

INTENZIVNÍ MEDICÍNA

PŮVODNÍ PRÁCE

iNO v léčbě akutního respiračního selhání novorozenců – srovnání efektu kombinace s CMV a HFOV

Lukáš Marek¹, Vobruba Václav², Košut Peter¹, Srnský Pavel², Žurek Jiří¹, Koudelková Ludmila¹, Košinová Lucie¹, Fedora Michal¹

¹Klinika dětské anesteziologie a resuscitace Lékařské fakulty Masarykovy univerzity a Fakultní nemocnice Brno

²Jednotka intenzivní a resuscitační péče Kliniky dětského a dorostového lékařství Všeobecné fakultní nemocnice v Praze

Souhrn

Cíl studie: Porovnat vliv kombinace inhalace oxidu dusnatého (iNO) s konvenční mechanickou ventilací (CMV) a iNO s vysokofrekvenční oscilační ventilací (HFOV) na oxygenační a ventilační parametry, četnost komplikací a letalitu novorozenců s akutním hypoxickým respiračním selháním (AHRF).

Typ studie: Prospektivní observační studie.

Název a sídlo pracoviště: Kliniky dětské anesteziologie a resuscitace.

Materiál a metoda: Do studie byli zařazeni novorozenci s perzistující plicní hypertenzí (PPHN) nebo akutním syndromem dechové tísně (ARDS) bez vrozené srdeční vady, u kterých selhaly CMV nebo HFOV. Novorozenci byli rozděleni podle způsobu ventilace v průběhu iNO na skupinu CMV a HFOV. Zaznamenány byly: demografické údaje, délka hospitalizace, ventilace a iNO, původ ARDS, diagnóza, přežití, koncentrace NO, oxygenační a ventilační parametry, parametry acidobazické rovnováhy (ABR), nastavení ventilačních režimů a komplikace iNO.

Výsledky: Do studie bylo zařazeno 25 novorozenců. V obou skupinách jsme zaznamenali přechodné zlepšení oxygenace, výrazněji u HFOV. Nezaznamenali jsme zlepšení ventilačních ani ABR parametrů. Kromě srovnatelného snižování FiO₂ jsme v žádné skupině neprokázali vliv na nastavení ostatních parametrů umělé plicní ventilace (UPV). Nezaznamenali jsme žádné nežádoucí účinky iNO. Celková letalita byla 4%.

Závěr: Kombinace obou metod zlepšuje oxygenaci novorozenců s AHRF. HFOV má na oxygenaci aditivní účinek. Žádná kombinace neovlivňuje ventilační ani ABR parametry. Obě kombinace umožňují srovnatelné snižování FiO₂, bez vlivu na nastavení zbývajících parametrů UPV. V koncentracích iNO do 20 ppm je stejně nízké riziko vzniku nežádoucích účinků u obou metod ventilace. Žádná kombinace nemá vliv na letalitu novorozenců s AHRF.

Klíčová slova: oxid dusnatý – novorozenci – akutní respirační selhání – oxygenace – konvenční mechanická ventilace – vysokofrekvenční oscilační ventilace

Abstract

iNO in acute respiratory failure of the newborns. A comparison of its combination with CMV and HFOV

Objective: To compare the effect of inhaled nitric oxide (iNO) combined with conventional mechanical ventilation (CMV) or high-frequency oscillatory ventilation (HFOV) on oxygenation and ventilation parameters, complications rates and mortality in newborns with acute hypoxic respiratory failure (AHRF).

Design: A prospective observational study.

Setting: The Paediatric Anaesthesia and Intensive Care Clinic, University Hospital Brno, and The Paediatric and Adolescent Medicine Clinic, General University Hospital, Prague.

Materials and methods: We enrolled in the study newborns with persistent pulmonary hypertension (PPHN) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) without congenital heart disease in whom CMV or HFOV had failed. The newborns were divided in the CMV or HFOV groups according to the type of ventilation during iNO therapy. We recorded the following characteristics: the demographic data, duration of hospitalization, mechanical ventilation and iNO therapy, ARDS origin, diagnosis, outcome, iNO concentration; oxygenation, ventilation and acid-base parameters, ventilator settings and complications due to iNO.

Results: We enrolled 25 newborns. We recorded a temporary improvement in oxygenation in both the groups and in particular in the HFOV group. We did not record any improvement in the ventilation and acid-base parameters. We did not observe an effect on the ventilator settings except for a comparable decrease of FiO₂ in both the groups. We did not record any adverse effects. Total mortality was 4%.

Conclusion: Both the therapeutic combinations improve oxygenation in the newborns with AHRF. HFOV has an additive effect on oxygenation. Either combination did not influence the ventilation or acid-base parameters. Both the methods provided for a similar reduction of FiO₂ with no effect on the other ventilator settings. We observed the same low probability of adverse effects of administering iNO up to 20 ppm in both combinations. Either combination did not influence the mortality in neonates with AHRF.

Keywords: nitric oxide, newborns – Acute Respiratory Failure – oxygenation – Conventional Mechanical Ventilation – High Frequency Oscillatory Ventilation

Anest. intenziv. Med., 20, 2009, č. 4, s. 176–184

Úvod

Inhalovaný oxid dusnatý (iNO), jako selektivní plicní vazodilatátor, provází léčbu akutního hypoxického respiračního selhání již od počátku 90. let minulého století. Prvotní nadšení z jeho účinku na oxygenaci [1, 2] vystřídala skepse z výsledků metaanalýz randomizovaných klinických studií prokazujících, že použití iNO nemá vliv na snížení letality pacientů s těžkým respiračním selháním [3]. Stále častěji bylo poukazováno na nemožnost prokázat vliv iNO na letalitu, protože pacienti s respiračním selháním neumírají na samotné respirační selhání, ale většinou pod obrazem multiorganového selhání či sepse [4]. Primární cíle následujících studií se tak začaly ubírat jiným směrem. Nedávno publikovaná studie měla např. za cíl srovnání novorozenců s respiračním selháním na podkladě perzistující plicní hypertenze (PPHN) léčených iNO s pacienty kontrolních skupin (extrakorporální oxygenace – ECMO, CMV) z hlediska ovlivnění plicních funkcí 1 rok po léčbě [5]. Její výsledky jsou velmi zajímavé a pro inhalovaný oxid dusnatý pozitivní. V tomto smyslu nastává jistá renesance použití inhalovaného oxidu dusnatého v léčbě akutního hypoxického respiračního selhání a do jisté míry i rehabilitace, kterou si tento výjimečný plyn bezesporu zaslouží. Zároveň podobné studie naznačují směr, kterým by se v budoucnu měly ubírat práce hodnotící efekt látek ovlivňujících plicní vaskulární rezistenci.

Primárním cílem naší studie bylo srovnat efekt kombinace iNO s mechanickou ventilací (CMV) a kombinace iNO s vysokofrekvenční oscilační ventilací (HFOV) na oxygenační a ventilační parametry novorozenců s těžkým akutním hypoxickým respiračním selháním (AHRF). Dalšími cíly bylo porovnat četnost komplikací (oběhová nestabilita, plicní edém, methemoglobinémie, netraumatické krvácení) u obou kombinací a porovnat vliv zmíněných kombinací na letalitu pacientů s AHRF.

Soubor pacientů a metoda

Do studie byli zařazeni novorozenci s diagnózou těžkého akutního hypoxemického respiračního selhání (AHRF) na podkladě perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN) nebo akutního syndromu dechové tísně (ARDS) podle kritérií ACCP Consensus conference z roku 1994 [6]: Náhlý vznik, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$ mm Hg, bilaterální plicní infiltráty na RTG a PCWP ≤ 18 mm Hg nebo nepřítomnost levostranného srdečního selhání, u kterých selhaly CMV nebo HFOV. Vylučovacím kritériem studie byla sonograficky prokázaná vrozená srdeční vada.

Studie probíhala souběžně na Klinice dětské anesteziologie a resuscitace FN Brno a Klinice dětského a dorostového lékařství VFN v Praze v letech 1997 až 2007. Všichni novorozenci byli léčeni podle stejného protokolu ALI/ARDS [7] používaného na obou pracovištích od roku 1997.

Protokol zahrnuje konvenční mechanickou ventilaci (tlakově řízenou CMV s PEEP a s recruitment manévry: sigh ventilací) s permisivní hyperkapnií, polohování pacienta (pronační poloha), aplikaci inhalovaného oxidu dusnatého (iNO), tracheální insuflace vzduchu (TGI), vysokofrekvenční oscilační ventilaci (HFOV), parciální kapalinovou ventilaci (Partial Liquid Ventilation, PLV) a extrakorporální membránovou oxygenaci (ECMO). Strategie konvenční ventilace byla založena na principech protektivní plicní ventilace a vychází z doporučení ACCP (American College of Chest Physicians) z roku 1994 [6].

Oxygenaci jsme ovlivňovali manipulací s FiO_2 , středním tlakem v dýchacích cestách (Paw), který jsme zvyšovali pomocí PEEP, případně prodloužením doby inspiria, tj. změnou poměru inspiria k expiriu. Kromě manipulace s PEEP byly k otevření atelektických plicních oblastí prováděny otevírací (recruitment) manévry ve formě „sigh“ ventilace.

Ventilaci jsme prováděli dechovými objemy $V_t < 7$ ml/kg, PIP jsme limitovali hodnotou 30 cm H_2O . Při nutnosti zvyšovat PEEP a při dosažení maximálního PIP (při snižování rozdílu tlaků v dýchacích cestách) byly tolerovány snižující se hodnoty dechového objemu blížíící se 3 ml/kg při pH nad 7,20. Při vzestupu $\text{paCO}_2 > 10$ kPa a/nebo poklesu pH pod 7,20 byla aplikována tracheální insuflace plynu (TGI).

Indikací k přepojení pacienta z konvenční mechanické ventilace na vysokofrekvenční oscilační ventilaci byla nutnost použít $\text{FiO}_2 > 0,6$ a $\text{Paw} > 15$ cm H_2O k dosažení saturace periferní krve ≥ 90 % nebo přetrvávající hyperkapnie a/nebo acidóza při konvenční ventilaci s tracheální insuflací vzduchu.

V případě selhání výše zmíněných metod, tedy v případě, že nedošlo ke zlepšení poměru $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nebo došlo k jeho zhoršení ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg), jsme provedli (pokud se tak nestalo v předchozím průběhu hospitalizace) echokardiografické vyšetření k vyloučení dosud nediagnostikované zkratové srdeční vady a v negativním případě jsme aplikovali inhalovaný oxid dusnatý (iNO). Tímto okamžikem byl pacient zařazen do naší studie.

Počáteční dávka iNO byla 1 ppm. Následně byla dávka iNO zvyšována po 15 minutách, a to na 5, 10, 15 a 20 ppm s cílem zvýšit $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ o ≥ 20 %. Limitací zvyšování koncentrace iNO byla hladina methemoglobinu ≥ 5 %, klinické a/nebo RTG známky vzniku či zhoršení plicního edému a/nebo krvácivých projevů. Ukončení iNO (postupné snižování koncentrace) bylo

umožněno po dosažení akceptovatelných parametrů oxygenace.

Pacienti byli rozděleni podle způsobu ventilace bezprostředně před nasazením a v průběhu převážné části inhalace iNO na pacienty na konvenční ventilaci (CMV) a na vysokofrekvenční oscilaci (HFOV). U všech pacientů byly zaznamenány: pohlaví (mužské – m, ženské – ž), věk (dny), hmotnost (kg), celková doba hospitalizace (dny), doba ventilace (hodiny), celková doba ventilace (UPV), doba konvenční mechanické ventilace (CMV), doba vysokofrekvenční oscilační ventilace (HFOV), délka iNO (hodiny), původ ARDS (plicní – P, mimoplicní – M), kategorie primární diagnózy (interní – M, chirurgická – S, traumatologická – T, onkologická – O), závažnost stavu s predikcí letality (CRIB – clinical risk index for babies [8]), přežití, koncentrace iNO (ppm), laboratorní měřené parametry (pH, PaCO_2 , PaO_2 , HCO_3^-), počítané parametry (AaDO_2 , Horowitzův index – $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, oxygenační index – $\text{OI} = \text{Paw} \cdot \text{FiO}_2 \cdot 100/\text{PaO}_2$), parametry umělé plicní ventilace (u CMV – FiO_2 , frekvence RR (min^{-1}), dechový objem V_t (l), PIP (cm H_2O), Paw (cm H_2O), PEEP (cm H_2O) a u HFOV – FiO_2 , frekvence f (Hz), amplituda tlaku ΔP (cm H_2O), Paw (cm H_2O)) a komplikace iNO (po nasazení či zvýšení koncentrace – oběhová nestabilita, vznik či zhoršení plicního edému, methemoglobinémie a krvácivé epizody).

Koncentrace iNO, laboratorní měřené parametry, počítané parametry, parametry umělé plicní ventilace a komplikace iNO byly zaznamenávány v čase 0 hod. (nejdéle 1 hodinu před nasazením iNO) a dále pak v čase 1, 6, 12, 24, 36, 48, 72 a 96 h po nasazení iNO.

Tyto parametry jsou dále v textu souhrnně označovány jako indexované parametry.

Veškeré testy byly matematicky vyhodnoceny profesionálním statistickým softwarovým nástrojem STATISTICA verze 8.0.

Pro zjištění rozdílů v indexovaných a neindexovaných parametrech mezi výše zmíněnými skupinami jsme použili Mannův-Whitneyův U-test. Pro zjištění rozdílů indexovaných parametrů uvnitř jednotlivých skupin průběžně oproti předchozí hodnotě a hodnotě parametru v čase 0 h jsme zvolili Wilcoxonův párový test. Za statisticky významnou byla považována hodnota $p < 0,05$.

Výsledky

Do studie bylo zařazeno celkem 25 novorozenců. Všichni novorozenci byli zralí, narození v termínu. Výjimkou byl jeden novorozenec narozený téměř v termínu (late-preterm, near-term) zmíněný níže. Lehký stupeň nezralosti tohoto novorozence nebyl kontraindikací použití iNO.

Nejčastější příčinou respiračního selhání (celkem 18 případů) byla perzistující plicní hypertenze novorozenců (PPHN) ve 4 případech spojená s onemocněním hyalinních membrán (Hyaline Membrane Disease – HMD), ve 3 případech spojená se syndromem aspirace mekonia (Meconium Aspiration Syndrome – MAS), ve 3 případech spojená s asfyxií a v jednom případě s prematuritou.

U 3 novorozenců byla příčinou respiračního selhá-

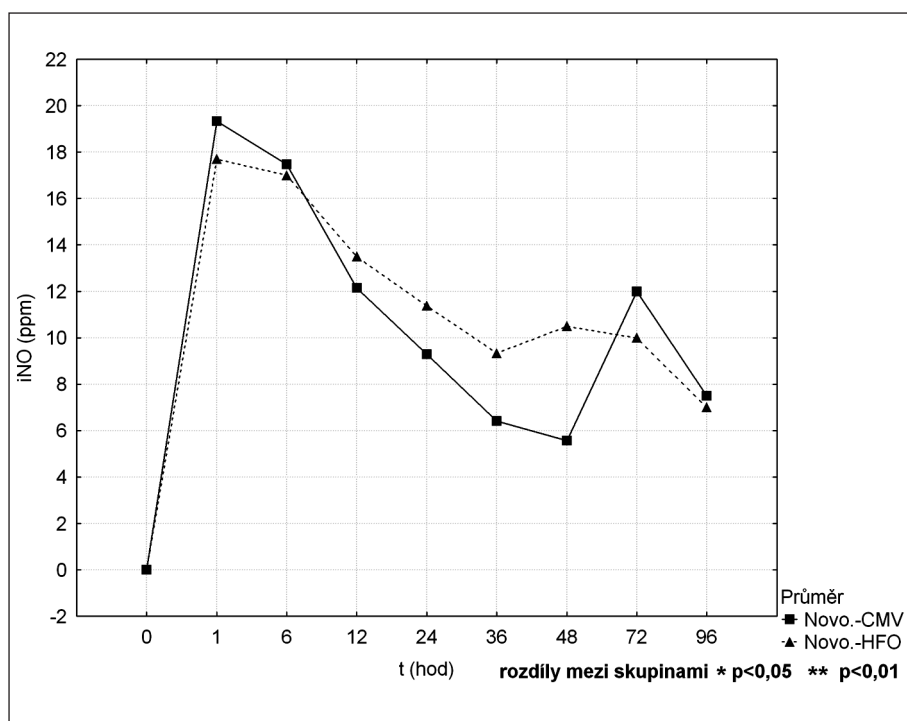
Tabulka 1. Novorozenci demografická data, délka ventilací, délka iNO, CRIB skóre

Novorozenci	Průměr	Medián	Minimum	Maximum	Směrodatná odchylka
Hmotnost (kg)	2,98	3,10	1,75	4,00	0,64
Věk (dny)	0,64	0,00	0,00	9,00	1,80
Pohlaví muž/žena	-	-	-	-	-
Délka hospitalizace (dny)	22,24	21,00	2,00	68,00	14,02
Délka UPV (hod.)	161,40	144,00	36,00	312,00	69,44
Délka CMV (hod.)	124,68	139,000	18,00	302,00	63,36
Délka HFOV (hod.)	38,32	0,00	0,00	164,00	46,90
Délka iNO (hod.)	61,64	48,00	21,00	192,00	43,70
CRIB	6,44	6,00	2,00	13,00	3,11
Predikovaná letalita	34,4%	46,2%	5,0%	85,7%	29,9%
Skutečná letalita	4%	-	-	-	-

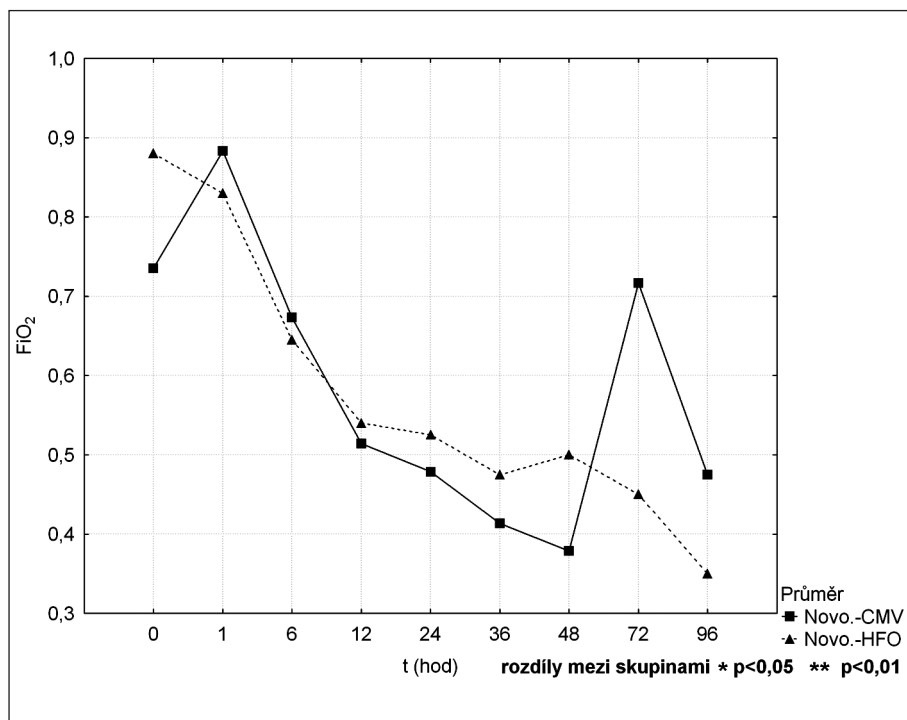
Tabulka 2. Rozdíly mezi podskupinami Novorozenci-CMV a Novorozenci-HFOV

Průměrná hodnota	Novorozenci-CMV	Novorozenci-HFOV	p
N	15	10	
Hmotnost (kg)	2,80 ± 0,58	3,27 ± 0,66	0,071
Věk (dny)	0,87 ± 2,30	0,30 ± 0,48	1,000
Délka hospitalizace (dny)	22,93 ± 15,86	21,20 ± 11,44	0,912
Délka UPV (hod.)	146,53 ± 56,53	183,70 ± 83,46	0,212
Délka CMV (hod.)	138,87 ± 60,18	103,40 ± 65,05	0,332
Délka HFOV (hod.)	7,67 ± 20,25	84,30 ± 36,22	0,001
Délka iNO (hod.)	54,60 ± 39,49	72,20 ± 49,61	0,318
CRIB	5,33 ± 2,09	8,10 ± 3,73	0,071
Letalita*	0%	10%	0,400

$p < 0,05$, Mann-Whitneyův U test, *Fisherův přesný 2-str. test



Graf 1. Srovnání průběhu koncentrací iNO mezi CMV a HFOV



Graf 2. Srovnání průběhu FiO₂ mezi CMV a HFOV

ní adnatní pneumonie (z aspirace plodové vody), u dalších 2 novorozenců asfyxie, u 1 novorozence aspirační pneumonie (z aspirace mateřského mléka) a u 1 novorozence plicní apoplexie při renovaskulární hypertenzi.

Základní údaje o všech pacientech uvádí tabulka 1.

V popisných datech se obě skupiny novorozenců lišily pouze v délce HFOV. Tento rozdíl byl dán samot-

ným rozdělením obou skupin a nemá tudíž žádný klinický význam (tab. 2).

Ve srovnání hladin iNO nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly (graf 1). U pacientů na CMV jsme mohli postupně snižovat iNO statisticky významně od 6. do 48. hodiny. U pacientů na HFOV bylo snižování iNO statisticky významné ve 12. a 24. hodině.

Ve vývoji FiO₂ nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly (graf 2). U pacientů na CMV jsme mohli po počátečním zvýšení postupně snižovat FiO₂, přičemž ve 12. a 36. hodině byla hodnota parametru významně nižší než před nasazením iNO. U pacientů na HFOV jsme rovněž mohli po nasazení iNO postupně snižovat FiO₂, přičemž mezi 6. a 36. hodinou byly hodnoty parametru významně nižší než před nasazením iNO.

Ve vývoji pH nebyly mezi oběma skupinami, ani uvnitř jednotlivých skupin zaznamenány statisticky významné rozdíly (graf 3).

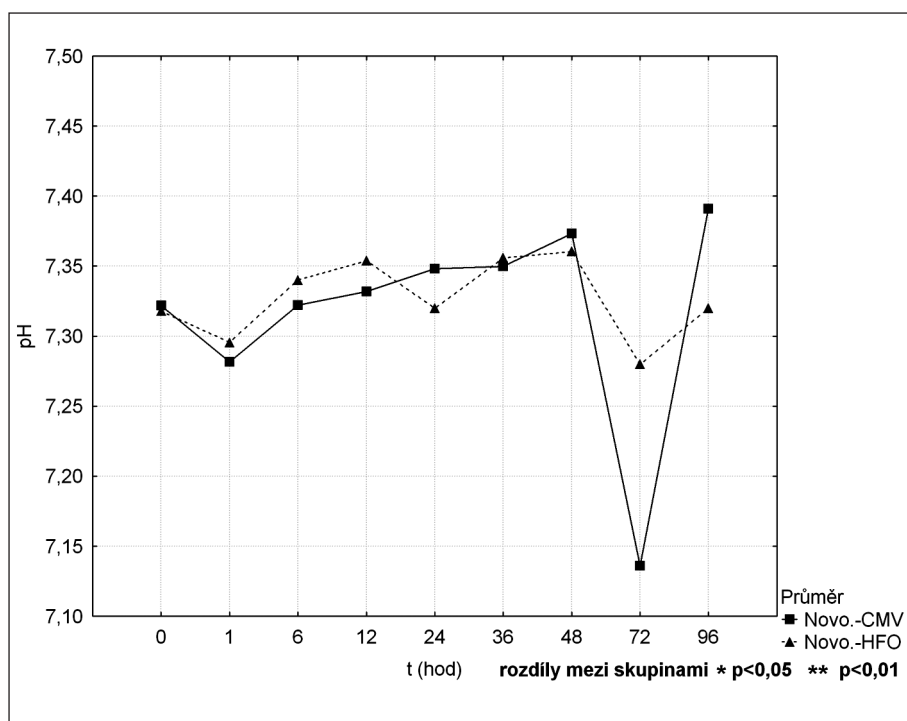
Ve vývoji paCO₂ se obě skupiny lišily v 6. a 12. hodině, kdy pacienti na CMV měli hodnotu tohoto parametru významně vyšší než pacienti na HFOV (graf 4). Uvnitř jednotlivých skupin nebyly statisticky významné změny paCO₂ v čase.

Obě skupiny se v paO₂ statisticky významně lišily pouze v 1. hodině (graf 5). U pacientů na CMV byla hodnota paO₂ významně vyšší ve 12.–36. hodině oproti hodnotě před nasazením iNO. U pacientů na

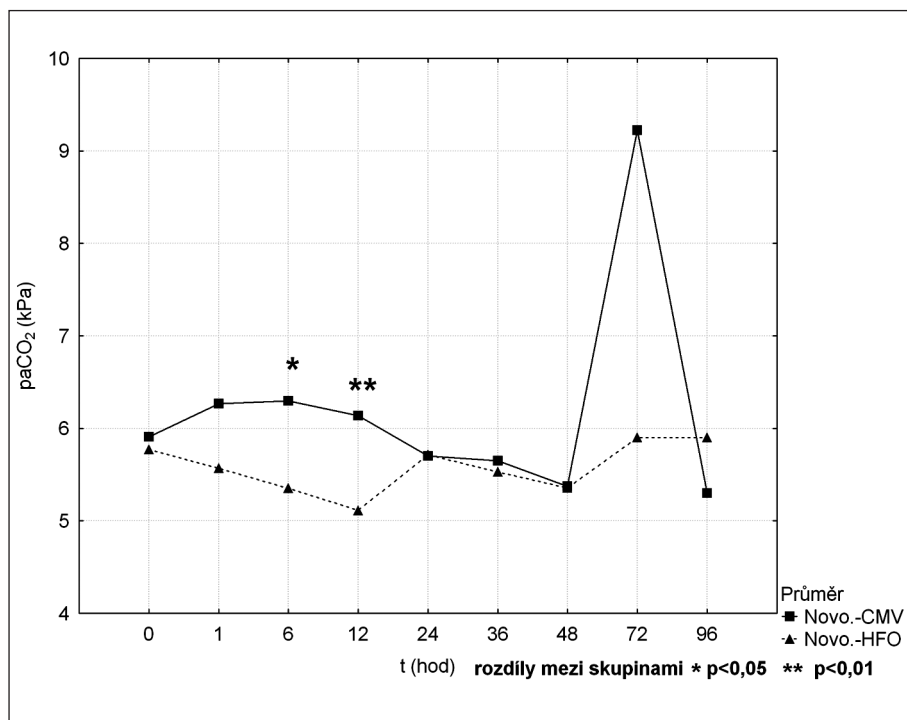
HFOV byla hodnota parametru významně vyšší v 6. a 36. hodině oproti hodnotě před nasazením iNO.

Pacienti na CMV a na HFOV se ve vývoji HCO₃⁻ významně lišily pouze v 6. hodině (graf 6). Změny tohoto parametru uvnitř obou skupin nebyly statisticky významné.

Ve vývoji AaDO₂ nebyly mezi oběma skupinami statisticky významné rozdíly (graf 7). U pacientů na CMV



Graf 3. Srovnání průběhu pH mezi CMV a HFOV

Graf 4. Srovnání průběhu pCO₂ mezi CMV a HFOV

docházelo po počátečním zvýšení AaDO₂ k postupnému snižování tohoto parametru, přičemž v době 12–36 hodin byla hodnota parametru významně nižší než před nasazením iNO. Po 48. hodině pak došlo k opětovnému zvýšení AaDO₂. U pacientů na HFOV docházelo k postupnému snižování AaDO₂ ihned po nasazení iNO, přičemž v době 6–36 hodin byly hodnoty parametru významně nižší než před nasazením iNO.

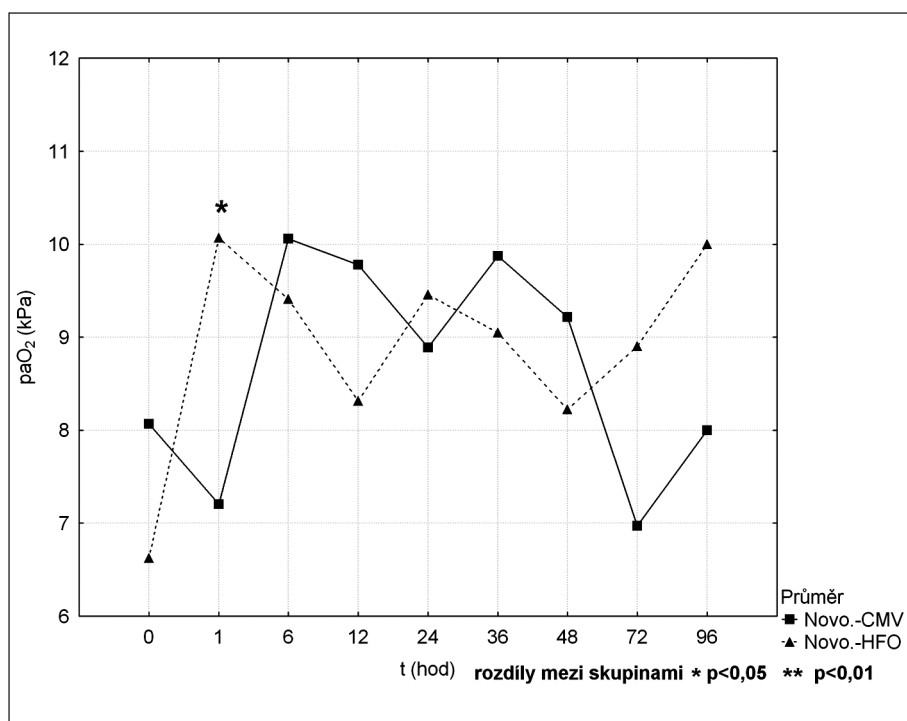
s nasazením či zvyšováním koncentrace iNO. Z tohoto pohledu tedy můžeme vyloučit rozdílný vliv iNO s CMV a iNO s HFOV na stabilitu systémového krevního oběhu.

U žádného z pacientů obou skupin nebyl v průběhu inhalace iNO zaznamenán vznik či zhoršení plicního edému. U pacientů, u kterých došlo během iNO ke zhoršení oxygenačních parametrů, neprokázal

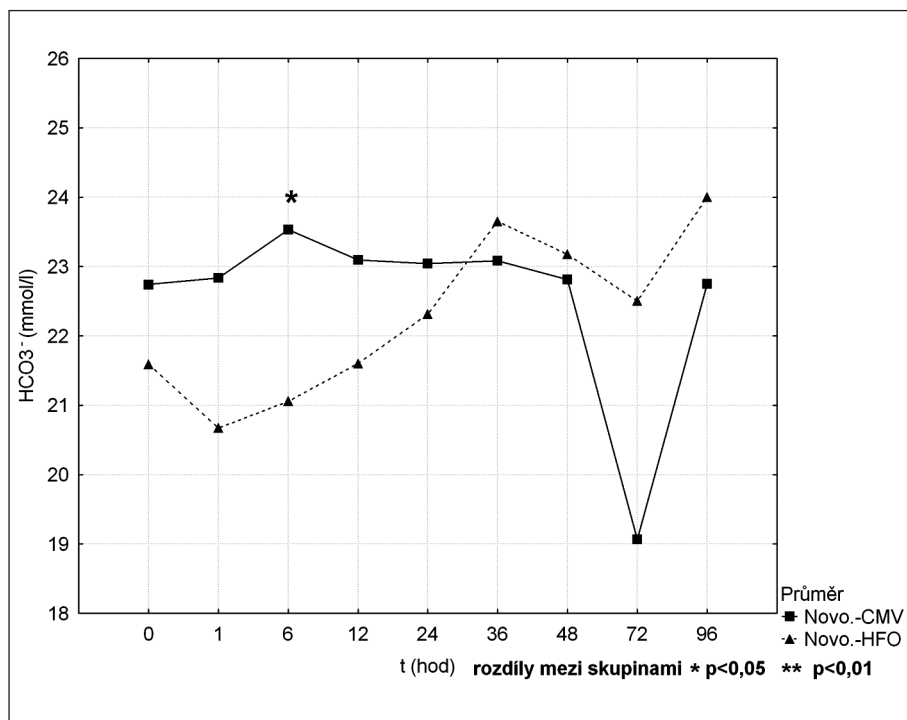
Ve vývoji PaO₂/FiO₂ nebyl mezi oběma skupinami statisticky významný rozdíl (graf 8). U pacientů na CMV docházelo po počátečním snížení PaO₂/FiO₂ k postupnému zvyšování tohoto parametru, přičemž v době 12–36 hodin byla hodnota parametru významně vyšší než před nasazením iNO. Po 48. hodině došlo k opětovnému snížení PaO₂/FiO₂. U pacientů na HFOV docházelo k postupnému zvyšování PaO₂/FiO₂ ihned po nasazení iNO, přičemž v době 6–36 hodin byla hodnota parametru významně vyšší než před nasazením iNO.

Pacienti na HFOV měli statisticky významně vyšší vstupní hodnotu OI než pacienti na CMV. Po zavedení iNO se významně lišili znovu až ve 36. hodině (graf 9). U pacientů na CMV po počátečním zvýšení docházelo ke snižování OI až do 48. hodiny, po které se OI opět zvýšilo, přičemž ve 24. a 36. hodině byla hodnota OI významně nižší než před nasazením iNO. U pacientů na HFOV docházelo od počátku iNO ke snižování OI, přerušnému přechodným zvýšením ve 48. hodině, přičemž v době 1–36 hodin byla hodnota OI významně nižší než před nasazením iNO.

Během iNO jsme u oběhově stabilních pacientů obou skupin (CMV, HFOV) nezaznamenali pokles systémového krevního tlaku a u pacientů oběhově nestabilních jsme nezaznamenali potřebu zvyšovat dávky inotropních a vazoaktivních farmak v časové souvislosti



Graf 5. Srovnání průběhu pO₂ mezi CMV a HFOV



Graf 6. Srovnání průběhu HCO₃⁻ mezi CMV a HFOV

RTG snímek plic zhoršení nálezu oproti snímku před nasazením iNO.

Hladiny methemoglobinu se u všech pacientů studie v celém průběhu aplikace iNO pohybovaly pod 2 % celkového množství hemoglobinu. Aplikované koncentrace iNO ≤ 20 ppm (výjimečně přechodně u čtyř pacientů 40 ppm) tedy nevedly ke vzniku methemoglo-

binémie (metHb > 5% celkového hemoglobinu).

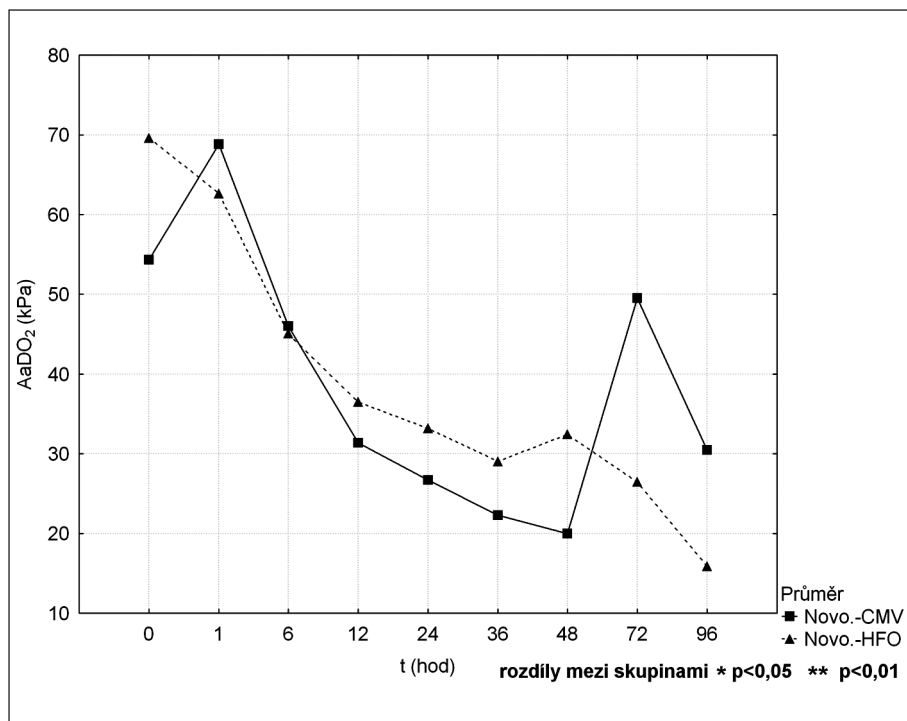
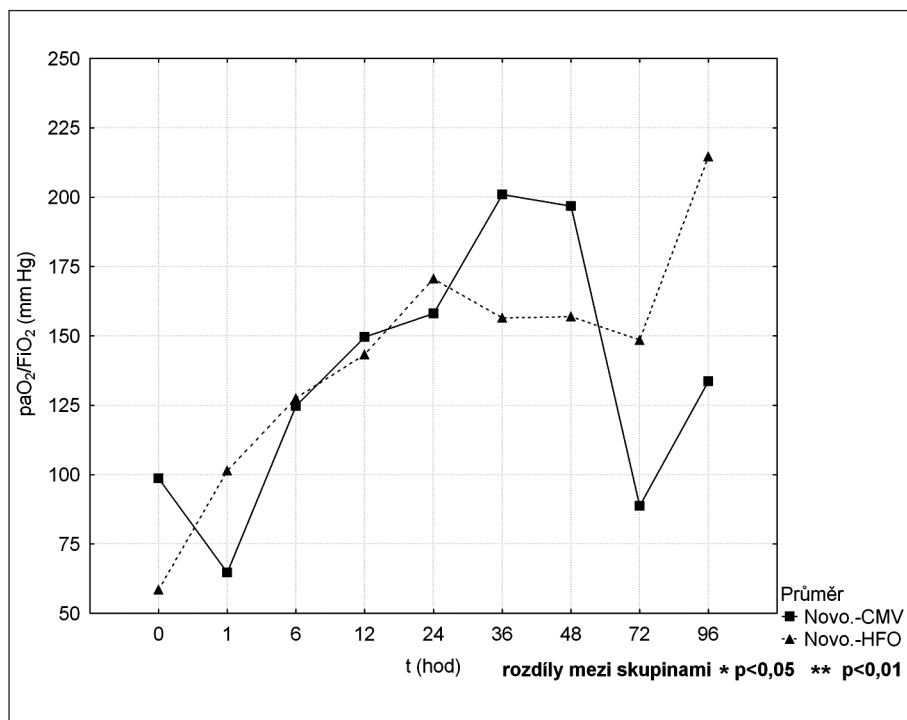
U žádného z pacientů studie nebyl v průběhu inhalace NO zaznamenán vznik krvácení nebo zhoršení poruchy hemostázy diagnostikované před nasazením iNO.

Diskuse

Od roku 1992, kdy je oxid dusnatý používán v léčbě novorozenců a dětí s těžkým respiračním selháním, byla publikována celá řada prací prokazujících vliv iNO na zlepšení oxygenačních parametrů. Ve studii Wessel et al. [9] je dokumentováno statisticky významné zlepšení pO₂/FiO₂ a OI u novorozenců v 15. minutě po nasazení iNO oproti kontrolní skupině a dále statisticky významně nižší hodnota OI v 1., 2., 6., 12. a 24. hodině iNO oproti kontrolní skupině. Studie Davidson et al. [10] uvádí stejné zlepšení oxygenace u novorozenců, a to po 30 minutách od nasazení iNO významně vyšší hodnotu pO₂ (bez manipulace s FiO₂ a Paw) a dále v rozmezí 1–24 hodin významně nižší hodnotu OI ve skupině iNO oproti kontrolní skupině.

U novorozenců zařazených v naší studii bylo zlepšení OI statisticky významné v době 1–36 hodin (HFOV) a 12–36 hodin (CMV) a zlepšení AaDO₂ a PaO₂/FiO₂ v době 6–36 hodin (HFOV) a 12–36 hodin (CMV). Po 36. hodině již ke zlepšování oxygenace docházelo pouze ve skupi-

ně HFOV, nicméně stejně jako u novorozenců skupiny CMV nebyly po této době parametry oxygenace statisticky významně lepší než před nasazením NO. Vzhledem ke statisticky významně vyšší vstupní hodnotě OI a dynamice zlepšování tohoto parametru ve skupině HFOV je nutno přiznat větší benefit kombinaci iNO s HFOV oproti iNO s CMV. Aditivní účinek

Graf 7. Srovnání průběhu AaDO₂ mezi CMV a HFOVGraf 8. Srovnání průběhu paO₂/FiO₂ mezi CMV a HFOV

HFOV na oxygenaci je plně ve shodě s publikovanými pracemi [11]. Zpožděný účinek iNO v kombinaci s CMV oproti jiným studiím (významné zlepšení OI až po 12 hodině), provázený navíc přechodným zhoršením průměrné hodnoty tohoto parametru v 1 hodině po nasazení iNO, nemůžeme uspokojivě vysvětlit.

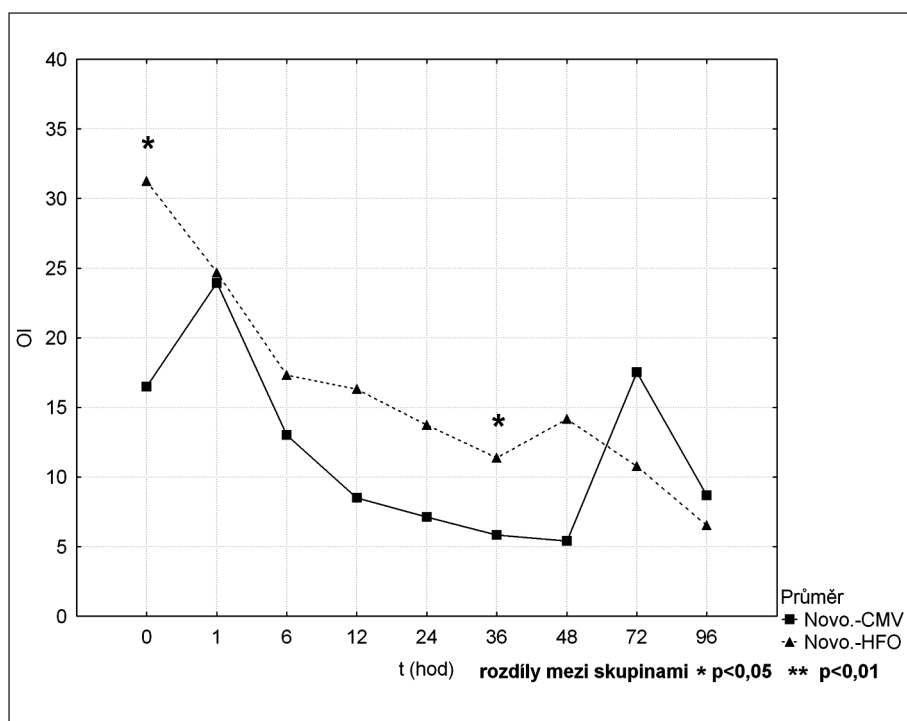
U obou skupin pacientů studie bez rozdílu inhalovaný NO neovlivňoval ventilační parametry ani acidoba-

zickou rovnováhu (paCO₂, pH a HCO₃⁻). V současnosti není dostatek důkazů, že iNO ovlivňuje ventilační parametry v průběhu UPV. Možné vysvětlení lze vyvodit ze schopnosti CO₂ snadněji difundovat přes alveolo-kapilární membránu, a tudíž oproti O₂ menší závislosti na celkové ploše účastnící se výměny plynů v plicích.

Z hlediska nastavení ventilačních režimů nám iNO prokazatelně umožnil postupně snižovat pouze FiO₂ (vztaheno k hodině 0 – před nasazením iNO) jak ve skupině Novorozenci-CMV, tak ve skupině Novorozenci-HFOV bez významného rozdílu mezi skupinami. V současné době nejsou k dispozici důkazy, že by iNO ovlivňoval nastavení ventilačních režimů. Za tímto výsledkem je nutno spatřovat snahu o co nejčasnější možné snižování koncentrace iNO na úkor manipulace s nastavením ventilátorů upřednostňované většinou autorů podobných studií. Jedinou výjimkou je snižování FiO₂ ve snaze vyhnout se toxickým účinkům jeho vysokých koncentrací. Otázkou zůstává, zda-li je vůbec možné prokázat vliv iNO na nastavení ventilačních režimů vzhledem k určité setrvačnosti procesu poškození plicní tkáně mediátory SIRS. V době, kdy se vaskulární plicní aparát zotavuje a postupně se zvyšuje homogenita perfuze, přetrvává poškození zbývajících plicní tkáně ve smyslu stále významných rozdílů v regionální plicní poddajnosti a jakákoli snaha

o manipulaci s Paw by v tuto chvíli vedla ke zhoršení distribuce ventilace. Opoždění reparace zbývajících plicní tkáně za reparaci cévní složky tak v podstatě znemožňuje prokázání výše zmíněného vlivu iNO.

Z hlediska komplikací můžeme na základě našich výsledků vyloučit vliv iNO v koncentracích do 20 ppm na stabilitu systémového krevního oběhu. Studie Davidsona et al. [10] sice udává vznik hypotenze u 3 ze



Graf 9. Srovnání průběhu OI mezi CMV a HFOV

114 novorozenců léčených iNO (u dvou novorozenců při koncentraci iNO 5 ppm a u jednoho novorozence při koncentraci 80 ppm), nicméně zde nebyl statisticky významný rozdíl oproti kontrolní skupině.

Co se týká rizika methemoglobinémie, dávky iNO ≤ 20 ppm s vysokou pravděpodobností nevedou ke vzniku methemoglobinémie (metHb $> 5\%$ celkového hemoglobinu). Studie Wessela et al. [9] udává průměrnou maximální hladinu metHb 1,7 %, pouze u jednoho novorozence (z 26) této studie při koncentraci inhalovaného NO 80 ppm byla hladina 17 %, a to ve 25. hodině léčby. Pro srovnání studie Davidsona et al. [10] uvádí hladiny metHb nad 7 % celkového Hb u 13 novorozenců (ze 114) ve skupině zralých novorozenců, která inhalovala NO v koncentraci 80 ppm, a to mezi 8–12 hodinou. Nejvyšší hladina byla 11,9 % v 8. hodině u 1 novorozence. Ve skupinách inhalujících 20 a 5 ppm nepřekročila hladina metHb v průběhu terapie 1,5 % celkového Hb.

Dávky iNO do 20 ppm je možno z hlediska rizika vzniku krvácení považovat za bezpečné. Ve studii Wessel et al. [9] bylo zaznamenáno 8 intrakraniálních krvácení u iNO skupiny (26 novorozenců), oproti 4 krvácením u kontrolní skupiny (23 novorozenců). Ve studii Davidsona [10] bylo zmíněno drobné intrakraniální krvácení (diagnostikované USG mozku) v průběhu iNO u 5 % novorozenců. Ve srovnání počtu krvácení s kontrolními skupinami obou studií nebyl shledán statisticky významný rozdíl.

V průběhu iNO je nepravděpodobný vznik či zhoršení plicního edému. Žádná ze zmíněných studií [9, 10] neudávala vznik či zhoršení plicního edému v průběhu iNO.

V naší studii jsme nezaznamenali výskyt žádné z výše zmíněných komplikací ani u HFOV, ani u CMV. Z tohoto hlediska tedy není mezi oběma způsoby ventilace v kombinaci s iNO rozdíl.

Pro doplnění komplexnosti práce jsme porovnali letalitu všech pacientů naší studie s RCT studií Davidsona z roku 1998 [10], která měla pro srovnání ze všech dostupných studií nejvíce relevantních dat (tab. 3).

Letalitou pacientů s AHRF je naše studie srovnatelná s vybranou RCT studií. Z důvodů nízké celkové letality pacientů naší studie nelze jednoznačně upřednostnit žádnou ze srovnávaných kombinací UPV s iNO. I když jsme přiznali v ovlivnění oxygenace větší benefit kombinaci HFOV s iNO, v letalitě nebyl oproti kombinaci CMV s iNO statisticky významný rozdíl (CMV 0/15, HFOV 1/10). Tento výsledek potvrzuje, že samotné zlepšení oxygenačních parametrů nemá výraznější vliv na letalitu.

Nízká letalita novorozenců oproti dětem a dospělým

Tabulka3. Srovnání letality novorozenců naší studie s RCT studií Davidsona

	Naše studie	Studie [11], kontrola	Studie [11], iNO
Počet pacientů	25	41	114
Věk (dny)	0,64 $\pm$ 1,8	1,08 $\pm$ 0,75	1,104 $\pm$ 0,71
Hmotnost (kg)	2,98 $\pm$ 0,64	3,40 $\pm$ 0,50	3,40 $\pm$ 0,50
Vstupní OI	23,8 $\pm$ 12,9	25 $\pm$ 10	24 $\pm$ 9
CRIB	6,4 $\pm$ 3,1	neuvedeno	neuvedeno
Primární diagnóza			
MAS	12 % (3/25)	63 % (26/41)	53 % (60/114)
Sepse	0 % (0/25)	32 % (13/41)	26 % (30/114)
Idiopatická PPHN	32 % (8/25)	12 % (5/41)	21 % (24/114)
RDS	16 % (4/25)	10 % (4/41)	11 % (13/114)
Jiné	40 % (10/25)	12 % (5/41)	19 % (22/114)
Letalita	4 % (1/25)	2 % (1/41)	8,0 % (9/114)

pacientům s akutním hypoxickým respiračním selháním je dána charakterem plicního postižení. Zatímco u dětí a dospělých pacientů je ve větší míře zastoupeno nepřímé (extrapulmonární) ARDS jako výsledek poškození mediátory SIRS, u novorozenců se jedná převážně o primární plicní postižení a u novorozenců naší studie navíc primární postižení plicního vaskulárního aparátu (PPHN), tedy o postižení, které nejlépe odpovídá na terapii iNO. Vysvětlení nízké letality novorozenců studie je tak plně v souladu se závěry Eurokonsenzu 2003 [4].

Závěr

Obě kombinace (iNO s CMV a iNO s HFOV) vedou ke zlepšení oxygenace novorozenců s AHRF. HFOV má na oxygenaci aditivní účinek. Žádná z výše zmíněných kombinací neovlivňuje ventilační ani ABR parametry. Obě kombinace umožňují srovnatelné snižování FiO_2 , bez vlivu na nastavení zbývajících parametrů UPV. V koncentracích iNO do 20 ppm je stejně nízké riziko vzniku nežádoucích účinků u obou metod ventilace. Žádná kombinace nemá vliv na letalitu novorozenců s AHRF.

Literatura

1. Roberts, J. D., Polaner, D. M., Lang, P., Zapol, W. M. Inhaled nitric oxide in persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Lancet*, 1992, 3, 340, 8823, p. 818–819.
2. Rossaint, R., Falke, K. J., López, F., Slama, K., Pison, U., Zapol, W. M. Inhaled nitric oxide for the adult respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 11, 328, 6, p. 399–405.
3. Sokol, J., Jacobs, S. E., Bohn, D. Inhaled nitric oxide for acute hypoxic respiratory failure in children and adults: a meta-analysis. *Anesth. Analg.*, 2003, 97, 4, p. 989–998. Review.
4. Macese, D., Field, D., Mercier, J. C., Miller, J. et al. Inhaled nitric oxide therapy in neonates and children: reaching a European consensus. *Intensive Care Med.*, 2004, 30, p. 372–380.
5. Loskote, A. U., Kastle, R. A., Hoo, A. F., Lum, S., Ranganathan, S. C., Mok, Q. Q., Stocks, J. Airway function in infants treated with inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension. *Pediatr. Pulmonol.*, 2008, 43, 3, p. 224–235.
6. Skýtský, A. S. et al. ACCP Consensus Conference: mechanical ventilation. *Intensive Care Med.*, 1994, 20, p. 64–79.
7. Fedora, M. Vliv terapeutického protokolu na mortalitu syndromu akutní respirační tísně v dětském věku. *Habilitační práce*, 2005, LF MU Brno, p. 44–47.
8. Cockburn, F., Cooke, R. W. I., Gamsu, H. R., Greenough, A., Hopkína, A., Macintosh, N., Ogston, S. A., Parry, G. J., Silverman, M., Shaw, J. C. L., Tarnow-Mordi, W. O., Wilkinson, A. R. CRIB investigators' Group and writing committee: The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *Lancet*, 1993, 342, p. 193–198.
9. Wessel, D. L., Adatia, I., Van Marter, L. J., Thompson, J. E., Kane, J. W., Stark, A. R., Kourembanas, S. Improved Oxygenation in a Randomized Trial of Inhaled Nitric Oxide for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics*, 1997, 100, 5, p. E7.
10. Davidson, D., Barefield, E. S., Kattwinkel, J., Dudel, G., Damask, M., Straube, R., Rhines, J., Chány, C. T. Inhaled nitric oxide for the early treatment of persistent pulmonary hypertension of the term newborn: a randomized, double-masked, placebo-controlled, dose-response, multicenter study. *Pediatrics*, 1998, 101, 3 Pt 1, p. 325–334.
11. Kinsella, J. P., Axman, S. H. Inhaled Nitric Oxide Therapy in Children. *Pediatric Respiratory Reviews*, 2005, 6, 3, p. 190–198. Review.

Došlo 20. 11. 2008.

Přijato 16. 5. 2009.

Adresa pro korespondenci:
MUDr. Lukáš Marek
Rerychova 14
635 00 Brno
e-mail: lmarel@email.cz