

Η χρήση της ρινικής κάνουλας υψηλής ροής σε νεογνά και βρέφη με βρογχιολίτιδα

Γκούρλιας Γεώργιος¹, Ντέλη Χαραλαμπία², Οικονομάκου Μαρία Ζωή³, Ανθρακόπουλος Μιχαήλ⁴, Σινωπιδής Ξενοφών⁵, Μαρβάκη Χριστίνα⁶

1. RN, MSc, MEΘ Παιδών ΓΝΠΑ Π&Α Κυριακού
2. RN, MSc, PhD MEΘ Παιδών ΓΝΠΑ Π&Α Κυριακού
3. MD, MSc, Επιμελήτρια Β', MEΘ Παιδών ΓΝΠΑ Π&Α Κυριακού
4. Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
5. Επίκουρος Καθηγητής, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Πατρών
6. Ομότιμη Καθηγήτρια, Τμήμα Νοσηλευτικής, ΠΑΔΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η βρογχιολίτιδα είναι μια από τις πιο κοινές ιογενείς λοιμώξεις, και εμφανίζεται συχνότερα στα μικρά παιδιά αλλά και τα βρέφη κάτω των 2 ετών. Το σύστημα high flow nasal cannula είναι ένα μη επεμβατικό σύστημα οξυγονοθεραπείας και αποτελεί τη βασική θεραπευτική προσέγγιση που εφαρμόζεται σε νεογνά και βρέφη με σοβαρή βρογχιολίτιδα.

Σκοπός: Στην παρούσα Συστηματική Ανασκόπηση σκοπός ήταν η διερεύνηση της χρήσης του high flow nasal cannula σε νεογνά και βρέφη με βρογχιολίτιδα.

Υλικό και μέθοδος: Για την πραγματοποίηση της συστηματικής ανασκόπησης αναζητήθηκαν πλήρεις ερευνητικές μελέτες στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed κατά την χρονική περίοδο Ιανουάριος 2010 – Σεπτέμβριος 2020. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Bronchiolitis, HFNC, High Flow Nasal Cannula, ventilation modes, Infants, neonates, καθώς και συνδυασμοί αυτών.

Αποτελέσματα: Μετά από κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας από τα 150 δημοσιευμένα άρθρα, 16 πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης της μελέτης. Τα 13 άρθρα συγκρίνουν το σύστημα high flow nasal cannula με άλλες μορφές οξυγονοθεραπείας όπου φάνηκε πως η χρήση του πρώτου είναι περισσότερο αποδοτική σε σύγκριση με άλλες μεθόδους αερισμού. Σε τρεις αξιολογήθηκαν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να προβλέψουν την εξέλιξη της πορείας της νόσου του ασθενή με την χρήση high flow nasal cannula.

Συμπεράσματα: Κατά την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας φαίνεται ότι η χρήση του high flow nasal cannula αποτελεί ασφαλή μέθοδο οξυγονοθεραπείας με πιθανό όφελος σε σύγκριση με παλαιότερες μεθόδους παρεμβατικές και μη παρεμβατικές.

Λέξεις Κλειδιά: HFNC, high flow nasal cannula, βρέφη, βρογχιολίτιδα, θεραπεία.

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Γκούρλιας Γεώργιος, E-mail: gourliasgeorge@gmail.com

ICU Follow – up Clinics: The European reality

Gkourlias Georgios¹, Nteli Charalampia², Oikonomakou Maria Zoi³, Anthrakopoulos Michail⁴, Sinopidis Xenophon⁵, Marvaki Christina⁶

1. RN, MSc, PICU GPH P&A Kyriakou
2. RN, MSc, PhD, PICU GPH P&A Kyriakou
3. MD, MSc, PICU GPH P&A Kyriakou
4. Professor, Department of Medicine, University of Patras
5. Assistant Professor, Department of Medicine, University of Patras
6. Emeritus Professor, Department of Nursing University of West Attica

ABSTRACT

Introduction: Bronchiolitis is one of the most common viral infections and occurs most often in young children and infants under 2 years of age. The high flow nasal cannula system is a non-invasive system of oxygen therapy and is the basic therapeutic approach applied to newborns and infants with severe bronchiolitis.

Purpose. The purpose of this Systematic Review was to investigate the use of high flow nasal cannula in neonates and infants with bronchitis.

Material - Methods: For the systematic review, complete research studies were searched in the Google Scholar and PubMed electronic databases during the period January 2010 - September 2020. The keywords used were: Bronchiolitis, HFNC, High Flow Nasal Cannula, ventilation modes, infants and neonates, as well as combination of them.

Results: After a critical analysis of the literature from the 150 published articles, 16 met the inclusion criteria of the study. The 13 articles compare the high flow nasal cannula system with other forms of oxygen therapy where it has been shown that the use of the former is more efficient compared to other ventilation methods. Three were evaluated clinical and laboratory features that can predict the course of the patient's disease using a high flow nasal cannula.

Conclusions: A review of the current literature shows that the use of high flow nasal cannula is a safe method of oxygen therapy with potential benefit compared to older interventional and non-invasive methods.

Keywords: Bronchiolitis, HFNC, high flow nasal cannula, infants, treatment.

Corresponding Author: Gkourlias Georgios, E-mail: gourliasgeorge@gmail.com

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρογχιολίτιδα είναι μια από τις πιο συχνές ιογενείς λοιμώξεις που εμφανίζεται στον πληθυσμό των βρεφών και των παιδιών κάτω των δύο ετών και ευθύνεται για το μεγαλύτερο ποσοστό των εισαγωγών στο νοσοκομείο.

Χαρακτηρίζεται από οξεία φλεγμονή, οίδημα και νέκρωση των επιθηλιακών κυττάρων που επικαλύπτουν τους μικρούς αεραγωγούς και αυξημένη παραγωγή βλέννης. Κατά την έναρξη της λοίμωξης η κλινική εικόνα συνήθως ξεκινά με ρινίτιδα και βήχα. Στην συνέχεια, τα σημεία και συμπτώματα μπορεί να εξελιχθούν και να επιδεινωθούν σε ταχύπνοια, συριγμό, εξανθήματα και χρήση επικουρικών μυών.¹

Οι κυριότεροι αιτιολογικοί παράγοντες της βρογχιολίτιδας είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (respiratory syncytial virus, RSV), η Influenza virus, ο Rhinovirus (RV) και ο Human Adenovirus (HAdV). Ο RSV αποτελεί το συχνότερο παθογόνο, λαμβάνοντας

υπόψιν ότι ανιχνεύεται στο 60–70% των παιδιών κάτω των δύο ετών.² Στις περισσότερες περιπτώσεις η βρογχιολίτιδα, δεν κρίνει νοσηλείας και αντιμετωπίζεται κατ' οίκον.³ Στις περιπτώσεις που νοσηλεύονται η θεραπεία των ασθενών απαιτεί διαρκή παρακολούθηση, οξυγονοθεραπεία και υποστηρικτική αγωγή. Τα τελευταία χρόνια, βασική θεραπευτική προσέγγιση της σοβαρών περιπτώσεων αυτής της αναπνευστικής λοίμωξης φαίνεται να είναι η χρήση της high flow nasal cannula (HFNC) θεραπείας. Η εφαρμογή του συγκεκριμένου τύπου οξυγονοθεραπείας περιόρισε σε μεγάλο βαθμό την ανάγκη για επιπλέον επεμβατική μηχανική υποστήριξη των ασθενών και η χρήση του επεκτάθηκε καθώς έχει θετικά αποτελέσματα, απλή εφαρμογή και δεν επεμβαίνει στην άνεση του ασθενούς.⁴ Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας και της

χρήσης του HFNC σε νεογνά και βρέφη με βρογχιολίτιδα.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η συγγραφή της παρούσας συστηματικής ανασκόπησης στηρίχθηκε στις κατευθυντήριες οδηγίες Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Metaanalysis (PRISMA), οι οποίες περιλαμβάνουν ένα σύνολο 7 βασικών κατηγοριών και ένα υποσύνολο 27 συστάσεων με σκοπό την ορθή και τεκμηριωμένη συγγραφή. Τα ανωτέρω τηρήθηκαν πιστά τόσο κατά την αναζήτηση, την επιλογή και την καταγραφή των μελετών όσο και την εξαγωγή των δεδομένων και τη συγγραφή των αποτελεσμάτων.

Οι κεντρικοί πυλώνες στους οποίους στηρίχθηκε η παρούσα συστηματική ανασκόπηση είναι οι κάτωθι:

- 1) Ορισμός των λέξεων- κλειδιά και των βάσεων δεδομένων που θα χρησιμοποιηθούν
- 2) Ορισμός κριτηρίων για την επιλογή ή αποκλεισμό μελετών από τις προεπιλεγμένες βάσεις δεδομένων
- 3) Διερεύνηση της βιβλιογραφίας για τον εντοπισμό σχετικών μελετών με βάση τις λέξεις- κλειδιά και των κριτηρίων ένταξης- αποκλεισμού
- 4) Καταγραφή των επιλεγμένων μελετών που πληρούσαν τα ανωτέρω κριτήρια ένταξης- αποκλεισμού και σχεδιασμός διαγράμματος ροής που αποτυπώνει τη διαδικασία επιλογής

παρουσιάζοντας πως από τον αρχικό αριθμό μελετών προέκυψε το υποσύνολο αυτών που συμπεριελήφθησαν.

5) Εξαγωγή δεδομένων και καταγραφή τους σε υπολογιστικό φύλλο για τη βέλτιστη επεξεργασία αυτών.

6) Αναφορά και παρουσίαση της συστηματικής ανασκόπησης

Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν ήταν: Bronchiolitis, HFNC, High Flow Nasal Cannula, ventilation modes, Infants, neonates, καθώς και συνδυασμοί αυτών ενώ αναζητήθηκαν ερευνητικές μελέτες στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed. Στην συνέχεια ελέγχθηκαν οι βιβλιογραφικές παραπομπές των ανακτημένων μελετών.

Τα κριτήρια για να συγκαταλεγούν οι μελέτες στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση οφείλουν να είναι προκαθορισμένα. Με βάση τις συστάσεις PRISMA ακολουθήθηκε κατά τον ορισμό των κριτηρίων το ερωτηματολόγιο PICOS που προτείνεται. Ως συμμετέχοντες (Population) ορίστηκαν παιδιατρικοί ασθενείς από τη γέννηση έως το δεύτερο έτος της ηλικίας (νεογνά και βρέφη). Ως παρέμβαση (Intervention) θεωρήθηκε η ύπαρξη βρογχιολίτιδας που έχριζε οξυγονοθεραπείας με HFNC. Για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων (Comparator) ορίστηκε η υποστήριξη με οξυγονοθεραπεία με μεθόδους πλην του HFNC είτε η . Η έκβαση των ασθενών αλλά και γενικότερα η

επίδραση της παρέμβασης ορίστηκαν ως Outcome ενώ αναφορικά με το είδος της μελέτης (Study design) επιλέχθηκαν οι μελέτες παρατήρησης, οι μελέτες ασθενών-μαρτύρων και οι τυχαιοποιημένες ή μη ελεγχόμενες δοκιμές, εξαιρώντας τις ανασκοπήσεις, τις μετα-ανалύσεις, τις παρουσιάσεις περιστατικού και τα γράμματα στον εκδότη. Ως πρόσθετα κριτήρια θεσπίστηκαν η αγγλική γλώσσα και η 1^η Ιανουαρίου 2010 έως 31^η Δεκεμβρίου 2020 ως γλώσσα και χρονικό διάστημα δημοσίευσης. Τέλος, αποκλείστηκαν οι μελέτες στις οποίες δεν κατέστη δυνατός ο εντοπισμός του πλήρους κειμένου. Όπως προκύπτει από τα ανωτέρω αποκλείστηκαν μελέτες που αφορούσαν μεγαλύτερα παιδιά, που αναφέρονταν σε άλλα αίτια αναπνευστικής δυσχέρειας που έχρηζαν οξυγονοθεραπείας, που δεν συμπεριλάμβαναν τη χρήση HFNC ως μέσο οξυγονοθεραπείας και δημοσιεύθηκαν σε άλλη γλώσσα ή εκτός του προκαθορισμένου διαστήματος. Τα παρακάτω παρουσιάζονται και σε πίνακα του παραρτήματος.

Από κάθε μελέτη απομονώθηκαν και επεξεργάστηκαν οι εξής πληροφορίες:

- Το είδος της μελέτης και ο σκοπός της.
- Το μέγεθος δείγματος.
- Οι παράμετροι που σχετίζονταν με την αποτελεσματικότητα της θεραπείας (μείωση ανάγκης διασωλήνωσης,

βελτίωση κλινικών παραμέτρων, μείωση νοσηλείας).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Αποτελέσματα βιβλιογραφικής αναζήτησης

Τα αποτελέσματα της αναζήτησης καθώς και τα βήματα επιλογής που οδήγησαν στο τελικό σύνολο των μελετών που συμπεριελήφθησαν παρουσιάζονται στο διάγραμμα ροής (Εικόνα 1). Πιο συγκεκριμένα, από την βιβλιογραφική αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων Google Scholar και PubMed προέκυψαν 150 άρθρα τα οποία ήταν σχετιζόμενα με το θέμα. Στη συνέχεια, αφαιρέθηκαν 65 άρθρα που εμφανίζονταν διπλότυπα ενώ απορρίφθηκαν άλλες 25 μελέτες με βάση τον τίτλο και την περίληψη ως μη σχετιζόμενες. Έπειτα από την μελέτη των βιβλιογραφικών αναφορών των 60 άρθρων προέκυψαν 15 επιπλέον σχετιζόμενα άρθρα. Έχοντας υπόψιν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, περί τις 49 μελέτες αποκλείστηκαν λόγω των ηλικιακών περιορισμών και της κλινικής ένδειξης για τη χρήση του HFNC. Η γλώσσα δημοσίευσης καθώς και το είδος της μελέτης αποτέλεσαν τους περιορισμούς που οδήγησαν στον αποκλεισμό 8 επιπλέον μελετών καταλήγοντας τελικά σε 18 μελέτες. Η αδυναμία εύρεσης του πλήρους κειμένου 2 μελετών, διαμόρφωσε το τελικό σύνολο των

16 μελετών που συμπεριελήφθησαν στην παρούσα συστηματική ανασκόπηση.

Στην συνέχεια πραγματοποιήθηκε κριτική και σύνθεση των αποτελεσμάτων των άρθρων που συγκεντρώθηκαν σε πίνακες, με τρόπο που επιτρέπει τη σύγκριση και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων (Πίνακας 1).

Από τις 16 μελέτες που αποτέλεσαν αντικείμενο της παρούσας ανασκόπησης, οι 10 έχουν σχεδιαστεί προοπτικά. Το συνολικό δείγμα των μελετών ανέρχεται σε 17.337 ενώ αναφορικά με το μέγεθος του δείγματος, δέκα μελέτες έχουν συμπεριλάβει δείγμα μεγαλύτερο των 100 ατόμων.

Από τα 16 άρθρα που περιλαμβάνονται στην ανασκόπηση τα 13 συγκρίνουν τη HFNC με λοιπές μεθόδους οξυγονοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση νεογνών και βρεφών με βρογχολίτιδα ενώ τρία στοχεύουν στη μελέτη ασθενών υπό HFNC ώστε να αναδείξουν τα χαρακτηριστικά που συνδέονται με τη βέλτιστη έκβαση ή τη θεραπευτική αποτυχία. Από τις 13 μελέτες που επικεντρώνονται στη σύγκριση, σε 4 από τις μελέτες φάνηκε πως η χρήση του HFNC στη θεραπεία του βρέφους και νεογνού με βρογχολίτιδα είναι πιθανό να οδηγήσει στη μείωση των περιπτώσεων όπου χρειάζεται επεμβατικός μηχανικός αερισμός. Πιο αναλυτικά τα αποτελέσματα των αναδρομικών μελετών McKiernan et al. και Schibler et al. σε παιδιατρικές MEΘ έδειξαν πως η κλινική εφαρμογή του HFNC

σχετίστηκε με σημαντική μείωση του ποσοστού των ασθενών που είχαν την ανάγκη διασωλήνωσης κατά 68% και από 37% σε 7% σε παιδιά με εικόνα μέτριας έως σοβαρής βρογχολίτιδας.⁵⁻⁶ Η μελέτη των Kawaguchi et al. που πραγματοποιήθηκε λαμβάνοντας ως δείγμα 1766 παιδιατρικούς ασθενείς, μεταξύ αυτών νεογνά και βρέφη, με λοιμώξεις κατώτερου αναπνευστικού συμπεριλαμβανομένης και της βρογχολίτιδας, οδηγείται στο συμπέρασμα πως ανεξάρτητα από την αιτία της αναπνευστικής δυσχέρειας, η χρήση του HFNC είχε θετικά αποτελέσματα μειώνοντας τους δείκτες διασωλήνωσης (PICU intubation rate) των ασθενών με HFNC κατά 0.72 φορές σε σχέση με την ομάδα ασθενών προ HFNC. Ωστόσο δεν φάνηκε να επιδρά στη θνητότητα, ενώ οι ημέρες νοσηλείας στην ομάδα των ασθενών με HFNC αυξήθηκαν κατά 2.9 ημέρες.⁷ Τα στοιχεία αυτά ήρθε να ενισχύσει η έρευνα των Wing et al. το 2012 που μελέτησε πληθυσμό 848 νεογνών, βρεφών και παιδιών που παρουσίαζαν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και η κλινική τους εικόνα που πληρούσε τα κριτήρια διασωλήνωσης. Παρά τη βαριά κλινική εικόνα, οι μελετητές καταλήγουν πως η χρήση HFNC είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του ποσοστού διασωληνώσεων από 25% σε 10% ($p=0.03$).⁴

Επιπρόσθετα, σε 5 μελέτες συσχετίστηκε η χρήση του HFNC με τη θεραπευτική επιλογή

του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (Milesi et al. 2017, Clayton et al. 2019, Pederson et al. 2017, Metge et al. 2014 και Guillot et al. 2018). Τέσσερις από τις μελέτες αυτές προέρχονται από τη Βόρεια Ευρώπη (3 από τη Γαλλία και μια από τη Δανία) και μία από τις Η.Π.Α. Με βάση την πολυκεντρική μελέτη των Clayton et al., οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός θετικών πιέσεων έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα διασωλήνωσης σε σχέση με της ομάδας του HFNC (20.1% vs 11%: $p < 0.001$). Η σχέση μάλιστα, παραμένει στατιστικά σημαντική μετά από πολυπαραγοντική λογιστική παλινδρόμηση με τα δημογραφικά στοιχεία, τις συννοσηρότητες και τη βαρύτητα της νόσου.⁸ Η τυχαioποιημένη κλινική δοκιμή που αφορούσε βρέφη με βρογχιολίτιδα έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος της χρήσης ρινικού μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού υπερέχει κατά 1.63 (95% CI, 1.02- 2.63) σε σχέση με την χρήση HFNC χωρίς ωστόσο να παρατηρούνται στατιστικά σημαντικές διαφορές στην τελική έκβαση (ποσοστά διασωλήνωσης, διάρκεια νοσηλείας).⁹ Στην αντίστοιχη αποτελεσματικότητα του HFNC σε σύγκριση με τον μη επεμβατικό αερισμό καταλήγουν και η ομάδα των Guillot et al. Η μελέτη τους αφορά νεογνά, βρέφη και παιδιατρικούς ασθενείς έως 24 μηνών με βρογχιολίτιδα που νοσηλεύθηκαν κατά τη διάρκεια δύο ερευνητικών περιόδων (41

βρέφη την πρώτη περίοδο και 61 τη δεύτερη). Στην πρώτη περίοδο (2013-2014) η μέθοδος οξυγονοθεραπείας που επιλέχθηκε ήταν ο μη επεμβατικός αερισμός ενώ στη δεύτερη (2014-2015) το HFNC εφαρμόστηκε στη συντριπτική πλειοψηφία των ασθενών (90% Vs 34% στην πρώτη περίοδο). Οι ερευνητές καταλήγουν ότι δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά διασωλήνωσης μεταξύ των ασθενών κατά τις δύο περιόδους παρά τη διαφορετική πρακτική στη μέθοδο οξυγονοθεραπείας ενώ δεν παρατηρήθηκε θάνατος ασθενούς σε καμία περίοδο. Προσθέτουν επίσης ότι δεν παρατηρήθηκε διαφορά και σε ό,τι αφορά τις δερματικές βλάβες μετά των δύο ομάδων. Η έλλειψη στατιστικά σημαντικής διαφοράς στην αποτυχία της μεθόδου (εκφραζόμενη ως ανάγκη διασωλήνωσης και επιβίωση) οδηγεί τους μελετητές στο συμπέρασμα ότι η έκβαση των ασθενών δεν επηρεάζεται από τη μέθοδο οξυγονοθεραπείας (HFNC, μη επεμβατικός αερισμός). Δεύτερος στόχος των ερευνητών τέθηκε η αναζήτηση κλινικών ή εργαστηριακών ευρημάτων που θα μπορούσαν να εντοπίσουν τους ασθενείς τους οποίους το HFNC θα αποτύγχανε να βελτιώσει. Αφού εξέτασαν την αναπνευστική συχνότητα, το pH και το pCO_2 κατά την εισαγωγή και σε διαδοχικές μετρήσεις τις 5 πρώτες μέρες νοσηλείας κατέληξαν ότι στο συμπέρασμα ότι υψηλά επίπεδα pCO_2 αποτελούν ανεξάρτητο επιβαρυντικό

παράγοντα, προτείνοντας ότι η χρήση μη επεμβατικού αερισμού οφείλει να προτιμάται ως θεραπεία εκλογής στους ασθενείς με υψηλές τιμές pCO_2 κατά την εισαγωγή τους ($HR=1.37$ (95% CI, 1.00–1.88, $P = 0.049$) για κάθε αύξηση κατά 5 mmHg στο pCO_2).¹⁰

Ανάλογη αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε βρέφη με διάμεση ηλικία τους 1,9 μήνες ανέδειξε ότι ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός υπερτερεί σε σχέση με τη χρήση του HFNC, μειώνοντας ταχύτερα τη συχνότητα των αναπνοών ($p<0.05$). Το FiO_2 μειώθηκε στην ομάδα του μη επεμβατικού ενώ αυξήθηκε στην ομάδα του HFNC τις 12 πρώτες ώρες από την εφαρμογή τους και έπειτα μειώθηκε και για τους δύο τύπους αντιμετώπισης. Οι ασθενείς των δύο υποομάδων δεν παρουσίασαν κάποια στατιστικά σημαντική διαφορά όσον αφορά τη συνολική διάρκεια θεραπείας και νοσηλείας, την ανάγκη για διασωλήνωση και μεταφορά σε ΜΕΘ.¹¹

Αντικείμενο έρευνας έχει αποτελέσει και η σύγκριση του HFNC με συστήματα χορήγησης οξυγόνου χωρίς θετικές πιέσεις όπως η ρινική κάνουλα και η μάσκα οξυγόνου.

Οι Ergul et al. μελέτησαν βρέφη <24 μηνών με μέτρια έως σοβαρή βρογχιολίτιδα που εισήχθησαν στην ΜΕΘ για οξυγονοθεραπεία. Οι ασθενείς διαχωρίστηκαν τυχαίοποιημένα σε δύο ομάδες αναφορικά με την μέθοδο οξυγονοθεραπείας, μάσκα οξυγόνου και HFNC. Οι δύο ισάριθμες ομάδες (30 βρέφη

έκαστη) δε διέφεραν στατιστικά σημαντικά στην ηλικία, το φύλο, τη βαρύτητα της βρογχιολίτιδας, το σωματικό βάρος, τα ζωτικά σημεία, SpO_2 , pCO_2 , pH [ομάδα HFNC: 7.33 (7.31–7.35) Vs ομάδα μάσκας οξυγόνου 7.33 (7.31–7.34)], γαλακτικό οξύ [ομάδα HFNC: 2.61 ± 1.30 mmol/L Vs ομάδα μάσκας οξυγόνου: 2.5 ± 0.68 mmol/L], λευκά αιμοσφαίρια [ομάδα HFNC: 12.89×10^3 mm³ (10.78–15.93) Vs ομάδα μάσκας οξυγόνου 13.20×10^3 mm³ (11.73–15.18)] και δείκτες φλεγμονής όπως προκαλσιτονίνη [ομάδα HFNC : 0.18ng/mL (0.07–0.70) VS ομάδα μάσκας οξυγόνου: 0.07ng/mL (0.05–0.38) και C- αντιδρώσα πρωτεΐνη [ομάδα HFNC: 5 mg/dL(3.28–6) Vs ομάδα μάσκας οξυγόνου 3.28 mg/dL (3.28–7.25)] ($p>0.05$ για όλες τις παραπάνω εργαστηριακές παραμέτρους). Η αποτυχία της μεθόδου με τη μάσκα συνέβη σε 7 περιπτώσεις στο υποσύνολο των 30 ασθενών ενώ στο HFNC δεν υπήρχε καμία αποτυχία. Η πιθανότητα επιβίωσης διέφερε στατιστικά σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπειών ($p=0,009$) χωρίς, ωστόσο, να παρατίθενται τα αναλυτικά ποσοστά από τους συγγραφείς.¹²

Ωστόσο, μελέτη των Kepreotes et al. σε νεογνά, βρέφη και παιδιά <24 μηνών με σοβαρή βρογχιολίτιδα που παρακολουθούνταν σε εξωτερικά ιατρεία και ανοιχτά παιδιατρικά τμήματα, τα παιδιά με HFNC αποδεσμεύτηκαν σε 20 h ενώ τα παιδιά με την ρινική κάνουλα σε 24 h χωρίς να είναι

στατιστικά σημαντικό.¹³ Αντίστοιχη πολυκεντρική μελέτη των Franklin et al. σε 1472 βρέφη <12 μηνών σύγκρινε την θεραπεία του HFNC και της ρινικής κάνουλας εκτός της ΜΕΘ. Στο 12% των βρεφών με HFNC και στο 23% των βρεφών με ρινική κάνουλα ($P<0.001$) αντίστοιχα απαιτήθηκε κλιμάκωση της θεραπείας, ενώ δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας και στη συνολική διάρκεια οξυγονοθεραπείας ανεξάρτητα της μεθόδου. Τα βρέφη στα οποία η μέθοδος της ρινικής κάνουλας απέτυχε ανταποκρίθηκαν θετικά στην κλιμάκωση της θεραπείας σε HFNC (102 βρέφη από τα 167, 61%).¹⁴

Στην έρευνα των Mayfield et al. σε 94 βρέφη κάτω των 12 μηνών που έπασχαν από βρογχιολίτιδα και είχαν ανάγκη οξυγόνου σε τμήμα επειγόντων περιστατικών τα 33 από αυτά έλαβαν οξυγόνο με ρινική κάνουλα χαμηλής ροής ενώ 61 έλαβαν την HFNC θεραπεία. Τα αποτελέσματα της έρευνας αυτής έδειξαν ότι κατά τα πρώτα 60 λεπτά δεν υπήρχαν διαφορές στους ασθενείς και των 2 ομάδων όσον αφορά τον αριθμό των αναπνοών και την καρδιακή συχνότητα. Σημαντική είναι και η παρατήρηση ότι η αξιολόγηση της καρδιακής και αναπνευστικής συχνότητας μετά από 60 λεπτά υπό HFNC μπορεί να προβλέψει την ανταπόκριση στη μέθοδο αυτή οξυγονοθεραπείας. Πιο συγκεκριμένα, καμία αλλαγή στην καρδιακή

και αναπνευστική συχνότητα στα 60 λεπτά σηματοδοτεί αποτυχία του HFNC και ανάγκη για αλλαγή της μεθόδου οξυγονοθεραπείας ($P<0,02$). Η έρευνα αυτή έδειξε ότι το HFNC μπορεί να χρησιμοποιηθεί με ασφάλεια σε παιδιατρικές κλινικές, παρακολουθώντας η θεραπευτική ομάδα τις κλινικές ενδείξεις όπως την συχνότητα των αναπνοών και του καρδιακού ρυθμού οι οποίες και θα είναι ο δείκτης για την εισαγωγή σε ΜΕΘ.¹⁵

Ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον φαίνεται να έχει ο προσδιορισμός των δημογραφικών χαρακτηριστικών των παιδιών ώστε να διερευνηθεί ο τρόπος με τον οποίο τα χαρακτηριστικά αυτά είναι πιθανό να επηρεάσουν την επιτυχία ή την αποτυχία της θεραπείας που περιλαμβάνει τη χρήση HFNC σε παιδιά με βρογχιολίτιδα.^{6,15-16}

Οι δείκτες εκείνοι που δείχνουν την άμεση αποτελεσματικότητα της χρήσης του HFNC μέσα από την κλινική εικόνα των παιδιατρικών ασθενών είναι η μείωση του καρδιακού ρυθμού από την πρώτη κιόλας ώρα έναρξης της εφαρμογής του HFNC και η βελτίωση της αναπνευστικής ικανότητας.^{6,13,15} Αντίθετα η κλινική εικόνα των παιδιατρικών ασθενών στους οποίους η χρήση HFNC δεν φαίνεται να υπήρξε αποτελεσματική, ήταν διαφορετική, δεν εμφάνισαν βελτίωση ούτε στον καρδιακό τους ρυθμό αλλά ούτε και στον αναπνευστικό τους ρυθμό και χρειάστηκε τελικά να προχωρήσουν σε διασωλήνωση, ακόμα

βρέθηκε πως ήταν περισσότερο βεβαρημένη η κατάστασή τους από την αρχή της θεραπείας τους και η γενική εικόνα της υγείας τους έδειχνε πως πρόκειται για ιδιαιτέρως σοβαρά περιστατικά.^{6,16} Ανάλογη προοπτική μελέτη σε βρέφη με βρογχιολίτιδα έδειξε αύξηση κατά 1-2% του SpO₂ με την HFNC σε σχέση με την ρινική κάνουλα ($p < 0,001$), μείωση του μέσου ETCo₂ κατά 6-8mmHg και της συχνότητας των αναπνοών κατά 13-20/min μέσα σε 3 ώρες από την έναρξη HFNC ($p < 0,001$).¹⁶

Στην έρευνα των Kelly et al. αναζητηθήκαν τα κλινικά χαρακτηριστικά που μπορούν να προβλέψουν την αποτυχία το HFNC. Μελετήθηκε δείγμα 498 ασθενών με εικόνα αναπνευστικής δυσχέρειας από τους οποίους η πλειοψηφία έπασχε από οξεία βρογχιολίτιδα (46%), με πνευμονία νοσούσε το 28% και άσθμα το 38,8%. Στο σύνολο των περιστατικών φάνηκε ότι ο ρυθμός αναπνοών μεγαλύτερος από την 90^η εκατοστιαία θέση που αντιστοιχεί στην ηλικία, αρχικό pCO₂ > 50mmHg και αρχικό φλεβικό Ph < 7,30 ήταν παράγοντες που μπορεί να οδηγήσουν στην αποτυχία της θεραπείας του HFNC και πιθανώς σε διασωλήνωση. Τα ποσοστά αποτυχίας της μεθόδου είναι μικρότερα στο υποσύνολο των ασθενών με βρογχιολίτιδα. Η έλλειψη όμως ξεχωριστών δεδομένων ανά υποκατηγορία ασθενών (ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο αναπνευστικής δυσχέρειας) δεν επιτρέπει την

ασφαλή γενίκευση των συμπερασμάτων για τους ασθενείς με βρογχιολίτιδα.¹⁷

Οι Abboud et al. προσπάθησαν να αξιολογήσουν προγνωστικούς δείκτες αποτυχίας του HFNC σε βρέφη με βρογχιολίτιδα νοσηλευόμενα σε ΜΕΘ. Στην ερευνά τους συμπεριελήφθησαν 92 βρέφη που ετέθησαν σε HFNC. Οι μελετητές καταλήγουν ότι η υπερκαπνία και το υψηλό PRISM III score στην εισαγωγή συνδέονται στατιστικά σημαντικά με αποτυχία της μεθόδου. Πιο συγκεκριμένα, η διαφορά των τιμών pCO₂ προ και μετά HFNC κυμάνθηκαν από $-7 \pm 16\text{mmHg}$ για αυτούς που ανταποκρίθηκαν στην οξυγονοθεραπεία με HFNC και $-7 \pm 10\text{mmHg}$, $p = 0.925$. Αναφορικά με το PRISM III score αυτών που δεν ανταποκρίθηκαν στην οξυγονοθεραπεία με HFNC ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο κατά την εισαγωγή (5.0 [2.0] vs. 1.0 [3.0], $p < .001$). Οι μελετητές εκπόνησαν λογιστική παλινδρόμηση καταλήγοντας ότι η ηλικία, η μερική συγκέντρωση διοξειδίου του άνθρακα και η αναπνευστική συχνότητα κατά την εισαγωγή (προ της εφαρμογής οξυγονοθεραπείας με HFNC) αποτελούν προβλεπτικούς παράγοντες της μη ανταπόκρισης στο HFNC (για το pCO₂: AOR για αύξηση κατά 5 mmHg 1.34 (1.08–1.67), $p = .007$ και για την αναπνευστική συχνότητα: AOR για μείωση αναπνοών κατά 1/min = 0.96 (0.92– 0.99), $p = .017$). Καταλήγουν, συνεπώς, στο συμπέρασμα ότι η αναπνευστική

συχνότητα τόσο σε απόλυτο αριθμό όσο και η ανταπόκρισή της στην πρώτη ώρα θεραπείας με HFNC συνδέεται με μη ανταπόκριση¹⁶.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος αποτελούν μία από τις βασικές αιτίες νοσηλείας παιδιών νηπιακής ηλικίας σε όλο τον κόσμο παγκοσμίως. Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, προκύπτει ότι περίπου ένα ποσοστό 3% παιδιών μικρότερων των 12 μηνών νοσηλεύονται λόγω οξείας βρογχολίτιδας. Στην Ευρώπη, τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω οξείας βρογχολίτιδας είναι ιδιαίτερα υψηλά στις χώρες του Βορρά.⁹

Η εφαρμογή του HFNC αποτελεί μία μέθοδος για την θεραπεία της μέτριας έως βαριάς βρογχολίτιδας, ωστόσο, για την ευρεία εφαρμογή μιας νέας μεθόδου απαιτούνται μελέτες που να αποδεικνύουν αφενός την ασφάλεια και αφετέρου την υπεροχή της έναντι των παλαιότερων. Την ανάγκη αυτή ήρθε να καλύψει η παρούσα συστηματική ανασκόπηση που φιλοδοξεί να συγκεντρώσει τα δεδομένα από την τρέχουσα βιβλιογραφία και να παρουσιάσει συμπυκνωμένα την κλινική εμπειρία.

Όπως παρουσιάσθηκε στα αποτελέσματα, τρεις από τις 16 μελέτες στόχευσαν στην αναγνώριση των παραγόντων που σχετίζονται με αποτυχία του HFNC. Καταγράφοντας, αναλυτικά τα κλινικά και

δημογραφικά χαρακτηριστικά του παιδιατρικού πληθυσμού που επισκέπτεται το τμήμα των επειγόντων περιστατικών με αναπνευστική δυσχέρεια αλλά και την κλινική τους πορεία, η ομάδα των Kelly et al. κατέληξαν ότι η ταχύπνοια, η υπερκαπνία και η οξέωση αποτελούν σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες.¹⁷ Σε αντιδιαστολή με όσα είναι γνωστά από την τρέχουσα βιβλιογραφία όπου η προωρότητα ενοχοποιείται για βαρύτερα κλινική εικόνα, η μελέτη τους δεν ανέδειξε την προωρότητα ως προβλεπτικό παράγοντα δυσμενέστερης έκβασης παρά τη χρήση δύο ορίων ηλικίας κύησης (τις 37 και τις 34 εβδομάδες κύησης). Εντούτοις η μελέτη τους δεν αφορά αποκλειστικά βρέφη με βρογχολίτιδα, συνεπώς τα συμπεράσματα είναι επισφαλή. Μάλιστα, όπως δηλώνουν και οι ίδιοι οι συγγραφείς τα ποσοστά αποτυχίας της μεθόδου στο υποσύνολο της βρογχολίτιδας είναι σαφώς μικρότερα. Η έλλειψη, ωστόσο, ταξινόμησης των παιδιών με αναπνευστική δυσχέρεια ανάλογα με την υπεύθυνη νόσο και αναλυτικών δεδομένων για κάθε υποομάδα ασθενών αποτελεί σημαντικό περιορισμό της ανωτέρω μελέτης¹⁷.

Η αναζήτηση χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τη μη απόκριση στο HFNC αποτέλεσε το στόχο και των Abboud et al.¹⁶ Στην αναδρομική μελέτη που σχεδίασαν και συμπεριέλαβαν αποκλειστικά βρέφη με βρογχολίτιδα που εισήχθησαν σε μονάδα

εντατικής θεραπείας, κατέληξαν ότι η ταχύπνοια, η υπερκαπνία αλλά και το υψηλό PRISM III score κατά την εισαγωγή συνδέονται με την αποτυχία του HFNC. Το σχετικά μικρό δείγμα της μελέτης, αλλά κυρίως ο μικρός αριθμός των ασθενών που δε βελτιώθηκαν με τη χρήση του HFNC περιορίζει την ισχύ της έρευνας. Ελλείψεις στην καταγραφή στοιχείων όπως η έκθεση σε καπνό, που πηγάζει από την αναδρομική φύση της μελέτης μειώνουν, επίσης της ισχύ των συμπερασμάτων. Τέλος, δεδομένου ότι η αποτυχία της θεραπείας δεν ορίζεται με σαφή κλινικοεργαστηριακά κριτήρια εγείρει ερωτηματικά στο κατά πόσο η υιοθέτηση των συμπερασμάτων είναι ασφαλής.

Τέλος, η μελέτη των Bressan et al. υποστηρίζει την ευρεία χρήση του HFNC σε παιδιατρικές κλινικές για βρέφη με μέτρια και σοβαρή βρογχιολίτιδα καθώς τα ενθαρρυντικά τους αποτελέσματα κάνουν λόγο για κλινική ανταπόκριση στο σύνολο των ασθενών χωρίς να παρατηρηθούν επιπλοκές.¹⁸

Όπως προκύπτει από τα παραπάνω, η βιβλιογραφία καταλήγει ότι η χρήση του HFNC είναι ασφαλής και έχει θέση στη θεραπευτική φαρέτρα των κλινικών ιατρών. Μάλιστα, το έντονο ενδιαφέρον για την αναζήτηση προγνωστικών δεικτών που θα μπορούν ήδη από το τμήμα των επειγόντων περιστατικών να διακρίνουν το υποσύνολο των ασθενών στους οποίους θα αποτύχει το

HFNC φιλοδοξεί να βελτιώσει ακόμη περισσότερο την έκβαση, εξατομικεύοντας τη χρήση. Η συμφωνία των ερευνητών για την προγνωστική αξία της υπερκαπνίας και της ταχύπνοιας πιθανώς αποτελεί την αφετηρία για τον ορισμό μιας προγνωστικής κλίμακας με σαφή κλινικοεργαστηριακά κριτήρια και υψηλή ευαισθησία και ειδικότητα. Μολαταύτα, απαιτείται περαιτέρω έρευνα με ορθό σχεδιασμό, μεγάλο δείγμα και ακριβείς καταγραφές ώστε να επιτευχθεί κάτι τέτοιο.

Από τις 4 μελέτες που συγκρίνουν τη χρήση HFNC με τις κλασσικές μεθόδους οξυγονοθεραπείας (ρινική κάνουλα και μάσκα χορήγησης οξυγόνου), το σύνολό τους καταλήγει ότι το HFNC αποτελεί ασφαλή και αποτελεσματική μέθοδο που δύναται να αντικαταστήσει τις κλασσικές μεθόδους μπαίνοντας στην πρώτη γραμμή αντιμετώπισης. Ωστόσο, δύο εξ αυτών παρουσιάζουν μια πιο μετριοπαθή στάση, προτείνοντας την εφαρμογή του HFNC μόνο στα βρέφη που δεν ανταποκρίθηκαν στη χορήγηση οξυγόνου με ρινική κάνουλα ή μάσκα.

Αναλυτικότερα, η τυχαίοποιημένη μελέτη που δημοσιεύθηκε από τους Ergul et al. αναζήτησε στατιστικά σημαντικές διαφορές στην έκβαση των ασθενών που αντιμετωπίστηκαν με HFNC έναντι αυτών στους οποίους επιλέγει η χορήγηση οξυγόνου με απλή μάσκα.¹² Οι ερευνητές κατέληξαν ότι η χρήση HFNC υπερτερεί, συμπεράσματα που δε

συνάδουν με τα δεδομένα που παρουσιάζονται στην τρέχουσα βιβλιογραφία.¹⁴ Η διαφορά στη βαρύτητα της νόσου πιθανώς ερμηνεύει την ανωτέρω αντίθεση καθώς το δείγμα των Ergul et al. αποτελούνταν εξ ολοκλήρου από ασθενείς με μέτρια και σοβαρή βρογχιολίτιδα.¹² Η αναλυτική καταγραφή κλινικών και εργαστηριακών παραμέτρων καθώς και το είδος της μελέτης αποτελούν θετικά στοιχεία ενώ το μικρό μέγεθος του δείγματος επιβάλλει την επαλήθευση των συμπερασμάτων μέσω μεγαλύτερων τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών.

Στο υποσύνολο των μελετών που συγκρίνουν τη χρήση του HFNC με συστήματα χορήγησης οξυγόνου χωρίς θετικές πιέσεις συγκαταλέγεται και η μελέτη των Kepreotes et al.¹³ Η υπεροχή του HFNC ως θεραπεία πρώτης γραμμής δε στοιχειοθετήθηκε από τους συγγραφείς καθώς δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ταχύτητα απογαλακτισμού από το οξυγόνο, στη διάρκεια νοσηλείας ή στη μεταφορά τους σε μονάδες εντατικής νοσηλείας. Ωστόσο, η χρήση του HFNC προτείνεται επί αποτυχίας των συμβατικών μεθόδων οξυγονοθεραπείας καθώς φαίνεται ότι μπορεί να βελτιώσει την κλινική εικόνα των ασθενών που δε βελτιώθηκαν με τη χορήγηση οξυγόνου με ρινική κάνουλα. Οι προτάσεις αυτές για την κλιμάκωση της θεραπείας οφείλουν να ληφθούν υπόψη από την επιστημονική

κοινότητα καθώς πρόκειται για τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη με σαφώς σχεδιασμένο κλινικό πρωτόκολλο.

Επιπλέον, τα αποτελέσματα των Franklin et al.¹⁴ ενισχύουν την άποψη των Kepreotes et al.¹³ αφού στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη τους παρουσιάζεται ότι η τελική έκβαση ήταν ίδια είτε επιλέγει η οξυγονοθεραπεία μέσω HFNC είτε μέσω ρινικής κάνουλας. Τα χαμηλότερα ποσοστά για ανάγκη κλιμάκωσης της θεραπείας στην ομάδα του HFNC καθώς και η κλινική ανταπόκριση που παρουσίασαν οι ασθενείς που ετέθησαν σε HFNC μετά από αποτυχία της ρινικής κάνουλας, υποδεικνύουν την υπεροχή της μεθόδου. Συνεπώς, παρουσιάζεται ότι λιγότερο επιθετικές προσεγγίσεις όπου αρχικά εφαρμόζεται οξυγονοθεραπεία με ρινική κάνουλα και επί αποτυχίας αυτής κλιμάκωση σε HFNC, θα μπορούσαν να αποτελούν το θεραπευτικό αλγόριθμο, ειδικά σε χώρες με περιορισμένους υλικοτεχνικούς πόρους. Οι περιορισμοί της μελέτης όπως οι μεροληψίες λόγω αδυναμίας απόκρυψης της μεθόδου εκλογής αλλά και η έλλειψη δεδομένων για την έκβαση των ασθενών που χρειάστηκαν νοσηλεία σε μονάδες εντατικής νοσηλείας, καθιστούν την ανάγκη για περαιτέρω έρευνα απαραίτητη.

Η τέταρτη μελέτη που συγκρίνει το HFNC με την κλασική μέθοδο οξυγονοθεραπείας (ρινική κάνουλα) από τους Mayfield et al.¹⁵

έρχεται σε αντιδιαστολή με τα δεδομένα που παρουσιάζουν οι Franklin et al. και Kepreotes et al.¹³⁻¹⁴ καθώς οι ερευνητές προτείνουν τη χρήση του HFNC στις παιδιατρικές κλινικές-ως μέθοδο, δηλαδή, πρώτης αντιμετώπισης. Στηριζόμενοι στα μεγαλύτερα ποσοστά βελτίωσης που παρατηρούνται στην ομάδα που ετέθη σε HFNC, τα οποία συνεπάγονται σε μικρότερα ποσοστά εισαγωγών σε μονάδες εντατικής θεραπείας, προτείνουν η ευρεία χρήση να αντικαταστήσει τη μέχρι τώρα ισχύουσα πρακτική οξυγονοθεραπείας. Ο σχεδιασμός της μελέτης όμως, γεννά ερωτηματικά για την αξιοπιστία των συμπερασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, ενώ οι μελετητές σχεδίασαν προοπτικά το τμήμα της έρευνας που αφορά τη χρήση του HFNC, για τη σύγκριση με τη συμβατική μέθοδο οξυγονοθεραπείας ανέτρεξαν αναδρομικά σε φακέλους ασθενών. Συνεπώς, παρά την ικανοποιητική αντιστοίχιση των δύο δειγμάτων αναφορικά με πολλαπλούς συγχυτικούς παράγοντες (δημογραφικούς και κλινικούς), η εκπόνηση προοπτικής τυχαιοποιημένης μελέτης με μεγαλύτερο δείγμα θα κληθεί να επιβεβαιώσει ή να ανατρέψει τα συμπεράσματα των μελετητών. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Clayton et al.⁸ που υποστηρίζει τη μείωση των ποσοστών διασωλήνωσης με HFNC σε σύγκριση με το nCPAP, αξίζει πιθανότατα να θεωρηθούν αξιόπιστα δεδομένου του μεγάλου μεγέθους του δείγματος. Η λογιστική

παλινδρόμηση που εφαρμόστηκε από τους μελετητές ήλεγξε πολλαπλούς παράγοντες (ηλικία, φυλή, βαρύτητα νόσου, συννοσηρότητες όπως η προωρότητα και τα υποκείμενα νοσήματα) ενισχύοντας την βαρύτητα των συμπερασμάτων τους. Επιπρόσθετα, η σταθμισμένη φυλετική εκπροσώπηση επιτρέπει την εφαρμογή των συμπερασμάτων και στον τοπικό μας πληθυσμό.

Επιπρόσθετα, η μελέτη των Guillot et al.¹⁰ υποστηρίζει ότι η χρήση του HFNC, ιδίως, εφόσον στηρίζεται σε κατευθυντήριες οδηγίες και κλινική εμπειρία, έχει θέση στην αντιμετώπιση της βρογχιολίτιδας με ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Στο δεύτερο μέρος της μελέτης τους αναζητήσαν τους παράγοντες που θα μπορούσαν να σχετίζονται με την αποτυχία της μεθόδου, καταλήγοντας στη σύνδεση μόνο με τις υψηλές τιμές pCO_2 . Περαιτέρω μελέτη απαιτείται ώστε να επιβεβαιωθεί μια τέτοια συσχέτιση καθώς το μικρό μέγεθος του δείγματος αποτρέπει πιθανές γενικεύσεις. Η σύνταξη μιας κλίμακας που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από το τμήμα των επειγόντων περιστατικών ώστε να αναγνωρίζονται τα βρέφη στα οποία η χρήση του HFNC θα αποτύχει, πιθανώς θα αποτελέσει τον ακρογωνιαίο λίθο στην εξατομικευμένη προσέγγιση για τη βέλτιστη έκβαση.

Στις μελέτες που ενθαρρύνουν τη χρήση του HFNC έρχεται να προστεθεί η μελέτη των Pedersen et al.¹¹ που παρουσιάζουν ότι η επιλογή του HFNC έναντι του μη επεμβατικού αερισμού δεν επηρεάζει την τελική έκβαση των ασθενών. Εντούτοις, παρουσιάζονται σημαντικά ποσοστά αποτυχίας του HFNC που οδήγησε στην τροποποίηση της αντιμετώπισης. Η ανωτέρω παρατήρηση μπορεί να αποδίδεται στην μεγαλύτερη εξοικείωση των κλινικών με τις μεθόδους μη επεμβατικού αερισμού και στη έλλειψη σαφώς ορισμένων κριτηρίων αποτυχίας (pCO₂, κλινικά scores), που μπορεί να οδήγησε σε πρόωρη αλλαγή της μεθόδου. Επιπρόσθετα, αρκετοί πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία κύησης, το βάρος και η ύπαρξη RSV ως αιτιολογικού παράγοντα έχουν συνεκτιμηθεί καθιστώντας αξιόπιστα τα αποτελέσματα. Αξίζει να σημειωθεί, ωστόσο, ότι ο αποκλεισμός ασθενών με χρόνια αναπνευστικό νόσημα και το μικρό μέγεθος του δείγματος εγείρουν ερωτηματικά σε σχέση με την ασφάλεια των συμπερασμάτων.

Η έρευνα των Milési et al. απέδειξε πως η αντιμετώπιση της μέτριας ή σοβαρής βρογχιολίτιδας σε παιδιατρικούς ασθενείς μπορεί να γίνει με τη μέθοδο HFNC και CPAP, με την μέθοδο HFNC να έχει μικρότερο ποσοστό αποτυχίας της θεραπείας σε ασθενείς κάτω των 6 μηνών. Παράλληλα, οι ερευνητές περιγράφουν μικρότερα ποσοστά

δερματικών βλαβών στους ασθενείς υπό HFNC σε σύγκριση με τους ασθενείς υπό CPAP με την πρώτη ομάδα ασθενών να έχει στεγανότερη παροχή οξυγόνου (μικρότερο ποσοστό διαφυγής αέρα) και καλύτερη συμμόρφωση. Άρα παρά την καλύτερη εφαρμογή στο πρόσωπο των ασθενών δεν αναφέρονται προβλήματα (δερματικές βλάβες, δυσοφρία των ασθενών που θα οδηγούσε σε πτωχότερη συμμόρφωση).⁹

Στον αντίποδα η μελέτη των Metge et al. δεν βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές στον αριθμό των αναπνοών, της καρδιακής συχνότητας στο FiO₂ και το CO₂ στις ομάδες ασθενών που έπασχαν από οξεία βρογχιολίτιδα και έλαβαν HFNC και CPAP και τονίζετε η ανάγκη για περεταίρω διερεύνηση των θεραπειών σε μεγαλύτερες ομάδες ασθενών.¹⁹

Τα ευρήματα πολλών ερευνών δείχνουν πως η χρήση του HFNC στη κλινική φροντίδα είναι πιθανό να οδηγήσει στη μείωση των περιπτώσεων όπου χρειάζεται επεμβατικός μηχανικός αερισμός για τη θεραπεία του παιδιού με βρογχιολίτιδα. Πιο αναλυτικά, τα αποτελέσματα δύο σύντομων, αναδρομικών μελετών παιδιατρικών ασθενών των οποίων η κλινική εικόνα έδειχνε την ύπαρξη μέτριας έως σοβαρής βρογχιολίτιδας, έδειξαν πως η κλινική διάθεση του HFNC σχετίστηκε με μείωση του ποσοστού των ασθενών που είχαν την ανάγκη διασωλήνωσης.⁵⁻⁶ Η μελέτη των Kawaguchi et al. που πραγματοποιήθηκε

λαμβάνοντας ως δείγμα το μεγαλύτερο μέρος των παιδιατρικών ασθενών οδήγησε στο συμπέρασμα πως ανεξάρτητα από την αιτία της αναπνευστικής δυσχέρειας, η χρήση του HFNC είχε θετικά αποτελέσματα μειώνοντας αισθητά το ποσοστό των ασθενών που είχαν την ανάγκη διασωλήνωσης.⁷

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Το HFNC φαίνεται ότι έχει θέση στη θεραπεία της βρογχιολίτιδας. Κατά την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας προέκυψε ότι είναι ασφαλής ως μέθοδος οξυγονοθεραπείας με πιθανό όφελος σε σύγκριση με παλαιότερες μεθόδους μη παρεμβατικές και σίγουρα από τις παρεμβατικές. Ωστόσο περαιτέρω έρευνα απαιτείται ούτως ώστε να προκύψουν ασφαλή συμπεράσματα με σαφείς κατευθυντήριες οδηγίες για την εφαρμογή του.

Το βάρος της παρατήρησης καταγραφής και τιτλοποίησης των οδηγιών θα πρέπει να σηκώσουν οι θεραπευτικές ομάδες οι οποίες θα είναι στην πρώτη γραμμή και θα απαντήσουν στα ερωτήματα που πλανώνται στην τρέχουσα βιβλιογραφία έτσι ώστε το HFNC να μπει στην φαρμακευτική φαρέτρα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of

bronchiolitis. Pediatrics. 2014;134(5):e1474-502

2. Miller EK, Gebretsadik T, Carroll KN, Dupont WD, Mohamed YA, Morin LL, et al. Viral etiologies of infant bronchiolitis, croup and upper respiratory illness during 4 consecutive years. Pediatr Infect Dis J. 2013;32(9):950-5.

3. Wainwright C. Acute viral bronchiolitis in children- a very common condition with few therapeutic options. Paediatr Respir Rev. 2010;11(1):39-45;

4. Wing R, James C, Maranda LS, Armsby CC. Use of high-flow nasal cannula support in the emergency department reduces the need for intubation in pediatric acute respiratory insufficiency. Pediatr Emerg Care. 2012;28(11):1117-23.

5. McKiernan C, Chua LC, Visintainer PF, Allen H. High flow nasal cannulae therapy in infants with bronchiolitis. J Pediatr. 2010;156(4):634-8.

6. Schibler A, Pham TM, Dunster KR, Foster K, Barlow A, Gibbons K, et al. Reduced intubation rates for infants after introduction of high-flow nasal prong oxygen delivery. Intensive Care Med. 2011;37(5):847-52.

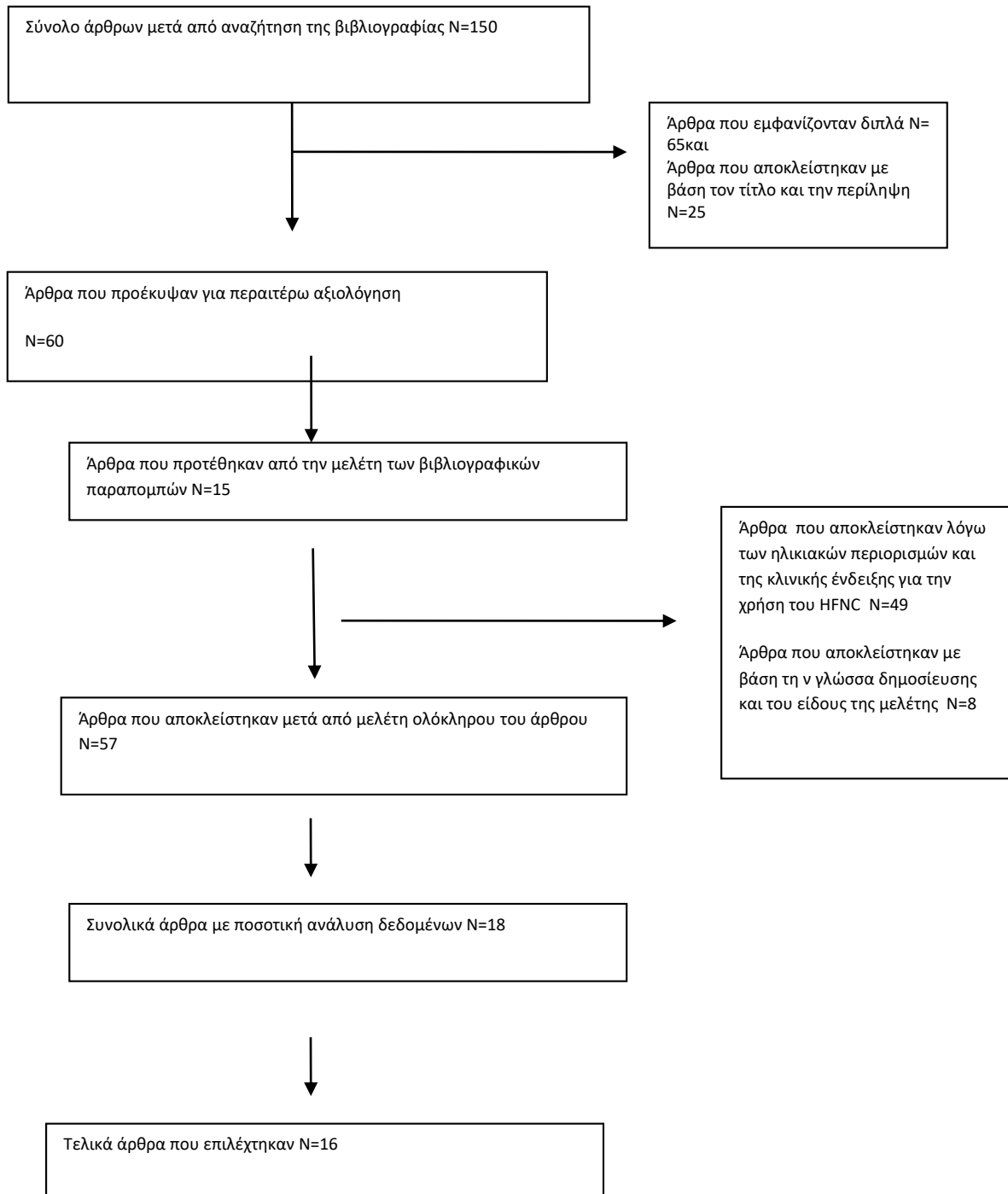
7. Kawaguchi A, Yasui Y, deCaen A, Garros D. The Clinical Impact of Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula on Pediatric Respiratory Distress. Pediatr Crit Care Med. 2017;18(2):112-9.

8. Clayton JA, McKee B, Slain KN, Rotta AT, Shein SL. Outcomes of Children With Bronchiolitis Treated With High-Flow Nasal Cannula or Noninvasive Positive Pressure Ventilation. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(2):128-35.
9. Milesi C, Essouri S, Pouyau R, Liet JM, Afanetti M, Portefaix A, et al. High flow nasal cannula (HFNC) versus nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) for the initial respiratory management of acute viral bronchiolitis in young infants: a multicenter randomized controlled trial (TRAMONTANE study). *Intensive Care Med*. 2017;43(2):209-16.
10. Guillot C, Le Reun C, Behal H, Labreuche J, Recher M, Duhamel A, et al. First-line treatment using high-flow nasal cannula for children with severe bronchiolitis: Applicability and risk factors for failure. *Arch Pediatr*. 2018;25(3):213-8.
11. Pedersen MB, Vahlkvist S. Comparison of CPAP and HFNC in Management of Bronchiolitis in Infants and Young Children. *Children (Basel)*. 2017;4(4)
12. Ergul AB, Caliskan E, Samsa H, Gokcek I, Kaya A, Zararsiz GE, et al. Using a high-flow nasal cannula provides superior results to OxyMask delivery in moderate to severe bronchiolitis: a randomized controlled study. *Eur J Pediatr*. 2018;177(8):1299-307.
13. Kepreotes E, Whitehead B, Attia J, Oldmeadow C, Collison A, Searles A, et al. High-flow warm humidified oxygen versus standard low-flow nasal cannula oxygen for moderate bronchiolitis (HFWHO RCT): an open, phase 4, randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;389(10072):930-9.
14. Franklin D, Babl FE, Schlapbach LJ, Oakley E, Craig S, Neutze J, et al. A Randomized Trial of High-Flow Oxygen Therapy in Infants with Bronchiolitis. *N Engl J Med*. 2018;378(12):1121-31.
15. Mayfield S, Bogossian F, O'Malley L, Schibler A. High-flow nasal cannula oxygen therapy for infants with bronchiolitis: pilot study. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(5):373-8.
16. Abboud PA, Roth PJ, Skiles CL, Stolfi A, Rowin ME. Predictors of failure in infants with viral bronchiolitis treated with high-flow, high-humidity nasal cannula therapy*. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(6):e343-9
17. Kelly GS, Simon HK, Sturm JJ. High-flow nasal cannula use in children with respiratory distress in the emergency department: predicting the need for subsequent intubation. *Pediatr Emerg Care*. 2013 29(8):888-92.
18. Bressan S, Balzani M, Krauss B, Pettenazzo A, Zanconato S, Baraldi E. High-flow nasal cannula oxygen for

- bronchiolitis in a pediatric ward: a pilot study. Eur J Pediatr. 2013;172(12):1649-56.
19. Metge P, Grimaldi C, Hassid S, Thomachot L, Loundou A, Martin C, et al. Comparison of a high-flow humidified nasal cannula to nasal continuous positive airway pressure in children with acute bronchiolitis: experience in a pediatric intensive care unit. Eur J Pediatr. 2014;173(7):953-8.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1. Βήματα συστηματικής ανασκόπησης.



ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Πίνακας Αποτελεσμάτων.

α/α	Συγγραφέας/ Έτος Δημοσίευσης	Είδος μελέτης	Σκοπός	Μέγεθος δείγματος	Έκβαση- Συμπεράσματα
1	Abboud et all. 2012	Αναδρομική	Προσδιορισμός κλινικών και εργαστηριακών παραγόντων κινδύνου για αποτυχίας HFNC	113	Παράγοντες αποτυχίας HFNC : -υπερκαπνία -υψηλότερο PRISM III score -Αυξημένος RR
2	McKiernan et al. 2010	Αναδρομική	Διερεύνηση της αποτελεσματικότητας του HFNC στην μείωση ποσοστού διασωλήνωσης	115	Κατά τη χρήση του HFNC: -68% μείωση των διασωληνώσεων ($p=0,043$), -σημαντική μείωση του RR έναντι των άλλων μεθόδων -μείωση της διάρκειας νοσηλείας σε ΜΕΘ από 6 σε 4 μέρες στο
3	Wing et al. 2012	Αναδρομική	Προσδιορισμός της μείωση του ποσοστού διασωλήνωσης σε έγκαιρη έναρξη HFNC .	848	-Μείωση του ρυθμού διασωληνώσεων από 25% σε 10% ($p=0.03$) -Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά σε θνητότητα και διάρκεια νοσηλείας
4	Schibler et al. 2011	Αναδρομική	Περιγραφή των αλλαγών στο πρωτόκολλο αερισμού μετά την χρήση HFNC.	330	Μείωση των διασωληνώσεων από 37% σε 7% με την παράλληλη αύξηση της χρήσης του HFNC από 13% σε 66% των περιπτώσεων.
5	Kawaguchi et al. 2017	Αναδρομική κοορτής	Διερεύνηση της χρήσης HFNC	1766	Κατά την χρήση του HFNC: -μείωση του ρυθμού διασωλήνωσης των ασθενών κατά 0.72 - δεν φάνηκε διαφορά στην θνητότητα - αύξηση των ημερών νοσηλείας κατά 2.9 ημέρες.

6	Bressan et al. 2013	Προοπτική παρατήρησης	Προσδιορισμός του οφέλους σε μέτρια και σοβαρή βρογχιολίτιδα	27	Κατά την χρήση του HFNC: -αύξηση κατά 1-2% του SpO2 (p<0,001) μείωση του μέσου ETCO2 κατά 6-8mmHg και των αναπνοών κατά 13-20 (p<0,001)
7	Mayfield et al. 2014	Προοπτική ασθενών - μαρτύρων	Σύγκριση ρινική κάνουλα με HFNC	94	Τα βρέφη με HFNC είχαν 4 φορές μικρότερο κίνδυνο εισαγωγής στη ΜΕΘ (p=0,043)
8	Kelly et al. 2013	Αναδρομική κοορτής	Προσδιορισμός κλινικών χαρακτηριστικών που προβλέπουν αποτυχία HFNC	498	Παράγοντες αποτυχίας: -PCO2>50mmHg, - pH<7,3 και -RR> 90η ΕΘ για την ηλικία
9	Metge et al. 2014	Αναδρομική	Σύγκριση nCPAP με HFNC	34	Δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε RR, FiO2, CO2, διάρκεια νοσηλείας
10	Guillot et al. 2018	Προοπτική	Αξιολόγηση της χρήσης του HFNC και Προσδιορισμός των παραγόντων που προβλέπουν αποτυχία HFNC	102	Η χρήση του HFNC φαίνεται να μειώνει την χρήση του nCPAP ενώ το pCO2 συνδέεται με κίνδυνο αποτυχίας του HFNC.
11	Pederson et al. 2017	Αναδρομική	Σύγκριση CPAP με HFNC	49	-Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στην διάρκεια νοσηλείας, μεταφορά σε ΜΕΘ κατά την χρήση των δύο μεθόδων -CPAP φάνηκε πιο αποτελεσματικό στη μείωση του RR & FiO2
12	Clayton et al. 2019	Τυχαιοποιημένα κλινικά δοκιμή	Σύγκριση HFNC με NPPV	8851	Κατά την χρήση του HFNCQ -μικρότερη πιθανότητα διασωλήνωσης σε σχέση με της ομάδας του NPPV (11% vs 20.1% p< 0.001) -οι ασθενείς έχουν καλύτερη

					ανεκτικότητα στη θεραπεία, μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, μειωμένη θνητότητα
13	Franklin et al. 2018	Κλινική δοκιμή	Σύγκριση HFNC με το πρωτόκολλο χρήσης μεθόδων αερισμού.	2217	Οι ασθενείς με HFNC είχαν σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά κλιμάκωσης της θεραπείας τους από τους ασθενείς με την κλινική πρακτική τους εφαρμογής οξυγονοθεραπείας.
14	Milesi et al. 2017	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή	Σύγκριση nasal CPAP με HFNC	342	Το HFNC φάνηκε να είναι ασφαλές, χωρίς δερματικές βλάβες και διαφυγή οξυγόνου και οι ασθενείς είχαν με χαμηλότερο ποσοστό διασωλήνωσης
15	Kerpeotes et al. 2017	Τυχαιοποιη μένη ελεγχόμενη δοκιμή	Σύγκριση HFNC με 100% οξυγόνο ρινική κάνουλα	1170	Οι ασθενείς με HFNC αποδεσμεύτηκαν γρηγορότερα από τη θεραπεία ενώ στις περιπτώσεις αποτυχίας της θεραπείας διατήρησαν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τα προβλεπόμενα επίπεδα SpO ₂
16	Ergul et al. 2018	Τυχαιοποιη μένη κλινική δοκιμή	Σύγκριση HFNC με μάσκα οξυγόνου.	82	Η αποτυχία της μεθόδου με τη μάσκα συνέβη σε 7 περιπτώσεις ενώ στο HFNC δεν υπήρχε καμία αποτυχία. Η πιθανότητα επιβίωσης διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο θεραπειών.

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ETCO₂ - End-tidal carbon dioxide

HFNC - High Flow Nasal Cannula

NCPAP - Nasal Continuous Positive Airway Pressure

RDS – Respiratory Distress Syndrome

RR - Respiratory rate

RSV - Respiratory Syncytial Virus

ΜΕΘ – Μονάδα Εντατικής Θεραπείας

NIV – Non-Invasive Ventilation

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

COT - Conventional Oxygen Therapy

RCT - Randomized Controlled Trial