

NEINVAZIVNA VENTILACIJA NOVOROĐENČADI

EMILJA JURETIĆ*

Antenatalni kortikosteroidi, egzogeni surfaktant, bolje razumijevanje patofiziologije plućnih bolesti i novi oblici strojne ventilacije novorođenčadi omogućili su preživljenje vrlo nezrele nedonoščadi, ali nisu znatnije smanjili pojavu kronične plućne bolesti. Ona u najnezrelije novorođenčadi ima karakteristično obilježje smanjene alveolarizacije, budući da štetni čimbenici ometaju razvoj pluća koji slijedi nakon intrauterino dosegnute kanalikularne ili rane sakularne faze. Invazivna ventilacija oštećuje stanice epitela i endotela, dovodi do edema, upale i inhibicije surfaktanta u alveolama. Pri tome su najvažniji mehanizmi visokoga tlaka i velikoga respiratornog volumena. Kako bi se izbjegla stalna izmjena prenapuhnutosti i atelektaze alveola primjenjuje se kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima. Takav se oblik neinvazivne ventilacije naziva CPAP (prema engl. continuous positive airway pressure) ili NCPAP (prema engl. nasal continuous positive airway pressure). U novije se vrijeme često koristi i neinvazivna intermitentna ventilacija pozitivnim tlakom preko nosa (NIPPV - prema engl. nasal intermittent positive pressure ventilation). Većina je neonatalnih centara nakon primjene takve respiratorne potpore u novorođenčadi s blažim oblicima respiratornoga distresa zabilježila smanjenje pojavnosti kronične plućne bolesti. Ustanovljeno je da se primjenom CPAP-a ubrzo po rođenju u nedonoščadi lakše i brže uspostavlja funkcionalni rezidualni kapacitet pluća, smanjuje se intrapulmonalni shunt, povećava se proizvodnja i smanjuje razgradnja surfaktanta, povećava se popustljivost pluća i stabilizira prsni koš. Dišni su putovi uz CPAP širi i stalno otvoreni, sprječava se kolaps faringealnoga zida i podupire se ošit. Stoga su CPAP ili NIPPV indicirani u bolestima koje karakterizira smanjeni funkcionalni rezidualni kapacitet pluća (kao što je hijalinomembranska bolest, tranzitorna tahipneja, plućni edem), kod apneje u nedonoščadi, mekonijskog aspiracijskog sindroma, parcijalne paralize ošita, traheomalacije ili kao potpora nakon ekstubacije. U najnezrelije je nedonoščadi češći neuspjeh CPAP-a zbog nedostatka surfaktanta pa se primjenjuje kratkotrajna intubacija samo radi instilacije egzogenoga surfaktanta. To je tzv. INSURE-metoda (prema engl. INTubation-SURfactant-Extubation) koja prednostima neinvazivne ventilacije dodaje i nedvojbeno povoljni učinak surfaktanta.

Deskriptori: NOVOROĐENČE, VENTILACIJA, CPAP, NIPPV, BRONHOPULMONALNA DISPLAZIJA, RESPIRATORNI DISTRES

UVOD

Antenatalni kortikosteroidi, egzogeni surfaktant i bolji načini strojne ventilacije nedonoščadi s hijalinomembranskom bolešću, kao i terminske djece s bolešću pluća bilo zbog aspiracije mekonija, pneumonije, kongenitalnih mana ili drugih uzroka, povećali su izgleda za preživljenje te djece. Time se nije smanjila incidencija kronične plućne bolesti, samo je ona poprimila novi oblik. Umjesto fibroze i promjena na dišnim putovima, što

su prije bile značajke bronhopulmonalne displazije koja se dijagnosticirala uglavnom u zrelije novorođenčadi na dugotrajnoj ventilaciji visokim tlakovima i visokim postotcima kisika, sada je osnovni problem smanjena alveolarizacija, jer se kronična plućna bolest uglavnom razvija u male nedonoščadi, u koje nezrelost i brojni štetni čimbenici kojima su izloženi prenatalno i postnatalno negativno utječu na rast i diferencijaciju pluća (1, 2). Nedonoščad rođena u kasnom kanalikularnom i sakularnom stadiju razvoja pluća mogu preživjeti, jer je izmjena plinova preko alveolarno-kapilarne membrane moguća, ali redovito klinički manifestiraju respiratorni distres. Alveolarizacija normalno počinje u 28. tjednu gestacije, u sakularnoj fazi i nastavlja se nakon rođenja, do druge godine života. Broj alveola u zdravog terminskog novo-

rođenčeta iznosi 20-50% broja alveola u odrasloga čovjeka. Različiti procesi koji djeluju intrauterino, u vrijeme poroda ili postnatalno utječu na alveolarizaciju i mogu je ometati. U podlozi mnogih štetnih mehanizama je upala i proupalni medijatori (3). Od intrauterinih čimbenika veliku ulogu može imati intraamnijska infekcija, koja se također uzročno povezuje s prijevremenim porodom. Prematuritet i infekcija u najvećoj mjeri određuju plućne komplikacije, ali se isto tako važnost pridaje prehrani, kortikosteroidima, nasljednim osobinama, razvojnim anomalijama (2-4).

U vrijeme poroda iznimnu važnost ima način reanimacije novorođenčeta. Novija su istraživanja revidirala neke stavove koji se prvenstveno odnose na reanimaciju vrlo nezrelog nedonoščeta (5-

*KBC Zagreb

Klinika za ženske bolesti i porode
Zavod za neonatologiju

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Emilja Juretić, dr. med., prim.

KBC Zagreb, Klinika za ženske bolesti i porode

10000 Zagreb, Petrova 13

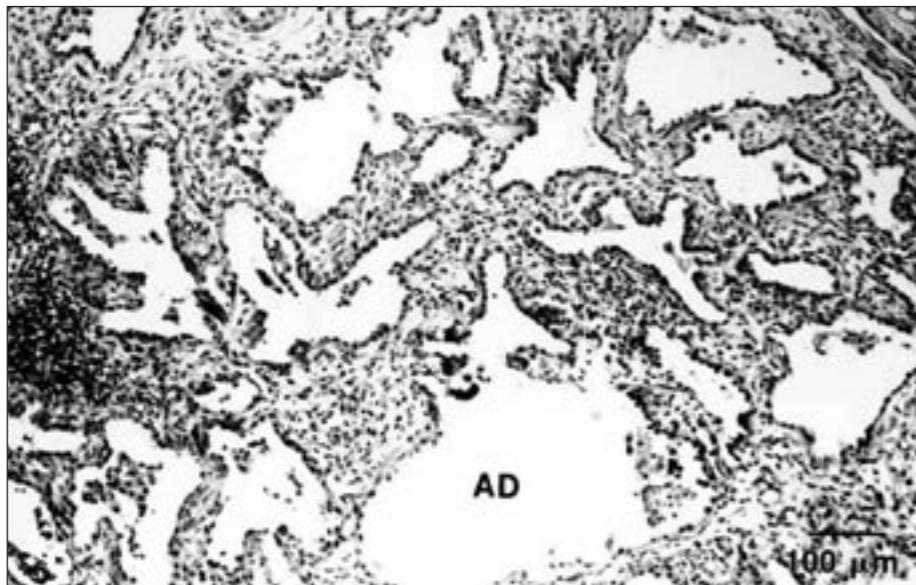
E-mail: ejuretic@vip.hr

6). U pokusima na nezrelim životinjama je ustanovljeno da je dovoljno primijeniti samo nekoliko dubljih udaha odmah po rođenju pa da nastane oštećenje respiratornog epitela i endotela mikrocirkulacije. Tekućina bogata proteinima prelazi zatim postepeno u terminalne dišne putove, a naknadno primijenjeni surfaktant više nema tako dobar učinak na stabilizaciju alveola zbog njegove brže inaktivacije (7). Sprječavanjem kolapsa alveola primjenom kontinuiranoga pozitivnog tlaka smanjuje se oštećivanje stanica i pomaže uspostava funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta pluća. Također je važno da li se u reanimaciji primjenjuju veće koncentracije kisika. Posebice je štetno ako je taj kisik hladan i ako nije ovlažen (5).

Postnatalno se oštećenje pluća nedonoščeta uzročno povezuje s brojnim aspektima njege nedonoščeta, a ne samo s načinom ventilacije. Tako opterećenje tekućinom i otvoreni arterijski duktus povećavaju kongestiju i intersticijski edem, time se smanjuje popustljivost pluća i povećava plućna vaskularna rezistencija. Pri tome posebno značenje ima dodatak natrija u infuzijsku otopinu u prvim danima dok još nije nastupila konstrikcija ekstracelularnoga prostora. U nastanku kroničnih promjena na plućima svakako je značajna infekcija, kao i primjena visokih koncentracija dodatnoga kisika, budući da superoksidni anioni također pokreću inflamatorne procese. Toleriranje nižih vrijednosti PaO_2 i viših vrijednosti PaCO_2 (permisivna hiperkapnija) čini se ispravnom strategijom u liječenju nedonoščadi, posebice u prvim danima života dok se ne poveća sinteza antioksidativnih enzima. To ujedno znači manje strojno ventilirane novorođenčadi, a bez strojne ventilacije najčešće nema kronične plućne bolesti (2, 3).

Mehanizmi oštećivanja pluća strojnom ventilacijom

Mehanizmi koji dovode do oštećenja pluća za vrijeme strojne ventilacije uključuju: visoki tlak u dišnim putovima (barotrauma), veliki volumen plina koji se upuhuje (volutrauma), kolabiranje i ponovno širenje alveola (atelektotrauma) i visoke koncentracije kisika (oksidra-



Slika 1.
Patohistološka slika uzorka pluća nedonoščeta rođenog u 28. tjednu trudnoće nakon 6 tjedana strojne ventilacije pokazuje zadebljani intersticij, upalni infiltrat i dilatirani alveolarni vod (AD)
Figure 1
Lung biopsy specimen of a premature infant born at 28th week of gestation after 6 weeks of mechanical ventilation shows thick interstitium with inflammation and a dilated alveolar duct (AD)

uma). Učestale upale, ali i ostale nokse uzrokovane strojnom ventilacijom dovode do sinteze proupalnih medijatora koji imaju sistemski učinak i mogu dovesti do multiorganskoga zatajenja (biotrauma). Također se mehaničkim podražajem može promijeniti struktura i funkcija tkiva (mehanotransdukcija), jer se pokreće sinteza različitih proteina (3, 8).

U nedostatku surfaktanta potrebni su visoki tlakovi da bi se savladala površinska napetost na granici zraka i tekućine. Nepotpuno razvijeni respiratorni bronhioli i alveolarni vodovi su posebno osjetljivi na oštećenje zbog naglih promjena tlaka i prevelike distenzije. Dolazi do destrukcije epitela i edema u intersticijskome prostoru. Oštećuju se također alveolarne stanice tipa 1, a endotelne se stanice mjestimično odvajaju od bazalne membrane. Povećava se alveolarni eksudat u kojemu ima fibronektina i razgradnih produkata fibrina, dolazi do ekstravazacije upalnih stanica i stvaranja proinflamatornih citokina (Slika 1).

Fazu oporavka karakterizira nestajanje edema i početak reparacijskih procesa koji uključuju reepitelizaciju alveolarnih površina i stvaranje novih kapilara, ali i fibrozu. Konačno se smanjuje

respiratorna površina i usporava se proces stvaranja novih alveola, zbog čega nedonošče ostaje dulje vremena ovisno o višim koncentracijama kisika (8, 9).

I uz manje inspiratorne tlakove i manje respiratorne volumene može doći do oštećivanja pluća sa stvaranjem plućnog edema zbog nejednolike raspodjele upuhanoga plina koji mimoilazi atelektatične alveole koje mogu činiti i 70% ukupnoga broja plućnih alveola. Povećavanjem funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta održavanjem kontinuiranoga pozitivnog tlaka koji sprječava atelektazu alveola na kraju ekspirija, smanjuje se ta opasnost, jer se plin ravnomjernije raspoređuje u plućima. Istovremeno se otvaranjem sve većeg broja alveola smanjuje intrapulmonalni desno-lijevi protok (shunt) i postiže se bolja oksigenacija uz manju koncentraciju kisika u udahnutom zraku (8).

Da bi se izbjeglo oštećivanje pluća u ventilaciji se moraju koristiti tlakovi koji neće izazvati prenapuhavanje alveola, ali koji neće dozvoliti ni kolaps alveola. To znači da se ventilacija mora odvijati na ravnome dijelu krivulje tlaka i volumena, jer se tada uz najmanju promjenu tlaka postiže najveća promjena volumena. Ta razlika između ukupnoga kapaciteta

pluća i funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta je u nedonoščeta vrlo mala, oko 10 ml/kg, a u nedonoščeta sa simptomima respiratornog distresa još i manja, što ostavlja malo manevarskog prostora za strojnu ventilaciju. Ako se, primjerice, ventilira samo $\frac{1}{3}$ pluća novorođenčeta, onda će uz zadani respiratorni volumen od 10 ml/kg biti zapravo u ventilirane dijelove isporučen volumen od 30 ml/kg uz veliku vjerojatnost izazivanja volutraume (8, 10).

Mehaničko oštećivanje tkiva, slično kao i infekcija, aktivira makrofage na mjestu destrukcije, koji u ranoj fazi stvaraju citokine TNF- α i IL-1. Time se endotelne stanice krvnih žila oštećenoga područja stimuliraju na sintezu i ekspresiju intercelularnih atehzijskih molekula na staničnoj membrani (ICAM-1 i E-selektin), zbog čega se cirkulirajući neutrofilni zaustavljaju i prelaze u intersticijske i alveolarne prostore. Tako privučeni leukociti generiraju slobodne radikale kisika, oslobađaju proteaze i pokreću transkripciju cijeloga niza proupalnih medijatora, što sve oštećuje ne samo stanice, nego i glikoproteine izmeđustaničnog matriksa (kolagen i elastin). Lokalna inflamacija može također dovesti do sistemskog inflamatornog odgovora i disfunkcije udaljenih organa. Uz ventilaciju je većim koncentracijama kisika povećana produkcija superoksida, vodikovoga peroksida i perhidroksilnih radikala. Nedonošče je posebno osjetljivo na oštećenja slobodnim radikalima kisika, budući da nema djelotvoran antioksidativni sistem, koji se razvija u zadnjem tromjesečju trudnoće, usporedno sa sintezom surfaktanta (8-10).

Povijesni pregled

Razumijevanje poremećene mehanike pluća novorođenčeta i nedonoščeta postojalo je još u 18. i 19. stoljeću, što je vidljivo iz radova nekoliko istaknutih fiziologa i opstetričara toga vremena, od kojih su neki pokušali konstruirati napravu za ventilaciju asfiktičnoga novorođenčeta. Kanadski je izumitelj telefona Alexander Graham Bell konstruirao 1889. godine respirator kojim je pokušao proširiti pluća novorođenčeta koje nije disalo po rođenju, ali bez većeg uspjeha.

Nije bila uspješna ni ventilacija novorođenčadi koja se provodila u prvoj polovini 20. stoljeća (11, 12). Preživljavanje nedonoščadi sa sindromom respiratornoga distresa nije se povećalo iznad 50% ni nakon otkrića Avery i Meada 1959. godine da je nedostatak surfaktanta uzrok hijalinomembranskoj bolesti, jer nije bilo druge mogućnosti liječenja osim primjene kisika (13). Tek je 1960-ih godina Gregory zaključio da stenjanje nedonoščeta predstavlja adaptacijski mehanizam kojim ono sprječava kolaps alveola na kraju izdaha. Gregory je osmislio i prvi aparat za održavanje kontinuiranoga pozitivnog tlaka u plućima preko tubusa (CPAP) i 1971. godine objavio članak u New England Journal of Medicine (14). Nakon primjene te metode ventilacije u novorođenčadi koja je spontano disala smanjena je smrtnost od respiratornoga distresa na 20%. Tih je godina konstruiran i prototip neonatalnoga respiratora koji je imao stalni protok plina i omogućavao novorođenčetu da spontano diše između mehaničkih udaha. To je bitno popravilo rezultate strojne ventilacije novorođenčadi. Krajem 80-ih i početkom 90-ih godina prošloga stoljeća razvijaju se novi oblici strojne ventilacije, a najveći je napredak bio u sinkroniziranju rada respiratora s pacijentovim pokušajem disanja. Paralelno se razvijala visokofrekventna oscilacijska i jet ventilacija, a naknadno i ventilacija dušikovim oksidom.

Međutim, neke su institucije nastavile primjenjivati CPAP kao manje agresivan oblik ventilacijske pomoći u novorođenčadi koja je spontano disala. Još jednostavniji i neinvazivniji način primjene kontinuiranoga tlaka je bio bez intubacije, najčešće preko nosnih nastavaka. Posebno dosljedni u toj terapiji su bili na sveučilištu Columbia u New Yorku (15). Njihovi su rezultati, što se tiče preživljenja, retinopatije i neurološkog ishoda nedonoščadi, bili slični rezultatima drugih vodećih institucija u SAD-u, ali uz znatno manju incidenciju kronične plućne bolesti. Opservacijska studija što ju je M. E. Avery sa suradnicima objavila u časopisu Pediatrics 1987. godine je pokazala da Sveučilište Columbia u usporedbi sa 7 drugih vodećih jedinica intenzivne njege novorođenčadi ima daleko najmanju incidenciju kronične

plućne bolesti, definirane kao potreba za dodatnim kisikom u dobi od 28 dana, u skupini djece porodne težine 700-1500 g. Kako je za Columbiu karakteristična rana primjena nazalnoga CPAP-a i kako su jedinice s najvišom incidencijom kronične plućne bolesti najmanje koristile ili nisu koristile CPAP, nametao se zaključak da rana primjena nazalnoga CPAP-a prevenira pojavu kronične plućne bolesti (16). U studiji iz 2000. godine su L.J. van Marter i suradnici usporedili sveučilište Columbia s dvije bostonske bolnice pokušavajući među razlikama u kliničkoj praksi odrediti uzroke različitoj incidenciji kronične plućne bolesti (17). Ponovno se pokazalo da se na sveučilištu Columbia CPAP koristi daleko češće od ventilacije, da se toleriraju više vrijednosti PaCO_2 , da se tek u 10% djece <1500 g primjenjuje surfaktant i u 2% njih indometacin, da se postnatalno kortikosteroidi skoro ni ne primjenjuju, da se novorođenčad ne sedira i da je konačno incidencija kronične plućne bolesti, ako se ona definira kao potreba za dodatnim kisikom u dobi od 36 postmenstruacijskih tjedana, u toj bolnici ispod 5% ili oko 5 puta manja nego u drugim ustanovama. Istovremeno nije bilo razlika u preživljenju, incidenciji intraventrikularnoga krvarenja, periventrikularne leukomalacije, retinopatije, nekrotizirajućeg enterokolitisa. Praćenjem dugoročnog ishoda također nije bilo razlika u pojavnosti cerebralne paralize, mentalne retardacije ili odstupanja u ponašanju. Pokazalo se da je vjerojatnost nastanka cerebralne paralize dvostruko veća u nedonoščadi koja su imala hipokarbiju ($\text{PaCO}_2 < 30$ mmHg) u prvome danu života, dok hiperkarbija u prvome danu nije bila povezana s lošim neurološkim ishodom (18).

Ovakva američka iskustva, kao i iskustva skandinavskih zemalja u kojima se također često primjenjuje CPAP, skrenula su pozornost na korisnost rane primjene CPAP-a u ventilaciji nedonoščadi (19, 20). Tijekom posljednjih 20-ak godina je u brojnim kliničkim istraživanjima, kao i eksperimentima na životinjama potvrđena djelotvornost CPAP-a u ventilaciji nedonoščadi koja spontano dišu, kao i njegova neinvazivnost, zbog čega se ne oštećuje struktura pluća, nego se, naprotiv, omogućava nastavak procesa alveolarizacije (21-24).

Tablica 1.
Fiziološki učinci CPAP-a

Table 1
Physiological effects of CPAP

Organski sustav Organ system	Poželjni učinci Beneficial effects	Rizici Risks
plućni pulmonary	povećan transpulmonalni tlak i funkcionalni rezidualni kapacitet, povećan PaO ₂ , smanjena vazokonstrikcija, smanjen intrapulmonalni shunt, povećana popustljivost, smanjen rad disanja, potpora dišnim putovima i ošitu increased transpulmonary pressure and functional residual capacity, increased PaO ₂ , decreased vascular resistance, decreased intrapulmonary shunt, increased compliance, decreased work of breathing, splinting of airways and diaphragm	pneumotoraks, pneumomediastinum i intersticijski emfizem, uz visoki CPAP: smanjena popustljivost i povećan rad disanja pulmonary air leak at high CPAP: decreased compliance and increased work of breathing
kardiovaskularni cardiovascular		smanjen venski priljev i srčani minutni volumen decreased venous return and decrease in cardiac output
bubrežni renal		smanjena diureza zbog povećanog ADH i aldosterona decreased urine output due to increased levels of ADH and aldosterone

Fiziološki učinci CPAP-a i indikacije za primjenu neinvazivne ventilacije

Najvažniji su fiziološki učinci CPAP-a prikazani u Tablici 1. Već je Gregory 1971. godine pokazao u studiji, u kojoj je novorođenčad grupirao u tri težinske skupine, da primjena kontinuiranoga pozitivnog tlaka bitno popravlja oksigenaciju u sve ispitivane novorođenčadi (14). Mehanizam koji to omogućava je kompleksan. Osnovno je povećanje funkcionalnoga rezidualnog kapaciteta pluća do kojega dolazi širenjem kolabiranih alveola, što povećava respiratornu površinu i smanjuje desno-lijevi pretok (shunt) u plućima. Zbog bolje je oksigenacije smanjena plućna vaskularna rezistencija i povećan protok krvi kroz pluća, što smanjuje izvanplućne pretoke (shuntove). CPAP ima povoljan učinak i na plućni edem. Istovremeno sa širenjem alveola smanjen je i otpor u dišnim putovima pa je bitno smanjen ukupni rad disanja. Popustljivost je pluća povećana. Disanje postaje regularnije, jer se stabilizira grudni koš i ošit. Frekvencija se disanja smanjuje, ali unatoč smanjenoj minutnoj ventilaciji ne dolazi do povećanja PaCO₂. CPAP također prevenira opstruktivnu apneju, jer sprječava kolaps faringealnoga zida (12, 18, 25). Sprječavanje kolapsa alveola znači ne samo očuvanje surfaktanta, nego i njegovo pojačano otpuštanje. Time se može objasniti zašto je rana primjena CPAP-a djelotvorna i bez egzoge-

noga surfaktanta, makar ima istraživanja u kojima su bolji rezultati postignuti uz profilaktičnu primjenu surfaktanta prije CPAP-a (18, 22, 26-28). Naime, unatoč CPAP-u, može nastupiti progresija respiratorne insuficijencije zbog male količine sintetiziranoga surfaktanta i u tim bi slučajevima davanje egzogenog surfaktanta pomoglo odgoditi ili izbjeći primjenu mehaničke ventilacije. Neuspješnost CPAP-a i neizbježnost mehaničke ventilacije najčešće se i događa u skupini najnezrelije djece. Ipak, čini se da odgođena primjena i surfaktanta i mehaničke ventilacije, nakon neuspješnoga pokušaja s CPAP-om, ne pogoršava izgled te nedonoščadi u daljnjem liječenju. Moguće je da čak i privremena rana primjena CPAP-a ima pozitivni učinak na krajnji ishod što se tiče plućne bolesti, pa čak i neurološkoga razvoja.

Postoje, naravno, i rizici u primjeni CPAP-a. Oni su veći što je viša vrijednost kontinuiranoga tlaka koji se koristi, a ovise i o primarnoj bolesti pluća koja određuje popustljivost pluća i općem stanju novorođenčeta (Tablica 2).

Do pneumotoraksa dolazi u manje od 2% slučajeva, najčešće u prvome tjednu života. Klinička slika je obično blaža nego kod pneumotoraksa za vrijeme mehaničke ventilacije. Ipak, u studiji što ju je C. J. Morley sa suradnicima objavio u New England Journal of Medicine 2008. godine je incidencija pneumotoraksa u

CPAP-skupini bila iznimno visoka - 9%, ali se koristio i visoki tlak (29). Visoki intratorakalni tlak može smanjiti venski priljev srcu i smanjiti srčani izbačaj i minutni volumen srca. To može kompromitirati glomerularnu filtraciju i imati negativni učinak i na druge organske sustave (12, 18).

S obzirom na fiziološke učinke CPAP-a, indikacije za njegovu primjenu su prvenstveno bolesti sa smanjenim funkcionalnim rezidualnim kapacitetom pluća, kao što su hijalinomembranska bolest, tranzitorna tahipneja novorođenčeta, perzistentni duktus arteriozus, plućni edem. CPAP je također indiciran u patološkim stanjima sa suženim dišnim putovima, pa se primjenjuje u blažim slučajevima bronhopulmonalne displazije, bronhiolitisa, traheomalacije, mekonijskog aspiracijskog sindroma. CPAP se koristi i kod parcijalne paralize ošita. Često je kod apneje i bradikardije nedonoščeta dovoljno primijeniti CPAP pa da apneje prestanu. Također, nakon ekstubacije novorođenčeta koje je bilo na mehaničkoj ventilaciji, CPAP-om se može osigurati respiratorna potpora i smanjiti postotak neuspjelih ekstubacija. U novim se preporukama za liječenje respiratornoga distresa i apneja ističe kafein (30). Kratkoročno kafein stimulira središnji živčani i kardiovaskularni sustav, povećava sekreciju katekolamina i bazalni metabolizam, a dugoročno sma-

Tablica 2.
Primjena i nuspojave CPAP-a

Table 2
Use and side effects of CPAP

CPAP-tlakovi CPAP levels	Primjena Use	Nuspojave Side Effects
niski low (2-3 cm H ₂ O)	održavanje volumena pluća u nedonoščadi vrlo niske porodne težine kod odvajanja maintenance of lung volume in very low birth weight infants during weaning	neadekvatni volumen pluća i oksigenacija (preniski tlak) retencija CO ₂ inadequate lung volume and oxigenation (pressure too low) CO ₂ retention
srednji medium (4-7 cm H ₂ O)	povećanje volumena pluća kod nedostatka surfaktanta, stabiliziranje područja atelektaze, stabiliziranje dišnih putova increasing lung volume in surfactant deficiency, stabilizing areas of atelectasis, stabilizing airways	uz normalnu popustljivost pluća: prevelika distenzija, otežan venski priljev, pneumotoraks if lung compliance normal: may overdistend, may impede venous return, air leak
visoki high (8-10 H ₂ O)	uz lošu popustljivost pluća: sprječavanje kolapsa alveola, poboljšanje raspodjele ventilacije with poor lung compliance: preventing alveolar collapse, improving distribution of ventilation	pneumotoraks, smanjena popustljivost i venski priljev zbog hiperdistenzije, povećana plućna vaskularna rezistencija, retencija CO ₂ pulmonary air leak, decreased compliance and venous return if overdistended, increased pulmonary vascular resistance, CO ₂ retention
ekstremno visoki ultrahigh (11-15 H ₂ O)	kolaps dušnika ili bronha, znatno smanjena popustljivost, teška opstrukcija tracheal or bronchial collapse, markedly decreased compliance, severe obstruction	iste kao kod visokih tlakova, ovisno o popustljivosti same as with high levels, depending on compliance

njuje pojavnost kronične plućne bolesti i neurorazvojnih oštećenja. Stoga se osim u liječenju apneja kafein koristi u nedonoščadi na strojnoj ventilaciji kako bi se skratilo trajanje ventilacije i osiguralo spontano disanje kada se nakon ekstubacije primijeni CPAP. Čini se da je tada umjesto CPAP-a korisnije primijeniti NIPPV ili još bolje sinkroniziranu intermitentnu ventilaciju pozitivnim tlakom preko nosa (SNIPPV prema engl. synchronised nasal intermittent positive pressure ventilation ili nSIPPV prema engl. nasal synchronised intermittent positive pressure ventilation). Takva ventilacija znači da će povrh bazičnoga CPAP-a zadani broj respiracija novorođenčeta biti poduprt pozitivnim tlakom, najčešće ne višim od 15 cm H₂O, obično u trajanju od 0,30 sekundi (31-33). Za neinvazivnu se nazalnu intermitentnu mandatornu ventilaciju koriste i drugi termini kao NIMV, NI-PSV (prema engl. non-invasive pressure support ventilation) ili N-BiPAP (prema engl. nasal bi-level positive airway pressure). U djece i odraslih se takav oblik ventilacije koristi već dulje vrijeme, dok se od primjene u nedonoščadi uglavnom odustalo nakon prikaza slučajeva traume glavice uslijed stezanja maski, intracerebelarnoga krvarenja i

perforacije probavnoga trakta. Međutim, bolji aparati i novi trend što kraće i poštenije ventilacije kako bi se smanjilo oštećivanje pluća doveli su u novije vrijeme do šire primjene NIPPV-a u liječenju respiratornoga distresa, apneja i posebno kao potpora nakon ekstubacije (32-35). Sam mehanizam djelovanja nije sasvim razjašnjen i nije jasno da li se mehanički udah prenosi u pluća. To je vjerojatnije za sinkroniziranu ventilaciju zbog otvorenoga glotisa u vrijeme spontanijih udaha (32).

Načini primjene neinvazivne ventilacije

Postoji nekoliko načina primjene CPAP-a (12, 18, 32). Svaki se uređaj sastoji iz tri dijela: 1) sustava cijevi kojima se ugrižani i ovlaženi komprimirani zrak i kisik određenoga protoka dovode do pacijenta, 2) naprave za konekciju cijevi s pacijentovim dišnim sustavom i 3) generatora pozitivnog tlaka. Protok treba biti dovoljno velik da onemogućiti ponovno udisanje ugljikova dioksida i da kompenzira gubitak plina na spoju s pacijentom. To je najmanje 2,5 puta više od minutne ventilacije pacijenta. Za CPAP u novorođenačkoj dobi protok najčešće iznosi

između 5 i 10 l/min. Za nosni se CPAP najčešće koriste kratki binazalni nastavci (engl. prongs). Neke od prednosti i nedostataka takve primjene su prikazane u Tablici 3. Većina drugih načina da se pozitivni tlak dovede u dišne putove, kao kapsula oko glave, razni oblici maski ili tubus su uglavnom napušteni ili zbog nemogućnosti lakog pristupa djetetu i njegove, ili zbog problema pri postavljanju ili znatnijih štetnih učinaka. Posebne male maske od mekanoga materijala u veličini nosa su pogodne za korištenje, posebice u nedonoščadi kod koje je nastupilo oštećenje kože i hrskavice na mjestima pritiska binazalnih nastavaka.

Pozitivni se tlak također može postići na više načina. Može se u tu svrhu koristiti respirator ili posebno konstruirani generatori pozitivnog tlaka kao što su Infant Flow Driver, Arabella ili Benveniste sistem, koji svi na neki način pri izdahu preusmjeravaju struju plina i smanjuju otpor koji izdahu stvara kontinuirani protok. Najjednostavniji je način postizanja pozitivnoga tlaka uranjanje ekspiratorne cijevi pod vodu toliko duboko koliki se tlak u cm H₂O želi postići (bubble CPAP). Pri tome se vibracije, koje nastaju zbog stalnog stvaranja mjehurića u vodi, prenose na grudni koš i dišne

Tablica 3.
Prednosti i nedostaci primjene CPAP-a preko nosa

Table 3
Advantages and disadvantages of nasal methods of delivering CPAP

Metoda Method	Prednost Advantages	Nedostatak Disadvantages
kratki nosni nastavci short bi-nasal prongs	jednostavna primjena, dijete može mijenjati položaj, mali otpor struji zraka, nema intubacije easy to apply, enable change in infant's position, low airway resistance, no intubation	erozija nosnog septuma, opstrukcija nosa sekretom, distenzija abdomena nasal septal erosion, nasal obstruction from secretions, abdominal distension
nazofaringealni tubus (skraćeni endotrahealni tubus) nasopharyngeal tube (a cut-down endotracheal tube)	lako postavljanje, nema intubacije easily inserted, no intubation	gubitak CPAP-a u plaču, nekroza zbog pritiska, veći otpor struji zraka, distenzija abdomena loss of CPAP with crying, pressure necrosis, higher airway resistance, abdominal distension
nosna maska nose mask	smanjena trauma nosa reduced nasal trauma	problem dihtanja, trauma zbog pritiska, opstrukcija sekretom, distenzija abdomena problematic seal, pressure trauma, obstruction from secretions, abdominal distension

putove, što stvara oscilaciju koja pomaže difuziju i izmjenu plinova i smanjuje rad disanja (18). Takav se oblik CPAP-a najviše koristi u SAD-u, Australiji i Novom Zelandu, ali sve više i drugdje u svijetu. Benveniste jet-sistem je tipičan za skandinavske zemlje, ali se koristi i u Sloveniji. Infant Flow Driver se pretežno koristi u Velikoj Britaniji, ali i u ostalim državama Europe i u SAD-u.

Svi su se načini primjene nosnoga CPAP-a pokazali učinkovitima. Praktičnije je zbog edukacije osoblja koristiti u pojedinoj jedinici intenzivne njege samo jedan tip. Za uspjeh CPAP-a je najvažnije da medicinsko osoblje, posebice medicinske sestre, prihvati takav način ventilacije i posveti mu stalnu pažnju. Potrebno je često provjeravati položaj nazalnih nastavaka i njihovom pravilnom fiksacijom nastojati izbjeći eroziju septuma. Obično svaka 4 sata ili češće treba aspirirati nosnu i usnu šupljinu, kako ne bi došlo do opstrukcije sekretom. Novorođenče je potrebno monitorirati i kada se ustanovi da spontana ventilacija uz CPAP nije dovoljna treba primijeniti druge načine respiratorne potpore, najprije neinvazivnu nazalnu ventilaciju, po mogućnosti sinkroniziranu (SIPPV). Aparati za provođenje SIPPV-a su nešto složeniji od onih za CPAP, jer imaju sistem za trigeriranje udara i kontrolu inspiratornoga tlaka. Trigeriranje se vrši preko abdominalne pneumatske kapsule koja registrira spuštanje ošita pa se za vrijeme udara osigurava prohodnost

glotisa. Senzori se protoka ne koriste u trigeriranju zbog velikog i varijabilnog gubitka protoka oko nosa. Neinvazivna se ventilacija može provoditi i preko konvencionalnih respiratora (32).

Kriteriji za intubaciju su u većini institucija promijenjeni zbog toleriranja viših vrijednosti PaCO₂ i nižih postotaka saturacije hemoglobina kisikom u male nedonoščadi. Svakako treba izbjegavati hipokapniju jer ona povećava rizik periventrikularne leukomalacije i bronhopulmonalne displazije. Kako bi se smanjila potreba za invazivnom strojnom ventilacijom, surfaktant se primjenjuje uz neinvazivnu ventilaciju pa se dijete intubira samo radi primjene surfaktanta (INSURE). Najčešće se prakticira rana terapijska primjena surfaktanta uz CPAP od rođenja (27, 28).

Preporuka

Ako se u nedonoščadi gestacije 28-32 tjedna NCPAP primijeni odmah od rođenja vrlo je vjerojatno da intubacija i egzogeni surfaktant neće niti trebati, jer će se disanje stabilizirati i neće biti potrebne povišene koncentracije kisika. U nezrelje nedonoščadi i/ili u slučaju težih kliničkih slika respiratornoga distresa treba uz NCPAP i/ili NIPPV razmotriti ranu terapijsku primjenu surfaktanta (INSURE-metoda). U nedonoščadi <27 tjedana opravdana je profilaktična primjena surfaktanta (unutar 15 minuta od poroda) uz NCPAP, NIPPV ili poštednu

strojnu ventilaciju. Ako je u reanimaciji po rođenju potrebno primijeniti ventilaciju pozitivnim tlakom, preporuča se koristiti dulji inspirij uz niži pozitivni tlak, koji treba ostati pozitivan i na kraju ekspirija. Nakon reanimacije se nastavlja NCPAP, a ako je nedonošče bilo intubirano onda se daje surfaktant i odlučuje o daljnjem načinu neinvazivne ili invazivne ventilacije, uzimajući u obzir sve kliničke i anamnestičke parametre. U nedonoščadi >32 tjedna gestacije respiratorna se potpora indicira kada se manifestiraju jasni znakovi respiratornoga distresa. Neinvazivna je ventilacija dostatna u najvećem broju slučajeva (posebno uz primjenu surfaktanta) pa bi se takva ventilacija mogla provoditi i u ustanovama koje nemaju jedinicu intenzivnog liječenja novorođenčadi kako bi se smanjio postnatalni transport u terciarne centre.

Zaključak

Klinička praksa i istraživanja su pokazali korisnost rane primjene nosnoga CPAP-a ili NIPPV-a u liječenju respiratornoga distresa nedonoščadi koja spontano dišu. Takvom se neinvazivnom ventilacijom korigira osnovna patofiziologija pluća i smanjuje oštećivanje, pa se proces alveolarizacije nastavlja, zbog čega je smanjena incidencija kronične plućne bolesti. Čini se opravdanim u djece vrlo niske porodne težine koja spontano dišu po rođenju tolerirati hiperkapniju i lošiju

oksigenaciju u prvim satima života i ne intubirati ih, nego primijeniti NCPAP i pričekati njegov učinak na ventilaciju i oksigenaciju. No, mnogo je još pitanja na koja treba naći odgovore u dobro dizajniranim prospektivnim istraživanjima.

LITERATURA

1. Jobe AH. The new BPD: an arrest of lung development. *Pediatr Res* 1999; 46: 641-3.
2. Jobe AH, Kallapur SG. Chorioamnionitis, surfactant, and lung disease in very low birth weight infants. *J Pediatr*. 2010; 156: 3-4.
3. Auten RL. Mechanisms of neonatal lung injury. U: Polin R, Fox W i Abman S (ur). *Fetal and neonatal physiology*. Philadelphia: Saunders, 2004: 934-41.
4. Jobe AH. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 9-17.
5. O'Donnell CPF, Davis PG, Morley CJ. Resuscitation of premature infants: What are we doing wrong and can we do better? *Biol Neonate* 2003; 84: 3-9.
6. Halamek LP, Morley C. Continuous positive airway pressure during neonatal resuscitation. *Clin Perinatol* 2006; 33: 83-98.
7. Bjorklund LJ, Ingimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, Vilstrup CT. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. *Pediatr Res* 1997; 42: 348-55.
8. Attar MA, Donn SM. Mechanisms of ventilator-induced lung injury in premature infants. *Semin Neonatol* 2002; 7: 353-60.
9. Auten RL, Vozzelli M, Clark RH. Volutrauma. What is it, and how do we avoid it? *Clin Perinatol* 2001; 28: 505-15.
10. Jobe AH, Ikegami M. Mechanisms initiating lung injury in the preterm. *Early Hum Dev* 1998; 53: 81-94.
11. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol Neonate* 2005; 87: 308-16.
12. Ahumada CA, Goldsmith JP. Continuous distending pressure. U: Goldsmith JP, Karotkin EH (ur). *Assisted ventilation of the neonate*. Philadelphia: Saunders, 1996; 151-65.
13. Avery ME, Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease. *Am J Dis Chil* 1959; 97: 517.
14. Gregory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. Treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N Engl J Med* 1971; 284: 1333-40.

15. Wung JT, Driscoll JM, Epstein RA, Hyman AI. A new device for CPAP by nasal route. *Crit Care Med* 1975; 3: 76-8.

16. Avery ME, Tooley W, Keller JB, i sur. Is chronic lung disease in low birth weight infants preventable? A survey of eight centers. *Pediatrics* 1987; 79: 26-9.

17. van Marter LJ, Allred EN, Pagano M, i sur. Do clinical markers of barotrauma and oxygen toxicity explain interhospital variation in rates of chronic lung disease? *Pediatrics* 2000; 105: 1194-201.

18. Polin RA, Sahni R. Continuous Positive Airway Pressure: Old Questions and New Controversies. *JNPM* 2008; 1: 1-10.

19. Narendran V, Donovan EF, Hoath SB, Akinbi HT, Steichen JJ, Jobe AH. Early bubble CPAP and outcomes in ELBW preterm infants. *J Perinatol* 200; 23: 195-9.

20. Hansen BM, Hoff B, Greisen G, Mortensen EL. Early nasal continuous positive airway pressure in a cohort of the smallest infants in Denmark: neurodevelopmental outcome at five years of age. *Acta Paediatr* 2004; 93: 190-5.

21. Wada K, Jobe AH, Ikegami M. Tidal volume effects on surfactant treatment responses with the initiation of ventilation in preterm lambs. *J Appl Physiol* 1997; 83: 1054-61.

22. Finer NN, Carlo WA, Walsh MC, i sur. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1970-9.

23. Thomson MA, Yoder BA, Winter VT, i sur. Treatment of immature baboons for 28 days with early nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 1054-62.

24. Jobe AH, Kramer BW, Moss TJ, Newnham JP, Ikegami M. Decreased indicators of lung injury with continuous positive expiratory pressure in preterm lambs. *Pediatr Res* 2002; 52: 387-92.

25. Sherman TI, Blackson T, Touch SM, Greenspan JS, Shaffer TH. Physiologic effects of CPAP: application and monitoring. *Neonatal Netw* 2003; 22: 7-16.

26. Verder H, Albertsen P, Ebbesen F, i sur. Nasal continuous positive airway pressure and early surfactant therapy for respiratory distress syndrome in newborns of less than 30 weeks' gestation. *Pediatrics* 1999; 103: 24.

27. Verder H, Bohlin K, Kamper J, Lindwall R, Jonsson B. Nasal CPAP and surfactant for treatment of respiratory distress syndrome and prevention of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr*. 2009; 98: 1400-8.

28. Sandri F, Plavka R, Ancora G, i sur. Prophylactic or early selective surfactant combined with nCPAP in very preterm infants. *Pediatrics*. 2010; 125: 1402-9.

29. Morley CJ, Davis PG, Doyle LW, i sur. Nasal CPAP or Intubation at Birth for Very Preterm Infants. *N Engl J Med* 2008; 358: 700-8.

30. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, i sur. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants - 2010 Update. *Neonatology* 2010; 97: 402-17.

31. De Paoli AG, Davis PG, Lemyre B. Nasal continuous positive airway pressure versus nasal intermittent positive pressure ventilation for preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Acta Paediatr* 2003; 92: 70-5.

32. Davis PG, Morley CJ, Owen LS. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 14-20.

33. Hutchison AA, Bignall S. Non-invasive positive pressure ventilation in the preterm neonate: reducing endotrauma and the incidence of bronchopulmonary dysplasia. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008; 93: 64-8.

34. Ramanathan R. Optimal Ventilatory Strategies and Surfactant to Protect the Preterm Lungs. *Neonatology* 2008; 93: 302-8.

35. de Winter JP, de Vries MAG, Zimmermann LJI. Noninvasive respiratory support in newborns. *Eur J Pediatr* 2010; 169: 777-82.

Summary

NON-INVASIVE VENTILATION OF NEWBORNS

E. Juretić

Antenatal corticosteroids, exogenous surfactant, better understanding of respiratory disorders pathophysiology and the invention of new sophisticated ventilators and ventilatory strategies have improved the outcomes for more and more premature infants. Nevertheless, the occurrence of chronic lung disease has not been reduced. In small infants bronchopulmonary dysplasia has obtained a form of decreased alveolarization that is determined by the stage of intrauterine lung development (canalicular or early saccular phase) and the amount of lung injury. Mechanical ventilation may injure the lungs by causing epithelial and endothelial damage, pulmonary edema, inflammation, and surfactant inactivation. The most important mechanisms of ventilator-induced lung injury include high airway pressures and large gas volumes. In order to avoid a damaging sequence of alveolar collapse and overdistension and to eliminate need for intubation a less aggressive ventilation mode of delivering continuous positive airway pressure (CPAP) by nasal route (NCPAP - nasal CPAP) has been widely accepted. Short binasal prongs are most often used to connect the CPAP circuit to the infant's airway. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) is another promising mode of providing respiratory support. A reduction in the incidence of chronic lung disease has been recorded by most neonatal centers after introduction of non-invasive ventilation for the management of less severe respiratory failure. The early initiation of NCPAP has many beneficial effects on premature newborns. It increases transpulmonary pressure and functional residual capacity, improves lung compliance, prevents alveolar collapse and decreases intrapulmonary shunt, prevents pharyngeal wall collapse, increases airway diameter, and stabilizes the chest wall. It also conserves surfactant and stimulates lung growth. Therefore, CPAP or NIPPV are indicated for the treatment of diseases with low functional residual capacity (like hyaline membrane disease, transient tachypnea of the newborn, pulmonary edema), for apnea of prematurity, meconium aspiration syndrome, partial paralysis of diaphragm, tracheomalacia, or respiratory support after extubation. As the benefits of surfactant are indisputable, especially in the smallest infants who more frequently demonstrate CPAP failure because of surfactant deficiency, approach to intubate infants on CPAP solely for the purpose of giving surfactant (INSURE method: INTubation-SURfactant-Extubation) has gained wide acceptance.

Descriptors: NEONATE, VENTILATION, CPAP, NIPPV, BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA, RESPIRATORY DISTRESS