

Árangur meðferðar með hátíðniöndunarfél hjá nýburum með alvarlega öndunarbílun

Ágrip

Sólrún Björk
Rúnarsdóttir¹
LÆKNANEMI

Atli
Dagbjartsson^{1,2}
BARNALÆKNIR

Gestur Pálsson^{1,2}
BARNALÆKNIR

Hörður
Bergsteinsson^{1,2}
BARNALÆKNIR

Sveinn
Kjartansson^{1,2}
BARNALÆKNIR

Pórður
Pórkelsson^{1,2}
BARNALÆKNIR

Tilgangur rannsóknar: Kanna árangur meðferðar með hátíðniöndunarfél (HTÖ) hjá nýburum með alvarlega öndunarbílun.

Tilfelli og aðferðir: Afturvirk rannsókn sem tók til tímabilsins 1994 til 2004. Klínískar upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrárn barnanna. Í rannsókninni voru eingöngu börn þar sem meðferð með hefðbundinni öndunarfél hafði ekki borið tilætlaðan árangur. Blóðildun, loftun og sýru-basavægi voru metin rétt áður en HTÖ meðferðin var hafin, tveimur og fjórum klukkustundum eftir að hún hófst.

Niðurstöður: Sextíu og einn nýburi uppfyllti þátttökuskilyrði. Eftir tvær klukkustundir á HTÖ var blóðildun (A-a pO₂ mismunur), loftun og sýru- og basavægi marktækt betra en fyrir meðferð með HTÖ. Ekki reyndist marktækur munur á mælingunum við tvær og fjórar klukkustundir. Fyrir meðferð með HTÖ var blóðildun þeirra sem lifðu (41 barn) og þeirra sem létust (20 börn) svipuð, en eftir tvær klukkustundir á HTÖ var hópurinn sem lifði með marktækt betri blóðildun. Þrjátíu og eitt barn af þeim sem lifðu höfðu betri blóðildun eftir að HTÖ meðferð var hafin, en aðeins átta af þeim sem létust (p=0,03).

Ályktun: Meðferð með HTÖ bætir blóðildun, loftun og sýru-basavægi flestra nýbura með alvarlegan lungnasjúkdóm þegar meðferð með hefðbundinni öndunarfél ber ekki tilætlaðan árangur. Svörun við meðferð með HTÖ hefur visst forspárgildi um horfur nýbura með alvarlega öndunarbílun.

Inngangur

Lungnasjúkdómar eru helsta ástæða þess að nýburar þurfa á gjörgæslumeðferð að halda. Í flestum tilfellum er um ræða væga og tímabundna öndunarörðugleika, einkum vegna seinkaðrar aðlögunar að lífi utan móðurkviðar. Í öðrum tilvikum er vandamálið alvarlegra og þarf þá oft að meðhöndla börnin með öndunarfél. Dæmi um slíka sjúkdóma eru glærhimnusjúkdómur sem orsakast einkum af skorti á spennuleysi (surfactant) í lungunum og kemur aðallega fyrir hjá fyrirburum. Aðrir sjúkdómar sem valdið geta öndunarbílun hjá nýburum eru lungnabólga, barnabikssvelging (meconium aspiration) og ýmiss konar fæðingar-gallar (1).

Í flestum tilvikum gengur vel að meðhöndla

ENGLISH SUMMARY

Rúnarsdóttir SB, Dagbjartsson A, Bergsteinsson H, Pálsson G, Kjartansson S, Pórkelsson P

The efficacy of high frequency ventilation in severe neonatal respiratory failure

Læknablaðið 2005; 91: 813-9

Objective: To evaluate the efficacy of high frequency ventilation (HFV) in infants failing conventional ventilator therapy at our institution.

Study Group and Methods: Medical records of all infants managed on HFV after having failed conventional ventilator management from 1994-2004 were reviewed. Ventilatory settings, blood gases and pH just prior to starting HFV, and two and four hours after starting HFV were recorded.

Results: Sixty one infants met the study criteria. At two hours of HFV there was a significant improvement in oxygenation (Alveolar to arterial oxygen tension difference), ventilation and acid-base balance. These values were not significantly different between two and four hours of HFV. There was no significant difference in oxygenation between survivors (n=41) and nonsurvivors (n=20) prior to HFV, but after two hours of HFV the survivors had significant improvement in oxygenation. Thirty one of the survivors had improved oxygenation at two and four hours of HFV, but only eight of the nonsurvivors (p=0.03).

Conclusions: HFV results in significant improvements in oxygenation, ventilation and acid-base balance in most infants failing conventional ventilatory management. The immediate response to HFV may be a predictor of survival in infants with severe hypoxic respiratory failure.

Keywords: high frequency ventilation, infants, lung disease.

Correspondence: Pórður Pórkelsson, thordth@landspitali.is

nýbura með hefðbundinni öndunarfél, en stundum ber sú meðferð ekki tilætlaðan árangur. Í þeim tilvikum er oft gripið til meðferðar með hátíðniöndunarfél (HTÖ), sem oft gefur betri árangur. Hátíðni-öndunarfélameðferð byggist á mjög hárrí öndunartíðni, yfirleitt 600-900 á mínútu (10-15 Hz), en mjög lítilli andrýmd (tidal volume). Meðalþrýstingurinn í öndunarveginum stuðlar að því að halda lungnablóðrunum opnum og er þannig ákvarðandi fyrir blóðildun (oxygenation). Loftun (ventilation) ákvarðast hins vegar einkum af þrýstingssveiflum umhverfis meðalþrýstinginn sem öndunarfélín gefur (2).

¹Háskóli Íslands, læknadeild,
²Barnaspítali Hringins,
Landspítala Hringbraut.

Fyrirspurnir og bréfaskipti:
Pórður Pórkelsson,
Barnaspítala Hringins,
Landspítala Hringbraut, 101
Reykjavík.
Sími: 543-1000,
bréfsími: 543-3021.
thordth@landspitali.is

Lykilorð: hátíðniöndunarfél,
nýburar, lungnasjúkdómar.

Meðferð með HTÖ hófst á vökudeild Barnaspítala Hringins fyrir rúmum tíu árum. Tilgangur þessarar rannsóknar er að meta árangur þessarar meðferðartækni frá upphafi hennar hér á landi.

Tilfellaþpur og aðferðir

Rannsóknin var afturskyggn og náði til þeirra nýbura sem meðhöndlaðir voru með HTÖ frá því sú meðferð hófst á vökudeild Barnaspítala Hringins í september 1994 og til loka árs 2004.

Skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni

- 1) Barnið þurfti fyrst að hafa verið meðhöndlað með hefðbundinni öndunarvél, en síðan með HTÖ þar sem hefðbundin öndunarvéla meðferð var ekki talin hafa gefið tilætlaðan árangur. Þar sem á vökudeildinni hafa ekki verið til nein fyrirfram ákveðin skilmerki um það hvenær HTÖ meðferð skuli hafin var sú ákvörðun tekin samkvæmt klínísku mati þess barnalæknis sem ábyrgur var fyrir meðferð barnsins á viðkomandi tíma.
- 2) Hlutþrýstingur súrefnis í innöndunarlofti (FiO_2) þurfti að hafa verið $>0,5$ (öndunarbílun af tegund 1) og/eða að hlutþrýstingur koltvísýrings í slagæðablóði (pCO_2) þurfti að hafa verið >50 mmHg (öndunarbílun af tegund 2) áður en meðferð með HTÖ var hafin.

Stillingar á hátíðniöndunarvélinni

Tíðnin á HTÖ var yfirleitt valin þannig að 10 Hz voru notuð fyrir börn þyngri en 1500 g og 15 Hz fyrir minni börn (3), þar sem andrýmd (tidal volume) minnkar með hækkandi tíðni. Loftflæðið var alltaf 20 L/mín og hlutfall inn- og útöndunar 0,33 (3). Eftir að börnin höfðu verið tengd við HTÖ var meðalþrýstingurinn aukinn þar til hægt var að minnka hlutfall súrefnis í innöndunarlofti (FiO_2). Fljótlega var tekin röntgenmynd af barninu og meðalþrýstingurinn stilltur þannig að staða þindar var við áttunda til níunda rif. Þrýstingssveiflurnar umhverfis meðalþrýstinginn voru stilltar þannig að hlutþrýstingur koltvísýrings (pCO_2) í slagæðablóði yrði milli 35 og 45 mmHg.

Klínískar upplýsingar og mat á árangri meðferðar

Klínískar upplýsingar voru fengnar úr sjúkraskrá barnanna. Skráðar voru stillingar á öndunarvélu, sýrustig slagæðablóðs (pH) og blóðgös barnanna rétt áður en meðferð með hefðbundinni öndunarvél var hætt, og tveimur og fjórum klukkustundum eftir að meðferð með HTÖ var hafin. Eftirfarandi stillingar á öndunarvélu voru skráðar: FiO_2 , innöndunarþrýstingur (peak inspiratory pressure, PIP), útöndunarþrýstingur (positive end expir-

atory pressure, PEEP), tíðni öndunar, hlutfall inn- og útöndunartíma, og sá meðalþrýstingur lofts sem öndunarvélin gaf (mean airway pressure, MAP). Sýrustig (pH) slagæðablóðs, hlutþrýstingur súrefnis í slagæðablóði (pO_2) og hlutþrýstingur koltvísýrings í slagæðablóði (pCO_2) voru skráð.

Við mat á árangri HTÖ meðferðar voru eftirfarandi þættir notaðir:

- 1) *A-a pO₂ mismunur* (mismunur súrefnisþrýstings í slagæðum og lungnablöðrum = $(\text{FiO}_2 \times ((713 - \text{pO}_2) - (\text{pCO}_2 / 0,8)))$ og *súrefnisstuðull* (oxygenation index, *OI*) ($\text{FiO}_2 \times \text{MAP} \times 100/\text{pO}_2$) voru notuð til að meta blóðildun.
- 2) pCO_2 í slagæðablóði var notaður til að meta loftun.
- 3) pH var notað til að meta sýru-basavægi.

Tölfræðiúrvinnsla

Tölfræðiútreikningar voru gerðir með forritinu JMP (JMP 5.0.1 (Academic), SAS Institute Inc. Cary, NC). Parað t-próf, óparað t-próf og kíkvadrát próf voru notuð við útreikninga á tölfræðilegri marktækni. Niðurstöður eru gefnar upp sem meðalgildi \pm meðalskekkja meðaltals (standard error of mean) þegar borin eru saman tvö meðalgildi, annars sem meðalgildi \pm meðalfrávik (standard deviation). Tölfræðileg marktækni var miðuð við p-gildi $<0,05$. Tölur og línurit voru sett upp í Microsoft Excel.

Leyfi fyrir rannsókninni

Tilskilin leyfi frá Siðanefnd Landspítala, Persónuvernd og sviðsstjóra Barnaspítala Hringins voru fengin fyrir rannsókninni.

Niðurstöður

Á rannsóknartímabilinu þurftu 675 nýburar á öndunarvéla meðferð að halda og þar af voru 74 (11%) meðhöndlaðir með HTÖ. Af þeim uppfyllti 61 barn þau skilmerki sem sett voru fyrir inntöku í rannsóknina. Af þeim 13 börnum sem útilokuð voru frá rannsókninni voru sex ekki meðhöndluð með hefðbundinni öndunarvél áður en HTÖ var hafin, sex börn uppfylltu ekki þau skilmerki fyrir öndunarbílun af tegund 1 né 2 sem sett voru og eitt barn var innan við fjórar klukkustundir á HTÖ.

Tafla I gefur klínískar upplýsingar um börnin í rannsókninni. Flest barnanna voru fyrirburar og voru umtalsvert fleiri drengir en stúlkur í rannsókninni.

Lifun og sjúkdómsgreiningar

Fjórutíu og eitt barn lifði og 20 börn létust af völdum lungnasjúkdómsins.

Megin öndunarferasjúkdómsgreiningar barnanna má sjá í töflu II. Flest barnanna höfðu

Gestational age (weeks)	32.0 ± 5.1	32 (24 – 41)
Birth weight (g)	2047 ± 1198	1707 (635 – 5800)
Gender (males / females)	39/22	
Apgar 1 min	4.7 ± 2.5	5 (0 – 9)
Apgar 5 min	6.5 ± 1.8	6 (1 – 10)
Data are expressed as mean ± SD, and median and range.		

Diagnoses	No.
RDS	42 (70%)
Pulmonary hypoplasia	5 (8%)
MAS	3 (5%)
Pneumonia	3 (5%)
Pulmonary hemorrhage	2 (3%)
Other diagnoses	6 (9%)
No.: Number of infants RDS: Respiratory distress syndrome; MAS: Meconium aspiration syndrome	

	MAP
Conventional ventilation	10.3 ± 2.1**
2 hours of HFV	14.4 ± 3.0*
4 hours of HFV	14.2 ± 3.3*
MAP: Mean airway pressures (cm H ₂ O); HFV: High frequency ventilation; Data is expressed as mean ± SEM; ** p-values < 0.0001	

	No.
Type 1	29 (48%)
Type 2	8 (13%)
Type 1 & 2	24 (39%)
No.: Number of infants Type 1: FiO ₂ > 0.5 just prior to high frequency ventilation. Type 2: pCO ₂ > 50 mmHg just prior to high frequency ventilation.	

	Survivors	Nonsurvivors	p-value
FiO ₂	0.72 ± 0.03	0.81 ± 0.05	0.1
PIP (cm H ₂ O)	26.1 ± 0.9	25.5 ± 1.3	0.7
PEEP (cm H ₂ O)	3.7 ± 0.13	3.6 ± 0.19	0.9
Rate (per minute)	54.0 ± 1.5	58 ± 2.2	0.2
I:E ratio	0.40 ± 0.02	0.35 ± 0.03	0.3
MAP at 2 hrs. of HFV	14.5 ± 0.5	14.2 ± 0.7	0.8
MAP at 4 hrs. of HFV	14.3 ± 0.5	14.1 ± 0.8	0.8
FiO ₂ : Fraction of inspired oxygen; PIP: Peak inspiratory pressure PEEP: Positive end expiratory pressures; I:E ratio: Inspiratory to expiratory time ratio; MAP: Mean airway pressures; HFV: High frequency ventilation. Data is expressed as mean ± SEM.			

Öndunaraðstoð barnanna áður en meðferð með HTÖ var hafin er sýnd í töflu IV. Ekki var marktækur munur á öndunaraðstoð þeirra sem lifðu og þeirra sem létust. Meðalþrýstingur í öndunarvegi barnanna var marktækt hærri eftir að þau höfðu verið sett á hátíðniöndunarfélina (tafla V).

Upphaf og lengd meðferðar

Meðalaldur barnanna þegar HTÖ meðferð var hafin var 26 klukkustundir (miðgildi; dreifing þrjár klukkustundir – 37 dagar). Meðallengd meðferðar var 60 klukkustundir (miðgildi; dreifing tvær klukkustundir – 21 dagar).

Svörun við meðferð með HTÖ

Eftir tveggja klukkustunda meðferð með HTÖ var pH orðið marktækt hærri, pCO₂ lægra og A-a pO₂ mismunur minni en þegar börnin voru enn á hefðbundinni öndunarfél (töflur VI og VII). Þessi munur var enn til staðar fjórum klukkustundum eftir að meðferð með HTÖ var hafin. Í 10% tilfella var engin svörun við meðferð með HTÖ.

Tuttugu og átta börn voru meðhöndluð samtímis með HTÖ og nituroxíði (NO). Þar sem NO getur bætt blóðildun eitt og sér könnuðum við sérstaklega áhrif HTÖ meðferðar á blóðildun hjá þeim börnum sem ekki fengu meðferð með NO. A-a pO₂ mismunur hjá þeim börnum hafði minnkað marktækt bæði tveimur klukkustundum (417±30 og 347±30; p=0,002) og fjórum klukkustundum (417±30 og 316±30; p=0,005) eftir að meðferð með HTÖ var hafin.

glærhimnusjúkdóm, en aðrir sjúkdómar voru vanvöxtur lungna (pulmonary hypoplasia), barnabikssvelging, lungnabólga, lungnablæðing, lungnaháþrýstingur, opin fósturæð, heilkenni bráðrar andnaðar (acute respiratory distress syndrome, ARDS), hjartabilun og berkjungabólga (bronchiolitis). Öll börnin sem greindust með vanvöxt lungna létust (p=0,001). Ekki var tölfræðilega marktækur munur á öðrum sjúkdómsgreiningum milli þeirra sem lifðu og þeirra sem létust. Af þeim 42 börnum sem greindust með glærhimnusjúkdóm létust níu börn (21%).

Af öllum börnunum í hópnum fengu átta (13%) loftbrjóst meðan á meðferð með HTÖ stóð.

Tegundir öndunarbílunar barnanna eru sýndar í töflu III.

Öndunaraðstoð

Tvenns konar hátíðniöndunarfélur voru notaðar. Fimmtíu og þrjú börn voru meðhöndluð með SensorMedics hátíðniöndunarfél (SensorMedics 3100A oscillatory ventilator, SensorMedics Corporation, Yorba Linda, California) og átta með Dräger öndunarfél (Babylog 8000 og Babylog 8000 plus, Dräger Medizin Technik GmbH, Mainz, Germany), sem er hefðbundin öndunarfél sem gefur möguleika á hátíðniöndun (flow interruptor).

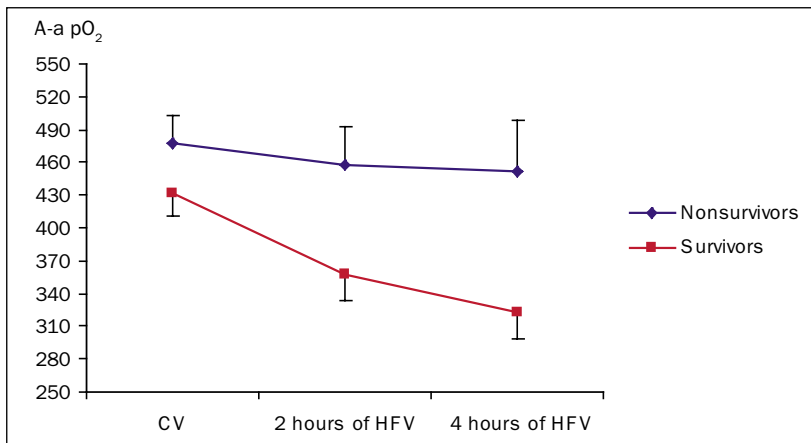
Table VI. The effects of high frequency ventilation on acid-base balance, ventilation and oxygenation.

	Conventional ventilation	At 2 hours of HFV	At 4 hours of HFV
pH	7.27 ± 0.09*	7.36 ± 0.09*	7.36 ± 0.08
pCO ₂ (mmHg)	51.0 ± 13.7*	38.1 ± 8.5*	39.5 ± 9.6
A-a pO ₂ difference	441 ± 137**	381 ± 161**	362 ± 179

HFV: High frequency ventilation; Data is expressed as mean + SD. *p-value <0.0001; **p-value = 0.002

Table VII. Response to high frequency ventilation at 4 hours.

	No. of infants (%)
Acid-base status (↑ pH)	48 (79%)
Ventilation (↓ p CO ₂)	47 (77%)
Oxygenation (↓ A-a pO ₂)	38 (62%)
Ventilation and / or oxygenation	55 (90%)

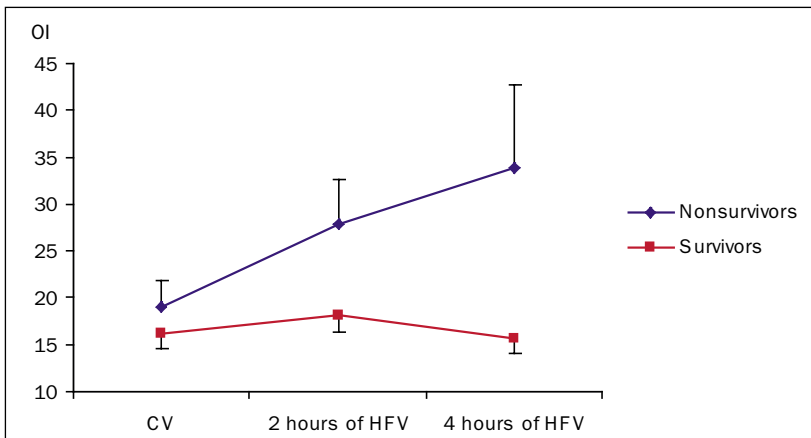
**Figure 1.** Alveolar to arterial oxygen tension difference (A-a pO₂) in survivors and non-survivors.

CV: Conventional ventilation; HFV: High frequency ventilation; Data is expressed as mean ± SEM.

Nonsurvivors: CV vs. 2 hrs. of HFV = 0,5; CV vs. 4 hrs. of HFV = 0.7.

Survivors vs. nonsurvivors: CV = 0.2; 2 hrs. of HFV = 0.02; 4 hrs. of HFV = 0.001.

p-values: Survivors: CV vs. 2 hrs. of HFV = 0.001; CV vs. 4 hrs. of HFV < 0.001.

**Figure 2.** Oxygenation index (OI) in survivors and non-survivors.

CV: Conventional ventilation; HFV: High frequency ventilation.

Data is expressed as mean ± SEM.

Nonsurvivors: CV vs. 2 hrs. of HFV = 0.02; CV vs. 4 hrs. of HFV = 0.04.

Survivors vs. nonsurvivors: CV = 0.2; 2 hrs. of HFV = 0.02; 4 hrs. of HFV = 0.006.

p-values: Survivors: CV vs. 2 hrs. of HFV = 0.3; CV vs. 4 hrs. of HFV = 0.6.

Blóðildun hjá börnunum sem lifðu

Hjá börnunum sem lifðu var A-a pO₂ mismunurinn orðinn marktækt minni tveimur klukkustundum (432,5 ± 22,4 og 357,7 ± 24,0; p=0,001) og fjórum klukkustundum (432,5 ± 22,4 og 322,8 ± 24,6; p<0,001) eftir að HTÖ meðferð var hafin, sjá mynd 1.

Engin marktækt breyting varð á blóðildunarstuðli (OI) hjá börnunum sem lifðu, hvorki eftir tvær klukkustundir (16,1 ± 1,5 og 18,1 ± 1,8; p=0,3) né eftir fjórar klukkustundir á HTÖ (16,1 ± 1,5 og 15,7 ± 1,6; p=0,6). Sjá mynd 2.

Blóðildun hjá börnunum sem létust

Hjá börnunum sem létust varð engin marktæk breyting á A-a pO₂ mismuninum, hvorki tveim klukkustundum eftir að meðferð með HTÖ hófst (477,1 ± 25,7 og 457,9 ± 35,1; p=0,5) né eftir fjórar klukkustundir (477,1 ± 25,7 og 451,5 ± 46,7; p=0,7). Sjá mynd 1.

Hjá þessum börnum hafði OI hækkað marktækt tveim klukkustundum eftir að meðferð með HTÖ var hafin (19,1 ± 2,7 og 27,8 ± 4,8; p=0,02) og var orðinn enn hærri eftir fjórar klukkustundir (19,1 ± 2,7 og 33,8 ± 8,8; p=0,04). Sjá mynd 2.

Samanburður á blóðildun barnanna sem lifðu og þeirra sem létust

Ekki reyndist marktækur munur á A-a pO₂ mismuninum milli þeirra sem lifðu og þeirra sem létust meðan börnin voru enn á hefðbundinni öndunarvél (432,5 ± 22,4 og 477,2 ± 25,7; p=0,2), en eftir tvær klukkustundir var blóðildunin hjá börnunum sem lifðu marktækt betri en þeim sem létust (357,7 ± 24,1 og 457,9 ± 35,1; p=0,02). Eftir fjórar klukkustundir var munurinn á milli hópanna orðinn enn meiri (322,8 ± 24,6 og 451,5 ± 46,7; p = 0,001). Sjá mynd 1.

Þrjátíu og eitt barn af þeim sem lifðu (76%) höfðu betri blóðildun tveimur og fjórum klukkustundum eftir að HTÖ meðferð var hafin en áður, en aðeins átta af þeim sem létust (40 %), p=0,03. Jákvætt forspárgildi (positive predictive value) bættrar blóðildunar um lifun var 0,80 og neikvætt forspárgildi (negative predictive value) var 0,54.

Ekki reyndist marktækur munur á OI hjá börnunum sem lifðu og þeim sem létust meðan þau voru enn á hefðbundnu öndunarvélinni (16,1 ± 1,5 og 19,1 ± 2,7; p=0,3), en tveim klukkustundum eftir að HTÖ meðferðin var hafin voru börnin sem létust með marktækt hærri OI (18,1 ± 1,8 og 27,8 ± 4,9; p=0,02). Eftir fjórar klukkustundir á HTÖ var munurinn orðinn enn meiri (15,7 ± 1,6 og 33,8 ± 8,9; p=0,006). Sjá mynd 2.

Umræður

Tilgangur þessarar rannsóknar var að meta árangur meðferðar með hátíðniöndunarvéli (HTÖ) á vökudeild Barnaspítala Hringins frá því sú meðferð hófst þar fyrir liðlega tíu árum síðan. Í rannsókninni eru eingöngu börn með alvarlega öndunarbílun þar sem meðferð með hefðbundinni öndunarvéli hafði ekki skilað tilætluðum árangri, en þessi meðferðartækni hefur nánast eingöngu verið notuð í þeim tilfangi hér á landi.

Svörun við HTÖ meðferð

Rannsóknin leiddi í ljós að tveim klukkustundum eftir að HTÖ meðferð var hafin voru blóðildun, loftun og sýru-basavægi í hópnum í heild orðin marktækt betri en þegar börnin voru á hefðbundinni öndunarvéli (tafla VI). Þessi munur var nánast óbreyttur eftir fjórar klukkustundir. Sýna þessar niðurstöður að í þeim tilvikum þar sem árangur næst með HTÖ meðferð skilar hann sér tiltölulega fljótt eftir að sú meðferð er hafin.

Tæplega þriðjungur barnanna í rannsókninni lést af völdum öndunarbílunar. Þessi háa dánartíðni endurspeglar hversu alvarlega veik börnin voru. Meðan börnin voru enn á hefðbundinni öndunarvéli var ekki marktækur munur á blóðildun þeirra sem lifðu og þeirra sem létust (mynd 1), þó svo öndunaraðstoðin sem þau fengu hafi verið sambærileg (tafla IV). Tveimur klukkustundum eftir að HTÖ meðferð hófst var blóðildun hjá börnunum sem lifðu hins vegar orðin marktækt betri en hjá þeim sem létust og var munurinn orðinn enn meiri eftir fjórar klukkustundir (mynd 1). Hins vegar bætti meðferð með HTÖ ekki marktækt blóðildun hjá börnunum sem létust. Hefur svörun við HTÖ meðferð þannig visst forspárgildi um lifun nýbura með alvarlega öndunarbílun.

Erlendar rannsóknir hafa sýnt að svörun meðferðar með HTÖ er að miklu leyti háð undirliggjandi lungnasjúkdómi. Börnum með glærhimnuszjúkdóm eða lungnabólgu virðist gagnast þessi tegund öndunarvérameðferðar einna best, en börnum með heilkenni barnabikssvelgingar eða meðfæddan þindarhaul (congenital diaphragmatic hernia) síður (4, 5). Í rannsókn okkar var svörunin síst hjá börnum með lungnavanvöxt (pulmonary hypoplasia), en öll börnin með þá greiningu létust. Líklegt er að lungu þessara barna hafi verið of lítil til þess að þau gætu séð um nægileg loftskipti án tillits til þeirrar meðferðar sem beitt var.

Hliðstæðar erlendar rannsóknir

Líkt og þessi rannsókn hafa erlendar rannsóknir á nýburum með alvarlega öndunarbílun sýnt fram á bættu blóðildun samfara meðferð með HTÖ í þeim tilvikum þar sem árangur meðferðar með

hefðbundinni öndunarvéli var talinn ófullnægjandi (6-8). Sambærilegar rannsóknir á eldri börnum og fullorðnum hafa sýnt fram á það sama (9-11). Hins vegar hefur enn ekki verið sýnt fram á að þessi meðferðartækni bæti lifun sjúklinganna, svo óyggjandi sé (12, 13). Meðferð með HTÖ getur komið í veg fyrir að meðhöndla þurfi nýbura með alvarlegan lungnasjúkdóm með hjarta- og lungnavél (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) (7, 14, 15) og er álitid að minnkandi þörf fyrir ECMO hin síðari ár sé einkum að þakka nýjungum í meðferð alvarlegra lungnasjúkdóma, meðal annars notkun HTÖ (16). Hins vegar hefur aðeins ein framskyggn samanburðarrannsókn verið gerð til að kanna hvort meðferð með HTÖ bæti lifun barna með alvarlegan lungnasjúkdóm (15), en hún hafði ekki nægilegan styrk (power) til að skera úr um það (12). Frekari rannsókn er því þörf á þessu sviði.

Niturildi (nitric oxide) og meðferð með HTÖ

Nýburar með alvarlegan lungnasjúkdóm eru oft einnig með lungnaháþrýsting sem gerir sjúkdómsástand þeirra enn alvarlegra. Helsta meðferðin við lungnaháþrýsting í dag er niturildi, sem gefið er með innöndunarlofti og veldur slökun á sléttum vöðvum í lungnaslagæðum. Sýnt hefur verið fram á að þessi börn svara meðferð með niturildi betur ef þau eru meðhöndluð með HTÖ en með hefðbundinni öndunarvéli (4). Ástæðan er talin sú að forsenda þess að niturildi hafi verkun í lungunum er að nægilegur fjöldi lungnablaðra (alveoli) sé opinn og að auðveldara sé að halda þeim opnum með HTÖ en hefðbundinni öndunarvéli. Meðferð nýbura með niturildi hófst hér á landi árið 1996 og voru 28 (46%) barnanna í okkar rannsókn meðhöndluð samtímis með niturildi og HTÖ. Hins vegar beindist rannsókn okkar að þessu sinni ekki að mati á árangri meðferðar með niturildi.

Gildi meðalþrýstings í öndunarvegi

Sá meðalþrýstingur lofts í öndunarvegi barnanna sem notaður var með HTÖ var að meðaltali um 40% hærri en sá sem notaður var með hefðbundnu öndunarvélinni (tafla V), sem er í samræmi við það sem aðrar hliðstæðar rannsóknir hafa sýnt (4, 8, 14, 17). Telja má víst að sú bættu blóðildun sem meðferð með HTÖ hafði í för með sér hafi fyrst og fremst orðið vegna aukningar á meðalþrýstingnum. Vel er þekkt að blóðildun er í réttu hlutfalli við þann meðalþrýsting sem öndunarvélin gefur. Gildir það bæði fyrir hefðbundna öndunarvéli og HTÖ (18-20). Með því að hækka meðalþrýstinginn opnast samfallnar eða vökvafylltar lungnablöðrur, sem leiðir til betri loftskipta og blóðildunar. Jafnframt hefur verið sýnt fram á að merki um

lungnaáverka hjá tilraunadýrum með vanþroskuð lungu eru minni þegar lungunum er haldið vel loftfylltum með nægilega háum meðalþrýstingi, en þegar lægri þrýstingur er notaður og lungun látin vera loftminni (21). Því er lagt til í leiðbeiningum um meðferð með HTÖ í dag að sá meðalþrýstingur sem notaður er í upphafi meðferðar sé 2-4 cm H₂O hærri en sá þrýstingur sem notaður var með hefðbundnu öndunarvélinni (22).

Sú spurning kann að vakna hvort ekki sé hægt að ná sama árangri og náðist með HTÖ með því að auka meðalþrýstinginn á hefðbundnu öndunarvélinni. Því er til að svara að í flestum tilfellum er það erfitt nema að auka verulega líkur á fylgikvillum. Hækkun þrýstings í lok útöndunar (PEEP) hækkar meðalþrýstinginn og bætir þannig blóðildun, en getur haft í för með sér minni andrýmd sem leiðir til verri loftunar og þar af leiðandi hærri hlutþrýstings koltvísýrings í blóði (23). Hækkun innöndunarþrýstings (PIP) hækkar einnig meðalþrýstinginn og bætir loftun með því að auka andrýmd, en sá innöndunarþrýstingur þyrfti að vera það hár í flestum tilvikum að hættan á lungnaskemmdum yrði of mikil (24). Með því að nota HTÖ er hins vegar yfirleitt hægt að auka meðalþrýstinginn í öndunareiginum án þess að hættan á lungnaskemmdum aukist að ráði og bæta samtímis bæði blóðildun og loftun frá því barnið var á hefðbundinni öndunarvélinni (2, 14).

Mat á blóðildun

Til að meta áhrif meðferðar með HTÖ á blóðildun barnanna voru notuð A-a pO₂ mismunur og blóðildunarstuðull (oxygenation index, OI)(25). Aðal munurinn á þessum tveimur jöfnum er sá að OI tekur tillit til meðalþrýstingsins sem öndunarvélin gefur, en ekki A-a pO₂ mismunurinn. Með því að taka tillit til þeirrar öndunaraðstoðar sem barnið þarf gefur OI betri hugmynd um alvarleika lungnasjúkdóms barnsins en A-a pO₂ mismunurinn. Í ljós kom að þó svo A-a pO₂ mismunurinn hafi minnkad hjá börnunum sem lifðu eftir að meðferð með HTÖ var hafin (mynd 1), sem er til marks um betri loftskipti súrefnis í lungum, varð engin marktæk breyting á OI (mynd 2). Er það vísbending um að þrátt fyrir bætt loftskipti hafi lungnasjúkdómurinn verið jafn alvarlegur og áður fyrstu klukkustundirnar eftir að meðferð með HTÖ var hafin. Hjá börnunum sem létust hafði meðferð með HTÖ ekki í för með sér bætt blóðildun og OI hækkaði, sem er vegna þess að þrátt fyrir aukna öndunaraðstoð jókst blóðildunin ekki.

Hugsanleg verndandi áhrif HTÖ meðferðar

Sýnt hefur verið fram á að meðferð með HTÖ veldur minni lungnaskemmdum hjá tilrauna-

dýrum með vanþroskuð lungu en meðferð með hefðbundinni öndunarvélinni (21, 26). Því hefur verið kannað með klínískum rannsóknum hvort meðferð á fyrirburum með vanþroskuð lungu með HTÖ frá því snemma í sjúkdómsferlinu hafi verndandi áhrif á lungun og minnki líkur á langvinnum lungnasjúkdómi eða dauða, samanborið við meðferð með hefðbundinni öndunarvélinni. Af þeim sjö framskyggnu rannsóknum sem gerðar hafa verið í þeim tilgangi frá því notkun á spennuleysi (surfactant) varð almenn (27-33) hafa tvær sýnt fram á lægri tíðni langvinnis lungnasjúkdóms (28, 33). Safngreining (metaanalysis) á þessum rannsóknum hefur hins vegar ekki sýnt marktækan mun á tíðni langvinnis lungnasjúkdóms né bætt lifun hjá þeim börnum sem meðhöndluð voru með HTÖ (34, 35). Því er álit flestra að ekki sé hægt að mæla með HTÖ sem fyrstu meðferð á öllum fyrirburum með glærhimnusjúkdóm (36-39). Hins vegar er hugsanlegt að þeim fyrirburum sem hafa sérstaklega erfiðan lungnasjúkdóm farnist betur ef þeir eru meðhöndlaðir frá byrjun með HTÖ frekar en hefðbundinni öndunarvélinni (34).

Niðurlag

Niðurstöður þessarar rannsóknar sýna að meðferð með HTÖ bætir marktækt blóðildun, loftun og sýru-basavægi flestra nýbura með alvarlega öndunarbílun sem ekki höfðu svarað sem skyldi meðferð með hefðbundinni öndunarvélinni. Því verður að draga þá ályktun að þessi meðferðartækni sé mikilvægur þáttur í nútíma gjörgæslumeðferð nýbura. Þó svo að ástand barnanna hafi í flestum tilfellum batnað, að minnsta kosti tímabundið, getur þessi rannsókn ekki sagt til um hvort meðferð með HTÖ auki lífslíkur nýbura með alvarlega öndunarbílun. Erlendar rannsóknir gefa hins vegar ákveðnar vísbendingar um að svo sé, en frekari rannsóknir er þörf á þessu sviði.

Þakkir

Þakkir fyrir aðstoð við upplýsingaöflun fá Úlla Bettý Knudsen og Ingibjörg Steinþórsdóttir læknaritarar á Barnaspítala Hringins.

Heimildir

1. Fanaroff AA, Martin RJ. Neonatal-Perinatal Medicine. Disease of the Fetus and Infant. 7th ed: Mosby; 2002.
2. Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. Am Rev Respir Dis 1987; 135: 1363-74.
3. Minton SD, Gerstmann DR, Stoddard RA. Clinical use of high frequency oscillatory ventilation in newborns. In: SensorMedics, editor. 3100A High Frequency Oscillating Ventilator Training Manual; 1993: 1-34.
4. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al. Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in

- severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997; 131: 55-62.
5. Eichenwald EC, Stark AR. High-frequency ventilation: current status. *Pediatr Rev* 1999; 20: e127-33.
 6. Kohelet D, Perlman M, Kirpalani H, Hanna G, Koren G. High-frequency oscillation in the rescue of infants with persistent pulmonary hypertension. *Crit Care Med* 1988; 16: 510-6.
 7. deLemos R, Yoder B, McCurnin D, Kinsella J, Clark R, Null D. The use of high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) and extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in the management of the term/near term infant with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1992; 29: 299-303.
 8. Chan V, Greenough A, Gamsu HR. High frequency oscillation for preterm infants with severe respiratory failure. *Arch Dis Child* 1994; 70: F44-6.
 9. Arnold JH, Anas NG, Luckett P, Cheifetz IM, Reyes G, Newth CJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in pediatric respiratory failure: a multicenter experience. *Crit Care Med* 2000; 28: 3913-9.
 10. Rosenberg RB, Broner CW, Peters KJ, Anglin DL. High-frequency ventilation for acute pediatric respiratory failure. *Chest* 1993; 104: 1216-21.
 11. Mehta S, Lapinsky SE, Hallett DC, Merker D, Groll RJ, Cooper AB, et al. Prospective trial of high-frequency oscillation in adults with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2001; 29: 1360-9.
 12. Bhuta T, Clark RH, Henderson-Smart DJ. Rescue high frequency oscillatory ventilation vs conventional ventilation for infants with severe pulmonary dysfunction born at or near term. *Cochr Datab Syst Rev* 2001 (1): CD002974.
 13. Wunsch H, Mapstone J. High-frequency ventilation versus conventional ventilation for treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Cochr Datab Syst Rev* 2004 (1): CD004085.
 14. Carter JM, Gerstmann DR, Clark RH, Snyder G, Cornish JD, Null DM, Jr., et al. High-frequency oscillatory ventilation and extracorporeal membrane oxygenation for the treatment of acute neonatal respiratory failure. *Pediatr* 1990; 85: 159-64.
 15. Clark RH, Gerstmann DR, Null DM, Jr., deLemos RA. Prospective randomized comparison of high-frequency oscillatory and conventional ventilation in respiratory distress syndrome. *Pediatr* 1992; 89: 5-12.
 16. Roy BJ, Rycus P, Conrad SA, Clark RH. The changing demographics of neonatal extracorporeal membrane oxygenation patients reported to the Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) Registry. *Pediatr* 2000; 106: 1334-8.
 17. Anonymous. Randomized study of high-frequency oscillatory ventilation in infants with severe respiratory distress syndrome. HiFO Study Group. *J Pediatr* 1993; 122: 609-19.
 18. Boros SJ. Variations in inspiratory:expiratory ratio and airway pressure wave form during mechanical ventilation: the significance of mean airway pressure. *J Pediatr* 1979; 94: 114-7.
 19. Goddon S, Fujino Y, Hromi JM, Kacmarek RM. Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillation: predicted by the pressure-volume curve. *Anesthesiology* 2001; 94: 862-9.
 20. Chan V, Greenough A. Determinants of oxygenation during high frequency oscillation. *Eur J Pediatr* 1993; 152: 350-3.
 21. Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, King RJ, Gerstmann DR, Kumar R, et al. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989; 66: 2150-8.
 22. Bouchut JC, Godard J, Claris O. High-frequency oscillatory ventilation. *Anesthesiology* 2004; 100: 1007-12.
 23. Field D, Milner AD, Hopkin IE. Effects of positive end expiratory pressure during ventilation of the preterm infant. *Arch Dis Child* 1985; 60: 843-7.
 24. Villar J, Winston B, Slutsky AS. Non-conventional techniques of ventilatory support. *Crit Care Clin* 1990; 6: 579-603.
 25. Beck R, Anderson KD, Pearson GD, Cronin J, Miller MK, Short BL. Criteria for extracorporeal membrane oxygenation in a population of infants with persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr Surg* 1986; 21: 297-302.
 26. deLemos RA, Coalson JJ, deLemos JA, King RJ, Clark RH, Gerstmann DR. Rescue ventilation with high frequency oscillation in premature baboons with hyaline membrane disease. *Pediatr Pulmonology* 1992; 12: 29-36.
 27. Ogawa Y, Miyasaka K, Kawano T, Imura S, Inukai K, Okuyama K, et al. A multicenter randomized trial of high frequency oscillatory ventilation as compared with conventional mechanical ventilation in preterm infants with respiratory failure. *Early Hum Dev* 1993; 32: 1-10.
 28. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, Meredith KS, Monaco F, Bertrand JM, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatr* 1996; 98: 1044-57.
 29. Rettwitz-Volk W, Veldman A, Roth B, Vierzig A, Kachel W, Varnholt V, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of high-frequency oscillatory ventilation compared with conventional ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome receiving surfactant. *J Pediatr* 1998; 132: 249-54.
 30. Thome U, Kossel H, Lipowsky G, Porz F, Furste HO, Genzel-Boroviczeny O, et al. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr* 1999; 135: 39-46.
 31. Moriette G, Paris-Llado J, Walti H, Escande B, Magny JF, Cambonie G, et al. Prospective randomized multicenter comparison of high-frequency oscillatory ventilation and conventional ventilation in preterm infants of less than 30 weeks with respiratory distress syndrome. *Pediatr* 2001; 107: 363-72.
 32. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, Marlow N, Limb ES, Marston L, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347: 633-42.
 33. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT, et al. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347: 643-52.
 34. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochr Datab Syst Rev* 2003; (4): CD000104.
 35. Bollen CW, Uiterwaal CS, van Vught AJ. Cumulative metaanalysis of high-frequency versus conventional ventilation in premature neonates. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(10): 1150-5.
 36. Henderson-Smart DJ, Osborn D, Evans N, Beeby P, Jeffery H. Do we practice evidence-based care in our neonatal intensive care units? *Clin Perinatology* 2003; 30: 333-42.
 37. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Eichenwald EC, Stark AR. Pro/con clinical debate: High-frequency oscillatory ventilation is better than conventional ventilation for premature infants. *Crit Care* 2003; 7: 423-6.
 38. Stark AR. High-frequency oscillatory ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia--are we there yet? *N Engl J Med* 2002; 347: 682-4.
 39. Donn SM, Sinha SK. Can mechanical ventilation strategies reduce chronic lung disease? *Semin Neonatology* 2003; 8: 441-8.