

Προφυλακτική παρεντερική χορήγηση κορτικοστεροειδών για την πρόληψη αναπνευστικών επιπλοκών μετά από αποσωλήνωση: μετα-ανάλυση τυχαιοποιημένων μελετών

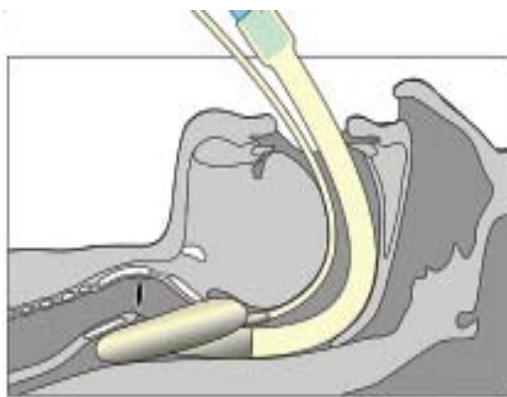
Tao Fan, Gang Wang, Bing Mao et al.
BMJ 2008; 337:1841

Απόδοση στα ελληνικά: ΦΩΤΗΣ ΒΛΑΣΤΟΣ
Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α', ΚΑΑ-ΝΘΑΑ

Εισαγωγή

Οι σοβαρά ασθενείς και όσοι πρόκειται να εγχειρισθούν υποβάλλονται σε ενδοτραχειακή τραχειοστομία ώστε να διευκολυνθεί ο μηχανικός αερισμός στη μονάδα εντατικής θεραπείας και στο χειρουργείο¹. Καθώς αυτοί οι ασθενείς αναρρώνουν, η αναπνευστική υποστήριξη μειώνεται σταδιακά ώστε να αποδεσμευθούν τελικά από τον αναπνευστήρα. Αν και η αποσωλήνωση συνήθως δεν παρουσιάζει προβλήματα, σε ορισμένους ασθενείς με ερεθισμό των αεραγωγών λόγω του ενδοτραχειακού σωλήνα εμφανίζεται σοβαρό οίδημα λάρυγγα², παρά την χρήση cuff μεγάλου όγκου και χαμηλής πίεσης³ ή του λαρυγγικού monitoring με υπερήχους⁴. Το λαρυγγικό οίδημα, μια από τις συχνότερες επιπλοκές, μπορεί να προκαλέσει αναπνευστική δυσχέρεια, δύσπνοια ή και την ανάγκη νέας διασωλήνωσης³. Αυτές οι επιπλοκές, ιδιαίτερα η νέα διασωλήνωση, μπορεί να προκαλέσουν παράταση στην παραμονή στη ΜΕΘ, αύξηση του κόστους νοσηλείας, αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα⁵. Κάθε παρέμβαση που αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας της αποσωλήνωσης είναι προφανώς καλοδεχούμενη.

Για την αποφυγή αυτών των επιπλοκών, οι ασθενείς υποβάλλονται συχνά σε αγωγή με κορτικοστεροειδή πριν από την αποσωλήνωση. Η αγωγή αυτή μειώνει σημαντικά την εμφάνιση της αναπνευστικής δυσχέρειας μετά από τη διασωλήνωση στα παιδιά και ενδέχεται να μειώσει τον αριθμό των νέων διασωλήνώσεων στα νεογνώντα⁶⁻⁹. Όμως, τα ευρήματα αυτά δεν είναι εύκολο να μεταφερθούν στους ενήλικες επειδή υπάρχουν διαφορές στην ανατομία των ανώτερων αεραγωγών και στη θεραπεία των νοσημάτων των αεραγωγών. Πάντως, τα δεδομένα που υποστηρίζουν την παραπάνω αγωγή είναι περιορισμένα ή αντιφατικά⁷⁻¹⁰ επειδή



ο αριθμός των σχετικών τυχαιοποιημένων μελετών είναι περιορισμένος. Παλαιότερες του 2007 μετα-αναλύσεις βασισμένες σε μελέτες σε ενήλικες έδωσαν αμφιλεγόμενα ή αρνητικά αποτελέσματα και παραμένουν αναξιόπιστες λόγω μικρού αριθμού ασθενών⁶⁻⁸. Επιπλέον, δεν είχε γίνει ανάλυση υπο-ομάδων βάσει του φύλου, του αριθμού των δόσεων, του επιπέδου κινδύνου και δεν είχε υπολογισθεί το μεσοδιάστημα μεταξύ της τελευταίας δόσης κορτικοστεροειδούς και της αποσωλήνωσης⁴⁻⁵.

Στην παρούσα εργασία, έγινε μετα-ανάλυση ώστε να καθοριστεί εάν τα στεροειδή είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη του λαρυγγικού οιδήματος μετά από αποσωλήνωση σε ενήλικες και εάν μειώνουν την ανάγκη για άμεση νέα διασωλήνωση, καθώς επίσης να ελεγχθούν πιθανές παρενέργειες.

Μεθοδολογία

Ελέγχθηκαν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PubMed (από το 1966 έως το 2008), Central, Web of Science (από το 1994 έως το 2008) και Embase (από το 1984 έως το 2008). Αναζητήθηκαν μελέτες σχετικές με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και των επιπλοκών τους σε ασθενείς πριν από την αποσωλήνωση. Το πρώτο αξιολογικό κριτήριο της μετα-ανάλυσης ήταν το λαρυγγικό οίδημα και το δεύτερο ήταν η νέα διασωλήνωση λόγω λαρυγγικού οιδήματος.

Αποτελέσματα

Αρχικά ανευρέθησαν 1500 δημοσιεύσεις. Από αυτές, μόνο 6 μελέτες περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση με 1.923 μελετηθέντες ασθενείς. Όλες οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν στην Ευρώπη και στην Ασία κατά τη διάρκεια των τελευταίων 30 ετών και 3 από αυτές δημοσιεύθηκαν μετά το 2000. Δύο μελέτες ήταν πολυκεντρικές²⁻⁵. Τρεις μελέτες ανέφεραν αρνητικά αποτελέσματα και οι υπόλοιπες είχαν θετικά ευρήματα⁴⁻⁶. Όλοι οι συμμετέχοντες στις μελέτες ήταν ενήλικες, διασωληνωμένοι επί τουλάχιστον 24 ώρες και παρακολουθήθηκαν τουλάχιστον επί 24 ώρες μετά την αποσωλήνωση. Δύο μελέτες ανέφεραν υποστηρικτική θεραπεία για το λαρυγγικό οίδημα μετά την αποσωλήνωση, όπως μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός και νεφελιοποίηση ρακεμικής αδρεναλίνης⁴⁻⁶. Τα μόρια των χορηγηθέντων κορτικοστεροειδών και οι δόσεις διέφεραν μεταξύ των μελετών.

Στις μεμονωμένες μελέτες, τα περισσότερα από τα διαστήματα εμπιστοσύνης για τα odds ratios του λαρυγγικού οιδήματος και της νέας διασωλήνωσης περιλάμβαναν το 1.0, ενώ η μετα-ανάλυση έδειξε ότι η προφυλακτική χρήση των στεροειδών πριν από την προγραμματισμένη αποσωλήνωση μείωσε την πιθανότητα εμφάνισης του λαρυγγικού οιδήματος μετά από την αποσωλήνωση (odds ratios 0.38, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.17 έως 0.85) και την πιθανή νέα διασωλήνωση (odds ratios 0.29, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0.15 έως 0.58). Ωστόσο, η δοκιμασία Q έδειξε στατιστική ετερογένεια για την εμφάνιση του λαρυγγικού οιδήματος ($\chi^2=19.48$, $P=0.002$, $I^2=74.3\%$), αλλά όχι για τη νέα διασωλήνωση ($\chi^2=5.76$, $P=0.33$, $I^2=13.2\%$). Οι νέες αναλύσεις με το random effects model έδειξαν περαιτέρω ότι η αγωγή με στεροειδή μείωσε την εμφάνιση λαρυγγι-

κού οιδήματος (0.38, 0.17 to 0.85), γεγονός που αντιστοιχεί σε διαφορά κινδύνου - 0.10 (-0.20 έως 0.00).

Η συνολική συχνότητα εμφάνισης λαρυγγικού οιδήματος μετά από αποσωλήνωση και νέας διασωλήνωσης ήταν της τάξης του 9% και 2.1% αντίστοιχα. Στην ανάλυση των διαφόρων θεραπευτικών σχημάτων, η ποληλαπλή ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών είχε μια σημαντική θετική επίπτωση στην εμφάνιση του λαρυγγικού οιδήματος (odds ratio 0.14, 0.08 έως 0.23) και των νέων διασωλήνώσεων (0.19, 0.07 έως 0.50), γεγονός που αντιστοιχούσε με μια διαφορά κινδύνου -0.19 (-0.24 έως -0.15) και -0.04 (-0.07 έως -0.02) αντίστοιχα. Με τις μεμονωμένες δόσεις στεροειδών, φάνηκε μόνο μια στατιστική τάση προς την προστασία από τις παραπάνω επιπλοκές.

Μελετήθηκε επίσης με ανάλυση υποομάδων η σχέση μεταξύ δόσης στεροειδών και της αποτελεσματικότητάς τους στην προφύλαξη από το λαρυγγικό οίδημα και τη νέα διασωλήνωση. Χρησιμοποιήθηκαν μελέτες που αφορούν σε διάφορα μόρια στεροειδών - όπως, μεθυλπρεδνιζολόνη, δεξαμεθαζόνη και υδροκορτιζόνη. Λόγω των διαφορών στην αντιφλεγμονώδη δράση, μετατράπηκαν όλες οι δόσεις των στεροειδών σε ισοδύναμες δόσεις μεθυλπρεδνιζολόνης¹³.

Δεν προέκυψε σημαντική διαφορά μεταξύ των δόσεων που ισοδυναμούσαν με 20 mg (odds ratio 0.61 για το λαρυγγικό οίδημα, 0.32 για τη νέα διασωλήνωση) και με 40 mg (0.61, 0.47) μεθυλπρεδνιζολόνης, με όλα τα διαστήματα εμπιστοσύνης να περιλαμβάνουν το 1 στις αγωγές με μια μεμονωμένη δόση. Στην αγωγή με ποληλαπλές δόσεις, ωστόσο, φάνηκε ότι μια δόση ισοδύναμη με 160 mg μεθυλπρεδνιζολόνης (0.18, 0.34) ήταν πολύ αποτελεσματικότερη από δόση 100 mg (0.29, 0.49). Επιπλέον, η δράση των στεροειδών που ισοδυναμούσαν με 80 mg πρεδνιζολόνης (0.11, 0.07) ήταν η πλέον αποτελεσματική σε σύγκριση με δόσεις στεροειδών των 100 και των 160 mg, αλλά αυτό θα μπορούσε να οφείλεται στο γεγονός ότι στη συγκεκριμένη μελέτη θα περιλαμβάνονταν ασθενείς υψηλού κινδύνου και το δείγμα ασθενών δεν ήταν μεγάλο⁵.

Στους παράγοντες κινδύνου που συσχετίστηκαν με την εμφάνιση λαρυγγικού οιδήματος μετά από την αποσωλήνωση περιλαμβάνονται το φύλο (θήλυο), η σοβαρή συννοσηρότητα, το χαμηλό σκορ Γλασκώβης, το μεγάλο μέγεθος του τραχειοσωλήνα και η παρατεταμένη περίοδος διασωλήνωσης.

Τρεις από τις μελέτες (n=969) περιέγραψαν ανεπιθύμητες ενέργειες (4-6), αλλά δεν είναι δυνατό να εξαχθούν γενικεύσιμα συμπεράσματα.

Σε ασθενείς υπό στεροειδή, ένας εμφάνισε σηπτική καταπληξία και απεβίωσε 26 ώρες μετά από την αποσωλήνωση και ένας εμφάνισε ατελεκτασία 24 ώρες μετά από την αποσωλήνωση. Κανένα από τα δύο συμβάματα δεν αποδόθηκε στα στεροειδή.

Συζήτηση

Στην παρούσα μετα-ανάλυση φάνηκε ότι η νέα διασωλήνωση μετά από αποσωλήνωση παραμένει ένα πρόβλημα στις ΜΕΘ¹⁷.

Η συχνότητα του λαρυγγικού οιδήματος στην ομάδα εικονικού φαρμάκου εμφάνισε ένα σημαντικό εύρος, από 3% έως 30% και η συχνότητα νέας διασωλήνωσης κυμάνθηκε από 1% έως 5%, ίσως επειδή οι ασθενείς εμφάνιζαν διαφορετικούς παράγοντες κινδύνου. Η συστηματική χορήγηση στεροειδών σε ασθενείς πριν από την προγραμματισμένη αποσωλήνωση, γεγονός που συνέβαινε επί δεκαετίες^{18, 19}, δεν υποστηρίζεται ακόμη από κλινικά δεδομένα αποδεδειγμένα στατιστικά. Αντιλώντας στοιχεία όμως από πολυπλές ανάλογες μελέτες, μπορούμε να διαμορφώσουμε μια περισσότερο εμπειρισταωμένη ιδέα. Η παρούσα μετα-ανάλυση επιβεβαιώνει ότι, παρά τους πολλούς ανεξέλεγκτους παράγοντες, η ενδοφλέβια χορήγηση στεροειδών μειώνει τη συνολική επίπτωση λαρυγγικού οιδήματος μετά από αποσωλήνωση κατά 62% και την πιθανή νέα διασωλήνωση κατά 71%.

Οι ποληλαπλές δόσεις φαίνεται ότι έχουν μεγαλύτερο προστατευτικό αποτέλεσμα από τις μεμονωμένες, οδηγώντας σε μείωση του κινδύνου εμφάνισης λαρυγγικού οιδήματος κατά 86% και νέας διασωλήνωσης κατά 81%, αλλά δε βρέθηκαν παρόμοιες προστατευτικές δράσεις με μεμονωμένες δόσεις στεροειδών. Σύμφωνα με αυτή τη στρατηγική, ένα σύμβαμα στα 10-50 συμβάματα λαρυγγικού οιδήματος μετά από αποσωλήνωση ή νέα διασωλήνωση μπορεί να αποφευχθεί με προηγούμενη θεραπεία με στεροειδή, ενώ με ποληλαπλές δόσεις στεροειδών όμοιο όφελος μπορεί να επιτευχθεί σε 5 από τους 25 ασθενείς. Αν και τα στεροειδή εμφανίζουν ποληπλές δυνητικές παρενέργειες, ιδιαίτερα σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για υπεργλυκαιμία και λοιμώξεις, οι παρενέργειες της αγωγής με στεροειδή για διάστημα 24 ωρών είναι ελάχιστες²⁰. Τα δεδομένα μας επιβεβαιώνουν την υπεροχή των ποληλα-

πλών δόσεων έναντι της μεμονωμένης δόσης στεροειδών.

Πάντως, η χορήγηση στεροειδών μετά από την αποσωλήνωση σε ορισμένες από τις μελέτες που αναλύθηκαν ίσως μετριάξει τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης ως προς την προστατευτική δράση των στεροειδών πριν από την αποσωλήνωση.

Βιβλιογραφία

1. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheostomy: a prospective study of 150 critically ill adult patients. *Am J Med* 1981; 70:65-67.
2. Holst B, Berry S, Evans D, Evans R. Laryngeal oedema complicating extubation. *Anaesthesia* 2007; 62:199-200.
3. Jaber S, Chanques G, Matecki S, Ramonatxo M, Vergne C, Souche B, et al. Post-extubation stridor in intensive care unit patients. Risk factors evaluation and importance of the cuff-leak test. *Intensive Care Med* 2003; 29:69-74.
4. Ding LW, Wang HC, Wu HD, Chang CJ, Yang PC. Laryngeal ultrasound: a useful method in predicting post-extubation stridor: a pilot study. *Eur Respir J* 2006; 27:384-9.
5. Torres A, Gatell JM, Aznar E, el-Ebiary M, Puig de la Bellacasa J, Gonzalez J, et al. Re-intubation increases the risk of nosocomial pneumonia in patients needing mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:137-41.
6. Meade MO, Guyatt GH, Cook DJ, Sinuff T, Butler R. Trials of corticosteroids to prevent postextubation airway complications. *Chest* 2001; 120(6 suppl):464-85.
7. Markovitz BP, Randolph AG. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children, and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD001000.
8. Davis PG, Henderson-Smart DJ. Intravenous dexamethasone for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD000308.
9. Markovitz BP, Randolph AG. Corticosteroids for the prevention of reintubation and postextubation stridor in pediatric patients: metaanalysis. *Pediatr Crit Care Med* 2002; 3:223-6.
10. Markovitz BP, Randolph AG, Khemani RG. Corticosteroids for the prevention and treatment of post-extubation stridor in neonates, children, and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (2):CD001000.
11. Higgins JPT, Green S, eds. Highly sensitive search strategies for identifying reports of randomized controlled trials in Medline. In: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 4.2.6. Chichester: John Wiley, 2006 (appendix 5b, issue 4, updated Sept 2006).
12. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17:1-12.
13. Wang G, Wang YJ, Luo FM, Wang L, Jiang LL, Wang L, et al. Effective use of corticosteroids in treatment of plastic bronchitis with hemoptysis in Chinese adults. *Acta Pharmacol Sin* 2006; 27:1206-12.
14. Suominen P, Taivainen T, Tuominen N, Voipio V, Wirtavuori K, Hiller A, et al. Optimally fitted tracheal tubes decrease the probability of postextubation adverse events in children undergoing general anesthesia. *Paediatr Anaesth* 2006; 16:641-7.
15. Chung YH, Chao TY, Chiu CT, Lin MC. The cuff-leak test is a simple tool to verify severe laryngeal edema in patients undergoing long-term mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2006; 34:409-14.
16. Miller RL, Cole RP. Association between reduced cuff leak volume and postextubation stridor. *Chest* 1996; 110:1035-40.
17. Epstein SK, Ciubotaru RL. Independent effects of etiology of failure and time to reintubation on outcome for patients failing extubation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:489-93.
18. Epstein SK. Preventing postextubation respiratory failure. *Crit Care Med* 2006; 34:1547-8.
19. Kastanos N, Estopa Miro R, Marin Perez A, Xaubet Mir A, Agusti-Vidal A. Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: incidence, evolution, and predisposing factors. A prospective long term study. *Crit Care Med* 1983; 11:362-7.
20. Hawkins DB, Crockett DM, Shum TK. Corticosteroids in airway management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1983; 91:593-6.
21. Mackenzie CF, Shin B, McAslan TC, Blanchard CL, Cowley RA. Severe stridor after prolonged endotracheal intubation using high-volume cuffs. *Anesthesiology* 1979; 50:235-9.
22. Roberts RJ, Welch SM, Devlin JW. Corticosteroids for prevention of postextubation laryngeal edema in adults. *Ann Pharmacother* 2008; 42:686-91.