

Παράγοντες κινδύνου συμβαμάτων σχετιζόμενων με τον αναπνευστήρα σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό σε ΜΕΘ

Risk factors for Ventilator- Associated Events in patients under invasive mechanical ventilation in the ICU

Abstract at the end of the article

¹Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD_{ICU}, Γ.Ν. Νίκαιας - Πειραιά «Άγιος Παντελεήμων»

²Ομότιμη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

³Καθηγήτρια, Τμήμα Ιατρικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

⁴Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Νοσηλευτικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

⁵Νοσηλεύτρια ΠΕ, MSc, PhD_{ICU}, Ευρωκλινική Αθηνών

⁶Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Τμήμα Νοσηλευτικής, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Υποβλήθηκε:10/04/2023
Επανυποβλήθηκε:28/05/2024
Εγκρίθηκε:30/07/2024

Υπεύθυνη αλληλογραφίας:
Ευμορφία Ανδρέου,
e-mail: evieandrew@gmail.com

Ευμορφία Ανδρέου¹, Ελένη Αποστολοπούλου², Βασιλική Μπενέτου³, Πέτρος Γαλάνης⁴, Αλκμήνα Καφάζη⁵, Ιωάννα Παυλοπούλου⁶

Εισαγωγή: Πρόσφατα το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων των ΗΠΑ (Centers for Disease Control and Prevention - CDC), διέυρυνε τους σκοπούς της επιτήρησης από την Πνευμονία που σχετίζεται με τον Αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia - VAP) στα Συμβάματα που σχετίζονται με τον Αναπνευστήρα (Ventilator Associated Events - VAE). Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα VAE αποτελούν μια ευρύτερη οντότητα από τη VAP και ότι είναι συχνότερα από αυτή αλλά και δεδομένης της συσχέτισης των VAE με δυσμενείς εκβάσεις, θεωρείται επιτακτική η διερεύνηση των παραγόντων κινδύνου, προκειμένου να αναπτυχθούν κατάλληλες στρατηγικές πρόληψης.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση πιθανών παραγόντων κινδύνου για εμφάνιση VAE.

Υλικό και Μέθοδος: Διεξήχθη μία προοπτική μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» σε 4 ΜΕΘ του λεκανοπεδίου από 1/1/2018 έως 1/1/2020. Κατά το διάστημα αυτό, 500 ασθενείς ηλικίας ≥ 18 ετών βρίσκονταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για ≥ 4 ημέρες, 207 εκ των οποίων εμφάνισαν VAE. Μεταξύ των ασθενών με VAE 163 εξομοιώθηκαν επιτυχώς με 163 «μάρτυρες» χωρίς VAE ως προς την ηλικία (± 5 έτη), το φύλο, το Charlson Score (± 2 βαθμοί), το νοσοκομείο και τη διάρκεια μηχανικής αναπνοής πριν την εμφάνιση VAE στους «ασθενείς». Για τη διάγνωση των VAE χρησιμοποιήθηκαν προτυπωμένοι ορισμοί του CDC όπως αυτοί δημοσιεύτηκαν το 2018. Η απλή και η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση υπό συνθήκη χρησιμοποιήθηκαν για την ανάλυση των δεδομένων και η επεξεργασία τους πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v. 24.0.

Αποτελέσματα: Η επίπτωση πυκνότητας των VAE ήταν 20,5 ανά 1000 ημέρες μηχανικού αερισμού ή 34,30 ανά 100 επεισόδια μηχανικού

αερισμού. Η διάμεση ημέρα εμφάνισης VAE ήταν η 6η ημέρα μηχανικού αερισμού. Ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VAE ήταν το θετικό μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών (OR=11,71 , CI=4,25-32,30 , $p<0,001$), η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (OR=5,36 , CI=1,73-16,59 , $p=0,004$), η καταστολή με προποφόλη (OR=4,01 , CI=1,51-10,64 , $p=0,005$), η έκθεση σε παραλυτικά φάρμακα (OR=3,62 , CI=1,30-10,06 , $p=0,014$) και ο αερισμός με υποχρεωτικές συνθήκες μηχανικού αερισμού καθ' όλη τη διάρκεια μηχανικού αερισμού (OR=3,26 , CI=1,46-7,29 , $p=0,004$).

Συμπεράσματα: Από την παρούσα μελέτη προέκυψαν 5 σημαντικοί παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VAE, οι οποίοι θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως συστατικά μιας προληπτικής δέσμης μέτρων. Απαιτούνται ωστόσο τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές για να αποσαφηνιστεί η εικόνα των προσδιοριστών των VAE.

Λέξεις-ευρητηρίου: Συμβάματα σχετιζόμενα με τον αναπνευστήρα, παράγοντες κινδύνου, επεμβατικός μηχανικός αερισμός

Εισαγωγή

Οι ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για επιπλοκές και δυσμενείς εκβάσεις ακόμα και θάνατο.¹ Παραδοσιακά, αν και η επιτήρηση των επιπλοκών του μηχανικού αερισμού είχε περιοριστεί στην πνευμονία που σχετίζεται με τον αναπνευστήρα (Ventilator Associated Pneumonia-VAP), αυτή έχει επικριθεί, καθώς είναι υποκειμενική, επιρρεπής σε μεροληψία και αντιπροσωπεύει μόνο ένα μικρό ποσοστό νοσηρότητας στις ΜΕΘ.^{2,3} Ως απάντηση σε αυτές τις ανησυχίες, στις αρχές του 2013, το Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) και το Εθνικό Δίκτυο για την Ασφάλεια της Υγείας (National Healthcare Safety Network-NHSN) των Η.Π.Α συνέβαλλαν στην ανάπτυξη νέων στόχων επιτήρησης που ονομάζονται «Συμβάματα που Σχετίζονται με τον Αναπνευστήρα» (Ventilator-Associated Events-VAE), αντικαθιστώντας τους ορισμούς της VAP με τους ορισμούς VAE.⁴

Ο αλγόριθμος των ορισμών επιτήρησης των VAE βασίζεται σε αντικειμενικά, αυτοματοποιημένα κριτήρια, τα οποία αναγνωρίζουν ένα ευρύ σύνολο καταστάσεων και επιπλοκών που μπορεί να εκδηλωθούν στους ενήλικες ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό. Οι βασικές κατηγορίες που περιλαμβάνονται στον αλγόριθμο των VAE είναι τρεις: 1. Καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Ventilator-Associated Conditions- VAC, 2. Λοιμώξεις που αποδίδονται σε καταστάσεις σχετιζόμενες με τον αναπνευστήρα (Infection-related Ventilator Associated

Complications-IVAC) και 3. Πιθανή Πνευμονία Σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα - (Possible Ventilator-Associated Pneumonia -pVAP). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο αλγόριθμος για τον ορισμό των VAE χρησιμοποιείται για τους σκοπούς της επιτήρησης και δεν αποτελεί αλγόριθμο κλινικού ορισμού ούτε προορίζεται για χρήση στην κλινική διαχείριση των ασθενών.¹

Στους παραπάνω νέους ορισμούς επιτήρησης, ο προσδιορισμός της pVAP στηρίζεται σε μεταβολές στην οξυγόνωση του ασθενή, σε κλινικά σημεία και σε μικροβιολογικά κριτήρια, και επιπλέον, στον ορισμό της πιθανής VAP δεν συμπεριλαμβάνονται τα κριτήρια από την ακτινογραφία θώρακα, αφού θεωρήθηκε ότι η παρουσία νέων πνευμονικών διηθήσεων εμφανίζει χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα.¹

Περιγράφεται ότι τα VAE συσχετίζονται σημαντικά με την αύξηση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού, της νοσοκομειακής νοσηλείας, της νοσηλείας στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) και της θνητότητας. Σύμφωνα με τα δεδομένα του NHSN και του CDC η μέση επίπτωση των VAE κυμαίνεται από 2 έως 11,8 ανά 1000 ημέρες μηχανικής αναπνοής, η μέση συχνότητα χρήσης του αναπνευστήρα μεταξύ 24% έως 47% ενώ η θνητότητα στους ασθενείς με VAE ήταν 31%.³

Είναι γνωστό ότι οι στρατηγικές πρόληψης της VAP είναι δυνατόν να συμβάλουν στη μείωση των VAE τα οποία αποδίδονται σε πνευμονία κατά 25-40%, ωστόσο δεν προλαμβάνουν τις υπόλοιπες καταστάσεις που σχετίζονται με VAE.⁵ Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι, ενώ τα

πολλαπλά μέτρα πρόληψης της VAP μειώνουν τη συχνότητα της, αυτά συμβάλλουν ελάχιστα στη μείωση της διάρκειας του μηχανικού αερισμού και της θνητότητας.⁵ Λαμβάνοντας υπόψη ότι τα VAE είναι συχνότερα από τη VAP και την ισχυρή συσχέτιση των VAE με τις δυσμενείς εκβάσεις, είναι πολύ πιθανόν να φανεί ότι η αποδοτικότερη στρατηγική για την μείωση των τελευταίων είναι τα στοχευμένα μέτρα για την πρόληψη των VAE. Επομένως, κρίνεται αναγκαίο να προσδιοριστούν οι παράγοντες κινδύνου για τα VAE.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της επίπτωσης και η αναγνώριση των παραγόντων κινδύνου για την εμφάνιση των VAE σε ενήλικες ασθενείς της ΜΕΘ υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Υλικό και Μέθοδος

Σχεδιασμός μελέτης

Διεξήχθη μια προοπτική μελέτη «ασθενών - μαρτύρων» σε 4 ΜΕΘ του λεκανοπεδίου Αττικής κατά το χρονικό διάστημα από 1/1/18 έως και 1/1/20. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν με τη χρήση επιδημιολογικού δελτίου το οποίο αναπτύχθηκε για τις ανάγκες της μελέτης. Οι ερευνητές της μελέτης επισκέπτονταν τις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας και αφού συνέλλεγαν τα απαραίτητα στοιχεία όπως εργαστηριακές εξετάσεις, συνθήκες αναπνευστήρα, αποτελέσματα καλλιέργειών, φαρμακευτική αγωγή ασθενών, σίτιση ασθενών, μετάγγιση αίματος και παραγώγων αίματος, συμπλήρωναν τα επιδημιολογικά δελτία σε καθημερινή βάση. Επειδή η παρούσα μελέτη είναι μελέτη παρατήρησης, καμία παρέμβαση δεν έγινε στους ασθενείς και επιπλέον τηρήθηκαν οι αρχές για την προστασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Για τη διεξαγωγή της μελέτης εξασφαλίστηκαν οι σχετικές άδειες από τα Επιστημονικά Συμβούλια των νοσοκομείων.

Μελετώμενος Πληθυσμός

Το δείγμα της μελέτης αποτελούνταν από όλους τους ασθενείς με ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών οι οποίοι ήταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό διάρκειας ≥ 4 ημερών μέσω ενδοτραχειακού σωλήνα ή μέσω σωλήνα τραχειοστομίας και οι οποίοι στο χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης νοσηλεύτηκαν σε κάποια από τις 4 ΜΕΘ που συμμετείχαν στη μελέτη. Οι ασθενείς ήταν απαραίτητο να βρίσκονται υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 4 συνεχόμενες ημέρες, επειδή

βάσει ορισμού τα VAE απαιτούν τουλάχιστον 2 ημέρες σταθερότητας ή βελτίωσης των συνθηκών του αναπνευστήρα ακολουθούμενες από 2 τουλάχιστον ημέρες επιδείνωσης των συνθηκών του αναπνευστήρα. Ασθενείς που είχαν διάρκεια μηχανικού αερισμού μικρότερη από 4 ημέρες καθώς επίσης και ασθενείς οι οποίοι δεν ήταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό δεν πληρούσαν τα κριτήρια του πρωτοκόλλου της επιτήρησης των VAE. Επίσης, από τη μελέτη αποκλείστηκαν οι ασθενείς με ηλικία μικρότερη των 18 ετών.

Όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα παραπάνω κριτήρια παρακολουθούνταν καθημερινά για την εμφάνιση VAE. Η διάγνωση έγινε βάσει των κριτηρίων του CDC όπως αυτά δημοσιεύτηκαν το 2018. Αν κατά τη διάρκεια της επιτήρησης κάποιος ασθενής εμφάνιζε περισσότερα από ένα VAE, μόνο το πρώτο επεισόδιο λήφθηκε υπόψη ώστε να οριστεί η ημέρα εμφάνισης VAE.

Για κάθε ασθενή υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό με διάρκεια ≥ 4 ημερών με VAE ο οποίος και αποτελούσε έναν «ασθενή» της μελέτης επιλέχθηκε ένας «μάρτυρας», δηλαδή ένας ασθενής υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό με διάρκεια μηχανικού αερισμού ≥ 4 χωρίς VAE. Πραγματοποιήθηκε εξομοίωση των «ασθενών» με τους «μάρτυρες» αναφορικά με την ηλικία (± 5 έτη), το φύλο, το Charlson Score (± 2 βαθμοί), το νοσοκομείο και τη διάρκεια μηχανικής αναπνοής πριν την εμφάνιση VAE στους «ασθενείς».

Επειδή τα VAE απαιτούν βάσει ορισμού επιδείνωση της οξυγόνωσης του ασθενούς για τουλάχιστον δύο ημέρες, όλοι οι «μάρτυρες» που επιλέχθηκαν απαιτούνταν να έχουν διάρκεια μηχανικού αερισμού τουλάχιστον κατά μία ημέρα μεγαλύτερη από τη διάρκεια μηχανικού αερισμού του αντίστοιχου- συζευγμένου «ασθενή» την ημέρα εμφάνισης VAE.

Οι πληροφορίες που αφορούσαν στους «ασθενείς» λαμβάνονταν από την ημέρα έναρξης του μηχανικού αερισμού μέχρι την ημέρα εμφάνισης VAE, ενώ για τους «μάρτυρες» οι πληροφορίες λαμβάνονταν από την ημέρα έναρξης του μηχανικού αερισμού έως την ημέρα μηχανικού αερισμού που αντιστοιχούσε στην ημέρα εμφάνισης VAE του «συζευγμένου» ασθενή. Για παράδειγμα, εάν ένας ασθενής εμφάνισε VAE τη 10^η ημέρα μηχανικού αερισμού, τότε ο αντίστοιχος «μάρτυρας» που προέκυψε από την εξομοίωση θα έπρεπε να βρίσκεται υπό μηχανικό αερισμό για τουλάχιστον 11 ημέρες, οπότε και η αντίστοιχη πληροφορία για τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου που αφορούσαν στο «μάρτυρα» λαμβάνονταν μέχρι και τη 10^η μέρα μηχανικής αναπνοής.

Όλοι οι ασθενείς παρακολουθούνταν καθημερινά μέ-

χρι να πεθάνουν ή να πάρουν εξιτήριο από τη ΜΕΘ.

Μεταβλητές

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν με τη χρήση του επιδημιολογικού δελτίου περιλάμβαναν την ηλικία, το φύλο, τον τύπο του ασθενή (παθολογικός ή όχι), το Charlson Score, τα επεισόδια μηχανικού αερισμού, το κώμα τη στιγμή της εισαγωγής στη ΜΕΘ, τη βαθμολογία APACHE II και SOFA κατά την εισαγωγή στη ΜΕΘ. Ως επεισόδιο Μηχανικού Αερισμού ορίστηκε το σύνολο των συνεχόμενων ημερών κατά τις οποίες ο ασθενής ήταν υπό Μηχανικό Αερισμό. Η χρονική περίοδος μίας ημερολογιακής ημέρας χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής ακολουθούμενη από επανέναρξη του Μηχανικού Αερισμού σήμανε την έναρξη ενός δεύτερου επεισοδίου Μηχανικού Αερισμού. Ως κώμα ορίστηκε η βαθμολογία Κλίμακας Γλασκώβης <8. Επίσης καταγράφηκαν τα υποκείμενα νοσήματα των ασθενών, ο τόπος όπου έλαβε χώρα η διασωλήνωση των ασθενών (Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών, Νοσηλευτικό Τμήμα, ΜΕΘ, Χειρουργείο) καθώς και τα αίτια του Μηχανικού Αερισμού.

Άλλα στοιχεία περιλάμβαναν τη θερμοκρασία σώματος του ασθενή, καθώς επίσης και τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων αίματος, των καλλιεργειών των βιολογικών υλικών, των αερίων αρτηριακού αίματος και τα ευρήματα του ακτινολογικού ελέγχου.

Σχετικά με τις θεραπευτικές διαδικασίες που λαμβάνουν χώρα στη ΜΕΘ, καταγράφηκαν οι συνθήκες μηχανικού αερισμού (κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου - Fraction of Inspired Oxygen-FiO₂, θετική τελοεκπνευστική πίεση- Positive End Expiratory Pressure - PEEP) καθώς και ο τύπος του μηχανικού αερισμού (μηχανικός αερισμός ελεγχόμενου όγκου, μηχανικός αερισμός ελεγχόμενης πίεσης, συγχρονισμένος διαλείπων μηχανικός αερισμός και μηχανικός αερισμός υποστήριξης πίεσης). Όλοι οι τύποι επεμβατικού μηχανικού αερισμού θεωρήθηκαν «υποχρεωτικοί» με εξαίρεση τον μηχανικό αερισμό υποστήριξης πίεσης. Επίσης, ως υψηλός αναπνεόμενος όγκος ορίστηκε ο αναπνεόμενος όγκος > 10ml / kg. Το μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών υπολογίστηκε ως η διαφορά των προσλαμβανόμενων υγρών των ασθενών από τα αποβαλλόμενα διαιρούμενη με τον αριθμό ημερών υπό μηχανικό αερισμό μέχρι την εμφάνιση VAE για τους «ασθενείς» ή την «αντίστοιχη ημερομηνία» για τους «μάρτυρες». Ως θετικό ορίστηκε το μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών >0. Άλλες μεταβλητές που μελετήθηκαν ήταν η πραγματοποίηση βρογχοσκόπησης, η διεξαγωγή τραχειοστομίας, η τοποθέτηση θωρακικής παροχέτευσης- Büllau και η επαναδιασωλήνωση.

Αναφορικά με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων, καταγράφηκε το είδος της μετάγγισης που πραγματοποιήθηκε (Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια, φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα). Αναφορικά με την καταστολή των ασθενών καταγράφηκε ο τύπος της καταστολής (διακεκομμένη ή μη διακεκομμένη) καθώς επίσης και η έκθεση των ασθενών σε κατασταλτικά φάρμακα όπως βενζοδιαζεπίνες, προποφόλη, δεξμεδετομιδίνη. Αναφορικά με τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή, καταγράφηκε η έκθεση των ασθενών σε αντιβιοτικά, σε κορτικοστεροειδή φάρμακα, σε φάρμακα με ινότροπο δράση, σε οπιοειδή αναλγητικά και σε παραλυτικά φάρμακα. Τέλος, καταγράφηκαν οι οδοί σίτισης των ασθενών (η χορήγηση ολικής παρεντερικής διατροφής και η εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικού καθετήρα).

Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τις μεθόδους της περιγραφικής και της διαλογισμικής στατιστικής. Οι ποσοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως διάμεσοι (ενδοτεταρτομοριακό εύρος, Interquartile Range - IQR), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτες συχνότητες (απόλυτοι αριθμοί) και σχετικές συχνότητες (ποσοστά).

Η εξαρτημένη μεταβλητή ήταν διχοτόμος (εμφάνιση ή όχι VAE). Λαμβάνοντας υπόψη ότι στην παρούσα μελέτη κάθε ασθενής εξομοιώθηκε με ένα «μάρτυρα» και επομένως οι παρατηρήσεις δεν ήταν ανεξάρτητες μεταξύ τους αλλά ανά ζεύγη, για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε η απλή και η πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση υπό συνθήκη (Conditional Logistic Regression).

Αρχικά πραγματοποιήθηκε διμεταβλητή ανάλυση (Bivariate Conditional Logistic Regression - Απλή Λογιστική Παλινδρόμηση υπό Συνθήκη) με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση ή όχι VAE. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές οι οποίες στη διμεταβλητή ανάλυση ήταν στατιστικά σημαντικές στο επίπεδο του 5% (p-value<0,05) εισήχθησαν σε μοντέλο Πολλαπλής Λογιστικής Παλινδρόμησης υπό Συνθήκη (Multiple Conditional Logistic Regression) προκειμένου να επιτευχθεί η εξουδετέρωση πιθανών συγχυτικών επιδράσεων. Στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκε η εφαρμογή του μοντέλου της βηματικής λογιστικής παλινδρόμησης με την προς τα πίσω διαγραφή των μεταβλητών (Stepwise Logistic Regression with Backward Elimination).

Επιπλέον, υπολογίστηκαν τα odds ratio με τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% Confidence Intervals) καθώς και τα επίπεδα στατιστικής σημαντικότητας (p-values). Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας

κότητας ορίστηκε στο $\leq 0,05$. Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v. 24.

Αποτελέσματα

Χαρακτηριστικά «ασθενών» και «μάρτύρων»

Κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης 500 ασθενείς ήταν υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό διάρκειας ≥ 4 ημερών. Το σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού ήταν 10.099 ημέρες και το σύνολο των επεισοδίων μηχανικού αερισμού ήταν 604. Μεταξύ των 500 ασθενών οι 207 εμφάνισαν VAE, με την επίπτωση πυκνότητας να υπολογίζεται στο 20,5 ανά 1000 ημέρες μηχανικού αερισμού ή 34,30 ανά 100 επεισόδια μηχανικού αερισμού. Η διάμεση ημέρα εμφάνισης VAE ήταν η 6η ημέρα μηχανικού αερισμού.

Από τους 207 ασθενείς με VAE, εξομοιώθηκαν επιτυχώς οι 163 με 163 «μάρτυρες» οι οποίοι δεν εμφάνισαν VAE κατά τη διάρκεια της επιτήρησης. Τα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον πίνακα 1.

Όπως ήταν αναμενόμενο, λόγω της εξομοίωσης, οι «ασθενείς» και οι «μάρτυρες» δε διέφεραν ως προς φύλο, την ηλικία και το Charlson Score. Παρατηρούνται ωστόσο ορισμένες διαφορές: Οι ασθενείς με VAE είχαν μεγαλύτερη βαθμολογία APACHE II [19(15-22) έναντι 17(14-21), $p = 0,018$] και SOFA [8(6-10) έναντι 7(6-8), $p < 0,001$] σε σχέση με τους «μάρτυρες» κατά την εισαγωγή τους στη ΜΕΘ, ενώ ήταν περισσότερο πιθανό να είναι σε κωματώδη κατάσταση σε σχέση με τους αντίστοιχους «μάρτυρες» (43,6% έναντι 31,3%, $p = 0,010$). Επίσης, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να είναι ασθενείς παθολογικού τύπου (65,6% έναντι 53,4%, $p = 0,034$). Αναφορικά με τον τόπο όπου πραγματοποιήθηκε η διασωλήνωση, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν διασωληνωθεί στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών σε σχέση με τους μάρτυρες (39,9% έναντι 17,8%, $p < 0,001$), ενώ οι μάρτυρες χωρίς VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν διασωληνωθεί στο Χειρουργείο σε σχέση με τους ασθενείς με VAE (35,5% έναντι 14,7%, $p < 0,001$).

Αναφορικά με τα υποκείμενα νοσήματα, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν κάποιο χρόνιο πνευμονικό νόσημα (18,4% έναντι 6,7%, $p = 0,001$) ή νεφρική ανεπάρκεια (31,3% έναντι 19,6%, $p = 0,012$) σε σχέση με τους αντίστοιχους μάρτυρες. Όσον αφορά τα αίτια μηχανικού αερισμού, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν ως αίτιο μηχανικού αερισμού το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας - Acute Respiratory Distress Syndrome - ARDS (19,0%

έναντι 2,5%, $p < 0,001$), ενώ οι μάρτυρες χωρίς VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν ως αίτιο διασωλήνωσης τη μετεγχειρητική φροντίδα (28,8% έναντι 9,2%, $p < 0,001$).

Τέλος, οι ασθενείς με VAE είχαν σημαντικά μεγαλύτερη διάρκεια μηχανικού αερισμού (22 ημέρες έναντι 10 ημερες, $p < 0,001$), μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ (28 ημέρες έναντι 15 ημερες, $p < 0,001$) και μεγαλύτερη θνητότητα εντός ΜΕΘ (46,0% έναντι 21,5%, $p < 0,001$) (Πίνακας 2).

Παράγοντες κινδύνου

Στον πίνακα 3 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της απλής λογιστικής παλινδρόμησης υπό συνθήκη με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση VAE και ανεξάρτητες μεταβλητές πιθανόν τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου. Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, δεν υπήρξε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης VAE και της διεξαγωγής βρογχοσκόπησης, της τοποθέτησης θωρακικής παροχέτευσης, της πραγματοποίησης επαναδιασωλήνωσης, της καταστολής με δεξμεδετομιδίνη, της χορήγησης φαρμάκων με ινότροπο δράση και της ολικής παρεντερικής σίτισης.

Από την απλή λογιστική παλινδρόμηση υπό συνθήκη, προκύπτει ότι οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν θετικό μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών (90,7% έναντι 37,7%, $p < 0,001$), να βρίσκονται υπό υποχρεωτικές συνθήκες μηχανικού αερισμού καθ' όλη τη διάρκεια μηχανικού αερισμού (72,4% έναντι 25,8%, $p < 0,001$) και να έχουν λάβει υψηλούς αναπνεόμενους όγκους (27,6% έναντι 3,1%, $p < 0,001$). Επίσης, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έλαβαν οπιοειδή αναλγητικά φάρμακα (84,7% έναντι 76,7%, $p = 0,046$) και κορτικοστεροειδή φάρμακα (54,0% έναντι 42,9%, $p = 0,026$) σε σχέση με τους αντίστοιχους «μάρτυρες».

Όσον αφορά την καταστολή, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να μην είχαν διακεκομμένο τύπο καταστολής (42,3% έναντι 10,4%, $p < 0,001$), να έλαβαν καταστολή με βενζοδιαζεπίνες (49,1% έναντι 23,9% $p < 0,001$), να έλαβαν καταστολή με προποφόλη (41,1% έναντι 27,6%, $p = 0,013$) και να εκτέθηκαν σε φαρμακολογική παράλυση (14,7% έναντι 6,7%, $p = 0,028$) σε σχέση με τους αντίστοιχους «μάρτυρες».

Αναφορικά με τη μεταγγιση αίματος και παραγώγων αίματος, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν μεταγγιστεί με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια (39,9% έναντι 11,7%, $p < 0,001$), με αιμοπετάλια (11,7% έναντι 1,2%, $p = 0,002$) και με φρέσκο καταψυγμένο πλάσμα (18,4% έναντι 6,7%, $p = 0,003$) σε σχέση με

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά ασθενών με VAE* και «μαρτύρων» χωρίς VAE

| Μεταβλητή | Ασθενείς με VAE N=163 | Μάρτυρες χωρίς VAE N=163 | p-value** |
|---------------------------------------------|--------------------------|-----------------------------|-----------|
| Ηλικία, έτη (διάμεσος, IQR ^{***}) | 62(48-74) | 62(49-74) | 0,092 |
| Φύλο, άρρεν (%) | 100(61,3) | 100(61,3) | 1,000 |
| Charlson Score (διάμεσος, IQR) | 3(1-4) | 3(1-4) | 0,741 |
| APACHE II +Score (διάμεσος, IQR) | 19(15-22) | 17(14-21) | 0,018 |
| SOFA ⁺⁺ Score (διάμεσος, IQR) | 8(6-10) | 7(6-8) | <0,001 |
| Τύπος ασθενή, παθολογικός (%) | 107(65,6) | 87(53,4) | 0,034 |
| Κώμα (%) | 71(43,6) | 51(31,3) | 0,010 |
| Τόπος διασωλήνωσης (%) | | | |
| ΤΕΠ [§] | 65(39,9) | 29(17,8) | <0,001 |
| Νοσηλευτικό Τμήμα | 74(45,4) | 74(45,4) | 1,000 |
| Χειρουργείο | 24(14,7) | 58(35,6) | <0,001 |
| ΜΕΘ ^{§§} | 1(0,6) | 3(1,8) | 0,625 |
| Υποκείμενα Νοσήματα (%) | | | |
| Σακχαρώδης Διαβήτης | 23(14,1) | 20(12,3) | 0,728 |
| Χρόνια Πνευμονική Νόσος | 30(18,4) | 11(6,7) | 0,001 |
| Στεφανιαία Νόσος | 12(7,4) | 10(6,1) | 0,791 |
| Καρδιακή Ανεπάρκεια | 2(1,2) | 3(1,8) | 1,000 |
| Υπέρταση | 21(12,9) | 15(9,2) | 0,361 |
| Καρκίνος | 15(9,2) | 28(17,2) | 0,055 |
| Νεφρική Ανεπάρκεια | 51(31,3) | 32(19,6) | 0,012 |
| Ηπατική Ανεπάρκεια | 5(3,1) | 3(1,8) | 0,727 |
| Παχυσαρκία | 14(8,6) | 9(5,5) | 0,383 |
| Αίτια μηχανικού αερισμού (%) | | | |
| Διαταραχές Κεντρικού Νευρικού Συστήματος | 33(20,2) | 39(23,9) | 0,596 |
| Καρδιακές Διαταραχές | 8(4,9) | 13(8,0) | 0,383 |
| Αναπνευστικές Διαταραχές | 32(19,6) | 28(17,2) | 0,671 |
| Αιμορραγία Πεπτικού | 2(1,2) | 1(0,6) | 1,000 |
| Πνευμονική Εμβολή | 2(1,2) | 1(0,6) | 1,000 |
| Σήψη | 9(5,5) | 13(8,0) | 0,503 |
| Τραύμα κεφαλής | 17(10,4) | 13(8,0) | 0,503 |
| Τραύμα θώρακος | 8(4,9) | 3(1,8) | 0,180 |
| Πνευμονικό Οίδημα | 5(3,1) | 1(0,6) | 0,219 |
| ARDS ^{§§§} | 31(19,0) | 4(2,5) | <0,001 |
| Νεφρικές Διαταραχές | 1(0,6) | 0 | 1,000 |
| Μετεγχειρητική Φροντίδα | 15(9,2) | 47(28,8) | <0,001 |

*VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, **P Value: Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, *** IQR (Intraquartile Range): Ενδοτεταρτομοριακό εύρος, +APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation score), ++ SOFA Score (Sepsis related Organ Failure Assessment Score), §ΤΕΠ (Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών), §§ΜΕΘ (Μονάδα Εντατικής Θεραπείας), §§§ ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome): Σύνδρομο Οξείας Αναπνευστικής Δυσχέρειας

Πίνακας 2. Εκβάσεις ασθενών με VAE και «μαρτύρων» χωρίς VAE

| Μεταβλητή | Ασθενείς με VAE* N=163 | Μάρτυρες χωρίς VAE N=163 | p-value** |
|--------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------|-----------|
| Διάρκεια μηχανικού Αερισμού σε ημέρες (Διάμεσος, IQR*) | 22(14-34) | 10(6-17) | <0,001 |
| Διάρκεια νοσηλείας στη ΜΕΘ σε ημέρες (Διάμεσος, IQR) | 28(18-43) | 15(9-22) | <0,001 |
| Θνητότητα στη ΜΕΘ (%) | 75(46,0) | 35(21,5) | <0,001 |

*VAE (Ventilator-Associated Events): Συμβάματα που σχετίζονται με τον αναπνευστήρα, **P Value: Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, ***IQR (Intraquartile Range): Ενδοτεταρτομοριακό εύρος

τους αντίστοιχους «μάρτυρες». Τέλος, οι ασθενείς με VAE ήταν περισσότερο πιθανό να έχουν λάβει εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (76,1% έναντι 48,5%, $p < 0,001$) σε σχέση με τους αντίστοιχους «μάρτυρες».

Τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης υπό συνθήκη παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 4. Το θετικό μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών, η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, η καταστολή του ασθενούς με χρήση προποφόλης, η έκθεση σε παραλυτικά φάρμακα και ο αερισμός του ασθενούς με υποχρεωτικές συνθήκες στο σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού, ήταν οι μεταβλητές οι οποίες διατηρήθηκαν στο μοντέλο της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης και σχετίζονταν με αύξηση της συχνότητας εμφάνισης των VAE και ταυτόχρονα ερμηνεύουν το 77,7% της μεταβλητότητας της εξαρτημένης μεταβλητής η οποία ήταν η συχνότητα εμφάνισης VAE.

Συζήτηση

Οι νέοι ορισμοί που έχουν αναπτυχθεί από το CDC βασίζονται σε αντικειμενικά κριτήρια και επιπλέον διευρύνουν το φάσμα της επιτήρησης από την Πνευμονία μόνο, σε επιπλοκές που σχετίζονται με τη μηχανική αναπνοή εν γένει, καθιστώντας τα Συμβάματα που σχετίζονται με τον Αναπνευστήρα ως ιδανικό δείκτη ποιότητας για την παρεχόμενη φροντίδα σε ασθενείς υπό επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Από την παρούσα μελέτη προέκυψαν 5 πιθανώς τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση VAE, οι οποίοι θα μπορούσαν να εφαρμοστούν για την ανάπτυξη στρατηγικών πρόληψης.

- Θετικό ισοζύγιο υγρών

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το θετικό μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VAE. Ως θετικό ορίστηκε το μέσο ημερήσιο ισοζύγιο > 0 . Η συσχέτιση των VAE με την περίσσεια όγκου υγρών έχει τεκμηριωθεί με δεδομένα

που προέρχονται από μελέτες παρατήρησης και από τυχαίοποιημένες κλινικές δοκιμές, αν και υπάρχει ετερογένεια ως προς τον τρόπο που υπολογίστηκε το ισοζύγιο υγρών αλλά και ως προς το τι θεωρήθηκε ως θετικό ισοζύγιο.⁶⁻⁹

Στη μελέτη των Lewis et al⁷, οι ασθενείς με VAE έλαβαν σημαντικά μεγαλύτερη ποσότητα υγρών και το θετικό ισοζύγιο υγρών ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VAE. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια είχαν μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης VAE και η ερμηνεία που δίνουν οι συγγραφείς για αυτό το εύρημα είναι ότι οι κλινικοί ιατροί ήταν περισσότερο αυστηροί στη χορήγηση υγρών στη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών. Βέβαια, πρόκειται για αναδρομική μελέτη, στην οποία διερευνήθηκε μικρός αριθμός περιπτώσεων VAE. Σε μια προοπτική μελέτη παρατήρησης 428 ασθενών που διεξήχθη στην Κίνα, βρέθηκε ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών τις 4 πρώτες ημέρες μηχανικού αερισμού ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης VAE.⁸ Σημειώνεται ωστόσο ότι στην εν λόγω μελέτη ως θετικό ορίστηκε το ισοζύγιο > 50 ml και αναλύθηκαν μόλις 30 περιπτώσεις VAE. Σε μια πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα και μελετήθηκαν 1528 περιπτώσεις VAE βρέθηκε ότι το θετικό ισοζύγιο υγρών αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης όλων των κατηγοριών VAE και μάλιστα ο κίνδυνος αυτός αυξανόταν όσο αυξανόταν και το ισοζύγιο, ενώ το αρνητικό ισοζύγιο υγρών σχετιζόταν με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης VAE.⁹ Από τα ερευνητικά δεδομένα προκύπτει ότι μια περισσότερο ορθολογική διαχείριση των χορηγούμενων υγρών σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς μπορεί να βελτιώσει τις εκβάσεις των τελευταίων.

- Μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών Αιμοσφαιρίων (RBC)

Ένας ακόμη σημαντικός παράγοντας κινδύνου που

Πίνακας 3. Τα odds ratio της απλής λογιστικής παλινδρόμησης υπό συνθήκη και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και οι τιμές p με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση VAE

| Ανεξάρτητη μεταβλητή | Ασθενείς με VAE N=163, (%) | Μάρτυρες χωρίς VAE N=163, (%) | OR* (95% CI**) | p-value*** |
|------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|----------------------------------|-------------------|------------|
| Βρογχοσκόπηση (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 5(3,1) | 2(1,2) | 2,50(0,49-12,89) | 0,273 |
| Επαναδιασωλήνωση (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 19(11,7) | 10(6,1) | 2,13(0,92-4,92) | 0,079 |
| Τοποθέτηση θωρακικής παροχέτευσης - Bullau (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 27(16,6) | 18(11,0) | 1,64(0,85-3,19) | 0,143 |
| Θετικό Ισοζύγιο (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 147(90,7) | 61(37,7) | 10,68(4,84-23,57) | <0,001 |
| Αερισμός με υψηλό αναπνεόμενο όγκο (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 45(27,6) | 5(3,1) | 14,33(4,45-46,20) | <0,001 |
| Υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 118(72,4) | 42(25,8) | 6,43(3,66-11,29) | <0,001 |
| Μετάγγιση με RBC ⁺ (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 65(39,9) | 19(11,7) | 6,11(3,02-12,37) | <0,001 |
| Μετάγγιση με FFP ⁺⁺ (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 30(18,4) | 11(6,7) | 3,38(1,53-7,43) | 0,003 |
| Μετάγγιση με PLT ⁺⁺⁺ (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 19(11,7) | 2(1,2) | 9,50(2,21-40,79) | 0,002 |
| Μη διακεκομμένη καταστολή (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 69(42,3) | 17(10,4) | 7,50(3,59-15,68) | <0,001 |
| Καταστολή με βενζοδιαζεπίνες (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 80(49,1) | 39(23,9) | 6,86(3,10-15,15) | <0,001 |
| Καταστολή με προποφόλη (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 67(41,1) | 45(27,6) | 1,82(1,14-2,90) | 0,013 |
| Καταστολή με δεξμεδετομιδίνη (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 21(12,9) | 30(18,4) | 0,65(0,36-1,21) | 0,173 |
| Παραλυτικά φάρμακα (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 24(14,7) | 11(6,7) | 2,30(1,10-4,83) | 0,028 |
| Οπιοειδή Αναλγητικά (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 138(84,7) | 125(76,7) | 1,93(1,01-3,68) | 0,046 |
| Φάρμακα με ινóτροπο δράση (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 136(83,4) | 123(75,5) | 1,68(0,96-2,97) | 0,072 |
| Κορτικοστεροειδή Φάρμακα (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 88(54,0) | 70(42,9) | 1,78(1,07-2,97) | 0,026 |
| Εντερική σίτιση μέσω ρινογαστρικού σωλήνα (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 124(76,1) | 79(48,5) | 2,80(1,77-4,42) | <0,001 |
| Ολική Παρεντερική Διατροφή (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 51(31,3) | 42(25,8) | 1,27(0,81-1,98) | 0,306 |

*OR (Odds Ratio), **CI (Confidence Interval): Διάστημα Εμπιστοσύνης, **P Value: Επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, +RBC (Red Blood Cells): Συμπυκνωμένα Ερυθρά Αιμοσφαίρια, ++FFP (Fresh Frozen Plasma): Φρέσκο Καταψυγμένο Πλάσμα, +++PLT (Platelets): Αιμοπετάλια

Πίνακας 4. Τα odds ratio της πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης υπό συνθήκη και τα αντίστοιχα 95% ΔΕ καθώς και οι τιμές p με εξαρτημένη μεταβλητή την εμφάνιση VAE και ανεξάρτητες μεταβλητές τις μεταβλητές που εμφάνισαν στατιστική σημαντικότητα στο επίπεδο του 0,05.

| Ανεξάρτητη μεταβλητή | Odds Ratio | 95% ΔΕ | Τιμή p |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|--------|
| Μέσο ημερήσιο ισοζύγιο υγρών, (θετικό) (όχι = κατηγορία αναφοράς) | 11,71 | 4,25-32,30 | <0,001 |
| Μετάγγιση με Συμπυκνωμένα Ερυθρά Αιμοσφαίρια (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 5,36 | 1,73-16,59 | 0,004 |
| Καταστολή με προφολή (όχι = κατηγορία αναφοράς) | 4,01 | 1,51-10,64 | 0,005 |
| Έκθεση σε παραλυτικά φάρμακα (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 3,62 | 1,30-10,06 | 0,014 |
| Υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός στο σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού (όχι=κατηγορία αναφοράς) | 3,26 | 1,46-7,29 | 0,004 |

συσχετίστηκε ανεξάρτητα με την εμφάνιση VAE στην παρούσα μελέτη, ήταν η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών Αιμοσφαιρίων. Πρόσφατα δεδομένα από μια μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» που διεξήχθη στην Κίνα και στην οποία μελετήθηκαν 1657 περιπτώσεις VAE έδειξαν ότι η μετάγγιση με περισσότερες από 3 μονάδες ήταν παράγοντας κινδύνου για VAE, ενώ δεν βρέθηκε κάποια θετική συσχέτιση όταν ο αριθμός των μεταγγιζόμενων μονάδων RBC ήταν < 3 μονάδες.¹⁰ Οι συγγραφείς θεωρούν ότι η συσχέτιση αυτή οφείλεται είτε σε υπερφόρτωση όγκου υγρών είτε σε αυξημένο κίνδυνο για λοίμωξη. Εξάλλου, σε μια παλαιότερη μελέτη παρατήρησης στην οποία συμπεριλήφθηκαν 1717 ασθενείς που νοσηλεύονταν σε ΜΕΘ, βρέθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ μετάγγισης Συμπυκνωμένων Ερυθρών Αιμοσφαιρίων και αυξημένου κινδύνου εμφάνισης λοίμωξης σχετιζόμενης με την παρεχόμενη φροντίδα υγείας.¹¹ Μάλιστα, ο κίνδυνος αυτός αυξανόταν κατά 9,7% για κάθε επιπλέον μονάδα Συμπυκνωμένων Ερυθρών Αιμοσφαιρίων που μεταγγιζόταν.¹²

Στην παρούσα μελέτη, η μετάγγιση Συμπυκνωμένων Ερυθρών Αιμοσφαιρίων όπως επίσης και η μετάγγιση Αιμοπεταλίων και Φρέσκου Καταψυγμένου Πλάσματος μελετήθηκαν ως διχοτόμες μεταβλητές χωρίς να ληφθεί υπόψη ο αριθμός των μονάδων που μεταγγίστηκαν. Τόσο η μετάγγιση αιμοπεταλίων όσο και η μετάγγιση πλάσματος ήταν συχνότερες σε ασθενείς με VAE, ωστόσο μόνο η μετάγγιση με Συμπυκνωμένα Ερυθρά παρέμεινε στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην πολυμεταβλητή ανάλυση.

- Καταστολή με προποφύλη

Στην παρούσα μελέτη, η καταστολή με προποφύλη αποτέλεσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση VAE. Το εύρημα αυτό είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα μιας αναδρομικής μελέτης, στην οποία διερευνήθηκε η σχέση χορήγησης διαφορετικών κατασταλτικών φαρμάκων και εμφάνισης VAE και βρέθηκε ότι η καταστολή με προποφύλη αύξανε τον κίνδυνο εμφάνισης VAE.¹³ Οι συγγραφείς αναφέρουν ωστόσο ότι στην εν λόγω μελέτη δε συμπεριλήφθηκαν δεδομένα σχετικά με το βάθος της καταστολής και επομένως είναι πιθανό η περιγραφόμενη σχέση προποφύλης και VAE να οφείλεται στο βάθος της καταστολής και όχι στα φάρμακα καθαυτά. Υπάρχουν επίσης ερευνητικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι η βαθιά καταστολή με προποφύλη αυξάνει την ασυγχρονία του ασθενή με τον αναπνευστήρα, με αποτέλεσμα να απαιτούνται τροποποιήσεις στις συνθήκες μηχανικού αερισμού που ενδεχομένως να πυροδοτούν τα διαγνωστικά κριτήρια για VAE.¹⁴ Αν και στη μελέτη μας δε μελετήθηκε το βάθος της καταστολής, μελετήθηκε ο τύπος της καταστολής και συγκεκριμένα αν αυτή ήταν διακεκομμένη ή μη διακεκομμένη. Ωστόσο, ο τύπος της καταστολής δεν ήταν στατιστικά σημαντικός στο πολυπαραγοντικό μοντέλο της ανάλυσής μας.

Σε μία προοπτική μελέτη που διεξήχθη στην Κίνα βρέθηκε ότι τα κατασταλτικά φάρμακα που χορηγήθηκαν τις 4 πρώτες ημέρες μηχανικού αερισμού ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για VAE, ωστόσο τα φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν για την καταστολή των ασθενών δεν μελετήθηκαν ανά κατηγο-

ρία (βενζοδιαζεπίνες, προποφόλη, δεξμεδετομιδίνη) αλλά ως έκθεση ή μη έκθεση του ασθενούς σε οποιοδήποτε κατασταλτικό φαρμακευτικό παράγοντα.⁸ Σε μία πρόσφατη προοπτική πολυκεντρική μελέτη που διεξήχθη σε 4 ευρωπαϊκές χώρες και στην οποία αναλύθηκαν 76 περιπτώσεις VAE, οι ερευνητές επιχείρησαν έναν αδρό διαχωρισμό των κατασταλτικών φαρμάκων σε φάρμακα βραδείας δράσης και φάρμακα ταχείας δράσης και μελέτησαν την έκθεση ή τη μη έκθεση σε αυτά.¹⁵ Τα φάρμακα βραδείας δράσης ήταν στατιστικά σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην πολυμεταβλητή ανάλυση, ωστόσο δεν μελετήθηκε ξεχωριστά η δράση του κάθε φαρμακευτικού παράγοντα που χρησιμοποιήθηκε για την καταστολή. Τυχασιοποιημένες κλινικές δοκιμές απαιτούνται για να αποσαφηνιστεί ο ρόλος των κατασταλτικών στην εμφάνιση VAE, συμπεριλαμβανομένης της προποφόλης αλλά και της δεξμεδετομιδίνης η οποία ακόμη δεν έχει ευρεία εφαρμογή στις ευρωπαϊκές ΜΕΘ.

- Παραλυτικά φάρμακα

Η φαρμακολογική παράλυση ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για VAE στη μελέτη μας. Αν και στους ενήλικες η φαρμακολογική παράλυση δε χρησιμοποιείται με την ίδια συχνότητα που χρησιμοποιούνται τα κατασταλτικά και τα οπιοειδή αναλγητικά, τα παραλυτικά φάρμακα έχουν συσχετιστεί με αυξημένη διάρκεια μηχανικού αερισμού, αυξημένη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη θνητότητα.¹⁶ Από την άλλη πλευρά, δεδομένα που προέρχονται από τυχασιοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες υποστηρίζουν ότι η πρώιμη χορήγηση παραλυτικών φαρμάκων σε ασθενείς με σοβαρό ARDS μείωσε τη διάρκεια μηχανικού αερισμού και μάλιστα χωρίς σοβαρές επιπλοκές από το νευρομυϊκό σύστημα.^{17,18}

Τα παραλυτικά φάρμακα σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών μαρτύρων συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VAE, αν και το συμπέρασμα αυτό προκύπτει από περιορισμένο αριθμό παρατηρήσεων και χωρίς να είναι στατιστικά σημαντικό στην πολυμεταβλητή ανάλυση.⁶ Δύο ακόμα μελέτες συσχετίζουν την παράλυση με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης VAE, πρόκειται ωστόσο για αναδρομικές μελέτες που αφορούν σε παιδιατρικό πληθυσμό.^{19,20}

Απαιτείται πάντως περισσότερη διερεύνηση στο πεδίο αυτό προκειμένου να αποσαφηνιστεί η επίδραση των παραλυτικών στην εμφάνιση VAE και στην αποσαφήνιση των ομάδων ασθενών που ενδεχομένως να ωφεληθούν από τη χορήγηση παραλυτικών φαρμάκων.

- Υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός

Ο αερισμός με υποχρεωτικές συνθήκες καθ' όλη τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VAE στην ανάλυσή μας. Τα αποτελέσματά μας συμφωνούν με εκείνα που προκύπτουν από μια αναδρομική μελέτη ασθενών μαρτύρων στην οποία ο υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός στο σύνολο των ημερών μηχανικού αερισμού ήταν παράγοντας κινδύνου για VAE, ωστόσο οι συγγραφείς δεν κατάφεραν να εξηγήσουν αν αυτή η παρατήρηση ήταν ανεξάρτητη ή αν επηρεάστηκε από τη νευρολογική κατάσταση των ασθενών και την έκθεσή τους σε βαθιά καταστολή ή σε παραλυτικά φάρμακα.

Είναι γνωστό ότι ο υποχρεωτικός μηχανικός αερισμός ως στρατηγική μηχανικού αερισμού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης VAE με διάφορους μηχανισμούς όπως βαροτραύμα, αύξηση της ασυγχρονίας με τον αναπνευστήρα και εμφάνιση Πνευμονικής Βλάβης Προκαλούμενης από Αναπνευστήρα (Ventilator Induced Lung Injury -VILI).⁷ Η VILI εξάλλου αποτελεί έναν τεκμηριωμένο παράγοντα δυσμενών εκβάσεων σε ασθενείς υπό μηχανικό αερισμό.^{21,22} Από την άλλη πλευρά, η σχέση μεταξύ VAE και Υποχρεωτικού Μηχανικού Αερισμού είναι δυνατό να περιπλέκεται με τη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου, τη νευρολογική κατάσταση των ασθενών, τη βαριά καταστολή, τα παραλυτικά φάρμακα, καθώς ασθενείς με τα προαναφερόμενα χαρακτηριστικά είναι πολύ πιθανό να έχουν δυσκολίες στον αερισμό τους και να απαιτούν συχνές αλλαγές και επαναπροσαρμογές στις συνθήκες του αναπνευστήρα. Το γεγονός αυτό θα μπορούσε να πυροδοτήσει τα διαγνωστικά κριτήρια VAE. Στη μελέτη των Lewis et al, κανένας από τους παράγοντες που αναφέρονται παραπάνω δεν ήταν στατιστικά σημαντικός στην πολυπαραγοντική ανάλυση πέραν του υποχρεωτικού μηχανικού αερισμού.⁷ Σε μια άλλη αναδρομική μελέτη που διεξήχθη στην Ιαπωνία βρέθηκε ότι η υψηλή οδηγός πίεση του αναπνευστήρα ήταν ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για εμφάνιση VAE.²³ Η παρατήρηση αυτή συσχετίστηκε με τις υποχρεωτικές συνθήκες μηχανικού αερισμού, επειδή αυτές συνήθως χαρακτηρίζονται από υψηλές οδηγούς πιέσεις. Σημειώνεται ωστόσο ότι στην εν λόγω μελέτη αναλύθηκαν μόνο 37 περιπτώσεις VAE.

Περιορισμοί μελέτης

Η παρούσα μελέτη είναι μελέτη «ασθενών-μαρτύρων» και ως εκ τούτου δεν μπορεί να υποστηριχθούν αιτιολογικές σχέσεις αν και το συγκεκριμένο χαρακτηριστικό αποτελεί μειονέκτημα όλων των μελετών

«ασθενών-μαρτύρων» και όχι μόνο της συγκεκριμένης. Επίσης, δεν κατέστη δυνατή η εξομίωση όλων των ασθενών με VAE και επομένως υπάρχει το ενδεχόμενο η εικόνα των VAE να επηρεάζεται από το γεγονός αυτό. Τέλος, η πιθανότητα ύπαρξης συγχυτών στις μελέτες «ασθενών-μαρτύρων» είναι μεγάλη και επομένως είναι απαραίτητη η διεξαγωγή ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων αναφορικά με την αιτιολογική σχέση μεταξύ παραγόντων κινδύνου και έκβασης.

Συμπεράσματα

Στην παρούσα μελέτη λήφθηκε υπόψη η δράση ενός μεγάλου αριθμού παραγόντων κινδύνου που προέκυψε μετά από εκτενή βιβλιογραφική ανασκόπηση. Πρόκειται για μελέτη στην οποία η συλλογή δεδομένων έγινε προοπτικά σε 4 διαφορετικές ΜΕΘ του λεκανοπεδίου που θεωρούνται αντιπροσωπευτικές του γενικού πλη-

θυσμού.

Η ανάλυσή μας, υποδεικνύει πιθανώς τροποποιησιμους παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη φροντίδα και τις ειδικές θεραπευτικές διαδικασίες που ακολουθούνται στη ΜΕΘ. Το θετικό ισοζύγιο υγρών, η μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια, η καταστολή με προποφόλη, η έκθεση σε παραλυτικά φάρμακα και ο αερισμός των ασθενών με υποχρεωτικές συνθήκες καθ' όλη τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για VAE. Οι παράγοντες αυτοί ενδεχομένως να αποτελέσουν σημαντικά συστατικά για την ανάπτυξη μιας προληπτικής δέσμης μέτρων η οποία θα στοχεύει στη μείωση της εμφάνισης VAE, με πιθανά επακόλουθα τη μείωση των ημερών μηχανικής αναπνοής, τη μείωση των ημερών νοσηλείας και τη μείωση της θνητότητας. Ωστόσο, προκειμένου να αποσαφηνιστεί πλήρως η εικόνα για τα VAE, απαιτείται η διεξαγωγή τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

ABSTRACT

Risk factors for Ventilator- Associated Events in patients under invasive mechanical ventilation in the ICU

Andreou Evmorfia¹, Eleni Apostolopoulou², Vasiliki Benetou³, Petros Galanis⁴, Aklmena Kafazi⁵, Ioanna Pavlopoulou⁶

¹MSc, PhD(c), RN, General Hospital of Nikaia "Agios Panteleimon"

²Emeritus Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodestrian University of Athens

³Professor, Faculty of Medicine, National and Kapodestrian University of Athens

⁴Assistant Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodestrian University of Athens

⁵MSc, PhD(c), RN, "Euroclinic, Athens"

⁶Professor, Faculty of Nursing, National and Kapodestrian University of Athens

Background: Recently, the Centers for Disease Control and Prevention – (CDC), released new surveillance definitions to expand the scope of surveillance from Ventilator Associated Pneumonia – (VAP) to Ventilator Associated Events – (VAEs). The VAEs framework is wider than the framework of VAP and in addition, VAEs are more frequent and strongly associated with adverse patient outcomes. Therefore, the identification of risk factors for VAE is needed so as to create appropriate prevention strategies.

Aim: The aim of this study was to identify potentially modifiable risk factors for VAE.

Method: We conducted a prospective "case – control" study in 4 ICUs in the region of Attica from to 1/1/2018 to 1/1/2020. During the study period, 500 patients aged ≥ 18 years were under invasive mechanical ventilation for ≥ 4 days, 207 from whom had VAE. Among VAE patients 163 were successfully matched to 163 "controls" without VAE on the basis of age (± 5 years), sex, Charlson Score (± 2 points), hospital and the duration of mechanical ventilation before VAE onset at VAE patients. For the diagnosis of VAE we used the CDC definitions as published in 2018. Univariate and Multivariate Conditional Logistic Regression Analysis was performed to account for matching. All analyses were performed using SPSS (Statistical Package for Social Sciences) v. 24.0.

Results: The incidence density of VAE in our study was 20,5/1000 ventilator days or 20,5/ 100 episodes of mechanical ventilation. Median time to VAE was 6 days. On multivariable conditional logistic regression, significant risk factors for VAE were daily positive fluid balance, (OR=11,71, CI=4,25-32,30, $p < 0,001$), transfusion with Red Blood Cells (OR=5,36

, CI=1,73-16,59 , p=0,004), sedation with propofol (OR=4,01 , CI=1,51-10,64 , p=0,005), exposure to paralytics (OR=3,62 , CI=1,30-10,06 , p=0,014) and exposure to mandatory modes of ventilation (OR=3,26 , CI=1,46-7,29 , p= 0,004).

Conclusions: Our study indicates 5 significant risk factors for VAE that could be used as element for the development of a new ventilator bundle. It is mentioned however, that randomized trials are needed so as to clarify the picture of VAE and improve patients' outcomes.

Key Words: Ventilator Associated Events, Risk Factors, Invasive Mechanical Ventilation

✉ **Corresponding Author:** Evmorfia Andreou, e-mail address: evieandrew@gmail.com

Βιβλιογραφία

- Centers for Disease Control and Prevention /National Healthcare Safety Network: Devise-Associated Module Ventilator-Associated Event(VAE). 2018
- Magill S, Li Q, Gross C, et al. Incidence and characteristics of ventilator associated events reported to the National Healthcare Safety Network in 2014. *Crit Care Med* 2016; 44: 2154–2162.
- Klompas M, Kleinman K, Murphy MV. Descriptive epidemiology and attributable morbidity of ventilator-associated events. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2014; 35: 502–510.
- Klompas M, Nadill S, Robicsek A, et al. Objective surveillance definitions for ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med* 2012; 40(12) :3145–3161.
- Hayashi Y, Morisawa K, Klompas M, et al. Toward improved surveillance: the impact of ventilator-associated complications on length of stay and antibiotic use in patients in intensive care units. *Clin Infect Dis* 2013; 56: 471–477.
- Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med*. 2006; 354:2564–2575
- Lewis SC, Li L, Murphy MV, et al.; CDC Prevention Epicenters: Risk factors for ventilator-associated events: A case-control multivariable analysis. *Crit Care Med*. 2014; 42:1839–1848
- Liu J, Zhang S, Chen J, et al.: Risk factors for ventilator-associated events: A prospective cohort study. *Am J Infect Control*. 2019; 47:744–749
- Wang W, Zhu S, He Q et al. Fluid Balance and Ventilator-Associated Events Among Patients Admitted to ICUs in China: A Nested Case-Control Study*. *Crit Care Med* 2021;50(2):307-316
- Wang, W., He, Q., Zhu, S., et al. Association between blood transfusion and ventilator-associated events: a nested case-control study. *Infect Control & Hosp Epidemiol* 2022;43(5): 597-602.
- Taylor, R. W., Manganaro, L., O'Brien, J., Trottier, S. J., Parkar, N., & Veremakis, C. Impact of allogenic packed red blood cell transfusion on nosocomial infection rates in the critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30(10):2249-2254.
- Taylor, R. W., O'Brien, J., Trottier, S. J., et al. Red blood cells transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2006;34(9):2302-2308.
- Klompas, M., Li, L., Szumita, P., Kleinman, K., Murphy, M. V., & CDC Prevention Epicenters Program. (2016). Associations between different sedatives and ventilator-associated events, length of stay, and mortality in patients who were mechanically ventilated. *Chest*, 149(6), 1373-1379.
- Vaschetto, R., Cammarota, G., Colombo, D., et al. Effects of propofol on patient-ventilator synchrony and interaction during pressure support ventilation and neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 2014;42(1): 74-82.
- Rello, Jordi, et al. Factors associated with ventilator-associated events: an international multicenter prospective cohort study. *Euro J Clin Micro Inf Dis* 2019;38: 1693-1699.
- Arroliga A, Frutos-Vivar F, Hall J, et al; International Mechanical Ventilation Study Group: Use of sedatives and neuromuscular blockers in a cohort of patients receiving mechanical ventilation. *Chest* 2005; 128:496–506
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
- Moss M, Huang DT, Brower RG, et al. Early neuromuscular blockage in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010;380:1997-2008
- Cocoros, N. M., Priebe, G., Gray, J. E., et al. Factors asso-

- ciated with pediatric ventilator-associated conditions in six US hospitals: a nested case-control study. *Pediatric Crit Care Med* 2017;18(11): e536-e545.
20. Guess, R., Vaewpanich, J., Coss-Bu, et al. Risk factors for ventilator-associated events in a PICU. *Ped Crit Care Med* 2018; 19(1):e7-e13.
 21. Gillette MA, Hess DR. Ventilator-induced lung injury and the evolution of lung-protective strategies in acute respiratory distress syndrome. *Respir Care*. 2001; 46:130–148
 22. Dianti J, Matelski J, Tisminetzky M, Walkey AJ, Munshi L, Del Sorbo L, Fan E, Costa EL, Hodgson CL, Brochard L, Goligher EC. Comparing the Effects of Tidal Volume, Driving Pressure, and Mechanical Power on Mortality in Trials of Lung-Protective Mechanical Ventilation. *Respir Care*. 2021;66(2):221-227.
 23. Nakahashi, S., Yamada, T., Ogura, T., Nakajima, K., Suzuki, K., & Imai, Association of patient care with ventilator-associated conditions in critically ill patients: risk factor analysis. *PLoS One*, 2016;11(4):e0153060.