

Protocollo di ricerca

Effetto dell'applicazione di diverse tipologie di supporto respiratorio [Helmet continuous positive airway pressure (Helmet CPAP) vs. high flow nasal cannula oxygen (HFNC) vs. Helmet CPAP plus HFNC] sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta: studio fisiologico, interventistico, randomizzato, cross-over

Ricerca proposta dall'Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione 1 dell'Ospedale Santa Chiara di Trento.

Sperimentatori principali:

**Dott. Sergio Lassola
Dott.ssa Sara Miori
Dott. Sanna Andrea
Dott.ssa Silvia De Rosa
Prof. Giacomo Bellani**

**Referente statistico
Dott.ssa Sara Miori
Dott. Riccardo Pertile**

Protocollo di ricerca	
Titolo	Effetto dell'applicazione di diverse tipologie di supporto respiratorio non invasivo[Helmet continuous positive airway pressure (Helmet CPAP) vs. high flow nasal cannula oxygen (HFNC) vs. Helmet CPAP plus HFNC] sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta: studio fisiologico, interventistico, randomizzato, cross-over.
Study Setting	Pazienti con diagnosi di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica, ricoverati in Terapia Intensiva (Anestesia e Rianimazione 1) e con indicazione clinica a supporto respiratorio non invasivo.
Background	L'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica è definita da valori di $PaO_2 < 60$ mmHg in aria ambiente. La gestione iniziale dell'insufficienza respiratoria acuta ipossiémica (AHRF) è controversa (1). La ventilazione non invasiva può aiutare ad evitare l'intubazione endotracheale; tuttavia, il mantenimento del respiro spontaneo può causare lesioni polmonari dovute all'elevato sforzo inspiratorio del paziente (patient inflicted lung injury - p-sili) a causa del ritardo nell'intubazione endotracheale in coloro che falliscono il trial di ventilazione non invasiva (1, 2). Recentemente, la ricerca si è focalizzata sull'individuazione di indici utili per il riconoscimento di uno sforzo inspiratorio dannoso per il paziente in modo da ridurre il rischio di p-sili durante il trial di ventilazione non invasiva e limitare il fallimento dello stesso (3). Ciò consentirebbe l'identificazione precoce della necessità di intubazione endotracheale. Le cannule nasali ad alto flusso (HFNC) sono una tecnica emergente, progettata per erogare ossigeno ad alti flussi con una frazione costante di ossigeno inspirato nota e con un grado ottimale di temperatura nonché di umidificazione. Sono ben tollerate e di facile utilizzo in tutti i contesti clinici. Fisiologicamente, l'HFNC riduce lo spazio morto anatomico, riduce il lavoro respiratorio e genera una modesta pressione positiva di fine espirazione. Clinicamente, l'HFNC

riduce efficacemente la dispnea e migliora i valori di ossigenazione (4) [Figura 1].

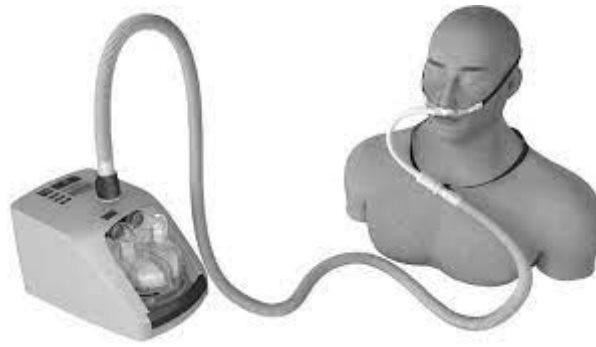


Figura 1. HFNC

La CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) consiste nell'erogare una pressione positiva in modo continuo e non invasivo per tutta la durata del ciclo respiratorio. La CPAP può essere erogata tramite maschera (facciale o nasale) o mediante scafandro (Helmet)[Figura 2]. La CPAP permette di aumentare il volume di fine espirazione ottimizzando il mismatch ventilazione/perfusione e quindi i valori di ossigenazione, permette di ridurre il lavoro respiratorio e garantisce l'erogazione di una frazione costante di O₂ (5).



Figura 2. Helmet Cpap

Recentemente, è stata valutata l'efficacia della combinazione del casco con cannule nasali ad alto flusso (HFNC), in volontari sani e sui pazienti, come ulteriore possibile strategia di supporto respiratorio non invasivo (6,7).

Ipotesi di ricerca:

L'applicazione di diverse modalità di supporto respiratorio non invasivo (HFNC, Helmet CPAP, Helmet CPAP plus HFNC) può aver un effetto diverso sul lavoro respiratorio.

Obiettivo dello studio:

Obiettivo primario: valutare l'effetto di diversi tipi di supporto respiratorio non invasivo (HFNC, Helmet CPAP, Helmet CPAP plus HFNC) sullo sforzo inspiratorio stimato mediante i parametri derivati dalla pressione esofagea.

Obiettivi secondari:

- 1) valutare l'impatto sugli scambi respiratori in termini di rapporto paO_2/fiO_2 e di $paCO_2$
- 2) valutare la funzione diaframmatica e la funzione dei muscoli intercostali ed espiratori mediante ecografia

	3) valutare l'effetto di diversi tipi di supporto respiratorio non invasivo sul bilancio idro-elettrolitico e sulla funzione cardiovascolare.	
Design dello studio	Studio clinico fisiologico, monocentrico, prospettico, cross-over interventistico, no profit (Unità Operativa di Anestesia e Rianimazione 1 dell'Ospedale Santa Chiara di Trento).	
Popolazione e criteri di inclusione	La popolazione inclusa nello studio comprenderà i pazienti di età maggiore di 18 anni ricoverati presso l'Unità Operativa Anestesia e Rianimazione 1 dell'Ospedale S. Chiara di Trento con diagnosi di insufficienza respiratoria acuta ipossiémica e con indicazione a supporto respiratorio non invasivo. Pertanto i criteri di inclusione sono i seguenti: • Necessità di somministrare al paziente ossigeno terapia supplementare per avere una $paO_2 > 60$ mmHg o $SpO_2 > 90\%$; • Frequenza respiratoria > 25 atti/min; • Presenza di infiltrati all'RX torace; • Esordio acuto: entro 7 giorni dal ricovero; • Pazienti con età uguale o superiore a 18 anni; • Consenso informato preventivo da parte del paziente o del rappresentante legale; • Presenza di sondino naso gastrico Nutrivent per il monitoraggio della pressione esofagea secondo pratica clinica.	
Criteri di esclusione	• Stato di Gravidanza e /o allattamento • BPCO • Edema polmonare acuto cardiogeno • Embolia polmonare massiva • Malattia neuromuscolare	
Documento: Protocollo Effetto dell' Helmet CPAP vs. HFNC vs. Helmet CPAP plus HFNC sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta Versione: 1 26/04/2023 Pagina 5 di 10		

	• Rifiuto al consenso informato
Protocollo	I pazienti inclusi, secondo i criteri di eleggibilità, verranno ventilati in maniera randomizzata e in crossover utilizzando le tre diverse modalità di supporto non invasivo (HFNC, Helmet CPAP, Helmet CPAP plus HFNC). Ogni fase durerà 30 minuti senza intervallo libero. Le sequenze possibili possono essere sei. La modalità di randomizzazione sarà effettuata in forma computerizzata utilizzando la funzione RAND di Microsoft Excel. In tutti i pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta ipossiémica verranno applicate, secondo pratica clinica, le seguenti forme di monitoraggio: elettrodi per il monitoraggio elettrocardiografico continuo (FC ed ECG); pulsossimetria (SpO₂); catetere arterioso per il monitoraggio cruento della pressione arteriosa sistemica (PA); catetere vescicale per il monitoraggio della diuresi; catetere venoso centrale (CVC) per le infusioni di farmaci e il monitoraggio della PVC. Per ogni paziente verranno raccolte le principali caratteristiche demografiche e cliniche. Al baseline e dopo 30 minuti dall'applicazione del supporto respiratorio definito secondo randomizzazione e in crossover, verranno raccolti i seguenti parametri: • paO₂, paCO₂, pH, pvO₂, pvCO₂, ScvO₂, venous admixture, acido lattico ed elettroliti mediante emogasanalisi artero-venosa eseguita al cambio del supporto ventilatorio non invasivo secondo pratica clinica • Parametri emodinamici e respiratori (PAS-PAD,FC, PVC, SpO₂, FR)

- Tidal volume e ventilazione minuto
- Borg scale

Parametri di lavoro respiratorio raccolti mediante la misurazione della pressione esofagea: DeltaPES, Pdi, PTPes, PTPdi, Indice di Gilbert, Pressione transpolmonare di fine espirazione e di fine inspirazione, driving pressure transpolmonare, Delta Paw se in Helmet CPAP

- Ecografia diaframmatica (spessore diaframmatico inspiratorio ed espiratorio, escursione diaframmatica) ed intercostale (eventuale attivazioni dei muscoli intercostali)

Sempre al baseline e dopo 30 minuti dall'applicazione del supporto respiratorio non invasivo verrà eseguita la raccolta delle urine per valutare l'effetto delle varie tecniche sul bilancio idro-elettrolitico (bilancio dei fluidi, %Fluid overload) ed output urinario, previa chiusura del catetere vescicale.

HFNC

La tecnica si avvale dell'utilizzo di cannule nasali ad alto flusso mediante AIRVO 2 (Fisher & Paykel) con un flusso di 40 l/min e con una FiO₂ minima necessaria per avere una saturazione >90%.

Helmet Cpap

La tecnica si avvale dell'utilizzo di uno scafandro (Helmet) che viene usato per la somministrazione della CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) con flusso di ossigeno di 80 l/min e con una valvola di peep a 7.5 cmH₂O flusso indipendente.

HFNC combinati con Helmet Cpap

La tecnica si avvale dell'utilizzo di cannule nasali ad alto flusso mediante AIRVO 2 (Fisher & Paykel) con un flusso di 40 l/min e con una FiO₂ minima necessaria per avere una saturazione >90%. In seguito, verrà

	posizionato casco CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) con flusso di ossigeno di 80 l/min, valvola Peep a 7.5 cmH2O flusso indipendente. A scopo sedativo, per favorire una maggiore tolleranza ai device, verrà valutata la somministrazione di remifentanil in infusione continua a 0.02 mcg/kg/min, dexmedetomidina in infusione continua a dosaggio pari a 0.7 mcg/kg/min.						
Variabili descrittive	Oltre ai valori sopra descritti, saranno registrati altri parametri descrittivi della popolazione in esame: età, sesso, BMI, anamnesi, diagnosi, SOFA-score, SAPS score. Verranno inoltre raccolti i dati relativi all’andamento e alla durata della degenza in rianimazione ed in ospedale nonché all’eventuale intubazione orotracheale e ventilazione meccanica. I dati personali saranno trattati nel rispetto delle regole previste dal Garante dei dati personali.						
Consenso	I pazienti saranno informati al momento del ricovero in terapia intensiva mediante apposito modulo cartaceo; inoltre il medico effettuerà anche un accurato colloquio con il paziente a cui illustrerà tutte le caratteristiche e peculiarità dello studio in oggetto. In questa sede se il paziente esprimerà la volontà di non partecipare allo studio in essere, non verrà arruolato.						
Conflitto di interessi e sponsorizzazioni	Nella realizzazione di tale studio non sono previste sponsorizzazioni, né vi è alcun conflitto di interessi.						
Timeframe	Lo studio si propone di arruolare 20 pazienti in un tempo di 12 mesi, da giugno 2023 a giugno 2024. La sintesi e pubblicazione dei risultati è prevista entro dicembre2024.						
Sample size	Essendo uno studio fisiologico non è stato effettuato un formale calcolo del campione. Basandoci su precedenti studi simili (6) abbiamo deciso di arruolare 20 pazienti, numero che sembra essere sufficiente per analizzare gli obiettivi prefissati.						
Analisi statistica	Le variabili quantitative saranno espresse come media e deviazione						
<table><tr><td rowspan="2">Documento: Protocollo Effetto dell’ Helmet CPAP vs. HFNC vs. Helmet CPAP plus HFNC sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta</td><td>Versione: 1</td><td>26/04/2023</td></tr><tr><td colspan="2">Pagina 8 di 10</td></tr></table>			Documento: Protocollo Effetto dell’ Helmet CPAP vs. HFNC vs. Helmet CPAP plus HFNC sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta	Versione: 1	26/04/2023	Pagina 8 di 10	
Documento: Protocollo Effetto dell’ Helmet CPAP vs. HFNC vs. Helmet CPAP plus HFNC sul lavoro respiratorio nei pazienti critici con insufficienza respiratoria acuta	Versione: 1	26/04/2023					
	Pagina 8 di 10						

	standard o mediana e range interquartile, a seconda della loro distribuzione. Per le variabili qualitative verrà calcolata la distribuzione di frequenza assoluta e relativa. L'analisi delle variabili nei vari passaggi verrà effettuata mediante analisi della varianza per misure ripetute, unidirezionale, con opportuni test post hoc o con il test di Fridman, a seconda del tipo di dato. Il confronto fra proporzione sarà effettuato utilizzando il test del Chi-Quadrato o il test esatto di Fisher. L'analisi di correlazione verrà effettuata calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson o il coefficiente di correlazione Rho di Spearman, a seconda della distribuzione dei dati. E' stato considerato signitativo un livello di P inferiore a 0,05 (a due code. L'analisi verrà eseguita utilizzando R R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical ## computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. ## URL https://www.R-project.org/.
--	--

References:

1. Kallet RH. Noninvasive ventilation in acute care: controversies and emerging concepts. *Respir Care*. 2009 Feb;54(2):259-63.
2. Grieco DL, Maggiore SM, Roca O et al Non-invasive ventilatory support and high-flow nasal oxygen as first-line treatment of acute hypoxemic respiratory failure and ARDS. *Intensive Care Med*. 2021 Aug;47(8):851-866.
3. Grieco DL, Menga LS, Eleuteri D, Antonelli M. Patient self-inflicted lung injury: implications for acute hypoxemic respiratory failure and ARDS patients on non-invasive support. *Minerva Anestesiologica* 2019 September;85(9):1014-23.
4. Mauri T, Turrini C, Eronia N. et al. Physiologic Effects of High-Flow Nasal Cannula in Acute Hypoxemic Respiratory Failure *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 May 1;195(9):1207-1215.
5. Coppadoro A, Zago E, Pavan F, Foti G and Bellani G The use of head helmets to deliver noninvasive ventilatory support: a comprehensive review of technical aspects and clinical findings. *Crit Care* (2021) 25:327.
6. Garofalo E, Bruni A, Pelaia C, Cammarota G, Murabito P, Biamonte E, Abdalla K, Longhini F, Navalesi P. Evaluation of a New Interface Combining High-Flow Nasal Cannula and CPAP. *Respir Care*. 2019 Oct;64(10):1231-1239.
7. Mauri T, Spinelli E, Mariani M, Guzzardella A, Del Prete C, Carlesso E, Tortolani D, Tagliabue P, Pesenti A, Grasselli G. Nasal High Flow Delivered within the Helmet: A New Noninvasive Respiratory Support. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 1;199(1):115-117.