirFit F20 (вдясно)

ResMed Mirage Quatro и ResMed AirFit F20 са vented маски, които могат да се свързват с всички по-горе представени home care вентилатори. Подходящи са за остри състояния, защото позволяват дишане през устата. Удобният им дизайн е предпочитан от пациентите. Адаптират добре, дори при анодонтия и ретрогнатия с лека корекция на позицията и по-силно пристягане на фиксиращия апарат.

4. Philips Respironics Amara View



Прил. 1, Фиг. 11 Philips Respironics Amara View

Philips Respironics Amara View е хибридна vented маска за home care вентилатори, която може да бъде по-ефективна от оро-назалните ѝ еквиваленти при пациенти с необичайна форма на носа (месест, широк или гърбав нос). Тя покрива устата с пластмасовата си част, а от горната страна на гуменото уплътнение има отвор за носа, в който влиза само неговият връх. Допълнително предимство е липсата на контакт на маската с гърба на носа, където обикновено най-напред се появяват декубитални рани. При Philips Respironics Amara View очното дразнене също е намалено, тъй като почти няма изпускане на газове около носа.

5. ResMed Swift FX NANO



Прил. 1, Фиг. 12 ResMed Swift FX NANO

ResMed Swift FX NANO е назална vented маска за home care вентилатори. В настоящото проучване този модел беше използван рядко по време на интензивната НИВ, защото не е подходящ в случаи на ОДН, при които пациентите дишат през устата. Назална маска беше поставяна на втори етап от лечението, когато съответният болен е с вече овладяна симптоматика и има необходимост от вентилация с цел алвеоларен рикруйтмънт само през нощта и/или кратки периоди през деня.

Овлажняващи устройства

1. Овлажняващ филтър Medisize Hygrovent S



Прил. 1, Фиг. 13 Medisize Hygrovent S

Medisize Hygrovent S е овлажняващ филтър с характеристиките на изкуствен нос, който освен да овлажнява и затопля вдишаните медицински газове, предпазва и проникване на инфекциозни агенти (вируси и бактерии) в дихателните пътища. Съдържа хидрофобна филтърна повърхност, която действа по два механизма – механичен и електростатичен.

Използвахме Medisize Hygrovent S само при НИВ, но не и при ИВ, където водните загуби са по-високи. За да се повиши ефективността на филтъра, той беше поставян в кръга възможно най-близо до пациента. През него беше възможно и подаването на кислород от нискодебитно устройство в случаите, когато беше използван home care вентилатор без кислороден блендер. Основен недостатък на този овлажняващ филтър е, че повишава съпротивлението на дихателния кръг и съответно работата на дишане, което изисква по-високи стойности на P_{AP} за осъществяване на адекватна вентилация.

2. Хибридна овлажняваща система Medisize HME Booster



Прил. 1, Фиг. 14 Medisize HME Booster

Medisize HME Booster е устройство, комбиниращо овлажняващ филтър и активен овлажнител. То се свързва в пациентския кръг преди филтъра и подава допълнителна влага и топлина към него. Топлината се генерира чрез трансформиране на електрическа енергия от електропреносната мрежа, а като постоянен източник на влага се използва банка дестилирана вода, която се свързва чрез обикновена инфузионна система с устройството.

Medisize HME Booster може да се използва както при ИВ, така и при НИВ. Той е надежден вариант за овлажняване, подходящ за интензивна НИВ, при която потокът на медицински газове е много висок и болните често изпитват сухота в устата и мъчителна жажда. Тъй като устройството е създадено като заместител на активното овлажняване при ИВ, размерът и формата му не са съобразени за употреба с лицева маска, което създава известен дискомфорт на пациента и често води до разчленяване на шланга от маската.

3. Активен овлажнител Dräger Aquapor EL



Прил. 1, Фиг. 15 Dräger Aquapor EL

Dräger Aquapor EL е активен овлажнител, подходящ най-вече за ИВ. Благодарение на регулируемите си степени, той може да бъде настроен според нуждите на пациента. Неговият недостатък е, че в кръга задължително трябва да има чашки, улавящи конденза, които добавят значително тегло към шланговата система и правят апаратурата трудна за придвижване и обслужване. Ако камерата на овлажнителя не е затворена добре, може да се появи голяма отечка в кръга и вентилацията да се компрометира.