

Lek. Sonia Kahtan

Zastosowanie kaniul nosowych z wysokim przepływem gazów w oddziałach neonatologicznych ze szczególnym uwzględnieniem ośrodków I i II stopnia referencji.

Rozprawa na stopień naukowy doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu
w dyscyplinie nauki medyczne

Promotor: dr hab. n. med. Tomasz Szczapa



Klinika i Katedra Neonatologii
Kolegium Nauk Medycznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Poznań, 2021

Składam ogromne podziękowania:

Lidii i Jurkowi Owsiakom oraz Fundacji Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy za
umożliwienie przeprowadzenia analiz danych rejestru HFNC

Panu dr hab. n. med. Tomaszowi Szczapie za nieocenioną pomoc merytoryczną oraz
wsparcie, którego udzielał mi podczas pisania prac

Pracę tę dedykuje mojej rodzinie

Spis treści

1.	Wstęp.....	5
1.1.	Wprowadzenie.....	5
1.2.	Mechanizm działania terapii wysokoprzepływowej.....	6
1.3.	Zastosowanie terapii wysokoprzepływowej.....	7
1.3.1.	Wspomaganie oddechu po intubacji.....	7
1.3.2.	Wspomaganie oddychania po urodzeniu.....	9
1.3.3.	Zakażenia dróg oddechowych.....	13
1.3.4.	Nowe zastosowania.....	15
1.4.	Uzasadnienie podjęcia badań.....	19
2.	Cel pracy.....	20
3.	Material.....	21
4.	Metoda.....	22
5.	Analiza statystyczna.....	25
6.	Wyniki.....	26
6.1.	Charakterystyka grupy badanej.....	26
6.2.	Przyczyny włączenia terapii wysokoprzepływowej.....	31
6.3.	Powodzenie terapii.....	36
6.4.	Parametry terapii wysokoprzepływowej.....	43
7.	Omówienie wyników i dyskusja.....	59
8.	Wnioski.....	71
9.	Streszczenie pracy w języku polskim.....	72
10.	Streszczenie pracy w języku angielskim.....	74
11.	Bibliografia.....	76

Indeks skrótów

ALTRI	- ostre zakażenie dolnych dróg oddechowych (<i>ang. acute lower respiratory tract infection</i>)
BiPAP	- dwufazowa wentylacja dodatnim ciśnieniem (<i>ang. biphasic positive airway pressure</i>)
CPAP	- ciągle dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (<i>ang. continous positive airway pressure</i>)
dEMG	- elektromiografii przezskórej (<i>ang. transcutaneous electromyography</i>)
ETCO ₂	- końcowo- wydechowe CO ₂ (<i>ang. end tidal carbon dioxide</i>)
HFNC	- kaniule nosowe z wysokim przepływem gazów/terapia wysokoprzepływowa (<i>ang. high flow nasal cannula</i>)
HFT	- terapia wysokoprzepływowa (<i>ang. high flow therapy</i>)
MAS	- zespół aspiracji smółki (<i>ang. meconium aspiration syndrome</i>)
NIPPV	- wentylacja nieinwazyjna dodatnim ciśnieniem (<i>ang. noninvasive positive pressure ventilation</i>)
NIV- NAVA	- nieinwazyjna wentylacja regulowana aktywnością elektryczną przepony (<i>ang. noninvasive neurally adjusted ventilatory assist</i>)
pEECO ₂	- nosogardłowego końcowo- wydechowego CO ₂ (<i>ang. endexpiratory pCO₂</i>)
RR	- współczynnik ryzyka (<i>ang. relative risk</i>)
TTN	- przemijający szybki oddech noworodka (<i>ang. transient tachypnea of the newborn</i>)
VMN	- nebulizator z siatką wibracyjną (<i>ang. vibrating mesh nebulizer</i>)
WOŚP	- Wielka Orkiestra Świątecznej Pomocy
ZZO	- zespół zaburzeń oddychania (<i>ang. respiratory distress syndrom</i>)

1. Wstęp

1.1. Wprowadzenie

Jednym z elementów postępu w opiece nad noworodkiem jest zmiana podejścia do leczenia niewydolności oddechowej. W podejmowaniu decyzji dotyczącej wyboru terapii należy uwzględniać nie tylko jej doraźny efekt, ale również ryzyko odległych powikłań. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami preferowanym sposobem wspomagania oddychania są metody nieinwazyjne [1]. W przypadku konieczności prowadzenia wentylacji konwencjonalnej zalecany jest jak najkrótszy czas jej stosowania, ekstubacja i stosowanie nieinwazyjnego wspomagania oddychania [1]. Na liście dostępnych terapii znajdują się metody znane od kilkudziesięciu lat, takie jak ciągłe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (*ang. continous positive airway pressure*, CPAP), oraz nowsze i bardziej skuteczne np. nosowa przerywana wentylacja dodatnim ciśnieniem (*ang. noninvasive positive pressure ventilation*, NIPPV), czy nieinwazyjna wentylacja regulowana aktywnością elektryczną przepony (*ang. noninvasive neurally adjusted ventilatory assist*, NIV-NAVA) [1,2,3]. Metody te nie są jednak doskonałe, wymagają niekiedy zaawansowanych rozwiązań technologicznych i odpowiedniego doświadczenia personelu. Ponadto ich stosowanie również może wiązać się z występowaniem powikłań, m.in. zespołów ucieczki powietrza oraz uszkodzeniami nosa, dlatego poszukuje się nowych sposobów nieinwazyjnego wspomagania oddychania. Terapia z wykorzystaniem kaniul nosowych z wysokim przepływem gazów (*ang. high flow nasal cannula*, HFNC) stała się w ostatnich latach coraz częściej stosowaną metodą nieinwazyjnego wspomagania oddychania u noworodków. Rosnąca popularność HFNC wynika m.in. z dobrej tolerancji przez pacjentów, prostoty zastosowania, rzadszego występowania powikłań oraz dobrej oceny tej metody przez personel oddziałów neonatologicznych. W trakcie prowadzenia terapii wysokoprzepływowej (*ang. high flow therapy*, HFT) stosuje się przepływy >1 l/min mieszaniny powietrza i tlenu, dostarczane za pomocą luźno przylegających, krótkich kaniul nosowych. Regulacja parametrów terapii jest bardzo prosta. Podlega jej jedynie przepływ gazu, stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2) oraz temperatura gazów.

Istotną rolę we wprowadzaniu metod nieinwazyjnego wspomagania oddychania noworodków w Polsce odegrała fundacja Wielkiej Orkiestry Świątecznej Pomocy (WOŚP), która od 2003 prowadzi dedykowany program poświęcony temu zagadnieniu

[4]. Dzięki fundacji wiele ośrodków neonatologicznych w kraju zostało zaopatrzonych w nowoczesne aparaty do terapii nieinwazyjnej. Początkowo były to urządzenia do zmiennoprzepływowego nCPAP (Infant Flow) przeznaczone przede wszystkim dla oddziałów intensywnej terapii noworodka. W pracy Wilińskiej M. i wsp. podczas siedmioletniej obserwacji danych z rejestru wykazano wzrost zastosowania nieinwazyjnego wsparcia oddechu jako trybu początkowego aż o 19 %, natomiast zastosowania Infant Flow po intubacji aż o 32%. Śmiertelność wśród pacjentów zmniejszyła się z 11 do 7% przy stałym poziomie powikłań [5]. Kontynuacją programu „*Infant Flow*” jest projekt „*Wyrównywanie Szans w Leczeniu Noworodków*” WOŚP, poświęcony doposażeniu w sprzęt HFNC oddziałów I i II stopnia referencji.

1.2. Mechanizm działania terapii wysokoprzepływowej

W trakcie stosowania HFNC mieszanina gazów podawana pacjentowi jest odpowiednio nawilżona i ogrzana, co pozwala zabezpieczyć nabłonek dróg oddechowych przed uszkodzeniem [6,7,8]. Kopelman A. i wsp. wykazali, że podawanie noworodkom o masie ciała <1000g nieogrzewanego i nienawilżonego gazu z przepływem >1 l/min może powodować uszkodzenie błony śluzowej nosa [9]. Wg Dysart K. i wsp. oraz Shafer T. i wsp. głównym mechanizmem terapii wysokoprzepływowej jest tzw. wypłukiwanie przestrzeni martwej jamy ustno-gardłowej, co pozwala zwiększyć wentylację pęcherzykową oraz zmniejszyć retencję dwutlenku węgla [10,11].

Frizzola M. i wsp. oceniali efekty HFNC u noworodków prosiąt z indukowanym uszkodzeniem płuc, które leczone były terapią wysokoprzepływową z przepływem od 2-8 L/min przy wysokich i niskich przeciekach [12]. Wykazano, że zarówno wentylacja jak i utlenowanie ulegały poprawie wraz ze wzrostem przepływu. Wyższe wartości przecieku nie wpływały znacznie na poprawę wentylacji (usuwanie CO₂), natomiast poprawiały utlenowanie. Innym, ważnym mechanizmem działania terapii wysokoprzepływowej jest również wytwarzanie dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych [13,14]. Jest ono zmienne i nie można go bezpośrednio kontrolować. Zależy między innymi od prędkości przepływu gazów, masy ciała pacjenta oraz stopnia przecieku. Generowane ciśnienie jest tym wyższe im niższa jest masa ciała, rośnie wraz z rosnącym przepływem oraz zmniejszaniem przecieku.

Dlatego też ze względów bezpieczeństwa w trakcie stosowania terapii wysokoprzepływowej pamiętać należy o zapewnieniu przecieku mieszaniny gazów

w obrębie nozdrzy. Dobrze dobrane kaniule pozwalają zachować odpowiednio wysoki przeciek, ciśnienie wytwarzane w drogach oddechowych jest wtedy zwykle niższe od ciśnień stosowanych podczas terapii z wykorzystaniem nosowego ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych (*ang. nasal continous positive airway pressure, nCPAP*).

1.3. Zastosowania terapii wysokoprzepływowej

1.3.1. Wspomaganie oddychania po ekstubacji

Na podstawie dotychczasowych doniesień wydaje się, że wykorzystanie HFNC po ekstubacji pacjenta jest najczęstszym wskazaniem dla tej terapii w oddziałach o najwyższym stopniu referencji. W 2013 r. Manley B. i wsp. opublikowali wyniki randomizowanego badania klinicznego (RCT), porównującego stosowanie HFNC oraz nCPAP po ekstubacji. Włączono do niego 303 noworodki urodzone <32 t.c. w 3 australijskich ośrodkach III stopnia referencji [13]. Było to badanie typu „*non-inferiority*”, z dopuszczalnym marginesem różnic efektywności terapii na poziomie 20%. Oceniano częstość niepowodzeń terapii w ciągu pierwszych 7 dni od randomizacji. W opracowaniu wyników powyższego badania nie wykazano istotnej statystycznie różnicy skuteczności HFNC i CPAP u noworodków po ekstubacji (34,3% vs 25,8% niepowodzeń). Odnotowano natomiast istotnie rzadsze występowanie urazów nosa podczas terapii wysokoprzepływowej w porównaniu do nCPAP (19,1% vs 53%). Również w 2013 roku ukazała się publikacja Yoder B. i wsp. w której oceniano skuteczność stosowania HFNC u 432 noworodków ≥ 28 t.c. po ekstubacji lub jako początkowe wsparcie oddechu [15]. Konieczność intubacji w ciągu 72 godzin od zastosowania HFNC uznano za wskaźnik niepowodzenia terapii. Wśród 212 noworodków poddanych terapii wysokoprzepływowej po ekstubacji niepowodzenie zanotowano u 23, natomiast wśród 220 stosujących nCPAP niepowodzenie opisano u 18. Autorzy podsumowali, że badane metody charakteryzują się podobną skutecznością i bezpieczeństwem. Porównywalną z nCPAP skuteczność HFNC opisywano również w kilku innych publikacjach, m.in. w jednoośrodkowych badaniach Collins C. i wsp. (132 pacjentów <32 t.c.) oraz Mostafa-Gharehbaghi M. i wsp. (85 pacjentów, 30-34 t.c.), a także w wieloośrodkowym badaniu z Chin (150 pacjentów) [16,17,19]. W badaniu Campbell D. i wsp. przeprowadzonym na stosunkowo niedużej grupie pacjentów

oceniono, że HFNC po ekstubacji charakteryzuje się gorszą skutecznością niż nCPAP [19]. Do badania włączono 40 noworodków po ekstubacji z masą ciała ≤ 1250 g. Głównym wskaźnikiem skuteczności była potrzeba intubacji w ciągu 7 dób, oceniano również zapotrzebowanie na tlen, występowanie bezdechów oraz bradykardii. Spośród 20 noworodków u których stosowano HFNC 12 wymagało ponownej intubacji, natomiast w grupie noworodków u których stosowano nCPAP, intubacji wymagały 3 z 20 noworodków. Na uwagę zasługuje jednak fakt, że w grupie HFNC nie ogrzewano mieszaniny gazów, a stosowane przepływy były bardzo niskie (średnio 1,6 l/min). Z dużym prawdopodobieństwem wpłynęło to na uzyskane wyniki, ponieważ efekty fizjologiczne i kliniczne tak niskich przepływów są ograniczone [6,12,20]. W 2016 roku zastosowanie HFNC u wcześniaków było przedmiotem przeglądu systematycznego biblioteki Cochrane [21]. Analiza obejmowała 15 badań dotyczących użycia HFNC. W konkluzji autorzy stwierdzili, że HFNC ma podobną skuteczność do innych form nieinwazyjnego wspomaganie oddychania u wcześniaków w zakresie ryzyka zgonu oraz dysplazji oskrzelowo-płucnej. Większość uwzględnionych w przeglądzie prac dotyczyła zastosowania HFNC jako wsparcia oddechu po ekstubacji, co wiązało się z mniejszym urazem nosa i rzadszym występowaniem odmy opłucnowej w porównaniu z CPAP. Autorzy zwrócili uwagę, że potrzebne są kolejne badania oceniające zastosowanie HFNC jako pierwotnego wspomaganie oddychania, jak również oceniające zastosowanie HFNC w grupie najbardziej niedojrzałych wcześniaków oraz porównujące różne urządzenia do terapii wysokoprzepływowej.

Wbrew wcześniejszym wątpliwościom Fleeman N. i wsp. w metaanalizie z 2019 roku, która obejmowała prawie 2900 noworodków wykazali, że HFNC może stanowić skuteczną i bezpieczną alternatywę dla nCPAP, jednak niewystarczające są dowody na skuteczność terapii u pacjentów < 28 t.c. [22]. Podobnie Hong H. i wsp. w metaanalizie obejmującej 21 randomizowanych badań klinicznych ocenili, że częstość niepowodzenia terapii stosowanej jako początkowe wspomaganie oddychania wcześniaków w obu grupach (HFNC vs nCPAP) była zbliżona. Ryzyko niepowodzenia HFNC po ekstubacji było większe, ale wiązało się ze zmniejszeniem częstości urazów nosa i odmy. Autorzy metaanalizy podkreślali potrzebę poszerzenia badań zwłaszcza w grupie skrajnie niedojrzałych wcześniaków [23].

1.3.2. Wspomaganie oddychania po urodzeniu

Zespół zaburzeń oddychania (*ang. respiratory distress syndrom, ZZO*) stanowi najczęstszą przyczynę niewydolności oddechowej u noworodków urodzonych przedwcześnie [8]. U noworodków urodzonych o czasie najczęstsze przyczyny obejmują przemijający szybki oddech noworodka (*ang. transient tachypnea of the newborn, TTN*), zapalenie płuc oraz zespół aspiracji smółki (*ang. meconium aspiration syndrome, MAS*) [8].

Z powodu niedodmy oraz niskiej podatności płuc pacjenci w zespole zaburzeń oddychania wymagają przede wszystkim zastosowania ciśnienia niezbędnego do rozprężenia pęcherzyków. Ciśnienie końcowo-wydechowe generowane przez terapię wysokoprzepływową jest zmienne i niekontrolowane oraz często niższe od ciśnień nCPAP dlatego zastosowanie HFNC jako początkowego wsparcia oddechu budzi kontrowersje [14].

Jedna z pierwszych prac opisująca zastosowanie HFNC jako początkowego wsparcia oddechu opublikowana przez Yoder B. i wsp. w 2013 roku nie wykazała istotnych różnic pomiędzy terapią wysokoprzepływową i CPAP w zakresie częstości konieczności intubacji. Liczebność analizowanej grupy była jednak bardzo mała – było to 11 noworodków u których stosowano HFNC oraz 8 noworodków u których zastosowano nCPAP [15]. W 2015 roku Kugelman A. i wsp. przeprowadzili jednośrodkowe badanie RCT porównujące efektywność HFNC i nosowej przerywanej wentylacji dodatnim ciśnieniem. [24]. W badaniu brało udział 76 noworodków <35 t.c. Stwierdzono, że odsetek pacjentów wymagających intubacji nie różnił się istotnie pomiędzy grupami HFNC i NIPPV (odpowiednio 28,9% vs 34,2%). Był to dość zaskakujący wynik, ponieważ NIPPV uważany jest za metodę o wyższej efektywności od nCPAP we wczesnym wspomaganiu oddychania [2]. Ponadto wykazano, że czas prowadzenia wentylacji był znacząco dłuższy dla grupy HFNC (5,4 vs 2,6 dni). W randomizowanym badaniu klinicznym „HIPSTER” (*High Flow Nasal Cannulae as Primary Support in the Treatment of Early Respiratory Distress*) opublikowanym w 2016 roku porównywano efekty zastosowania HFNC jako początkowego trybu wsparcia oddechu u wcześniaków ≥ 28 t.c. w porównaniu do nCPAP [25]. Do badania włączono 564 pacjentów, u których wystąpiła wczesna niewydolność oddechowa oraz którym nie podano surfaktantu. Autorzy wyodrębnili kryteria niepowodzeń leczenia

jako: konieczność stosowania stężenia tlenu w mieszaninie oddechowej (FiO_2) $\geq 0,4$; kwasicę oddechową (pH 7,2 i $\text{pCO}_2 > 60$ mm Hg we krwi włosniczkowej); epizody bezdechu wymagające wentylacji dodatnim ciśnieniem; pilną konieczność intubacji i wentylacji mechanicznej oraz ewentualną „decyzję klinicysty” o zmianie terapii. Roberts C. i wsp. wykazali zbiorcze (tzw. wynik złożony - „*composite outcome*”) występowanie wymienionych niepowodzeń leczenia istotnie częściej w grupie HFNC niż CPAP (25,5% vs 13,3%), zarówno u wcześniaków < 32 t.c., jak i ≥ 32 t.c. Jednak po przeanalizowaniu każdego kryterium osobno wykazano, że istotna różnica występowała tylko dla pilnej konieczności intubacji w ciągu pierwszych 72 godzin od randomizacji pomiędzy grupami HFNC i CPAP (odpowiednio 15,5% vs 11,5%). W 2016 roku ukazały się także wyniki innego dużego włoskiego badania o podobnych założeniach. Lavizzari A. i wsp. analizowali efektywność terapii wysokoprzepływowej stosowanej jako początkowe wsparcie oddechu w grupie 316 wcześniaków z ZZO urodzonych > 28 t.c. [26]. Wykazano skuteczność i bezpieczeństwo HFNC porównywalne do zmiennoprzepływowego nCPAP oraz „dwupoziomowej” wentylacji dodatnim ciśnieniem (*ang. biphasic positive airway pressure*, BiPAP). Jako niepowodzenie terapii badacze uznali potrzebę wentylacji mechanicznej w ciągu pierwszych 72 godzin życia dla HFNC oraz nCPAP/BiPAP. Nie różniła się ona istotnie pomiędzy grupami i wynosiła odpowiednio 10,8% oraz 9,5 %. Shin J. i wsp. w swoim badaniu również oceniali skuteczność HFNC w leczeniu zaburzeń oddychania występujących u wcześniaków po urodzeniu [27]. Włączono do niego 85 noworodków urodzonych pomiędzy 30 a 35 t.c. Kryterium niepowodzenia terapii określono jako konieczność intubacji i wentylacji mechanicznej u pacjentów stosujących HFNC oraz nCPAP. Odsetek niepowodzeń wynosił odpowiednio 38,1% oraz 20,9%, jednak nie była to różnica istotna statystycznie. Autorzy wysunęli wniosek, że HFNC jest metodą bardzo prostą i nie wymaga dużego nakładu pracy personelu medycznego, jednak u noworodków z grupy HFNC istotnie częściej obserwowano epizody hipoksji. Skuteczność wczesnej terapii HFNC w porównaniu do nCPAP oceniano również w indyjskim randomizowanym badaniu klinicznym Murki S. i wsp. [28]. Badacze poddali leczeniu 272 noworodki ≥ 28 t.c. o urodzeniowej masie ciała > 1000 g. Niepowodzenie terapii w ciągu pierwszych 72 godzin życia definiowano jako konieczność zmiany trybu wsparcia oddechowego (z HFNC na nCPAP lub wentylację mechaniczną; z nCPAP na

wentylację mechaniczną). W grupie stosującej HFNC odsetek niepowodzeń był istotnie wyższy i wynosił 26,3%, natomiast w grupie stosującej nCPAP 7,9%. W roku 2018 ukazała się 2 letnia retrospektywna analiza obejmująca 381 pacjentów urodzonych między 28. a 36. t.c. Dotyczyła ona zastosowania HFNC jako początkowego wsparcia oddechowego u noworodków z ZZO w dwóch szpitalach z Wielkiej Brytanii z dużym doświadczeniem w prowadzeniu tej terapii (John Radcliffe Hospital in Oxford i St. Peter's Hospital) [29]. Noworodki po urodzeniu stabilizowane były za pomocą CPAP przy użyciu maski twarzowej, następnie wsparcie oddechu kontynuowano z wykorzystaniem HFNC. Zivanovic S. i wsp. ocenili, że odsetek intubacji był podobny lub niższy od wyników raportowanych w piśmiennictwie (11,1-14,7%).

Badania opisane w piśmiennictwie międzynarodowym do 2018 roku prowadzone były wyłącznie w ośrodkach o najwyższym stopniu referencji, w których zarówno profil pacjentów jak i doświadczenie personelu różni się od oddziałów I i II stopnia. Projekt „HUNTER“ (*High-Flow Use in Non-Tertiary Centres for Early Respiratory Distress*) był pierwszym dużym badaniem, które miało na celu porównanie skuteczności HFNC oraz nCPAP w 9 australijskich oddziałach „special care nurseries” będących odpowiednikiem europejskich oddziałów II stopnia referencji [30]. Manley B. i wsp. do badania włączyli noworodki urodzone ≥ 31 t.c. z masą ciała ≥ 1200 g, wymagające nieinwazyjnego wspomaganie oddechu w pierwszej dobie życia. Noworodki losowo otrzymywały HFNC albo nCPAP jako początkowy tryb wspomaganie oddychania. Głównym punktem końcowym było niepowodzenie terapii w ciągu 72 godzin, które stwierdzono na podstawie kryteriów takich jak: utrzymujące się $\text{FiO}_2 \geq 0,4$ powyżej 1 godziny w celu uzyskania SpO_2 91-95%, wyniki badania równowagi kwasowo-zasadowej: $\text{pH} < 7,2$ oraz $\text{pCO}_2 > 60 \text{ mmHg}$ utrzymujące w dwóch próbkach krwi tętniczej bądź włosniczkowej pobranych co najmniej 1 godzinę po rozpoczęciu wybranej wentylacji i uzyskanych w odstępie 1 godziny, występowanie bezdechów (dwa lub więcej wymagających zastosowania wentylacji z dodatnim ciśnieniem w przeciągu 24h; sześć lub więcej wymagających jakiegokolwiek interwencji w przeciągu 6 godzin) oraz decyzja klinicysty o pilnej konieczności intubacji, wentylacji mechanicznej i przekazaniu do ośrodka III stopnia referencji. Analizowano również częstość występowania odmy opłucnowej wymagającej drenażu, czas trwania wspomaganie oddechu, tlenoterapii i hospitalizacji, koszty związane z opieką szpitalną, opłacalność, stres oraz satysfakcję rodzicielską jak również obciążenie pracą

pielęgniarską. W badaniu wzięło udział łącznie 754 noworodków. Niepowodzenie leczenia wystąpiło u 78 z 381 pacjentów (20,5%) w grupie HFNC oraz u 38 z 373 (10,2%) noworodków z grupy nCPAP. Częstość stosowania wentylacji mechanicznej, przekazania do oddziału o wyższym stopniu referencji oraz występowanie zdarzeń niepożądanych nie różniły się znacząco pomiędzy grupami. Oceniono, że HFNC wykazuje istotnie wyższą częstość niepowodzenia w terapii zespołu zaburzeń oddychania.

W 2019 roku Lee W. i wsp. oceniając, że HFNC staje się coraz popularniejszą metodą wentylacji nieinwazyjnej opublikowali pracę mającą na celu zbadanie czynników niepowodzenia terapii wysokoprzepływowej jako początkowego wsparcia oddechu u noworodków [31]. Do badania włączono 97 noworodków wymagających zastosowania nieinwazyjnego wsparcia oddechu w ciągu pierwszych 24 godzin życia. 68 noworodków z sukcesem leczono terapią wysokoprzepływową, natomiast pozostała liczba wymagała zastosowania innego wsparcia oddechu ze względu na występującą kwasicę, niedotlenienie bądź bezdechy. W porównaniu do noworodków, które z sukcesem zakończyły leczenie, w grupie pacjentów z niepowodzeniem HFNC zarejestrowano niższy tydzień urodzeniowy noworodka, wyższy wskaźnik stosowania sterydów przed porodem, częstsze występowanie przedłużonego pęknięcia błon płodowych, niższe pH, wyższe pCO_2 po zastosowaniu HFNC oraz częstsze występowanie zespołu zaburzeń oddychania. Autorzy tej publikacji stwierdzili, że leczenie przy pomocy HFNC noworodków <34 t.c. oraz z objawami ZZO należy uznać za ryzykowne. Wyższe zapotrzebowanie na tlen, kwasica oraz wyższe wartości pCO_2 po zastosowaniu HFNC mogą pomóc w identyfikacji noworodków wysokiego ryzyka wymagających zastosowania innych trybów wsparcia oddechu.

W 2019 roku Demirel G. i wsp. w swoim badaniu porównywali HFNC oraz nCPAP jako podstawowe wspomaganie oddychania w pierwszych godzinach życia u noworodków ≤ 32 t.c. [32]. W tym prospektywnym randomizowanym badaniu u 53 noworodków zastosowano HFNC, a u 54 nCPAP. W badaniu oceniano jako najważniejszy punkt niepowodzenia terapii definiowane jako: zwiększenie pracy oddechowej, bezdech/bradykardia/desaturacja >3 razy w ciągu godziny w trakcie 6 godzinnej obserwacji, bezdech wymagający wentylacji dodatnim ciśnieniem, $FiO_2 > 0,6$ dla uzyskania SpO_2 90-95%, $pH < 7,25$ lub $pCO_2 > 65$ mmHg. Analizowano również czas trwania nieinwazyjnego wsparcia oddechu oraz leczenia tlenem, maksymalne FiO_2 ,

długość pobytu w szpitalu, częstość intubacji, występowania ZZO, odmy opłucnowej oraz dysplazji oskrzelowo-płucnej. Stwierdzono brak istotnej statystycznie różnicy pomiędzy grupami w skuteczności terapii, czasu jej stosowania, leczenia tlenem, czasu hospitalizacji, częstości intubacji oraz powikłań.

Podsumowując, wnioski z dotychczasowych badań porównujących efekty nCPAP i terapii wysokoprzepływowej stosowanej jako początkowe wspomaganie oddychania u wcześniaków nie są jednoznaczne jednak wyniki ostatnich metaanaliz wskazują na brak istotnych różnic w skuteczności obu metod [22,23]. Trudności w porównywaniu wyników badań wynikają m.in. ze zróżnicowania protokołów postępowania i odmiennych kryteriów niepowodzenia terapii. Należy również pamiętać, że pomimo różnic w odsetku powodzenia terapii pomiędzy HFNC i nCPAP w badaniach takich jak HIPSTER i HUNTER, u zdecydowanej większości pacjentów HFNC był skuteczną metodą leczenia [25,30]. Wyniki wspomnianych metaanaliz zostały uwzględnione w aktualizacji wytycznych Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Zgodnie z rekomendacjami z 2021 roku można rozważyć zastosowanie terapii HFNC u wcześniaków z ZZO łagodnego stopnia po indywidualnej kwalifikacji przez lekarza. Należy przy tym zachować ostrożność i w razie niepowodzenia terapii zastosować inny rodzaj wspomagania oddechu oraz rozważyć podaż surfaktantu [14].

1.3.3. Zakażenia dróg oddechowych

Ostre zapalenie oskrzelików oraz zapalenie płuc stanowią główne przyczyny niewydolności oddechowej w pediatrii [8]. HFNC może być stosowane u noworodków i niemowląt z niewydolnością oddechową wywołaną ciężkim zapaleniem oskrzelików. W 2013 roku Bressan i wsp. przeprowadzili badanie mające ocenić skuteczność HFNC na oddziałach pediatrycznych u niemowląt z zapaleniem oskrzelików [33]. HFNC stosowano u niemowląt hospitalizowanych z powodu umiarkowanie ciężkiego zapalenia oskrzelików. W badaniu, do którego włączono 27 niemowląt, oceniano działania niepożądane, potrzebę zmiany trybu wsparcia oddechu i konieczność przekazania na oddział intensywnej terapii. Brano pod uwagę wysycenie hemoglobiny tlenem mierzone za pomocą pulsoksymetrii (*ang. pulse oximeter oxygen saturation, SpO₂*), wykonywano pomiary kapnometryczne oraz oznaczono ilość oddechów przed włączeniem terapii oraz w trakcie jej trwania. U żadnego z pacjentów nie odnotowano działań niepożądanych ani konieczności przekazania na oddział intensywnej terapii.

Zarejestrowano wzrost mediany SpO_2 o 1-2 punkty po zmianie ze standardowego trybu wsparcia oddechu (tlenoterapii biernej) na HFNC. Mediana końcowo-wydechowego stężenia dwutlenku węgla (*ang. end tidal carbon dioxide, ETCO₂*) oraz częstość oddechów znacząco spadły w ciągu 3 pierwszych godzin wentylacji, a następnie utrzymywały się na stałym poziomie. W podsumowaniu autorzy badania stwierdzili, że terapię HFNC można efektywnie stosować u dzieci z umiarkowanie ciężkim zapaleniem oskrzelików na oddziałach pediatrycznych oraz że poprawia ona utlenowanie i powoduje obniżenie ETCO_2 i RR.

W 2019 Sachs N. i wsp. opisali kontrolowane badanie prospektywne podczas którego oceniali fizjologiczne i kliniczne efekty terapii wysokoprzepływowej podczas leczenia zapalenia oskrzelików u dzieci na oddziałach pediatrycznych [34]. Analizie poddano 16 pacjentów w wieku od 0 do 2 lat hospitalizowanych w Schneider Children's Medical Center of Israel w latach 2015-2017 z zapaleniem oskrzelików o nasileniu od umiarkowanego do ciężkiego. Każde dziecko było oceniane łącznie w 4 interwałach trwających od 4 do 10 godzin zarówno podczas terapii jak i po jej zakończeniu. Do oceny stanu pacjentów używano skali nasilenia zapalenia oskrzeli Wanga i wsp. oraz przezskórny pomiar CO_2 . Autorzy stwierdzili poprawę wskaźnika ciężkości zapalenia oskrzelików o 3 punkty w 1 i 2 interwale. W przezskórnym pomiarze CO_2 wartości uległy obniżeniu o średnio 8,7 mmHg. Autorzy wskazywali na praktyczność, bezpieczeństwo oraz skuteczność HFNC w leczeniu umiarkowanego i ciężkiego zapalenia oskrzelików na ogólnym oddziale pediatrycznym, zwracając uwagę na konieczność ciągłego, ścisłego monitorowania pacjentów. Stwierdzili, że HFNC jest przydatnym narzędziem w poprawie wydolności oddechowej dziecka w przebiegu zapalenia oskrzelików, dla którego obecnie nie ma zarejestrowanego skutecznego leczenia przyczynowego.

W 2017 roku Departament Zdrowia Matki i Dziecka miasta Buenos Aires w Argentynie włączył HFNC do rutynowego protokołu postępowania w ostrym zakażeniu dolnych dróg oddechowych na ogólnych oddziałach pediatrycznych wybranych szpitali. Monteverde E. i wsp. opublikowali wyniki badania, którego celem była ocena wyników leczenia oraz zbadanie potencjalnych czynników związanych z niepowodzeniem terapeutycznym HFNC [35]. HFNC stosowano u niemowląt poniżej 18 miesiąca życia hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych (*ang. acute lower respiratory tract infection, ALTRI*) w 3 szpitalach (Durand, Elizalde, Guttierrez) od czerwca do września 2017 roku. Spośród 522 pacjentów hospitalizowanych z

powodu ALTRI 39,7% wymagało wspomagania oddychania za pomocą terapii wysokoprzepływowej. Nie obserwowano istotnych różnic w stanie klinicznym przed rozpoczęciem leczenia między pacjentami, u których stosowano HFNC i konwencjonalną terapię tlenową. Niepowodzenie terapii zaobserwowano tylko u 8,7% pacjentów z terapią wysokoprzepływową. Wykazano, że wprowadzenie HFNC na ogólnych oddziałach pediatrycznych było bezpieczne, nie opisano żadnych działań niepożądanych. Wg autorów publikacji obniżenie RR w pierwszej godzinie terapii wydaje się być najbardziej prognostycznym czynnikiem jej powodzenia. Wskaźnik przyjęć na intensywną terapię w szpitalach, w których wdrożono protokół zastosowania HFNC w ALTRI był o 3,6% niższy niż w pozostałych ośrodkach.

Luo J. i wsp. przeprowadzili metaanalizę randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych porównujących HFNC, standardową terapię tlenową oraz nCPAP u dzieci z ostrym zakażeniem dolnych dróg oddechowych, hipokseміą oraz niewydolnością oddechową [36]. W metaanalizie uwzględniono 8 randomizowanych kontrolowanych badań klinicznych. Analizowano m.in. skuteczność terapii oraz występowanie powikłań. Badania obejmowały 2259 pacjentów, wśród nich 1100 poddanych terapii wysokoprzepływowej, 980 standardowej tlenoterapii tlenem oraz 179 leczonych przy użyciu nCPAP. W 3 badaniach porównano nCPAP z HFNC, 4 badania dotyczyły HFNC i standardowej terapii tlenowej, 1 badanie porównywało wszystkie trzy metody wspomagania oddychania. Wykazano, że w porównaniu ze standardową terapią tlenową HFNC zmniejszył ryzyko niepowodzenia leczenia (współczynnik ryzyka, *ang. relative risk*) (RR 0,49) CI 0,40-0,60, $p < 0,001$) u dzieci z łagodną hipokseміą ($SpO_2 > 90\%$). U niemowląt pomiędzy 1. a 6. miesiącem życia z ciężką hipokseміą ($SpO_2 < 90\%$ lub $SpO_2 > 90\%$ z podażą tlenu) HFNC w porównaniu do nCPAP zwiększyła ryzyko niepowodzenia terapii (RR 1,77 CI 1,17-2,67 $p = 0,007$). Nie stwierdzono natomiast istotnych różnic w częstości intubacji oraz śmiertelności między HFNC, standardową terapią tlenową oraz nCPAP. Terapia wysokoprzepływowa miała mniejszy wskaźnik urazów nosa niż nCPAP (RR 0,35 CI 0,16-0,77 $p = 0,009$).

1.3.4. Nowe zastosowania

Ze względu na rosnącą popularność HFNC poszukiwane są nowe metody zwiększenia jej skuteczności oraz nowych wskazań do zastosowania. W 2014 r Jassar R. i wsp. przeprowadzili badanie na modelu zwierzęcym oceniające efekty 4 godzinnej terapii

z wykorzystaniem tlenu i helu (heliox) w porównaniu do wentylacji powietrzem [37]. Hel ze względu na gęstość mniejszą od azotu poprawia parametry przepływu gazów oddechowych - przepływ staje się mniej turbulentny, obniża się opór przepływu powietrza i ciśnienie w drogach oddechowych. W grupie wentylowanej przy użyciu helioxu wykazano mniejszy wysiłek oddechowy, niższe wskaźniki stanu zapalnego oraz uszkodzenia płuc w ocenie histopatologicznej. Autorzy w podsumowaniu wysunęli wniosek, że zastosowaniu helioxu podczas terapii wysokoprzepływowej może przyczynić się do jej większej skuteczności poprzez zmniejszenie obciążenia przepony. W 2018 r. Reynolds P. i wsp. oceniali zastosowanie prototypowego systemu do automatycznej regulacji stężenia FiO_2 u wcześniaków u których prowadzono terapię wysokoprzepływową przy użyciu urządzenia Vapotherm Precision Flow [38]. W badaniu brało udział 30 noworodków. Mediana urodzeniowego tygodnia ciąży wynosiła 26, mediana wieku badanych pacjentów 29 dni, a masy urodzeniowej 1080g. Porównywano automatyczną regulację FiO_2 ze standardową manualną metodą - oceniano czas w którym wartość SpO_2 utrzymywała się w przedziale 90-95% dla noworodków wentylowanych $\text{FiO}_2 \geq 0,25$ (lub 90-100% dla $\text{FiO}_2 = 0,21$). Automatyczny system regulacji FiO_2 w porównaniu z manualnym wykazał się znacznie lepszą skutecznością w utrzymywaniu pacjentów w docelowym zakresie SpO_2 (odpowiednio 80% vs 49% czasu). Zarejestrowano znacznie mniej długich (>60s) epizodów desaturacji <80% podczas stosowania automatycznej regulacji.

W 2019 roku Rub D. i wsp. przeprowadzili badanie na modelu płuca wcześniaka oceniające wpływ oscylacji o wysokiej częstotliwości na ciśnienie w drogach oddechowych wytwarzane przez kaniulę nosową z wysokim przepływem [39]. Symulator płuc o pojemności 40 ml (podatność 1,0 ml/cm H_2O) podłączono do modelu górnych dróg oddechowych noworodka >28 t.c. wykonanego metodą wydruku 3D. Objętość oddechową ustalono na 6,0 ml, a częstość oddechów na 40 lub 60/min. Podatność płuc zmieniano w zakresie 1,0 do 0,5 ml/cm H_2O . Przepływ HFNC był modulowany oscylacyjnie za pomocą trójdrożnego zaworu elektromagnetycznego pracującego przy częstotliwości 4, 6, 8 i 10 Hz. Głównym celem badania była ocena zmiany ciśnienia w drogach oddechowych po nałożeniu oscylacji na HFNC. Badana metoda spowodowała obniżenie średniego ciśnienia w drogach oddechowych o około 18% w trakcie nałożenia oscylacji na HFNC w porównaniu do modelu bez oscylacji niezależnie od zmian w częstości oddechów oraz podatności płuc.

Badanie wykazało izolowany wpływ oscylacji na ciśnienie w drogach oddechowych podczas stosowania HFNC. W opinii autorów publikacji obniżenie średniego ciśnienia w drogach oddechowych podczas oscylacji może mieć korzystny wpływ na bezpieczeństwo pacjenta. Chociaż trudno jest przewidzieć znaczenie kliniczne 18% spadku średniego ciśnienia w drogach oddechowych obserwowanego na modelu in-vitro, to jednak wydaje się, że może to pozwolić na stosowanie w przyszłości wyższych wartości przepływu podczas stosowania HFNC oraz poprawę usuwania CO₂.

Innym interesującym zagadnieniem dotyczącym nowych zastosowań HFNC jest podawanie aerozolu przez kaniule nosową o wysokim przepływie gazów alternatywnie do nebulizacji za pomocą maski [40]. Terapia aerozolowa jest powszechnie stosowanym zabiegiem u dzieci, jest również wykorzystywana w terapii noworodków. Stosuje się ją z wykorzystaniem m.in.: inhalatorów z dozownikiem, nebulizatorów strumieniowych lub nebulizatorów z siatką wibracyjną (*ang. vibrating mesh nebulizer*, VMN). Każdą z wymienionych metod stosuje się zazwyczaj z maską twarzową. Depozycja aerozolu w płucach dostarczanego z wykorzystaniem maski u niemowląt i małych dzieci jest bardzo niska (od 0,5% do 3% dawki). Problemem są sytuacje w których dzieci wymagają wysokiej podaży tlenu i źle tolerują maskę. Na podstawie ankiety przeprowadzonej wśród członków American Association for Respiratory Care (AARC) stwierdzono, że spośród 75% specjalistów, którzy podawali aerozol w trakcie terapii HFNC, aż 77% wybierało VMN, 23% odłączało czasowo pacjenta od terapii, a 13% zmniejszało przepływ HFNC [41]. Dane zebrane w ankiecie odzwierciedlają brak spójnych wytycznych dotyczących wykorzystania tej metody. Wiedza na temat wpływu wysokich przepływów na osadzanie cząstek w płucach noworodków jest ograniczona. Poza przepływem, ogrzewanie i nawilżanie podawanej mieszaniny gazów może dodatkowo wpływać na wielkość cząsteczek leku, zmniejszając ich dostarczenie do płuc. Wg Ari A. i wsp. wśród czynników wpływających na efektywność aerozoloterapii podczas HFNC należy uwzględnić: prędkość przepływu, rozmiar kaniuli, typ nebulizatora i jego umiejscowienie w obwodzie oddechowym, metodę podaży oraz rodzaj gazu [42].

W 2019 roku opublikowano 2 interesujące publikacje dotyczące wykorzystania HFNC jako metody dostarczania aerozolu i wpływu tej metody na depozycję leku w płucach [43,44]. W badaniu in vitro Li J. i wsp. użyli manekiny dróg oddechowych symulujące niemowlę (5 kg) i małe dziecko (15kg). Przepływ kaniul ustalono na 0,125/ 0,25/0,5/1 i 2 l/kg/min. Nebulizator siatkowy umieszczono na wlocie nawilżacza, proksymalnie do

pacjenta. Stwierdzono, że przeznosowe podawanie aerozolu było znacznie lepsze, gdy przepływ gazu był poniżej przepływu wdechowego pacjenta. Wykazano również, że depozycja leku wzrastała wraz ze zmniejszającym się przepływem, największa była przy przepływie 0,25 l/kg/min (14%). Autorzy stwierdzili, że podawanie aerozoli przez kaniule nosowe może zapewnić dostarczanie skutecznych dawek aerozolu, podkreślając jednak, że przepływy stosowane podczas terapii oddechowej są zazwyczaj wyższe (2l/kg/min dla dzieci oraz 2-8 l/min dla noworodków). Corcoran T. i wsp. badali depozycję płucną i nosową dostarczanych aerozoli przez kaniule nosową z wysokim przepływem [44]. U 18 niemowląt wykonano pomiar klirensu śluzowo-rzęskowego poprzez dostarczenie aerozolu radiofarmaceutycznego przez kaniule nosowe. Odkładanie aerozolu oceniano za pomocą obrazowania kamerą gamma. Wykazano, że szybkość przepływu znacząco wpływała na depozycję w płucach. W trakcie stosowania przepływu przydatnego klinicznie dla tlenoterapii zaobserwowano niskie odkładanie się aerozolu w płucach (2l/min, 4,5 % zdeponowanej dawki) z wysokim odkładaniem w nosie. Przy niższych prędkościach przepływu zwiększała się depozycja w płucach (0,2l/min, 33,5% dostarczonej dawki). Wykazano, że stosunek dawkowania nos/płuca przy prędkości przepływu 2l/min wynosi 26:1 natomiast przy przepływie 0,2 l/min wynosi 2:1. Niższe wartości prędkości przepływu HFNC zwiększają depozycję w płucach. Jednak nawet podczas stosowania niskich przepływów obserwuje się odkładanie leku w nosie co może powodować jego miejscową toksyczność.

Clark A. i wsp. opisali nowy donosowy system dostarczania aerozoli przeznaczony dla wcześniaków [45]. Zastosowano czujnik przepływu oraz system, który dostarcza aerozol tylko podczas wdechu, co może znacznie zmniejszyć depozycję w nosie i poprawić ją w płucach.

Do czasu opublikowania bardziej obiecujących danych dotyczących efektywności aeroszoterapii podczas HFNC przy wyższych prędkościach przepływu obecnie zaleca się w trakcie nebulizacji okresowe zmniejszenie przepływu do co najmniej 0,25 l/kg lub usunięcie kaniul wysokoprzepływowych i podanie aerozolu poprzez tradycyjne interfejsy, takie jak ściśle dopasowana maska twarzowa.

1.4. Uzasadnienie podjęcia badań

Terapia wysokoprzepływowa jest coraz częściej stosowaną metodą nieinwazyjnego wspomagania oddychania u noworodków. Urządzenia wykorzystywane do HFNC są wyjątkowo proste w obsłudze zarówno dla lekarzy jak i pielęgniarek, co powoduje że mogą być stosowane poza wysokospecjalistycznymi oddziałami intensywnej terapii noworodka. Pomimo racjonalnych przesłanek dla stosowania HFNC poza ośrodkami III stopnia referencji oraz pozytywnych opinii ekspertów dane z piśmiennictwa dotyczące tego zagadnienia są jednak bardzo ograniczone. Analiza danych z rejestru umożliwia poszerzenie wiedzy na temat stosowania terapii wysokoprzepływowej w oddziałach neonatologicznych I i II stopnia referencji w Polsce. Wyniki analiz mogą być wykorzystywane przy planowaniu dalszych działań na rzecz promocji stosowania metod nieinwazyjnego wspomagania oddychania noworodków, optymalizacji wytycznych oraz programów edukacyjnych.

2. Cel pracy

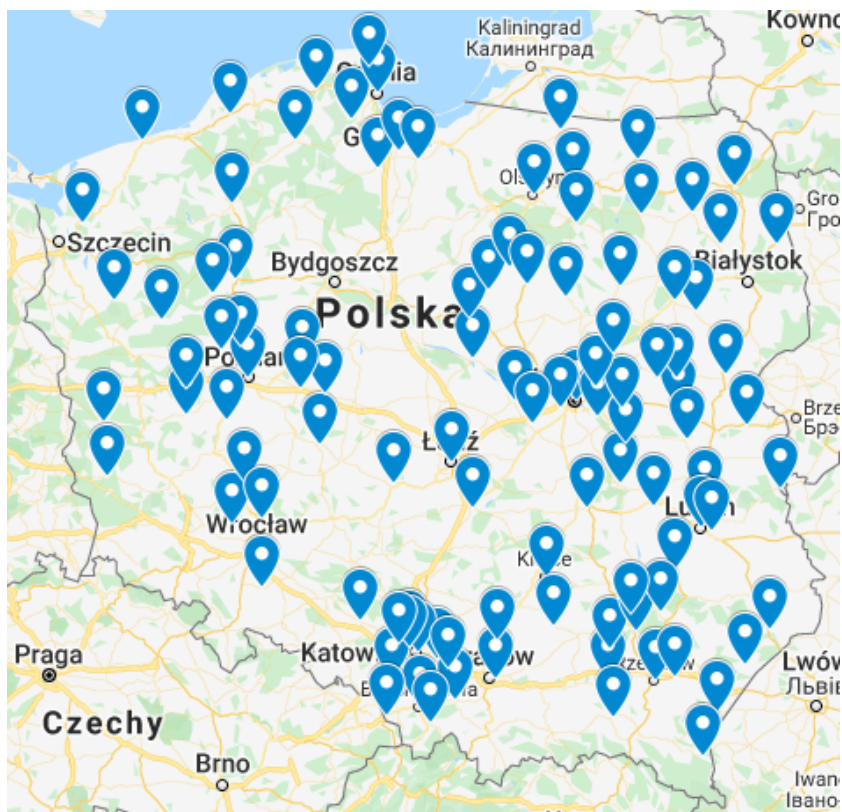
Głównym celem badania była analiza efektów i wybranych parametrów terapii wysokoprzepływowej u noworodków hospitalizowanych w oddziałach neonatologicznych I i II stopnia referencji w Polsce.

Cele szczegółowe obejmowały:

- ocenę profilu klinicznego pacjentów leczonych HFNC,
- ocenę przyczyn włączenia wspomagania oddechowego,
- ocenę skuteczności terapii,
- ocenę częstości powikłań,
- analizę stosowanych parametrów terapii wysokoprzepływowej oraz ocenę zgodności postępowania z wytycznymi.

3. Materiał

Badanie obejmowało noworodki leczone metodą HFNC od 01. 01. 2018 do 01.02. 2021 roku w ośrodkach I i II stopnia referencji z wykorzystaniem sprzętu do terapii wysokoprzepływowej zakupionego przez Wielką Orkiestrę Świątecznej Pomocy w ramach projektu „Wyrównywanie Szans w Leczeniu Noworodków”. Badanie przeprowadzono na podstawie danych pochodzących z 99 oddziałów neonatologicznych I i II stopnia referencji w Polsce w latach 2018-2021 (70 oddziałów I stopnia referencji oraz 29 oddziałów II stopnia referencji). W analizie porównawczej wykorzystano również dane dotyczące noworodków z 13 oddziałów neonatologicznych III stopnia referencji (Ryc. 1). Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Medycznym im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu pozytywnie zaopiniowała badanie (Uchwała nr 1275/18 z dnia 06.12.2018).



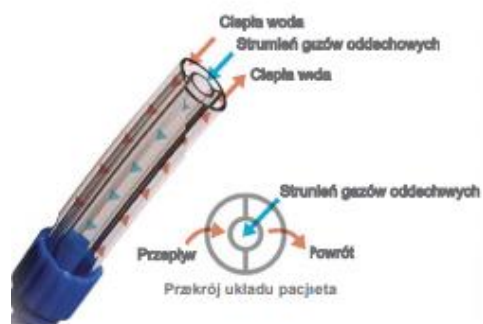
Ryc. 1. Oddziały neonatologiczne I, II i III stopnia referencji biorące udział w badaniu.

4. Metoda

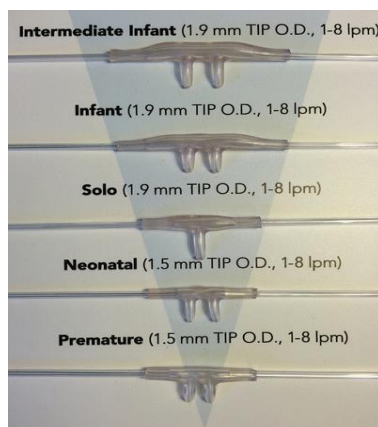
Do zebrania danych wykorzystano internetowy rejestr HFNC WOŚP (<https://biostat.sum.edu.pl/hfnc/>) stworzony we współpracy Kliniki Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i Zakładu Biostatystyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. U wszystkich pacjentów terapię prowadzono za pomocą urządzenia Vapotherm Precision Flow (Vapotherm, USA) z obwodem oddechowym i kaniulami przeznaczonymi dla noworodków (Ryc. 2).



a)



b)



c)

Ryc. 2. (a, b, c). Urządzenie Vapotherm Precision Flow, obwód oddechowy oraz stosowane kaniule [46, 47]

Opis

Pilotażowy program nieinwazyjnego wspomagania oddechu u noworodków z wykorzystaniem terapii "wysoko-przepływowej" (HFNC) został uruchomiony w roku 2016. Dane dotyczące prowadzenia tej terapii z zastosowaniem sprzętu zakupionego przez Wielką Orkiestrę Świątecznej Pomocy są zbierane i analizowane we współpracy z Zakładem Biostatystyki ŚUM w celu optymalizacji i przygotowania kolejnych etapów programu HFNC. W chwili obecnej uczestniczy w nim 31 oddziałów neonatologicznych.

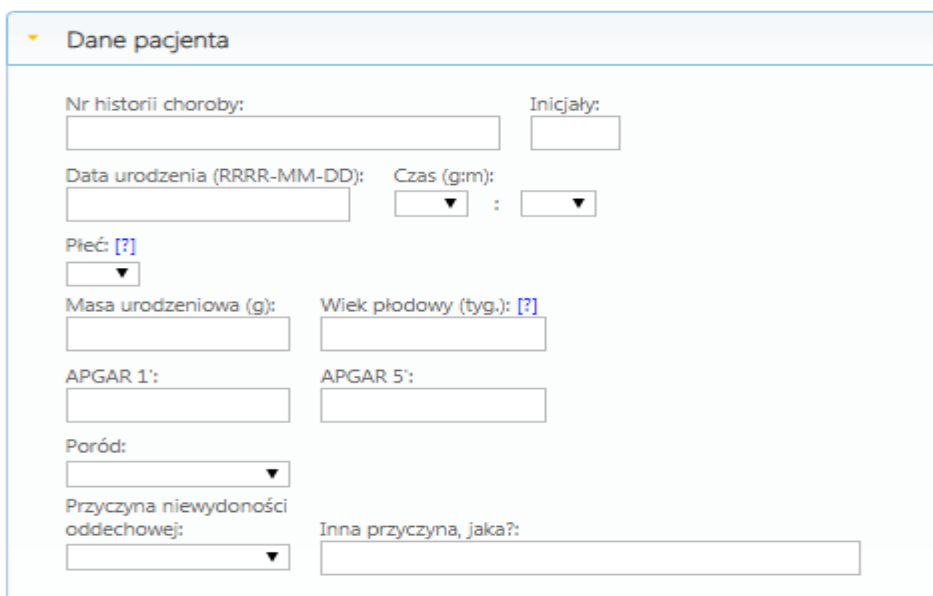
Administrator systemu: Michał Skrzypek, e-mail: mskrzypek@sum.edu.pl
Sprawy organizacyjne: Sonia Kahtan, e-mail: skahtan2@gmail.com
Koordynator programu: Tomasz Szczapa, e-mail: tszczapa@gmail.com

Zakład Biostatystyki, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Ryc. 3. Strona główna rejestru HFNC WOŚP.

Rejestr (Ryc. 3) składa się z dwóch części obejmujących:

1. Podstawowe dane demograficzne pacjenta oraz wybrane informacje kliniczne (Ryc. 4):
 - Urodzeniowa masa ciała
 - Urodzeniowy tydzień ciąży
 - Ocena w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia
 - Rodzaj porodu
 - Przyczyna niewydolności oddechowej



The screenshot shows a web form titled "Dane pacjenta" (Patient Data). It contains the following fields:

- Nr historii choroby: [text input]
- Inicjały: [text input]
- Data urodzenia (RRRR-MM-DD): [text input]
- Czas (g:m): [dropdown] : [dropdown]
- Płeć: [?] [dropdown]
- Masa urodzeniowa (g): [text input]
- Wiek płodowy (tyg.): [?] [text input]
- APGAR 1': [text input]
- APGAR 5': [text input]
- Poród: [dropdown]
- Przyczyna niewydolności oddechowej: [dropdown]
- Inna przyczyna, jaka?: [text input]

Ryc. 4. Dane demograficzne pacjenta zawarte w formularzu rejestru.

2. Dane dotyczące terapii HFNC (Ryc. 5):

- Data włączenia oraz zakończenia terapii
- Przepływ podczas włączenia oraz zakończenia terapii
- FiO₂ podczas włączenia oraz zakończenia terapii
- Temperatura gazów podczas włączenia terapii
- Powodzenie terapii
- Powikłania związane z terapią
- Problemy techniczne

Zastosowanie HFNC

Data włączenia terapii HFNC:

Czas (g:m):

:

Początkowy przepływ:

[l/min]

Początkowe FiO₂:

Temperatura mieszaniny gazów:

Maksymalny przepływ:

[l/min]

Maksymalne FiO₂:

Kaniule:

Data zakończenia terapii HFNC:

Czas (g:m):

:

Powodzenie terapii:

CPAP - jaki?:

Przepływ podczas zakończenia lub przekazania:

[l/min]

FiO₂ podczas zakończenia lub przekazania:

Powikłania:

Inne powikłania, jakie?:

Uraz nosa:

Jaki uraz nosa?:

Problemy techniczne:

Jakie problemy techniczne?:

Uwagi:

Ryc. 5. Dane dotyczące terapii wysokoprzepływowej zawarte w formularzu rejestru.

5. Analiza statystyczna

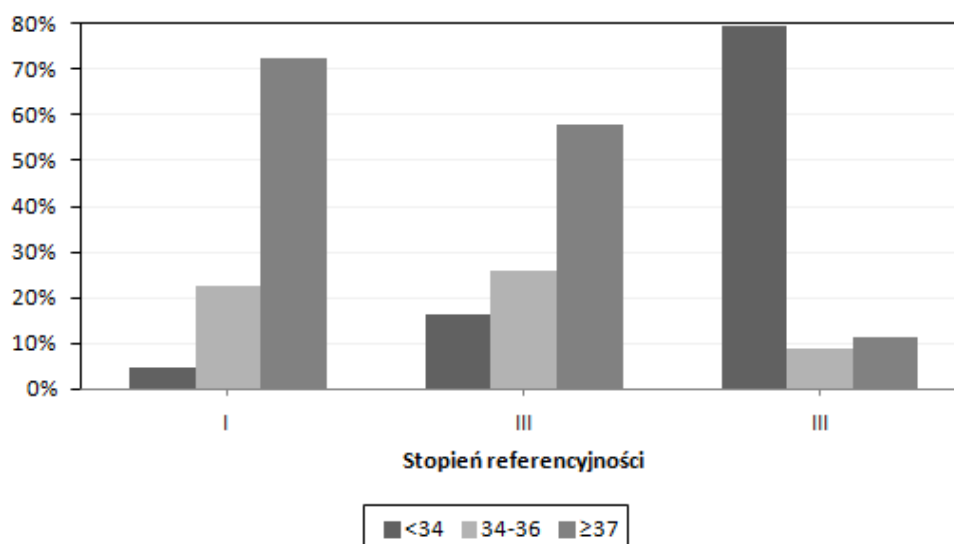
Zebrane dane zostały zarchiwizowane w formie cyfrowej on-line, a następnie przekazane do analizy statystycznej, którą przeprowadzono przy użyciu programu STATISTICA 12 (StatSoft, Inc., USA). Testem Shapiro Wilka sprawdzono normalność rozkładu danych. Następnie dokonano porównania parametrów dotyczących wentylacji wysokoprzepływowej, profilu pacjentów, przyczyny włączenia terapii, skuteczności terapii w ośrodkach o różnych stopniach referencji pod względem liczebności, wartości średnich i odchylenia standardowego. Analizy przeprowadzono w trzech przedziałach wiekowych: <34 tygodnia ciąży, 34+1 do 36, ≥ 37 tygodnia ciąży oraz z podziałem wg stopnia referencji.

Dla danych o potwierdzonej normalności rozkładu do porównania użyto testu t-studenta. W przypadku braku normalności rozkładu do porównania parametrów wykorzystano testy nieparametryczne Kruskala - Wallisa oraz Wilcozona. Dla wielokrotnych porównań zastosowano parzystą analizę dwustronnych porównań wielokrotnych metodą Dwassa, Steela i Critchlowa - Flignera oraz porównania wielokrotne (z poprawką Holm-Bonferroni). Do oceny szans powodzenia terapii w zależności od wybranych parametrów HFNC wykorzystano model jednoczynnikowej regresji. W pracy przyjęto poziom istotności statystycznej $\alpha < 0,05$.

6. Wyniki

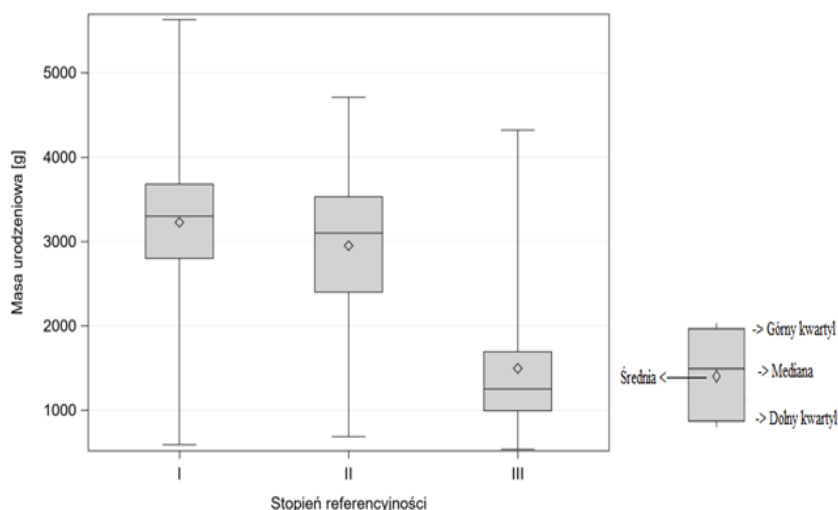
6.1. Charakterystyka grupy badanej

Do badania włączono 1038 noworodków wymagających wsparcia oddechu metodą wysokoprzepływową. W grupie pacjentów objętych analizą 621 pochodziło z oddziałów I stopnia referencji, 225 z II stopnia referencji, natomiast 192 z oddziałów o III stopniu referencji. Średni urodzeniowy tydzień ciąży w oddziałach I stopnia referencji wynosił 38 tygodni (SD 2,48), w oddziałach II stopnia referencji 37 tygodni (SD 3,15) natomiast w oddziałach III stopnia 30 tygodni (SD 4,26) (Ryc. 6). Wśród pacjentów poddanych terapii noworodki <34 t.c stanowiły 21% badanych pacjentów, pomiędzy 34-36 t.c. 30 %, natomiast noworodki ≥ 37 t.c. 49%.

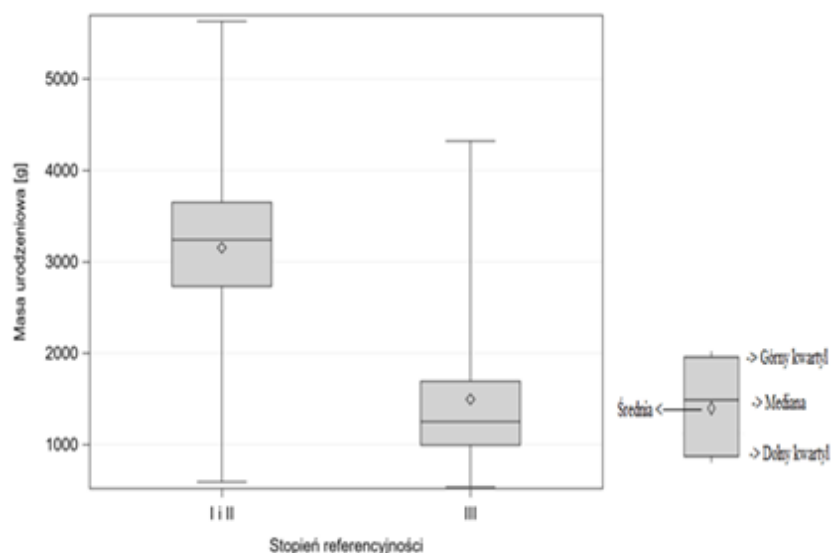


Ryc. 6. Dojrzałość noworodków leczonych z wykorzystaniem HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji. I: <34 t.c. (n=30), 34-36 t.c. (n=140), ≥ 37 t.c. (n=451), II: <34 t.c. (n=37), 34-36 t.c. (n=58), ≥ 37 t.c. (n=130) i III: <34 t.c. (n=153), 34-36 t.c. (n=17), ≥ 37 t.c. (n=22).

Porównanie dojrzałości pacjentów leczonych z wykorzystaniem HFNC w ośrodkach o różnych stopniach referencji wykazało istotne różnice statystyczne pomiędzy I vs II stopniem, I vs III stopniem oraz II vs III ($p < 0,05$). Zgodnie z typowym profilem pacjentów w ośrodkach I i II stopnia referencji dominowały noworodki ≥ 37 tygodnia ciąży, natomiast w III stopniu referencji noworodki < 34 tygodnia ciąży.

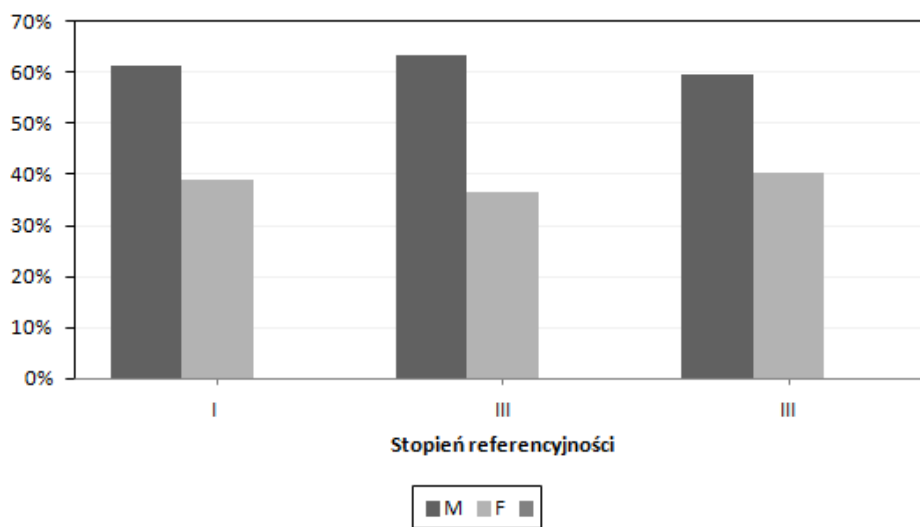


Ryc. 7. Masa ciała noworodków leczonych HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji (I, II i III).



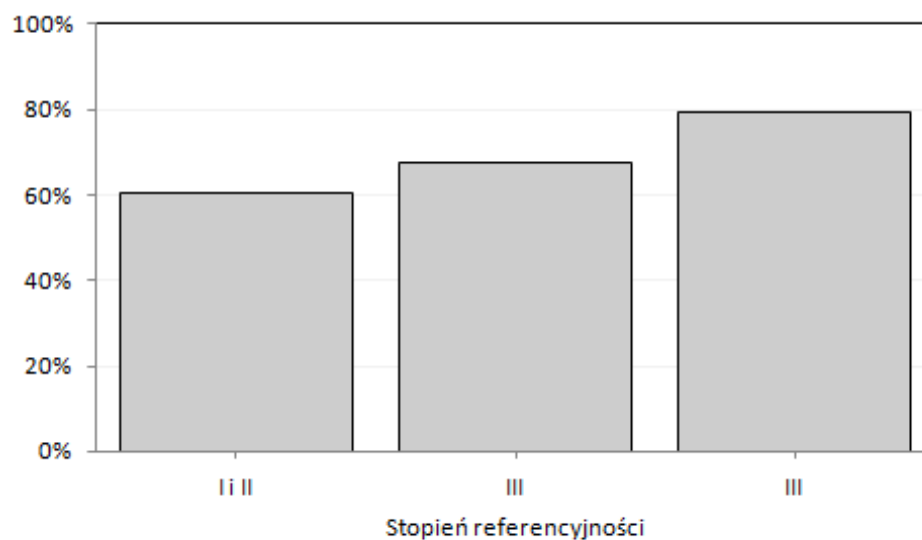
Ryc. 8. Porównanie urodzeniowej masy ciała noworodków leczonych HFNC w ośrodkach I i II stopnia referencji oraz w ośrodkach III stopnia referencji.

Podczas analizy danych dotyczących masy ciała pacjentów leczonych HFNC w ośrodkach o różnych stopniach referencji wykazano istotność statystyczną pomiędzy oddziałami I vs II stopień, I vs III stopień oraz II vs III stopień ($p < 0,05$). Masy ciała były istotnie wyższe statystycznie w oddziałach o I i II stopniu referencji w porównaniu z oddziałami o III stopniu referencji ($p < 0,05$; Ryc. 7 i 8).



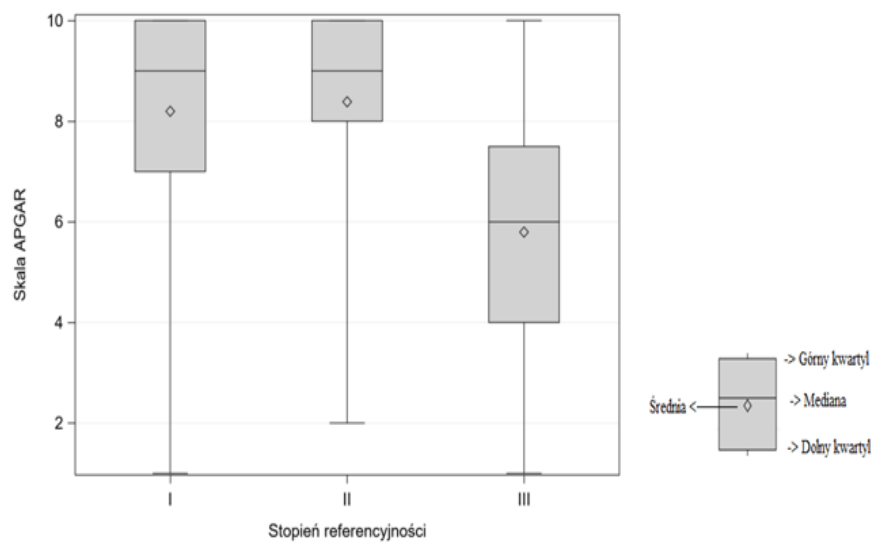
Ryc. 9. Płeć noworodków leczonych HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji. I stopień: M (n=380), F (n=241), II: M (n=144), F (n=82) i III: M (n=114), F (n=77). M – płeć męska, F – płeć żeńska.

Noworodki płci męskiej stanowiły 61% ogólnej liczby badanych (I i II stopień 62%, III stopień 60%). Rozkład płci w poszczególnych ośrodkach referencji był podobny. Nie wykazano istotności statystycznej pomiędzy ośrodkami o różnych stopniach referencji (Ryc. 9).

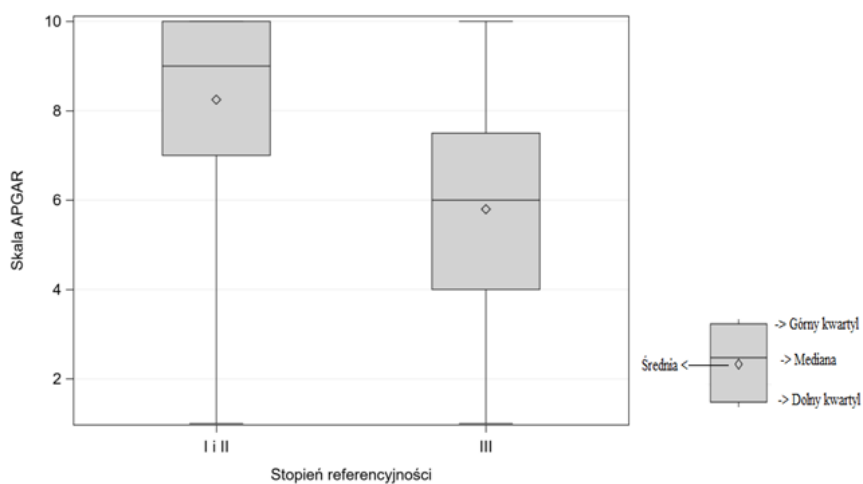


Ryc. 10. Pacjenci urodzeni drogą cięcia cesarskiego poddani terapii HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji [I (n=365), II (n=149), III (n=150)].

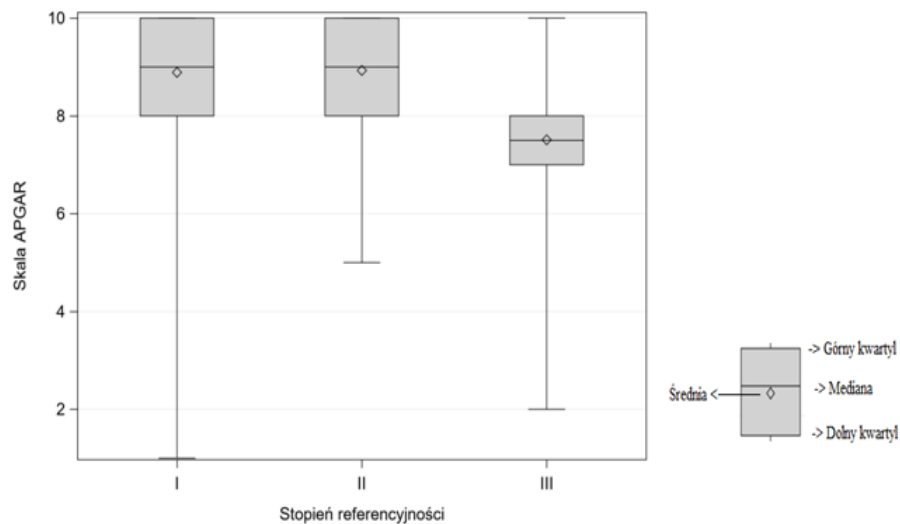
Większość (66%) analizowanych pacjentów urodziła się drogą cięcia cesarskiego (Ryc. 10). Liczba pacjentów leczonych HFNC, urodzonych cięciem cesarskim różniła się istotnie pomiędzy oddziałami poszczególnych stopni: I vs III, oraz II vs III ($p < 0,05$). Odsetek pacjentów urodzonych cięciem cesarskim raportowanych w rejestrze był wyższy w ośrodkach III stopnia (79%) niż I i II (62%) stopnia referencji.



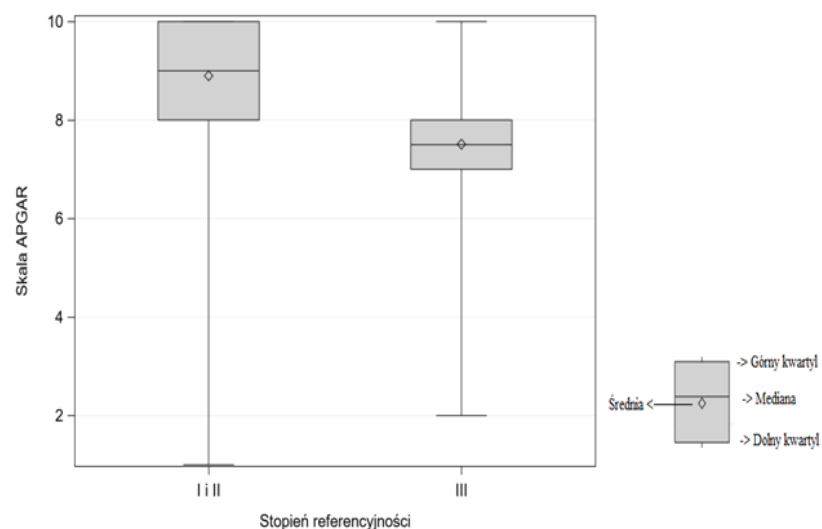
Ryc. 11. Punktacja w skali Apgar w 1 minucie życia pacjentów leczonych HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji (I, II i III).



Ryc. 12. Punktacja w skali Apgar w 1 minucie życia pacjentów leczonych w ośrodkach I, II vs III stopnia referencji.



Ryc. 13. Punktacja w skali Apgar w 5 minucie życia pacjentów leczonych HFNC w oddziałach neonatologicznych o różnych stopniach referencji (I, II i III).

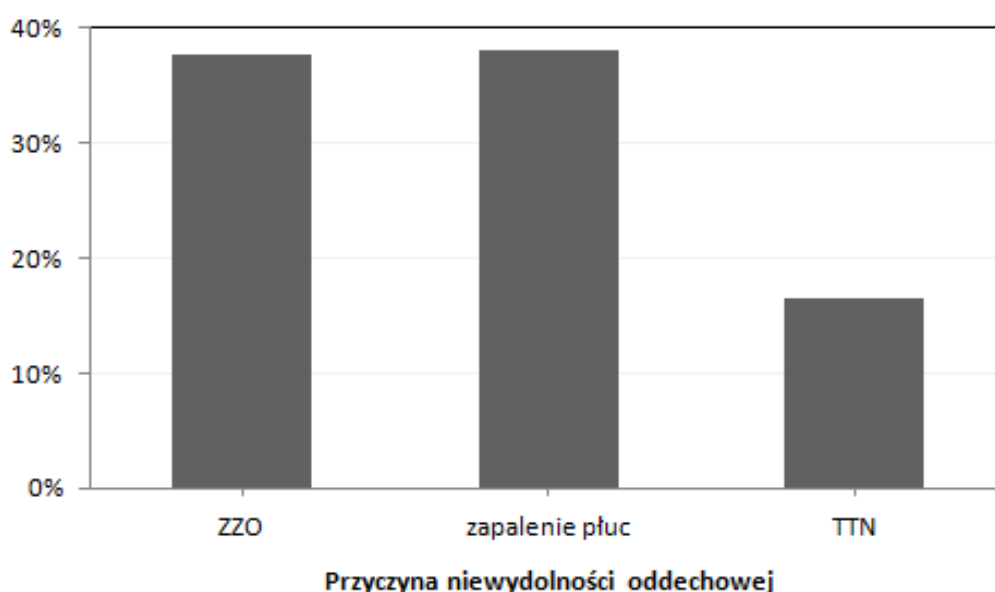


Ryc. 14. Punktacja w skali Apgar w 5 minucie życia pacjentów leczonych HFNC w ośrodkach I, II vs III stopnia referencji.

W pierwszych minutach po urodzeniu stan pacjentów poddanych później terapii wysokoprzepływowej był dobry lub średni. Zaobserwowano, że w ośrodkach I i II stopnia referencji punktacja w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia była istotnie wyższa statystycznie niż w ośrodkach III stopnia referencji ($p < 0,05$; ryc. 11-14). Nie wykazano istotnych różnic w punktacji Apgar pomiędzy pacjentami z oddziałów I i II stopnia referencji.

6.2. Przyczyny włączenia terapii wysokoprzepływowej

Najczęstsze przyczyny niewydolności oddechowej z powodu których włączono terapię wysokoprzepływową obejmowały: ZZO (38% vs 33% I i II stopień, 59% III stopień), zapalenie płuc (28% vs 34% I i II stopień, 4% III stopień) i TTN (17% vs 20% I i II stopień, 4% III stopień) (Ryc.15). Wśród przyczyn opisanych w rejestrze jako „inne” raportowano m.in: 28 przypadków bezdechów, 14 zespołu aspiracji smółki, 3 przypadki zapalenia oskrzelików. Jako inne przyczyny niewydolności oddechowej podano również: zakażenie wewnątrzmaciczne (28 przypadków), BPD (22), wady serca (11), niedotlenienie wewnątrzmaciczne (16), odzwyczajanie od nCPAP (17).



Ryc. 15. Przyczyny włączenia terapii wysokoprzepływowej w analizowanej grupie.

Tab. 1. Porównanie częstości głównych wskazań do zastosowania HFNC w podgrupach pacjentów o różnej dojrzałości.

	<34 t.c.	34-36 t.c.	≥37 t.c.
ZZO [% (n)]	65% (143)	47% (102)	24% (147)
TTN [% (n)]	0,5% (1)	18% (38)	22% (133)
Zapalenie płuc [% (n)]	4% (9)	23% (49)	39% (233)

W całej badanej grupie w 38% przypadków powodem włączenia terapii wysokoprzepływowej był zespół zaburzeń oddychania. ZZO jako wskazanie do HFNC występował najczęściej w grupie noworodków <34 t.c. ($p<0,05$; Tab. 1). Był on również głównym wskazaniem w grupie pacjentów urodzonych pomiędzy 34-36 t.c. Zapalenie płuc było najczęstszym wskazaniem w grupie noworodków ≥37 t.c. ($p<0,05$).

Tab. 2. Wskazania do zastosowania HFNC w oddziałach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
ZZO [% (n)]	34% (209)	31% (69)	59% (114)
TTN [% (n)]	18% (113)	23% (52)	4% (7)
Zapalenie płuc [% (n)]	33% (206)	35% (78)	4% (7)

Stwierdzono różnice w zakresie częstości wskazań do HFNC w zależności od stopnia referencyjności (Tab. 2). ZZO było wskazaniem do terapii istotnie częściej w oddziałach III stopnia w porównaniu do oddziałów I i II stopnia ($p<0,05$). TTN było wskazaniem do HFNC istotnie częściej w ośrodkach I i II stopnia w porównaniu do ośrodków III stopnia ($p<0,05$). Zapalenie płuc było wskazaniem do terapii wysokoprzepływowej istotnie częściej w ośrodkach I i II stopnia niż w oddziałach III stopnia referencji ($p<0,05$).

Tab. 3. Wskazania do zastosowania HFNC wśród noworodków <34 t.c. w oddziałach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
ZZO [% (n)]	70% (21)	78% (29)	61% (93)
TTN [% (n)]	3% (1)	0% (0)	0% (0)
Zapalenie płuc [% (n)]	7% (2)	14% (5)	1% (2)

Nie wykazano istotności statystycznej dla częstości zastosowania HFNC w grupie noworodków <34 t.c. z ZZO w zależności od stopnia referencji (Tab. 3). Wykazano różnice częstości występowania zapalenia płuc jako wskazania do HFNC wśród noworodków <34 t.c. w zależności od stopnia referencji. Zapalenie płuc było wskazaniem do HFNC istotnie częściej w ośrodkach II stopnia niż w oddziałach III stopnia referencji ($p<0,05$).

Tab. 4. Wskazania do zastosowania HFNC wśród noworodków 34-36 t.c. w oddziałach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
ZZO [% (n)]	51% (71)	40% (23)	47% (8)
TTN [% (n)]	14% (20)	24% (14)	24% (4)
Zapalenie płuc [% (n)]	25% (35)	22% (13)	6% (1)

Nie stwierdzono różnic w zakresie częstości stosowania HFNC wśród noworodków 34-36 t.c u których rozpoznano ZZO, TTN lub zapalenie płuc w zależności od stopnia referencji (Tab. 4).

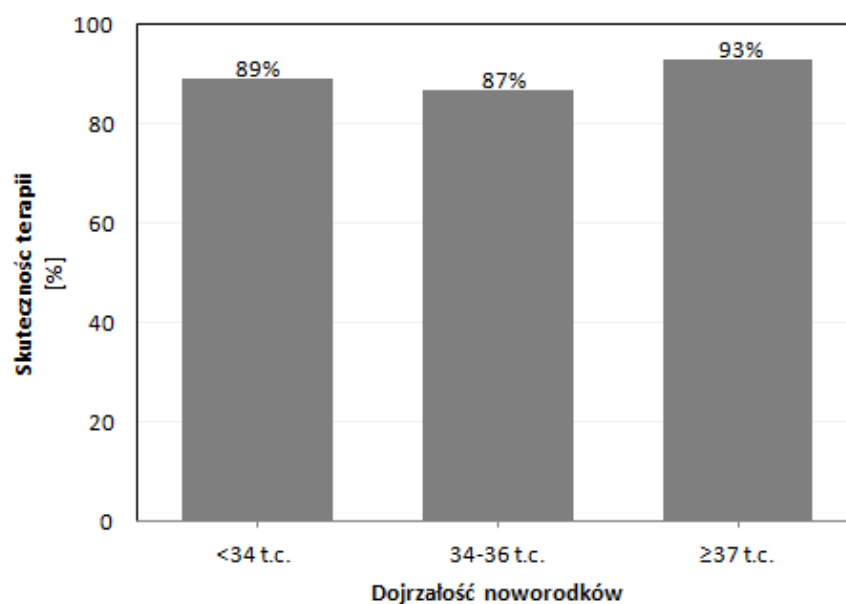
Tab. 5. Wskazania do zastosowania HFNC wśród noworodków ≥ 37 t.c. w oddziałach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
ZZO [% (n)]	26% (117)	13% (17)	59% (13)
TTN [% (n)]	20% (92)	29% (38)	14% (3)
Zapalenie płuc [% (n)]	37% (169)	46% (60)	18% (4)

Stwierdzono istotną statystycznie różnicę w częstości występowania ZZO jako wskazania do HFNC wśród noworodków ≥ 37 t.c. w zależności od stopnia referencji oraz istotną statystycznie różnicę w występowaniu zapalenia płuc jako wskazania do terapii wysokoprzepływowej wśród noworodków ≥ 37 t.c. w zależności od stopnia referencji (Tab. 5). Zapalenie płuc było wskazaniem do HFNC istotnie częściej w ośrodkach II stopnia niż w oddziałach III stopnia referencji ($p < 0,05$).

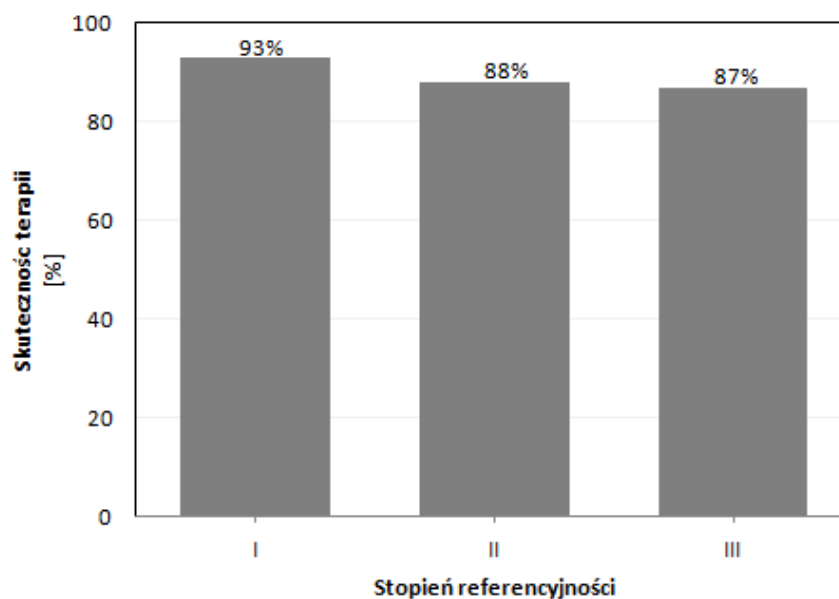
6.3. Powodzenie terapii

Skuteczność terapii przeanalizowano z podziałem na dwie grupy 1) pacjentów, u których zakończono terapię w jednostce macierzystej oraz 2) pacjentów, u których HFNC była wystarczającym sposobem wsparcia oddechowego do czasu przekazania pacjenta do ośrodka wyższego stopnia referencji. U 70% noworodków terapia została zakończona sukcesem w macierzystym szpitalu (67% I i II stopień), natomiast 20 % (24% I i II stopień) stanowili pacjenci, u których stosowano HFNC do czasu przekazania do innego ośrodka. Terapia wysokoprzepływowa była niewystarczającą metodą wsparcia oddechowego u 98 (10%) pacjentów. W całej analizowanej grupie intubacji wymagało tylko 6 (1%) pacjentów, zastosowania metody nCPAP 64 (6%), 28 (3%) pacjentów wymagało innych metod nieinwazyjnego wsparcia oddechu.



Ryc. 16. Skuteczność terapii HFNC w podgrupach pacjentów o różnej dojrzałości <34 t.c. (n=195), 34-36 t.c. (n=186), ≥37 t.c. (n=559).

Stwierdzono istotne różnice w zakresie skuteczności terapii w zależności od tygodnia ciąży (Ryc.16). Metoda HFNC była najbardziej skuteczna wśród noworodków ≥37 t.c. (92% I i II stopień). Wykazano istotnie wyższą skuteczność terapii u noworodków ≥37 t.c. w porównaniu do pacjentów 34-36 t.c. ($p<0,05$).



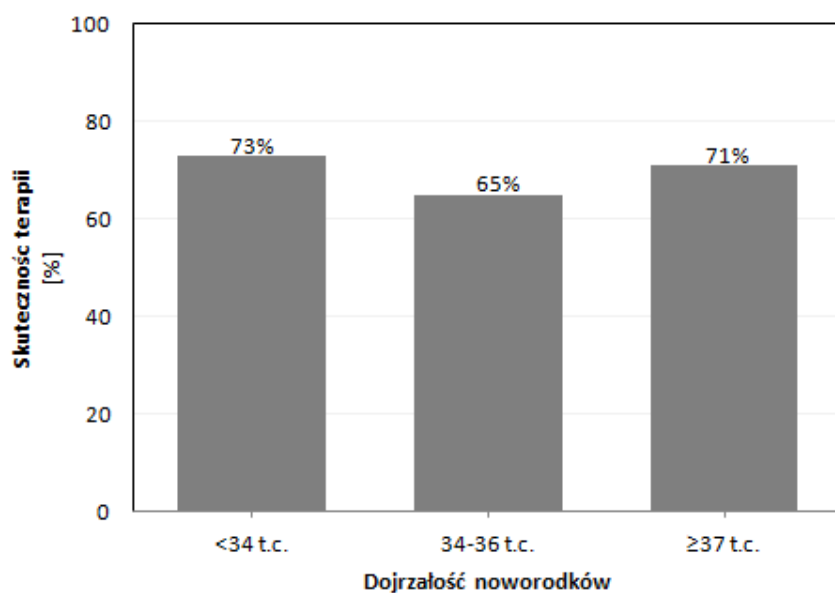
Ryc. 17. Skuteczność terapii w oddziałach I (n=575), II (n=198) i III (n=167) stopnia referencji.

Tab. 6. Skuteczność terapii HFNC w oddziałach I, II i III stopnia referencji z podziałem na podgrupy pacjentów o różnej dojrzałości.

	I	II	III
<34 t.c.	97% (29)	95% (35)	86% (131)
34-36 t.c.	88% (123)	83% (48)	88% (15)
≥37 t.c.	94% (423)	88% (115)	95% (21)

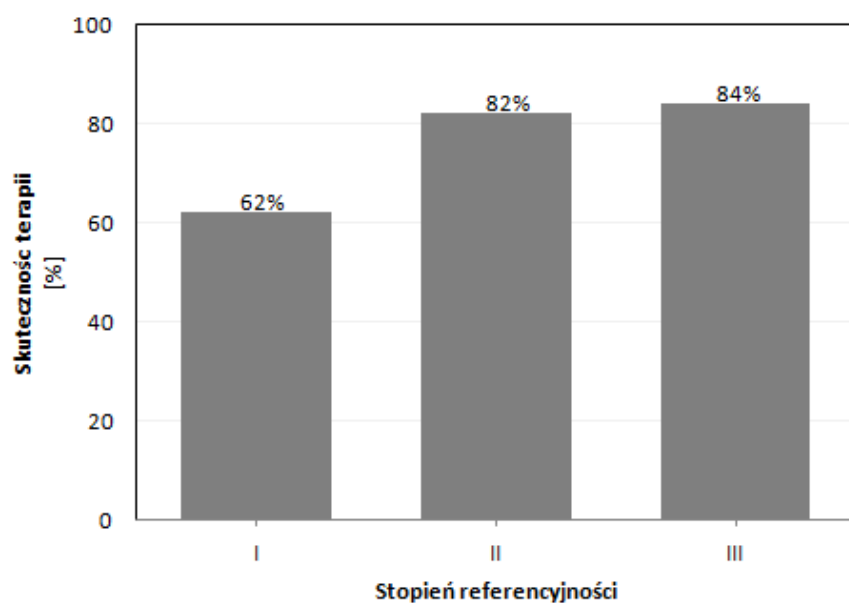
Stwierdzono istotne różnice w zakresie powodzenia terapii analizowanego zbiorczo (definiowanego jako odstawienie HFNC lub jego skuteczne stosowanie do czasu przekazania do innego ośrodka) dla wszystkich pacjentów w zależności od stopnia referencyjności (Ryc. 17). Odsetek pacjentów, u których skutecznie zastosowano HFNC był istotnie wyższy wśród noworodków leczonych na oddziałach I stopnia w porównaniu do III stopnia referencji ($p < 0,05$). Analizy przeprowadzone w podgrupach

pacjentów urodzonych <34 t.c., 34-36 t.c. oraz ≥ 37 t.c. nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy oddziałami różnych stopni referencji (Tab. 6).



Ryc. 18. Zakończenie terapii w oddziałach macierzystych w podgrupach pacjentów o różnej dojrzałości <34 t.c. ($n=161$), 34-36 t.c. ($n=139$), ≥ 37 t.c. ($n=428$).

Odsetek pacjentów, u których zakończono terapię HFNC w ośrodkach macierzystych był niższy wśród noworodków 34-36 t.c. w porównaniu do pozostałych grup (Ryc. 18).

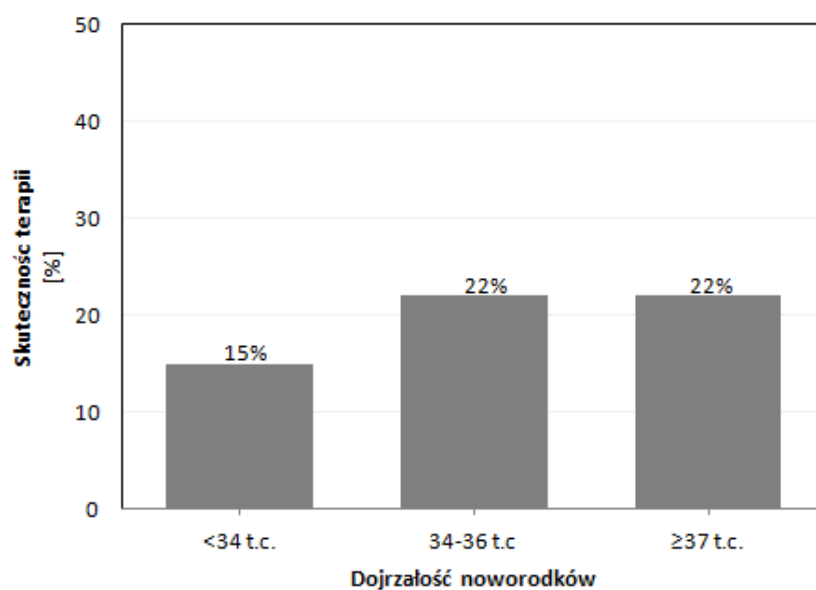


Ryc. 19. Zakończenie terapii w oddziałach macierzystych w ośrodkach I (n=382), II (n=184) i III (n=162) stopnia referencji.

Tab. 7. Zakończenie terapii HFNC w oddziałach macierzystych I, II i III stopnia referencji.

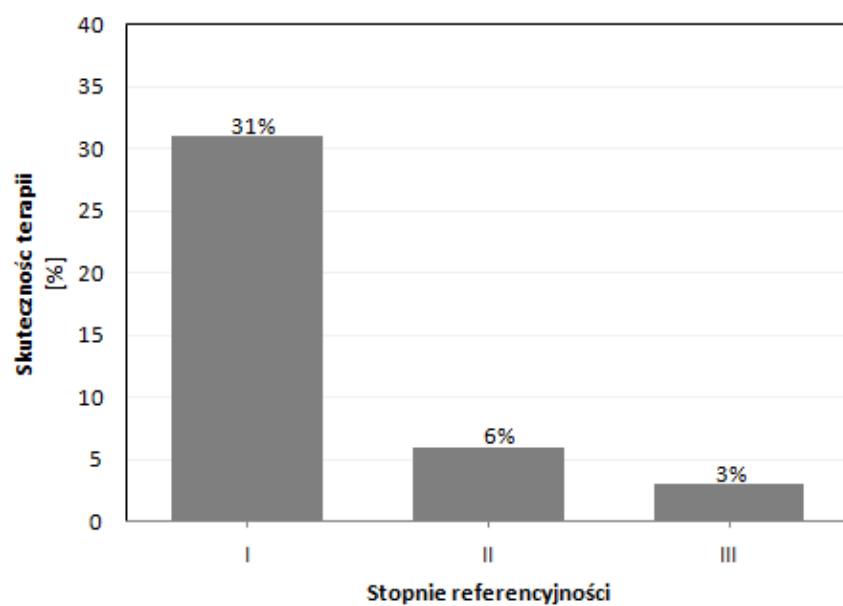
	I	II	III
<34 t.c.	17% (5)	78% (29)	83% (127)
34-36 t.c.	57% (80)	76% (44)	88% (15)
≥37 t.c.	66% (297)	85% (111)	91% (20)

Stwierdzono różnice w zakresie odstawienia terapii w szpitalu macierzystym w zależności od stopnia referencji. Odsetek pacjentów, u których zakończono terapię był istotnie niższy w ośrodkach I stopnia w porównaniu z oddziałami II i III stopnia referencji ($p < 0,05$; Ryc. 19). Wśród noworodków < 34 t.c. HFNC odstawiono u pięciu pacjentów na oddziałach I stopnia referencji. Odsetek wcześniaków, u których odstawiono terapię na oddziałach II stopnia był nieco niższy niż w całej analizowanej grupie, ale bardzo zbliżony do oddziałów III stopnia referencji. W grupie noworodków 34-36 t.c. zaobserwowano, że w ośrodkach II stopnia referencji istotnie częściej odstawiano terapię wysokoprzepływową niż w ośrodkach I stopnia. Podobne obserwacje dotyczyły noworodków ≥ 37 t.c.: w ośrodkach II stopnia referencji istotnie częściej odstawiano terapię wysokoprzepływową niż w ośrodkach I stopnia (Tab. 7).



Ryc. 20. Skuteczne zastosowanie HFNC do czasu przekazania pacjenta do innego ośrodka w podgrupach pacjentów o różnej dojrzałości < 34 t.c. ($n=34$), 34-36 t.c. ($n=47$), ≥ 37 t.c. ($n=131$).

U pacjentów ≥ 34 t.c. obserwowano wyższy odsetek efektywnego zastosowania HFNC do czasu przekazania do innego ośrodka w porównaniu do grupy noworodków < 34 t.c. (Ryc. 20).



Ryc. 21. Skuteczne zastosowanie HFNC do czasu przekazania pacjenta do innego ośrodka w oddziałach I (n=193), II (n=14) i III (n=5) stopnia referencji.

Tab. 8. Skuteczne zastosowanie HFNC do czasu przekazania pacjenta do innego ośrodka w oddziałach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
<34 t.c.	80% (24)	16% (6)	3% (4)
34-36 t.c.	31% (43)	7% (4)	0% (0)
≥37 t.c.	28% (126)	3% (4)	5% (1)

Najwyższy odsetek pacjentów u których HFNC było skuteczną metodą wspomagania oddechu do czasu przekazania do innego ośrodka (wyższego stopnia referencji lub specjalistycznych oddziałów pediatrycznych, np. kardiologicznych) występował w oddziałach I stopnia referencji; różnił się istotnie od oddziałów II i III stopnia (Ryc. 21). Wśród noworodków ≥ 37 t.c. odsetek skuteczności terapii do czasu przekazania pacjenta do ośrodka wyższego stopnia referencji był również istotnie wyższy w oddziałach I vs II stopień referencji ($p < 0,05$; Tab.8).

6.4. Parametry terapii wysokoprzepływowej

Średni początkowy przepływ dla wszystkich badanych wynosił 6 l/min (SD 1,18), natomiast podczas zakończenia terapii 5 l/min (SD 1,36). Średni maksymalny przepływ stosowany podczas HFT wynosił 6 l/min (SD 1,19). Średnie początkowe FiO_2 wynosiło 0,3 (SD 10,1), natomiast podczas zakończenia terapii 0,26 (SD 11,44). Średnia temperatura mieszaniny oddechowej wynosiła 35,4° C (SD 1,3). Średni czas terapii wynosił 71 godziny (SD 152,85). Minimalny czas terapii wynosił 0,1 godziny, maksymalny 1594 godziny.

Tab. 9. Parametry terapii HFNC stosowanej u noworodków o różnej dojrzałości. Dane przedstawione jako mediana (minimum - maksimum).

	<34 t.c.	34-36 t.c.	≥37 t.c.
Początkowy przepływ (l/min)	6,00 (2,00 - 8,00)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (2,50 - 8,00)
Początkowe FiO ₂	0,23 (0,21 - 1,00)	0,30 (0,21 - 0,90)	0,30 (0,21 - 1,00)
Przepływ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (1,00 - 8,00)
FiO ₂ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta	0,21 (0,21 - 0,90)	0,21 (0,21 - 0,98)	0,21 (0,21 - 1,00)
Czas stosowania terapii HFNC (godziny)	141,50 (0,42 - 1594,00)	21,00 (0,83 - 192,50)	14,96 (0,08 - 479,50)
Maksymalny przepływ (l/min)	6,00 (2,00 - 8,00)	6,00 (3,00 - 7,00)	6,00 (3,00 - 8,00)

Mediana początkowego przepływu była istotnie wyższa wśród noworodków <34 t.c. niż w grupie noworodków ≥ 34 t.c. ($p < 0,05$). Natomiast mediana początkowego FiO_2 była istotnie statystycznie wyższa wśród noworodków ≥ 34 t.c. niż wśród noworodków <34 t.c. ($p < 0,05$). Nie wykazano istotnych różnic w przepływie podczas zakończenia terapii pomiędzy grupami o różnej dojrzałości (Tab. 9). Mediana czasu stosowania terapii była istotnie wyższa wśród noworodków <34 t.c. niż u noworodków ≥ 34 t.c. ($p < 0,05$; Tab. 9).

Tab. 10. Parametry terapii HFNC stosowanej w ośrodkach I, II i III stopnia referencji. Dane przedstawione jako mediana (minimum - maksimum).

	I	II	III
Początkowy przepływ (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (2,00 - 8,00)	6,5 (3,00 - 8,00)
Początkowe FiO_2	0,30 (0,21 - 1,00)	0,25 (0,21 - 0,70)	0,21 (0,21 - 0,45)
Przepływ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (2,00 - 8,00)	5,00 (1,00 - 8,00)
FiO_2 podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta	0,23 (0,21 - 1,00)	0,21 (0,21 - 0,70)	0,21 (0,21 - 0,50)

	I	II	III
Czas stosowania terapii HFNC (godziny)	12,00 (0,08 - 162,67)	24,00 (0,28 - 816,00)	165,08 (1,25 - 1594,00)
Maksymalny przepływ (l/min)	5,50 (3,00 - 8,00)	6,00 (2,00 - 8,00)	7,00 (3,00 - 8,00)

Zarówno mediana początkowego jak i maksymalnego przepływu były istotnie wyższe w oddziałach noworodkowych o III stopniu referencji niż w oddziałach I i II stopnia referencji (6,5 l/ min vs 5 l/min; $p<0,05$). Natomiast mediana początkowego FiO_2 była istotnie statystycznie wyższa w oddziałach neonatologicznych I stopnia referencji niż II oraz III stopnia referencji (0,3 I i II stopień vs 0,21 III stopień; $p<0,05$). Mediana FiO_2 podczas zakończenia terapii była istotnie statystycznie wyższe w ośrodkach I stopnia niż II i III stopnia ($p<0,05$, Tab. 13). Mediana czasu stosowania terapii była istotnie statystycznie niższa w ośrodkach I i II stopnia niż III stopnia referencji ($p<0,05$; Tab. 10).

Tab. 11. Parametry terapii HFNC stosowanej wśród noworodków <34 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji. Dane przedstawione jako mediana (minimum - maksimum).

	I	II	III
Początkowy przepływ (l/min)	5,00 (3,00 - 7,00)	6,00 (2,00 - 7,00)	6,00 (3,00 - 8,00)
Początkowe FiO ₂	0,30 (0,21 - 1,00)	0,25 (0,21 - 0,60)	0,21 (0,21 - 0,45)
Przepływ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta (l/min)	5,00 (3,00 - 7,00)	5,00 (2,00 - 6,00)	5,00 (1,00 - 8,00)
FiO ₂ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta	0,29 (0,21 - 0,90)	0,21 (0,21 - 0,45)	0,21 (0,21 - 0,50)
Czas stosowania terapii HFNC (godziny)	2,50 (0,42 - 33,67)	94,00 (2,17 - 816,00)	197,50 (3,50 - 1594,00)
Maksymalny przepływ (l/min)	5,00 (3,00 - 7,00)	6,00 (2,00 - 7,00)	6,00 (3,00 - 8,00)

W grupie pacjentów <34 t.c. mediana początkowego i maksymalnego przepływu była istotnie wyższa w oddziałach noworodkowych III stopnia referencji niż w oddziałach I i II stopnia referencji ($p<0,05$; Tab. 11). Natomiast mediana początkowego FiO_2 była istotnie statystycznie niższa w oddziałach neonatologicznych III stopnia referencji niż I i II stopnia ($p<0,05$). Mediana FiO_2 podczas zakończenia terapii była istotnie statystycznie wyższa w ośrodkach I stopnia niż II i III stopnia ($p<0,05$). Mediana czasu stosowania terapii była istotnie statystycznie wyższa na III stopniu referencji w porównaniu do I i II stopnia ($p<0,05$).

Tab. 12. Parametry terapii HFNC stosowanej wśród noworodków 34-36 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji. Dane przedstawione jako mediana (minimum - maksimum).

	I	II	III
Początkowy przepływ (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,50 (4,00 - 8,00)	7,00 (6,00 - 8,00)
Początkowe FiO_2	0,30 (0,21 - 0,90)	0,25 (0,21 - 0,40)	0,23 (0,21 - 0,40)
Przepływ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (2,00 - 8,00)	6,00 (4,00 - 7,00)
FiO_2 podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta	0,25 (0,21 - 0,98)	0,21 (0,21 - 0,70)	0,21 (0,21 - 0,35)

	I	II	III
Czas stosowania terapii HFNC (godziny)	18,75 (0,83 - 154,25)	22,00 (1,00n - 127,67)	38,25 (1,25 - 192,50)
Maksymalny przepływ (l/min)	5,00 (3,00 - 8,00)	6,00 (4,00 - 8,00)	7,00 (6,00 - 8,00)

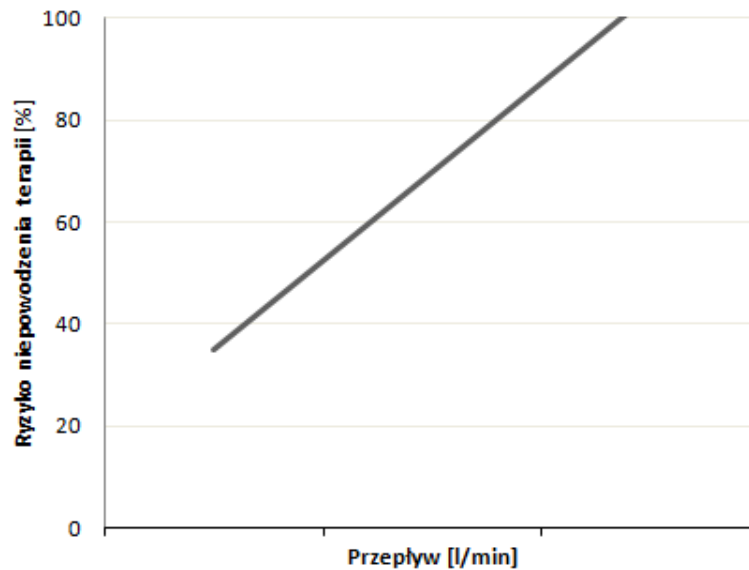
Mediana początkowego i maksymalnego przepływu była statystycznie wyższa w oddziałach noworodkowych III stopnia referencji niż w oddziałach I i II stopnia referencji II ($p < 0,05$; Tab. 12). Natomiast mediana początkowego FiO_2 była statystycznie niższa w oddziałach neonatologicznych II stopnia referencji niż w I stopniu ($p < 0,05$). Mediana FiO_2 podczas zakończenia terapii była istotnie statystycznie wyższa w I stopniu niż w II i III stopniu referencji ($p < 0,05$). Mediana czasu stosowania terapii była istotnie statystycznie wyższa w III stopniu referencji niż w I ($p < 0,05$).

Tab. 13. Parametry terapii HFNC stosowanej wśród noworodków ≥ 37 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji. Dane przedstawione jako mediana (minimum - maksimum).

	I	II	III
Początkowy przepływ (l/min)	5,00 (3,00 - 8,00)	5,00 (2,50 - 8,00)	6,50 (5,00 - 8,00)
Początkowe FiO ₂	0,30 (0,21 - 1,00)	0,30 (0,21 - 0,70)	0,23 (0,21 - 0,45)
Przepływ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta (l/min)	5,00 (1,00 - 8,00)	5,00 (2,00-8,00)	5,50 (4,00 - 8,00)
FiO ₂ podczas zakończenia terapii/przekazania pacjenta	0,22 (0,21 - 1,00)	0,21 (0,21 - 0,50)	0,21 (0,21 - 0,25)

	I	II	III
Czas stosowania terapii HFNC (godziny)	11,92 (0,08 - 162,67)	21,58 (0,28 - 146,17)	46,04 (7,50 - 479,50)
Maksymalny przepływ (l/min)	6,00 (3,00 - 8,00)	6,00 (3,00 - 8,00)	7,50 (5,00 - 8,00)

Mediana początkowego i maksymalnego przepływu była statystycznie wyższa w ośrodkach III stopnia referencji niż w ośrodkach I i II stopnia ($p < 0,05$). Początkowe FiO_2 było istotnie statystycznie niższe w ośrodkach III stopnia referencji niż w I i II stopniu ($p < 0,05$). Wśród noworodków ≥ 37 t.c. różnicę statystycznie istotną wykazano podczas porównania I vs II oraz I vs III stopnia referencji w zakresie mediany FiO_2 podczas zakończenia terapii w ośrodkach I stopnia referencji ($p < 0,05$). Mediana czasu trwania terapii była wyższa w ośrodkach II i III stopnia referencji niż w oddziałach I stopnia referencji ($p < 0,05$; Tab. 13).



Ryc. 22. Zależność ryzyka niepowodzenia terapii od zwiększania przepływu maksymalnego podczas HFNC.

W analizie zbiorczej (skuteczność terapii definiowana jako jej zakończenie w ośrodku macierzystym lub kontynuacja HFNC do czasu przekazania) przepływ początkowy, maksymalny oraz końcowy były czynnikami wpływającymi na szanse powodzenia terapii. Wraz ze wzrostem wartości przepływu o 1 l/min ryzyko niepowodzenia HFNC zwiększało się odpowiednio o 25%, 35% oraz 100% (Ryc. 22). FiO_2 maksymalne oraz początkowe nieznacznie wpływały na szanse powodzenia terapii (odpowiednio 2 i 1%). FiO_2 końcowe wpływa na powodzenie HFNC w 4%.

Tab. 14. Szanse na odstawienie wentylacji w macierzystym ośrodku w zależności od parametrów wentylacji wysokoprzepływowej wśród wszystkich badanych pacjentów (ns - brak istotności statystycznej).

Parametry wentylacji	Szansa zakończenia wentylacji w ośrodku macierzystym		
	OR	Przedział ufności Walda 95%	p
Przepływ początkowy	0,868	0,727 - 1,035	ns
Przepływ maksymalny	0,796	0,668 - 0,949	<0,05
Przepływ końcowy	0,437	0,368 - 0,520	<0,05
FiO ₂ początkowe	0,970	0,951 - 0,990	<0,05
FiO ₂ maksymalne	0,953	0,936 - 0,969	<0,05
FiO ₂ końcowe	0,878	0,759 - 0,816	<0,05

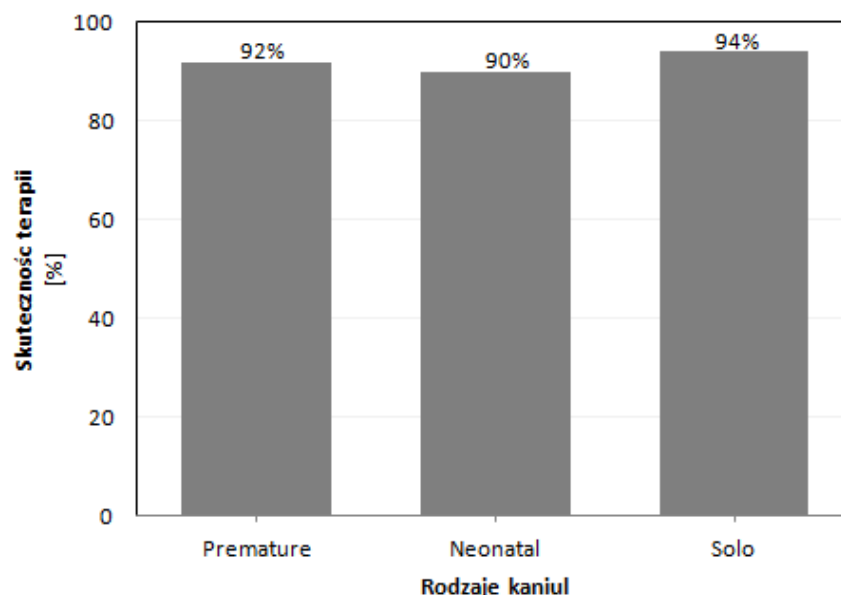
Wyższe wartości przepływu końcowego wpływały na zmniejszenie szans powodzenia terapii w ośrodku macierzystym: zwiększanie przepływu o 11/min było związane z ponad dwukrotnie mniejszą szansą na sukces terapii w macierzystym ośrodku, natomiast konieczność zwiększenia przepływu maksymalnego zmniejszała te szanse o 25%. Wraz ze wzrostem wartości FiO₂ końcowego o 0,1 szansa na powodzenie terapii zmniejszała się 13% (Tab. 14). Natomiast dla FiO₂ początkowego oraz maksymalnego szansa ta zmniejsza się odpowiednio o 3 i 4 %.

Tab. 15. Szanse na powodzenie terapii do czasu przekazanie pacjenta do ośrodka o wyższym stopniu referencji w zależności od parametrów wentylacji wysokoprzepływowej wśród wszystkich badanych pacjentów (ns - brak istotności statystycznej).

Parametry wentylacji	Szansa zakończenia wentylacji do czasu przekazania pacjenta		
	OR	Przedział ufności Walda 95%	p
Przepływ początkowy	0,560	0,452 - 0,694	<0,05
Przepływ maksymalny	0,553	0,448 - 0,682	<0,05
Przepływ końcowy	0,628	0,522 - 0,755	<0,05
FiO ₂ początkowe	1,014	0,995 - 1,035	ns
FiO ₂ maksymalne	1,009	0,994 - 1,024	ns
FiO ₂ końcowe	1,003	0,989 - 1,017	ns

Wraz ze wzrostem przepływu początkowego i końcowego o 1l/min szanse na sukces terapii do czasu przekazania pacjenta do ośrodka o wyższym stopniu referencji zmniejszały się odpowiednio o 79% i 59%. Zwiększenie przepływu maksymalnego o 1 l/min zmniejszało te szanse o 80%. Nie wykazano wpływu zmian FiO₂ na powodzenie terapii u pacjentów przekazanych do ośrodka o wyższym stopniu referencji (Tab. 15).

W trakcie terapii HFNC wykorzystywano 3 rodzaje kaniul: Vapotherm Premature, Vapotherm Neonatal oraz Vapotherm Solo. Najczęściej stosowanymi kaniulami były kaniule Vapotherm Neonatal 78% (808). Rzadziej wykorzystywane były kaniule Vapotherm Premature 12% (125) oraz SOLO 10% (105).



Ryc. 23. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul: Premature (n=115), Neonatal (n=726) oraz Solo (n=99).

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie skuteczności terapii pomiędzy stosowanymi kaniulami (Ryc. 23).

Tab. 16. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul w podgrupach pacjentów o różnej dojrzałości.

	Premature [%(n)]	Neonatal [%(n)]	Solo [%(n)]
<34 t.c.	90% (75)	87% (97)	88% (23)
34-36 t.c.	92% (24)	84% (137)	100% (25)
≥37 t.c.	100% (16)	92% (492)	94% (51)

W analizie danych nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności terapii pomiędzy grupami pacjentów leczonych z wykorzystaniem różnych rodzajów kaniul (Tab. 16).

Tab. 17. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul w ośrodkach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
Premature [%(n)]	7% (38)	6% (12)	39% (65)
Neonatal [%(n)]	82% (473)	80% (158)	57% (95)
Solo [%(n)]	11% (64)	14% (28)	4% (7)

Tab. 18. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul wśród noworodków <34 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
Premature [%(n)]	26% (5)	15% (4)	40% (46)
Neonatal [%(n)]	37% (7)	55% (15)	58% (67)
Solo [%(n)]	37% (7)	30% (8)	2% (3)

Tab. 19. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul wśród noworodków 34-36 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
Premature [%(n)]	10% (16)	13% (8)	9% (1)
Neonatal [%(n)]	75% (120)	73% (46)	91% (10)
Solo [%(n)]	15% (24)	14% (9)	0% (0)

Tab. 20. Skuteczność terapii HFNC w zależności od rodzaju kaniul wśród noworodków ≥ 37 t.c. w ośrodkach I, II i III stopnia referencji.

	I	II	III
Premature [%(n)]	4% (11)	0% (0)	0% (0)
Neonatal [%(n)]	87% (248)	89% (74)	86% (6)
Solo [%(n)]	9% (26)	11% (9)	14% (1)

Nie stwierdzono istotnych różnic w skuteczności terapii na oddziałach różnych stopni referencji w zależności od stosowanych kaniul (Tab. 17-20).

U pacjentów poddanych terapii wysokoprzepływowej stwierdzono następujące powikłania: odmę opłucnową (3), wzdęcie brzucha (2) oraz uraz nosa (8; opisywany jako zaczerwienienie przegrody, jej obrzęk lub uszkodzenie). Pacjenci, u których doszło do odmy byli poddani terapii wysokoprzepływowej z powodu niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia płuc. Były to dwa noworodki donoszone (38, 39 t.c.), urodzone w ośrodku II i I stopnia referencji. Oba noworodki zostały zaintubowane. Pacjent urodzony w oddziale I stopnia został przekazany do ośrodka o wyższym stopniu referencji. Trzeci przypadek odmy odnotowano u noworodka przedwcześnie urodzonego (35 t.c.) w oddziale I stopnia, który również został przekazany do ośrodka wyższego stopnia referencji.

Zgłoszono 6 przypadków problemów technicznych (<1%): trudności związane z ustawieniem temperatury (3), awarię zaworu gazu (1), nadmierne wykraplanie się wody w obwodzie oddechowym (1) oraz nieszczelność obwodu oddechowego (1).

7. Omówienie wyników i dyskusja

Terapia wysokoprzepływowa jest stosunkowo nową formą nieinwazyjnego wsparcia oddechu. Poszukiwania metod mogących być alternatywą dla nCPAP oraz rosnąca popularność HFNC są przedmiotem zainteresowań wielu badaczy. W ostatnich latach opublikowano wiele prac poświęconych terapii wysokoprzepływowej, jednak wśród nich tylko jedno badanie prospektywne dotyczące stosowania HFNC w ośrodkach I i II stopnia referencji, w których metoda wysokoprzepływowa może być szczególnie przydatna. Zgodnie z wiedzą autorki przedstawiona praca jest pierwszym polskim opracowaniem dotyczącym tego zagadnienia.

Przeprowadzone analizy wykazały, że terapia wysokoprzepływowa była skuteczna u zdecydowanej większości noworodków w oddziałach I i II stopnia referencji. U ponad 2/3 pacjentów możliwe było zakończenie HFNC w ośrodku macierzystym, natomiast wśród pozostałych 24 % terapia wysokoprzepływowa pozwalała na skuteczną stabilizację stanu ogólnego do czasu przekazania do szpitala o wyższym stopniu referencji. Obserwowano istotnie lepszą skuteczność HFNC u noworodków donoszonych niż u wcześniaków, co prawdopodobnie wpływało na najniższy odsetek niepowodzeń terapii w ośrodkach I stopnia. Wysoką skuteczność nieinwazyjnego wspomagania oddychania potwierdza bardzo niski odsetek intubacji. Dane z piśmiennictwa dotyczące stosowania HFNC poza ośrodkami III stopnia referencji są bardzo ograniczone. W 2012 roku Manley B. i wsp. przeprowadzili badania o charakterze ankietowym wśród personelu lekarskiego oraz pielęgniarskiego z oddziałów poniżej III stopnia referencji [48]. Spośród 117 ankietowanych oddziałów tylko 10 zadeklarowało stosowanie HFNC; wszystkie korzystały z systemu Optiflow. Terapia wysokoprzepływowa była wykorzystywana u noworodków o różnej dojrzałości jako początkowy tryb wsparcia oddechowego (9/10 jednostek), po odstawieniu nCPAP (5/10 jednostek) oraz w leczenie bezdechów (3/10 jednostek). Stosowano przepływy w przedziałach od 1-8 l/min. W opinii ankietowanego personelu wielką zaletą HFNC była łatwość zastosowania dla zespołu oraz zwiększony komfort pacjenta. W 3/10 oddziałów obserwowano przypadki niepowodzenia terapii, w 3/10 problemy techniczne związane z nadmiernym wykraplaniem wody w obwodzie oddechowym, 1/10 uraz nosa oraz jeden przypadek niepokoju pacjenta podczas stosowania HFNC. Nie odnotowano żadnych przypadków odmy.

Jedynym dotychczas prospektywnym badaniem dotyczącym stosowania HFNC poza ośrodkami III stopnia referencji przeprowadzono w 2018. Projekt HUNTER (*High-Flow Use in Non-Tertiary Centres for Early Respiratory Distress*) prowadzono w australijskich odpowiednikach ośrodków II stopnia referencji („*special care nurseries*”) [30]. Profil pacjentów był zbliżony do grupy noworodków z rejestru WOŚP. W populacji badania HUNTER dominowały noworodki >37 t.c. urodzone w stanie ogólnym dobrym co odpowiada specyfice oddziałów I/II stopnia. Rozkład płci pacjentów był również bardzo podobny, prawie 2/3 stanowili chłopcy. Obserwowano natomiast znacznie wyższy odsetek cięć cesarskich noworodków niż w badaniu HUNTER (62% vs 53,5%). Cięcia cesarskie, szczególnie elektywne, należą do grupy czynników predysponujących do niewydolności oddechowej związanej m.in. z TTN [49]. Skuteczność terapii wynosiła 79,5%, czyli była o ponad 10 punktów procentowych wyższa niż odsetek pacjentów oddziałów I i II stopnia referencji z rejestru u których zakończono terapię w ośrodku macierzystym (67%) [31]. Nieznany jest jednak odsetek pacjentów, u których stosowano HFNC w transporcie oraz po przekazaniu do ośrodka wyższego stopnia referencji. Jest więc prawdopodobne, że faktyczna różnica w odsetku niepowodzeń terapii była mniejsza. W badaniu HUNTER uczestniczyły oddziały, w których rocznie rodziło się przynajmniej 2000 noworodków oraz posiadały duże doświadczenie w prowadzeniu leczenia z wykorzystaniem nCPAP [30,50]. Wśród pacjentów raportowanych w rejestrze WOŚP dominowały noworodki urodzone w oddziałach I stopnia referencji, z niższą ilością porodów, a co za tym idzie mniejszym doświadczeniem w stosowaniu metod wspomagania oddychania. Istnieje szereg niuansów technicznych stosowania nieinwazyjnych terapii wspomagania oddechowego dlatego wydaje się, że praktyczne doświadczenie może wpływać na skuteczność prowadzonego leczenia. Podobnie jak w przedstawionej pracy skuteczność terapii w badaniu HUNTER różniła się w zależności od urodzeniowego tygodnia ciąży i była wyższa u bardziej dojrzałych pacjentów. Obserwowane różnice w skuteczności HFNC mogą wynikać m.in. ze stosowanych parametrów terapii. W badaniu HUNTER wszyscy pacjenci na początku leczenia otrzymywali przepływ 6 l/min, z danych rejestru WOŚP wynika, że choć średni przepływ początkowy miał tę samą wartość to jednak u części pacjentów stosowano niższe przepływy. Innym, potencjalnie bardzo istotnym czynnikiem wpływającym na różnice w odsetku niepowodzeń było dopuszczenie stosowania nCPAP do 2 godzin w okresie przed rekrutacją w badaniu HUNTER. Ze względu na mechanizmy patofizjologiczne dotyczące okresu adaptacji pourodzeniowej wydaje się,

że wyższe, lepiej kontrolowane ciśnienie w drogach oddechowych może mieć potencjalny wpływ na efektywność rozprężenia płuc i ryzyko niepowodzenia terapii. W przeciwieństwie do nCPAP główny mechanizm HFNC opiera się na wypłukiwaniu anatomicznej przestrzeni martwej z nadmiaru CO_2 przy równoczesnej poprawie utlenowania dzięki podniesieniu ciśnienia w drogach oddechowych i dostarczeniu mieszaniny gazów o odpowiednim FiO_2 [14]. Podczas HFNC generowane jest również dodatnie ciśnienie, jednak jest ono zmienne i nie podlega bezpośredniej kontroli. Przy zastosowaniu rekomendowanej wielkości kaniuli i zachowaniu przecieku nie przekracza ono zwykle wartości ciśnień stosowanych podczas nCPAP (zazwyczaj jest niższe) [6,12].

Frizzola M. i wsp. w badaniu na modelu zwierzęcym stwierdzili, że generowane ciśnienie zależy między innymi od prędkości przepływu, masy ciała oraz wielkości przecieku - wzrasta z rosnącym przepływem oraz niższą masą ciała [12]. Ejiofor B. i wsp. stworzyli pediatryczne modele górnych dróg oddechowych z 5 różnymi nozdrzami podłączonymi do symulatora płuc [51]. Ciśnienie w modelach dróg oddechowych mierzono przy przepływach 6-60 l/min przy 25%, 50% i 75% przecieku powietrza, aby symulować oddychanie przez usta. Ustalono, że HFNC dostarcza różne PEEP na poziomie pęcherzyków płucnych przy zmieniającym się przepływie. Zwiększający się przepływ i zmniejszający się przeciek powodował generowanie większego PEEP. Autorzy konkludowali, że zmieniający się PEEP jest jedną z prawdopodobnych przyczyn zmniejszania się wysiłku oddechowego podczas HFNC. W 2020 roku Liew Z. i wsp. przeprowadzili prospektywne, randomizowane, krzyżowe badanie obejmujące klinicznie stabilne wcześniaki <37 t.c., które wymagały wspomagania oddychania za pomocą HFNC lub nCPAP [52]. Pacjentów przydzielono losowo do 2 grup: pierwsza otrzymywała najpierw HFNC z przepływem 8-2 l/min, a następnie nCPAP (6 cmH_2O), druga grupa na początku otrzymywała nCPAP, a następnie HFNC. W trakcie badania mierzono ciśnienie końcowowydechowe w drogach oddechowych w nosogardzieli (pEEP), objętość oddechową, wypłukiwanie przestrzeni martwej za pomocą pomiaru nosogardłowego końcowo-wydechowego CO_2 (pEECO₂), saturację oraz inne parametry życiowe. Do badania włączono 44 wcześniaki o masie urodzeniowej 500-1900g. Wykazano, że zwiększenie przepływu od 2-8 l/min znacząco zwiększało pEEP i zmniejszało pEECO₂. Objętość oddechowa i przezskórne CO_2 były porównywalne. Zaobserwowano różnice pomiędzy pEEP generowanym przy otwartych i zamkniętych ustach (otwarcie ust powodowało obniżenie pEEP). Noworodki o masie ciała <1000g

otrzymywały wyższe pEEP przy tym samym przepływie HFNC niż pacjenci o masie ciała >1000 g. Zaobserwowano, że w trakcie terapii HFNC dochodzi do dużej zmienności pEEP w zależności od zadanego przepływu. Autorzy podsumowali, że zwiększanie przepływu prowadzi do wzrostu ciśnienia w drogach oddechowych, poprawy utlenowania, obniżenia częstości oddechów i poprawy wentylacji w przestrzeniach martwych oraz że przepływ, masa pacjenta i pozycja głowy są ważnymi czynnikami wpływającymi na wartość ciśnienia w drogach oddechowych [52]. Lavizzari A i wsp. w 2014 roku w badaniu randomizowanym oceniali wpływ HFNC i nCPAP na czynność i mechanikę płuc u wcześniaków z ZZO przy tym samym poziomie ciśnienia w drogach oddechowych (*retropharyngeal pressure*, Prp) [53]. Wykazano, że jeżeli ciśnienie końcowo-wydechowe generowane przez HFNC jest zbliżone do ciśnienia wytwarzanego przez nCPAP to wpływ obu metod na mechanikę oddychania jest porównywalny. Moore C. i wsp. oceniali jaki wpływ na generowane ciśnienie w drogach oddechowych ma przepływ oraz gęstość gazu podczas terapii HFNC [54]. W trakcie badania *in vitro* do modelu dróg oddechowych podawano powietrze i heliox (mieszaninę tlenu i helu) przy dwóch przepływach 1 l/min/kg oraz 2 l/min/kg. Oceniono, że przy przepływie 2 l/min ciśnienie generowane w drogach oddechowych było wyższe, w trakcie stosowania powietrza niż heliox. Opracowano wzór do przewidywania PEEP na podstawie gęstości dostarczanego gazu oraz prędkości gazu wypływającego z kaniul i nozdrzy. Prędkości te można wyznaczyć na podstawie wewnętrznej i zewnętrznej średnicy kaniul oraz pola przekroju poprzecznego nozdrzy pacjenta. Uzyskane wyniki mogą stanowić podstawę dla kolejnych prac porównujących HFNC oraz nCPAP z porównywalnym ciśnieniem generowanym w trakcie obu trybów wsparcia oddechu.

W 2017 roku w prospektywnym badaniu obserwacyjnym Waal C. i wsp. oceniali czy przejście z nCPAP na HFNC ma wpływ na aktywność bioelektryczną przepony u wcześniaków [55]. Do badania zostały włączone stabilne wcześniaki, które przeszły z nCPAP na HFNC przy stosunku ciśnienia do przepływu 1:1. Aktywność bioelektryczną przepony mierzono za pomocą elektromiografii przezskórnej (dEMG) od 30 min przed do 3 godzin po zmianie metody. Wykazano, że aktywność bioelektryczna przepony była podobna niezależnie od trybu wspomagania oddychania.

W przeprowadzonym badaniu główne przyczyny niewydolności oddechowej, w przebiegu której stosowano HFNC, obejmowały zapalenie płuc i ZZO - odmiennie niż

w projekcie HUNTER w którym było to - TTN i ZZO [30]. Uwagę zwraca relatywnie niski odsetek TTN (20% w oddziałach I i II stopnia referencji vs 44% w badaniu HUNTER) i wysoki odsetek rozpoznania zapalenia płuc (34%) w porównaniu do danych z piśmiennictwa, co może sugerować nadrozpoznawalność zapalenia jako przyczyny niewydolności oddechowej w badanej grupie [56]. Wśród innych przyczyn niewydolności oddechowej raportowano również zapalenie oskrzelików w którego przebiegu HFNC może również być przydatną terapią [34,35,36]. Podczas gdy w przeprowadzonym badaniu z racji profilu pacjentów w oddziałach I i II stopnia HFNC stosowane było głównie jako początkowy tryb wspomagania oddychania, w oddziałach III stopnia terapia wysokoprzepływowa jest również stosowana po ekstubacji.

W 2019 roku Hong H. i wsp. opublikowali metaanalizę 21 prac RCT porównujących HFNC vs nCPAP [23]. W analizie uwzględniono dane 2886 noworodków urodzonych przedwcześnie. Wykazano, że oba tryby wsparcia miały zbliżony odsetek niepowodzeń, kiedy były stosowane jako początkowe wsparcie oddechu, natomiast po ekstubacji stwierdzono więcej niepowodzeń w grupie HFNC. Metaanaliza Fleeman N. i wsp. wykazała brak statystycznych różnic w stosowaniu HFNC vs nCPAP jako wsparcie oddechu. Wykazano natomiast mniej urazów nosa w trakcie stosowania HFNC [22]. W 2020 roku Colleti J. i wsp. przeprowadzili przegląd systematyczny oraz metaanalizę prac powstałych pomiędzy styczniem 2013, a grudniem 2018 oceniających skuteczność oraz powikłania zastosowania terapii wysokoprzepływowej oraz nCPAP po ekstubacji u noworodków pomiędzy 28 a 32 t.c. [57]. Wykazano zbliżoną liczbę niepowodzeń podczas stosowania HFNC oraz nCPAP wśród wcześniaków po ekstubacji [57]. Opisywano również próby wykorzystania terapii wysokoprzepływowej bezpośrednio po urodzeniu. W 2016 roku Reynolds P. i wsp. przeprowadzili pilotażowe badanie mające na celu ocenę możliwości stabilizacji noworodków urodzonych >30 t.c. na sali porodowej za pomocą HFNC [58]. Oceniano efektywność metody oraz parametry kliniczne przy przyjęciu do OITN (m.in. zapotrzebowanie na tlen, temperatura ciała, zapotrzebowanie na surfaktant). HFNC pozwoliło na skuteczną stabilizację na sali porodowej 25 z 28 noworodków włączonych do badania. U 60% pacjentów stosowano z sukcesem HFNC nadal 72 godziny po przyjęciu, u pozostałych pacjentów zastosowano inny rodzaj wsparcia oddechu.

Zgodnie z protokołem projektu HUNTER w sytuacji, w której noworodek spełniał kryteria niepowodzenia terapii (m.in. przepływ 8 l/min, $FiO_2 \geq 0.4$ przez 1 godzinę

niezbędny dla utrzymania SpO_2 w granicach 91-95%, $\text{pH} < 7,2$ i $\text{pCO}_2 > 60$ mm Hg w dwóch oznaczeniach, 2 epizody bezdechu z koniecznością zastosowania wentylacji dodatnim ciśnieniem w ciągu 24 godzin) dopuszczone było zastosowanie nCPAP w trybie „ratunkowym” [30]. Jak wykazały przeprowadzone analizy podobny sposób postępowania dotyczył części pacjentów z rejestru. U większości noworodków, u których HFNC były nieskuteczne zastosowano nCPAP lub NIPPV. Odsetek intubacji był niższy niż w badaniu HUNTER (1% vs 6,6%). U prawie 1/4 pacjentów oddziałów I i II stopnia referencji HFNC stosowano do czasu przekazania do ośrodka wyższego stopnia referencji, w badaniu HUNTER odsetek ten był o 10 punktów procentowych niższy [30]. Należy jednak pamiętać, że większość noworodków z rejestru pochodziła z oddziałów I stopnia, zatem możliwe jest, że część decyzji o przekazaniu podejmowana była ze względu na ograniczone doświadczenie personelu w opiece. Przeprowadzona analiza wskazuje, że HFNC może być bezpiecznie stosowane poza ośrodkami III stopnia referencji. U pojedynczych pacjentów obserwowano wzdęcie brzucha, natomiast odma wystąpiła u 0,3% pacjentów, w badaniu HUNTER u 6%. Jest to ważna obserwacja z praktycznego punktu widzenia, ponieważ, kiedy metoda wysokoprzepływowa była wprowadzana do oddziałów noworodkowych niektórzy eksperci zwracali uwagę na potencjalne ryzyko powikłań związanych z możliwością wygenerowania niebezpiecznie wysokich ciśnień mogących prowadzić do wystąpienia zespołów ucieczki powietrza [59]. Wynik ten należy interpretować jednak z ostrożnością pamiętając o tym, że dane dotyczące przebiegu hospitalizacji po przekazaniu pacjenta do ośrodka wyższego stopnia referencji nie były dostępne do analizy, faktyczna częstość występowania zespołów ucieczki powietrza mogła być zatem wyższa. Wśród dotychczasowych doniesień znanych jest kilka przypadków odmy wewnątrzczaszkowej, która wystąpiła w trakcie wsparcia oddechu za pomocą kaniul nosowych [59,60,61]. Opisywano również wystąpienie odmy wewnątrzczaszkowej powiązanej z podskórną rozedmą skóry głowy u noworodka wentylowanego kaniulą o niskim przepływie. Wysłunięto wniosek, że przyczyną było zbyt głębokie umieszczenie kaniuli w nosie prowadzące do wygenerowania wysokiego ciśnienia w drogach oddechowych. W 2008 roku Jasin L. i wsp. opisali przypadek noworodka, u którego w trakcie wentylacji HFNC doszło do podskórnej odmy skóry głowy, odmy oczodołu oraz odmy wewnątrzczaszkowej [60]. Iglesias-Deus A i wsp. w 2017 przedstawili przypadek odmy prężnej wewnątrzczaszkowej u wcześniaka urodzonego w 27 t.c. u którego zastosowano HFNC jako wsparcie oddechu po ekstubacji. Autorzy opisu przypadku

podkreślali jak ważne jest dobieranie odpowiednich kaniul do rozmiaru nozdrzy, pilnowanie głębokości wprowadzenia kaniul oraz reagowanie na wszystkie nieprawidłowe zachowania pacjenta (zwłaszcza neurologiczne) w trakcie terapii [61]. Opisywane powikłania podczas HFNC są jednak bardzo rzadkie, zwłaszcza u pacjentów pediatrycznych. Na podstawie wyników badań prospektywnych i metaanaliz wiadomo obecnie, że ryzyko odmy jest niższe dla HFNC w porównaniu do nCPAP [21-23,57]. W badaniu HUNTER było to 6% vs 7,5% (różnica nieistotna statystycznie) [31]. Powikłania miejscowe zgłaszane były w rejestrze u <1% pacjentów, w badaniu HUNTER było to 0,5% vs 1,6% dla nCPAP. We wcześniejszych badaniach prospektywnych prowadzonych w oddziałach III stopnia referencji wykazano istotnie rzadsze występowanie odmy i urazów nosa podczas stosowania HFNC vs nCPAP [15]. Wobec ograniczonego doświadczenia personelu w oddziałach niższych stopni referencji mniejsza „inwazyjność” HFNC wydaje się być bardzo korzystna. Ważnym zagadnieniem jest bezpieczeństwo HFNC u najbardziej niedojrzałych wcześniaków. Ilość danych dla tej grupy pacjentów jest w piśmiennictwie ograniczona, co podnosili m.in. autorzy ostatnich metaanaliz [22,23].

W jednym z retrospektywnych badań oceniano czy stosowanie HFNC było związane z częstością występowania BPD i ROP [62]. Badano wcześniaki <30 t.c lub o urodzeniowej masie ciała <1500g przed i po zastosowaniu HFNC, ze szczególnym uwzględnieniem noworodków wysokiego ryzyka (<28t.c, <750g). Porównywano noworodki, u których stosowano kiedykolwiek HFNC z pacjentami u których nie prowadzono tego rodzaju wspomaganie oddychania. Wykazano, że stosowanie HFNC skrajnie niedojrzałych wcześniaków może wiązać się ze zwiększonym ryzykiem występowania BPD i ROP. Odnosząc te dane do tematu niniejszej pracy wydaje się, że w razie konieczności zabezpieczenia skrajnie niedojrzałych wcześniaków urodzonych poza oddziałami III stopnia referencji HFNC powinno być wykorzystywane z dużą ostrożnością, np. kiedy inne metody (np. nCPAP, NIPPV) nie są dostępne lub personel nie ma wystarczającego doświadczenia w ich stosowaniu.

Wpływ rodzaju nieinwazyjnego wspomaganie oddychania na karmienie enteralne jest kolejnym interesującym zagadnieniem klinicznym związanym z terapią wysokoprzepływową. W retrospektywnym badaniu Shimizu D. i wsp. oceniano wpływ HFNC na karmienie noworodków VLBW z BPD [63]. W analizie uwzględniono 45 pacjentów podzielonych na grupę leczoną HFNC oraz grupę, która takiego wsparcia nie wymagała. Wiek ciążowy i masa urodzeniowa w grupie wymagającej HFNC był niższy

niż w grupie bez HFNC. Mediana czasu ekspozycji na tlen i pobytu na OITN była porównywalna w obu grupach. Czasy rozpoczęcia karmienia doustnego oraz osiągnięcia pełnego karmienia doustnego w obu grupach nie różniły się istotnie. W grupie stosującej HFNC nie stwierdzono zachłystowego zapalenia płuc w okresie karmienia. Autorzy pracy stwierdzili, że zastosowanie HFNC u noworodków VLBW z BPD może zapobiegać opóźnieniom karmienia doustnego. Rozpoczęcie doustnego karmienia w trakcie terapii jest bezpieczne i może przyspieszyć osiągnięcie kolejnych etapów karmienia doustnego. W 2020 roku opublikowano badanie ankietowe oceniające praktykę karmienia doustnego niemowląt u dzieci w trakcie terapii HFNC i nCPAP [64]. Autorzy wysłali ankiety do noworodkowych i pediatrycznych oddziałów intensywnej opieki medycznej w Australii i Nowej Zelandii. Ankietowani odpowiadali na pytania dotyczące kryteriów rozpoczęcia i wznowienia karmienia doustnego, częstotliwości karmienia doustnego, narzędzi oceny jego efektywności, powodów braku karmienia doustnego, istnienia pisemnych wytycznych dotyczących karmienia w trakcie wentylacji oraz opinii personelu dotyczących bezpieczeństwa karmienia. Analizie poddano 77 ankiet z 38 szpitali. 53% ankietowanych zgłosiła, że pacjenci są karmieni doustnie „*nigdy lub rzadko*” w trakcie wentylacji nCPAP w porównaniu do 21% na HFNC. „*Częste*” karmienie w trakcie nCPAP zgłosiło tylko 2% ankietowanych, natomiast w trakcie HFNC 38%. Tylko 4% noworodków było często karmionych doustnie w trakcie wentylacji nCPAP w porównaniu do 54% na HFNC. Większość oddziałów (80%) zgłosiła, że nie posiada pisemnych zasad/wytycznych zawierających zalecenia żywieniowe dla pacjentów w trakcie terapii nieinwazyjnej. W innym, jednośrodkowym randomizowanym badaniu oceniano czas potrzebny wcześniakom z rozwijającą się przewlekłą chorobą płuc, aby osiągnąć pełne karmienie doustne w trakcie wentylacji HFNC lub nCPAP [65]. Badano noworodki leczone w ośrodku III stopnia referencji w Dublinie. Glackin S. i wsp. do badania kwalifikowali noworodki o bardzo małej urodzeniowej masie ciała urodzone przed 30 t.c., które wymagały nCPAP w 32 tygodniu skorygowanego wieku ciążowego. Pacjentów randomizowano do grupy HFNC lub nCPAP. Niemowlęta monitorowano codziennie aż do ustalenia pełnego karmienia doustnego oraz momentu, gdy pacjent nie wymagał wsparcia oddechu. Głównym punktem końcowym była ocena czasu do pełnego żywienia doustnego (≥ 120 ml/kg/dzień). Stwierdzono, że czas nie różnił się istotnie pomiędzy grupami HFNC i

nCPAP. Nie obserwowano żadnych powikłań podczas karmienia pacjentów w trakcie terapii HFNC.

Na bezpieczeństwo terapii mogą wpływać ewentualne problemy techniczne związane z funkcjonowaniem sprzętu do HFNC. Zgłoszono je tylko u 6 na 1038 pacjentów w rejestrze, co z jednej strony wskazuje na faktyczną prostotę obsługi urządzenia do terapii HFNC, a z drugiej wydaje się świadczyć o jego względnej niezawodności. Jest to ważna przesłanka dla możliwości rekomendowania stosowania terapii wysokoprzepływowej poza ośrodkami III stopnia referencji.

Interesującym, jednak dotychczas słabo poznanym zagadnieniem są ewentualne różnice w skuteczności sprzętu do HFNC różnych producentów. Istnieje obecnie wiele rozwiązań technicznych, od najprostszych zestawów takich jak Optiflow (Fischer & Paykel, NZ) po tryby wysokoprzepływowe w respiratorach (np. Maquet Servo-N). Wszyscy pacjenci z rejestru leczenia byli z wykorzystaniem dedykowanego urządzenia do HFNC urządzenia Vapotherm Precision Flow (Vapotherm, USA). Większość dotychczasowych badań prospektywnych w neonatologii realizowana była z wykorzystaniem Optiflow lub Vapotherm Precision Flow. Optiflow było stosowane w badaniu HUNTER oraz u większości pacjentów badania HIPSTER, które wykazały przewagę skuteczności nCPAP nad HFNC [25,30]. Precision Flow wykorzystywano m.in. w drugim największym prospektywnym badaniu dotyczącym efektywności HFNC stosowanej jako początkowy tryb wspomagania oddychania. Lavizzari A i wsp. wykazali porównywalną skuteczność obu terapii. Istnieją jedynie pojedyncze, przeprowadzone na niewielkich grupach pacjentów badania porównujące Optiflow i Vapotherm [66,67]. Jak dotychczas brak jest jednoznacznych dowodów wskazujących na przewagę jednego z rozwiązań jednak wydaje się, że zagadnienie to powinno być w przyszłości dokładniej zbadane.

Istotnym elementem terapii wysokoprzepływowej są odpowiednio dobrane kaniule. W trakcie HFNC w przeciwieństwie do nCPAP nie tylko nie jest wymagana szczelność kaniuli, ale zaleca się przeciek gazów w obrębie nozdrzy. W przeprowadzonych analizach nie stwierdzono istotnego wpływu rodzaju kaniuli na powodzenie terapii. Obserwowane różnice pomiędzy stopniami referencji wynikały prawdopodobnie z różnej dojrzałości pacjentów. U większości pacjentów stosowano kaniule podwójne, jednak u 10% noworodków raportowano użycie kaniul pojedynczych. Zgodnie z danymi z rejestru były one dobrze tolerowane i nie obserwowano żadnych problemów technicznych. Pomimo dostępności kaniul pojedynczych („solo”) do stosowania z

urządzeniem Precision Flow ich kliniczne zastosowanie nie było dotychczas opisywane w piśmiennictwie. Efekty stosowania kaniul „solo” badano na modelu 3D dróg oddechowych wykazując istotną poprawę usuwania CO₂ w porównaniu do podwójnych kaniul Vapotherm i Optiflow [68]. Sivieri E. i wsp. w swoim badaniu w 2017 roku oceniali czas wypłukiwania CO₂ w trakcie terapii HFNC i nCPAP na modelu płuc wcześniaka z symulowanymi warunkami otwarcia i zamknięcia ust przy użyciu dwóch rozmiarów kaniul nosowych [69]. Czasy wypłukiwania określono przy ustawieniach HFNC 3,4,5,6 i 7 l/min oraz nCPAP przy 3,4,5,6 i 8 cm H₂O. Były one znacznie dłuższe dla nCPAP z zamkniętymi ustami niż HFNC we wszystkich ustawieniach. W opinii autorów badania znacznie poprawiona eliminacja CO₂ przy użyciu HFNC w porównaniu z nCPAP może odgrywać istotną rolę u wcześniaków z bardzo wysokim stosunkiem przestrzeni martwej do objętości oddechowej w porównaniu do większych noworodków i niemowląt.

W przeprowadzonym badaniu czas prowadzenia terapii różnił się istotnie pomiędzy stopniami referencji i przedziałami dojrzałości. Wydłużał się wraz z rosnącym stopniem referencji i obniżającą się dojrzałością. W porównaniu do wyników badania HUNTER mediana czasu stosowania HFNC była niższa zarówno w ośrodkach I jak i II stopnia referencji (48 vs 12 i 24 godziny). W większości przypadków odpowiadał wartościom oczekiwanym ze względu na rodzaj zgłaszanych problemów oddechowych. Jednak u niektórych noworodków HFNC stosowano jedynie przez kilkadziesiąt minut, a u innych pojedynczych pacjentów raportowany czas terapii był zaskakująco długi (do 6 dni na I stopniu, i do 34 dni na II stopniu referencji). Czas terapii był istotnie krótszy na oddziałach I i II stopnia w porównaniu do oddziałów III stopnia referencji co można tłumaczyć innym profilem pacjentów. Podczas gdy w oddziałach I i II stopnia HFNC stosowane jest zazwyczaj przez kilkanaście lub kilkadziesiąt godzin, u wybranych pacjentów w oddziałach III stopnia terapia ta była stosowana przewlekłe przez wiele tygodni (np. u pacjentów z bardziej nasilonymi postaciami BPD).

W analizie parametrów terapii obserwowano duże zróżnicowanie stosowanych ustawień. Średni początkowy przepływ dla wszystkich badanych był zgodny z zaleceniami PTN oraz ustawieniami stosowanymi w badaniach prospektywnych, m.in. HUNTER (6 l/min), wykorzystywano jednak zarówno wyższe jak i niższe przepływy startowe [14,30]. Stosowanie niższych od zalecanych parametrów przepływu początkowego może potencjalnie ograniczać skuteczność HFNC. Natomiast ustawianie maksymalnych przepływów początkowych może niepotrzebnie narażać pacjentów na

ryzyko powikłań. Średnia wartość przepływu podczas zakończenia terapii wynosiła 5 l/min, co jest wartością wyższą od zalecanych. Należy jednak pamiętać, że u części pacjentów HFNC stosowano do czasu transportu do innego ośrodka – terapia była wtedy przerywana, a nie kończona, stąd relatywnie wysoka średnia wartość tego parametru. Średnie początkowe FiO_2 wynosiło 0,3, natomiast końcowe było tylko o 0,04 niższe. Potencjalne wytłumaczenie tak niewielkiej różnicy może być podobne jak dla przepływu – u części pacjentów kończono terapię w momencie przekazania noworodka do transportu. Wydaje się to potwierdzać mediana FiO_2 podczas zakończenia terapii, która była istotnie statystycznie wyższa w ośrodkach I stopnia w porównaniu do pozostałych oddziałów. Zaobserwowano, że mediana początkowego przepływu była istotnie niższa w oddziałach I i II stopnia referencji w porównaniu do III stopnia, podczas gdy mediana początkowego FiO_2 była wyższa w oddziałach neonatologicznych I stopnia referencji niż w pozostałych. Być może tendencja do stosowania niższych ustawień przepływu HFNC ma związek z mniejszym doświadczeniem w prowadzeniu terapii oddechowych w oddziałach niższego stopnia referencji. Konsekwencją stosowania niższych przepływów może być jednak konieczność większej suplementacji tlenu w mieszaninie oddechowej dla zapewnienia prawidłowej SpO_2 . Podsumowując wyniki analiz parametrów terapii wydaje się, że w większości przypadków zgodność z wytycznymi PTN jest stosunkowo dobra. Sposobem na optymalizację stosowania HFNC w ośrodkach I i II stopnia oraz dalsze polepszenie zgodności postępowania z wytycznymi może być kontynuacja i powtarzanie edukacji personelu. Szkolenia dotyczące HFNC powinny odbywać się nie tylko przy wprowadzaniu nowego sprzętu na oddziały, ale powinny być okresowo powtarzane w celu przypominania zasad stosowania tej terapii, szczególnie w ośrodkach, w których jest ona rzadziej stosowana. W 2018 roku Eklund W. i wsp. opisali badanie ankietowe dotyczące zastosowania HFNC w oddziałach intensywnej terapii neonatologicznej w Stanach Zjednoczonych, którego celem była ocena wzorców praktyki stosowania HFNC oraz dostępności wytycznych [70]. Analiza 947 ankiet (626 neonatologów oraz 321 pielęgniarek neonatologicznych) wykazała duże różnice w postępowaniu. 1/3 respondentów stosowała HFNC zgodnie z wytycznymi klinicznymi, ponad 2/3 stosowała HFNC jako początkowe wsparcie oddechu. Amerykańscy lekarze zwrócili uwagę na duże różnice w praktyce związanej ze stosowaniem HFNC. Ponadto zgłaszano wiele różnic wynikających z rodzaju zastosowanego urządzenia, to również według badaczy może wpływać na wzorce i podejście do terapii. W programie HFNC

WOŚP wszystkie oddziały zostały wyposażone w ten sam model urządzenia do terapii wysokoprzepływowej, co z jednej strony umożliwia ujednolicenie programu szkoleń dla personelu, a z drugiej ułatwia analizę bezpieczeństwa i efektów leczenia.

W 2020 Kwon J. w swojej pracy podkreślił potrzebę poszerzenia wiedzy odnośnie stosowania HFNC w praktyce klinicznej oraz przestrzegania wytycznych [71]. Rejestr HFNC WOŚP wydaje się być cennym narzędziem do zdobywania takich informacji.

Szczególne praktyczna wartość przedstawionych wyników wynika z faktu, że dane dotyczyły ponad 1000 pacjentów, z ponad 100 oddziałów noworodkowych zlokalizowanych w różnych województwach, dlatego wydają się być reprezentatywne dla kraju i mogą być wykorzystywane dla potrzeb ewentualnych programów optymalizacji stosowania HFNC (przygotowanie wytycznych oraz materiałów do szkoleń edukacyjnych). Dla usprawnienia raportowania oraz zabezpieczenia odpowiedniej jakości danych były one raportowane w sposób elektroniczny, z wykorzystaniem specjalnie przygotowanej strony internetowej. Formularz badania został zaprojektowany w pragmatyczny sposób, tak aby raportowanie było łatwe i mało obciążające dla personelu. Duża ilość zebranych danych wydaje się wskazywać, że cel ten został osiągnięty, jednak stosowanie narzędzia jakim jest rejestr wiąże się z pewnymi ograniczeniami o których należy pamiętać interpretując wyniki badania. Pozyskiwano najistotniejsze informacje w kontekście stosowania HFNC, jednak nie wszystkie dane dotyczące hospitalizacji były dostępne do analiz, które wykonuje się w badaniach RCT. Interpretując wyniki dotyczące parametrów terapii na oddziałach różnych stopni referencji należy pamiętać o tym, że pod względem wskazań do HFT grupy pacjentów na poszczególnych stopniach referencji nie były homogenne (na oddziałach III stopnia referencji wskazaniem w części przypadków jest wspomaganie oddychania po ekstubacji). Ponadto, dane dotyczące szczegółów hospitalizacji po przekazaniu pacjentów do ośrodków wyższego stopnia referencji nie były dostępne do analizy. Z drugiej strony, ze względu na znaczne różnice pomiędzy krajami, ośrodkami i populacjami pacjentów wnioski ze ściśle kontrolowanych, randomizowanych badań klinicznych, pomimo nieocenionej wartości wynikającej z ich metodologicznej „czystości”, mogą być niekiedy trudne do praktycznego zastosowania. Dlatego coraz częściej podnosi się znaczenie analiz „rzeczywistych danych ze świata” (*ang. "real-world evidence"*), tak jak w przypadku przedstawionej pracy przedstawiającej aktualne informacje dotyczące stosowania terapii wysokoprzepływowej poza ośrodkami III stopnia referencji w Polsce [72,73].

8. Wnioski

1. Terapię wysokoprzepływową stosowano najczęściej w ośrodkach I i II stopnia referencji w grupie noworodków donoszonych.
2. Najczęstszym wskazaniem do włączenia HFNC w ośrodkach I i II stopnia referencji były zapalenie płuc i ZZO.
3. Terapia HFNC była skuteczna u większości leczonych pacjentów, pozwalając na zakończenie leczenia w ośrodku macierzystym lub stabilizację ich stanu do czasu przekazania do ośrodka wyższego stopnia referencji.
4. Skuteczność terapii związana była z dojrzałością pacjentów. Odsetek pacjentów, u których terapia była skuteczna był wyższy w grupach o większej dojrzałości.
5. Stosowanie HFNC było bezpieczne – obserwowano rzadkie występowanie powikłań i problemów technicznych.
6. Wartości parametrów HFNC znajdowały się w zakresie zalecanych przez wytyczne PTN. Zaobserwowano jednak, że różniły się pomiędzy stopniami referencji.

9. Streszczenie w języku polskim

Wstęp

Terapia wysokoprzepływowa (HFT/HFNC) to nieinwazyjna metoda wspomagania oddychania przez luźno dopasowane kaniule nosowe z przepływem >1 l/min odpowiednio ogrzanej i nawilżonej mieszaniny gazów. Głównym mechanizmem działania HFT jest wypłukiwanie anatomicznej przestrzeni martwej poprzez eliminację dwutlenku węgla i dostarczenie świeżej mieszaniny gazów z wysokim przepływem oraz odpowiednim dla pacjenta stężeniem tlenu. HFT może być stosowana jako początkowa metoda wspomagania oddychania oraz po ekstubacji. Jest ona coraz częściej wykorzystywaną metodą nieinwazyjnego wspomagania oddychania u noworodków. Rosnąca popularność tej metody wydaje się być związana z jej dobrą tolerancją przez pacjentów oraz prostotą zastosowania, która umożliwia wykorzystanie HFT w ośrodkach z ograniczonym doświadczeniem w intensywnej terapii. Zdecydowana większość dotychczasowych badań dotyczących wykorzystania HFNC prowadzona była jednak w oddziałach wysokospecjalistycznych. Celem badania była analiza efektów i wybranych parametrów HFT u noworodków hospitalizowanych w oddziałach neonatologicznych I i II stopnia referencji w Polsce.

Materiał i metoda

Analizowano dane noworodków z internetowego rejestru HFNC WOŚP stworzonego we współpracy Kliniki Neonatologii Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu i Zakładu Biostatystyki Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach. U wszystkich pacjentów terapię prowadzono za pomocą urządzenia Vapotherm Precision Flow. Dane zbierano w latach 2018-2021. Pochodziły one z 99 oddziałów neonatologicznych I i II stopnia referencji. W analizie porównawczej wykorzystano również dane dotyczące noworodków z 13 oddziałów neonatologicznych III stopnia referencji

Wyniki

Przeprowadzone analizy obejmowały dane 1038 pacjentów z 70 oddziałów neonatologicznych I stopnia, 29 oddziałów II stopnia i 13 oddziałów III stopnia referencji. Średni urodzeniowy tydzień ciąży (t.c.) noworodków hospitalizowanych na oddziałach poszczególnych stopni referencji wynosił: I - 38 t.c. (SD 2,48), II - 37 t.c. (SD 3,15), III - 30 t.c. (SD 4,26). W oddziałach I i II stopnia referencji 62% pacjentów

stanowili chłopcy; w 62 % poród odbył się przez cesarskie cięcie. Kaniule nosowe z wysokim przepływem były stosowane najczęściej w przebiegu zapalenia płuc (34%), zespołu zaburzeń oddychania (33%) oraz przejściowego przyspieszonego oddechu noworodka (TTN, 20%). HFT była skuteczną metodą wspomagania oddychania u zdecydowanej większości pacjentów w oddziałach I i II stopnia referencji (91% vs 87% dla III stopnia referencji). Analizowano ją z podziałem na dwie grupy: odstawienie HFT w oddziale macierzystym (67% vs 84% dla III stopnia referencji) oraz prowadzenie terapii do czasu przekazania pacjenta do ośrodka wyższego stopnia referencji (24% vs 3% dla III stopnia referencji). Najwyższą skuteczność wśród noworodków leczonych w ośrodkach I i II stopnia referencji odnotowano wśród noworodków ≥ 37 t.c. (92%). W przypadku niepowodzenia HFT w całej analizowanej grupie noworodków z I i II stopnia referencji intubacji wymagało tylko 5 (1%) pacjentów, zastosowania metody nCPAP 49 (5%), zastosowania innych metod nieinwazyjnego wsparcia oddechu 19 (2%). Raportowane powikłania obejmowały: 3 przypadki odmy opłucnowej, 2 przypadki wzdęcia brzucha oraz 8 przypadków urazu nosa. Zgłoszono 5 przypadków problemów technicznych (<1%). Średni początkowy przepływ badanych w ośrodkach I i II stopnia referencji wynosił 6 l/min (SD 1,1), natomiast podczas zakończenia terapii 5 l/min (SD 1,4). Średni maksymalny przepływ stosowany podczas HFT wynosił 6 l/min (SD 1,1). Średnie początkowe FiO₂ wynosiło 0,31 (SD 10,6), natomiast podczas zakończenia terapii 0,27 (SD 12,3). Średni czas terapii wynosił 28,05 godziny (SD 50,70).

Podsumowanie

Terapię wysokoprzepływową stosowano najczęściej w ośrodkach I i II stopnia referencji u noworodków donoszonych w przebiegu zapalenia płuc. HFT była skuteczna u większości pacjentów, jednak odsetek powodzenia terapii zależał od ich dojrzałości. Odsetek powikłań i problemów technicznych był niski. Średnie wartości parametrów terapii znajdowały się w zakresie zalecanych przez wytyczne PTN. Wyniki przeprowadzonych analiz wskazują, że HFT może być stosowana bezpiecznie i efektywnie w ośrodkach I i II stopnia referencji.

10. Streszczenie w języku angielskim

Background

High-flow therapy (HFT/HFNC) is a non-invasive method of ventilatory support through loosely fitting nasal cannulae with a flow >1 L / min of an appropriately warmed and humidified gas mixture. The main mechanism of action of HFT is based on washout of the anatomical dead space with elimination of carbon dioxide and provision of a fresh gas mixture with an oxygen concentration titrated to patient requirements. HFT can be used as an initial method of ventilatory support and after extubation. It is becoming an increasingly popular method of non-invasive ventilatory support due to good tolerance by the newborns and the simplicity of application. This allows utilization of HFT in centers with limited experience in intensive care, however the majority of studies on the use of HFNC have been conducted in tertiary centers. The aim of the study was to analyze the effects and selected HFT parameters in newborns hospitalized in neonatal units of I and II degree of reference in Poland.

Material and methods

Data was acquired using a web-based electronic „WOSP HFNC Registry”, created in cooperation with the Department of Neonatology at Poznań University of Medical Sciences and the Department of Biostatistics at the Silesian Medical University in Katowice. All patients were treated using the Vapotherm Precision Flow device. Data was collected between years 2018-2021. They were reported by 99 neonatal units of I and II level of care. Data from 13 tertiary centers was used for comparative analysis.

Results

The study included 1038 patients from 70 I level of care and 29 II level of care units, as well as 13 tertiary centers. Their respective mean gestational age was: I-38 weeks (SD 2,48), II - 37 weeks (SD 3,15) and in the III-30 weeks (SD 4,26). 62% of patients were male; 62% were born by cesarean section in I and II level care units. Most common indications for HFNC included pneumonia (34%), respiratory distress syndrome (33%) and transient tachypnoea of the newborn (20 %). Successful therapy was reported in most of the patients: 67% of neonates were weaned from HFNC (III level care units 84%), 20% were stabilized using HFNC until their transfer to a higher level of care unit (III level care units 3%). The highest efficacy of HFT in I and II level of care units was

observed in newborns ≥ 37 gestational age (92%). Only 5 patients who failed HFNC required intubation and mechanical ventilation, other were managed using other modes of non-invasive respiratory support (68 patients). Pneumothorax was reported in 3 cases; 5 cases of technical problems were reported (<1%). Mean initial flow rate in I and II level care units was 6 l / min (SD 1,1) and mean terminal flow was 5 l / min (SD 1,4). Mean maximum flow used during HFT was 6 L / min (SD 1,1). Mean initial FiO₂ was 0,31 (SD 10,6), mean terminal FiO₂ was 0.27 (SD 12,3). Mean duration of therapy was 28,05 hours (SD 50,70).

Summary

High-flow therapy was most often used in I and II level of care units among term neonates due to pneumonia. HFT was effective in most of the cases, however the success rate was influenced by patients' maturity. The incidence of complications and technical problems was low, suggesting that HFT can be used safely. Mean values of HFT parameters were found to be in accordance with guidelines issued by Polish Neonatal Society. Results of the study indicate that HFNC can be used effectively and safely in non-tertiary centers.

11. Bibliografia

1. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Respiratory Distress Syndrome, 2019 Update. *Neonatology*. 2019;115(4):432-450.
2. Lemyre B, Laughon M, Bose C, Davis PG. Early nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus early nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Dec 15;12:CD005384.
3. Firestone KS, Beck J, Stein H. Neurally Adjusted Ventilatory Assist for Noninvasive Support in Neonates. *Clinics in Perinatology*. 2016 Dec;43(4):707–24.
4. <https://www.wosp.org.pl/> Dostęp: 23.03.2021
5. Wilińska M, Bachman T, Świetlinski J i wsp. Impact of the shift to neonatal noninvasive ventilation in Poland: a population study, *Pediatr Crit Care Med*, .2014 Feb;15(2):155-61.
6. Manley BJ, Owen LS. High-flow nasal cannula: Mechanisms, evidence and recommendations. *Semin Fetal Neonatal Med* 2016 Feb 9. 21:139-145.
7. Kopelman AE. Airway obstruction in two extremely low birth weight infants treated with oxygen cannulas. *J Perinatol* 2003;23:164-1655
8. Reuter S , Moser C, Baack M. Respiratory Distress in the Newborn. *Pediatrics in Review* 2014;35;417-429.
9. Kopelman AE, Holbert D. Use of oxygen cannulas in extremely low birth weight infants is associated with mucosal trauma and bleeding, and possibly with coagulase-negative staphylococcal sepsis. *J Perinatol* 2003;23:94-97.
10. Dysart K, Miller TL, Wolfson MR, Shaffer TH. Research in high flow therapy: mechanisms of action. *Respir Med* 2009;103:1400-5.
11. Shaffer TH, Alapati D, Greenspan JS, Wolfson MR. Neonatal non-invasive respiratory support: physiological implications. *Pediatr Pulmonol* 2012;47:837-47.
12. Frizzola M, Miller TL, Rodriguez ME, Zhu Y i wsp. High-flow nasal cannula: impact on oxygenation and ventilation in an acute lung injury model. *Pediatr. Pulmonol* 2011; 46:67-74.
13. Manley BJ, Owen LS, Doyle LW i wsp. High-flow nasal cannulae in very preterm infants after extubation. *New England Journal of Medicine* 2013; 369:1425-1433.

14. Szczapa T. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania u noworodków z zastosowaniem kaniul nosowych z wysokim przepływem gazów. Standardy opieki nad noworodkiem w Polsce, Wydanie IV, Warszawa, Media- Press 2021.
15. Yoder BA, Stoddard RA, Li M, King J, Dirnberger DR, Abbasi S. Heated, humidified high-flow nasal cannula versus nasal CPAP for respiratory support in neonates. *Pediatrics* 2013; 131:1482-1490.
16. Collins CL, Holberton JR, Barfield C, Davis PG. A randomized controlled trial to compare heated humidified high-flow nasal cannulae with nasal continuous positive airway pressure postextubation in premature infants. *J Pediatr* 2013; 162:949-954.
17. Mostafa-Gharehbaghi M, Mojabi H. Comparing the effectiveness of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) and high flow nasal cannula (HFNC) in prevention of post extubation assisted ventilation. *Zahedan J Res Med Sci* 2015;29-32.
18. Collaborative Group for the Multicenter Study on Heated Humidified High Flow Nasal Cannula Ventilation. Efficacy and safety of heated humidified highflow nasal cannula for prevention of extubation failure in neonates *Chin J Pediatr* 2014; 52:271-276.
19. Campbell DM, Shah PS, Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow cannula versus infant flow for preterm infants. *J Perinatol* 2006; 26:546-549.
20. Roehr CC, Yoder BA, Davis PG, Ives K. Evidence Support and Guidelines for Using Heated, Humidified, High-Flow Nasal Cannulae in Neonatology: Oxford Nasal High-Flow Therapy Meeting, 2015 , *Clin Perinatol*, 2016 Dec;43(4):693-705.
21. Wilkinson D, Andersen C, O'Donnell CP, De Paoli AG, Manley BJ. High flow nasal cannula for respiratory support in preterm infants. *Cochrane Database Sys Rev* 2016;2:CD006405.
22. Fleeman N, Dundar Y, Shah PS, Shaw BN. Heated Humidified High-Flow Nasal Cannula for Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):298-306.
23. Hong H, Li X, Li J, Zhang Z. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for respiratory support in preterm infants: a meta-analysis of randomized controlled trials, *J Matern Fetal Neonatal Med* 2019 Apr 24;1-8.
24. Kugelman A, Riskin A, Said W, Shoris I, Mor F, Bader D. Randomized pilot study comparing heated humidified high-flow nasal cannulae with NIPPV for RDS. *Pediatr Pulmonol* 2015;50:576-583.

25. Roberts CT, Hodgson KA. Nasal high flow treatment in preterm infants. *Matern Health Neonatol Perinatol.* 2017; 3: 15-22.
26. Lavizzari A, Colnaghi M, Ciuffini F i wsp. Heated, Humidified High-Flow Nasal Cannula vs Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Respiratory Distress Syndrome of Prematurity: A Randomized Clinical Noninferiority Trial. *JAMA Pediatr* 2016;170:1228-1243.
27. Shin J, Park K, Lee EH, Choi BM. Humidified high flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure as an initial respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized, controlled non-inferioritytrial *J Korean Med Sci* 2017; 32:650-655.
28. Murki S, Singh J, Khant C i wsp. High-flow nasal cannula versus nasal continuous positive airway pressure for primary respiratory support in preterm infants with respiratory distress: a randomized controlled trial. *Neonatology* 2018;113:235-241.
29. Zivanovic S, Scrivens A, Panza R i wsp. Nasal High-Flow Therapy as Primary Respiratory Support for Preterm Infants without the Need for Rescue with Nasal Continuous Positive Airway Pressure *Neonatology* 2018;115:175-181.
30. Manley BJ, Arnold GRB, Wright IMR i wsp. Nasal high-flow for early respiratory support of newborn infants in non-tertiary special care nurseries (The HUNTER trial): A multicenter, randomized, non-inferiority trial. *N Engl J Med* 2019;380:2031-40.
31. Lee WY, Choi EK, Shin J, Lee EH, Choi BM, Hong YS. Risk factors for treatment failure of heated humidified high-flow nasal cannula as an initial respiratory support in newborn infants with respiratory distress. *Pediatr Neonatol.* 2020 Apr;61(2):174-179.
32. Demirel G, Natensever B, Tastekin A. High Flow Nasal Cannula versus Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Primary Respiratory Support in Preterm infants: A Prospective Randomized Study. *An J Perinatol.* 2021 Feb;38(3):237-241
33. 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 Dec;172(12):1649-56.
34. Sachs N, Rom E, Schonfeld T, Gavish R, Berger I, Krause I. Short-Term High-Flow Nasal Cannula for Moderate to Severe Bronchiolitis Is Effective in a General Pediatric Ward. *Clin Pediatr (Phila).* 2019 Dec;58(14):1522-1527.
35. Monteverde E, Fernández A, Ferrero F i wsp. High-flow nasal cannula oxygen therapy in infants with acute lower respiratory tract infection. An experience in hospitals of the City of Buenos Aires. *Arch Argent Pediatr* 2019 Oct 1;117(5):286-293.

36. Luo J, Duke T, Chisti MJ, Kepreotes E, Kalinowski V, Lie J. Efficacy of High-Flow Nasal Cannula vs Standard Oxygen Therapy or Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Children with Respiratory Distress: A Meta-Analysis. *J Pediatr*. 2019 Dec;215:199-208.
37. Jassar RK, Vellanki H, Zhu Y i wsp. High flow nasal cannula (HFNC) with Heliox decreases diaphragmatic injury in a newborn porcine lung injury model. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:1214-1222.
38. Reynolds PR, Miller TL, Volakis LI i wsp. Randomised cross-over study of automated oxygen control for preterm infants receiving nasal high flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019 Jul;104(4):F366-F371.
39. Rub DM, Sivieri EM, Abbasi S, Eichenwald E. Effect of high-frequency oscillation on pressure delivered by high flow nasal cannula in a premature infant lung model. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Nov;54(11):1860-186.
40. Kesavan S, Amirav I. Is aerosol delivery by high-flow nasal cannula in children an effective alternative to face mask aerosol nebulization? *Pediatr Pulmonol*. 2019 Dec;54(12):1873-1874.
41. Miller AG, Gentle MA, Tyler LM, Napolitano N. High flow nasal cannula in pediatric patients: a survey of clinical practice. *Respir Care*. 2018;63(7):894-899.
42. Ari A. Effect of nebulizer type, delivery interface, and flow rate on aerosol drug delivery to spontaneously breathing pediatric and infant lung models. *Pediatr Pulmonol*. 2019 Nov;54(11):1735-1741.
43. Li J, Gong L, Ari A, Fink JB. Decrease the flow setting to improve trans-nasal pulmonary aerosol delivery via “high-flow nasal cannula” to infants and toddlers. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(6):914-921.
44. Corcoran T, Saville A, Adams PS i wsp. Deposition studies of aerosol delivery by nasal cannula to infants. *Pediatr Pulmonol*. 2019;54(8):1319-1325.
45. Clark AR, MacLoughlin, Fink JB, Asselin J. Delivery of aerosolized surfactant to preterm infants. *J Aerosol Med Pul Drug Del*. 2019;32(3):A24.
46. <http://dutchmed.pl> Dostęp 23.03.2021
47. Ives NK. Precision Flow Vapotherm. Manual of Neonatal Respiratory Care, Springer International Publishing AG, IV Edition, 2017
48. Manley B, Owen L, Doyle L, Davis P. High-flow nasal cannulae and nasal continuous positive airway pressure use in non-tertiary special care nurseries in Australia and New Zealand, *J Paediatr Child Health* 2012 Jan;48(1):16-21.

49. Wu X, Zhang X, Shi L. Retrospective analysis of elective caesarean section and respiratory distress syndrome in the term neonates, *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2009 Sep;47(9):658-61.
50. McKimmie-Doherty M, Arnolda GRB, Buckmaster AG i wsp. Predicting Nasal High-Flow Treatment Success in Newborn Infants with Respiratory Distress Cared for in Nontertiary Hospitals, *J Pediatr*, 2020 Dec;227:135-141.
51. Ejiofor B, Carroll R, Bortcosh W, Kacmarek R. PEEP Generated by High-Flow Nasal Cannula in a Pediatric Model *Respir Care* 2019 Oct;64(10):1240-1249.
52. Liew Z, Fenton A, Harigopal S, Gopalakaje S, Brodlie M, O'Brien CJ. Physiological effects of high-flow nasal cannula therapy in preterm infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2020 Jan;105(1):87-93.
53. Lavizzari A, Veneroni C, Colnaghi M i wsp. Respiratory mechanics during NCPAP and HHFNC at equal distending pressures *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014 Jul;99(4):F315-20.
54. Moore C, Rebstock D, Katz I i wsp. The influence of flowrate and gas density on positive airway pressure for high flow nasal cannula applied to infant airway replicas, *J Biomech* 2020 Sep 3;112:110022.
55. Waal CG, Hutten GJ, Kraaijenga JV, Jongh FH, Kaam AH. Electrical activity of the diaphragm during nCPAP and high flow nasal cannula, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 Sep;102(5):F434-F438.
56. Hooven TA, Polin RA. Pneumonia, *Semin Fetal Neonatal Med*, . 2017 Aug;22(4):206-213.
57. Coletti JJ, Azevedo R, Araujo O, Carvalho WB. High-flow nasal cannula as a post-extubation respiratory support strategy in preterm infants: a systematic review and meta-analysis *J Pediatr (Rio J)*. Jul-Aug 2020;96(4):422-431.
58. Reynolds P, Leontiadi S, Lawson T, Otunla T, Ejiwumi O, Holland N. Stabilisation of premature infants in the delivery room with nasal high flow *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016 Jul;101(4):F284-7.
59. Hegde S, Prodhan P. Serious air leak syndrome complicating high-flow nasal cannula therapy: a report of 3 cases. *Pediatrics* 2013;131:e939-44.
60. Jasin LR, Kern S, Thompson S, Walter C, Rone JM, Yohannan MD. Subcutaneous scalp emphysema, pneumo-orbitis and pneumocephalus in a neonate on high humidity high flow nasal cannula. *J Perinatol* 2008;28:779–81.

61. Iglesias-Deus A, Pérez-Muñuzuri A, López-Suárez O, Crespo P, Couse M. Tension pneumocephalus induced by high-flow nasal cannula ventilation in a neonate, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 Mar;102(2):F173-F175.
62. Healy L, Corcoran P, Murphy B. High-flow Nasal Cannulae, Bronchopulmonary Dysplasia and Retinopathy of Prematurity, *Ir Med J* 2019 Sep 12;112(8):985.
63. Shimizu D, Araki S, Kawamura M i wsp. Impact of High Flow Nasal Cannula Therapy on Oral Feeding in Very Low Birth Weight Infants with Chronic Lung Disease, *J UOEH* 2019;41(2):131-138.
64. Canning A, Fairhurst R, Chauhan M, Weir K. Oral Feeding for Infants and Children Receiving Nasal Continuous Positive Airway Pressure and High-Flow Nasal Cannula Respiratory Supports: A Survey of Practice, *Dysphagia* 2020 Jun;35(3):443-454.
65. Glackin S, O'Sullivan A, George S, Semberova J, Miletin J. High flow nasal cannula versus NCPAP, duration to full oral feeds in preterm infants: a randomised controlled trial, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2017 Jul;102(4):F329-F332.
66. Miller SM, Dowd SA. High-flow nasal cannula and extubation success in the premature infant: a comparison of two modalities, *J Perinatol*, 2010 Dec;30(12):805-8.
67. Woodhead DD, Lambert DK, Clark JM, Christensen RD. Comparing two methods of delivering high-flow gas therapy by nasal cannula following endotracheal extubation: a prospective, randomized, masked, crossover trial, *J Perinatol* 2006 Aug;26(8):481-5.
68. Nieves A, Kosoff Z, Cozzo A, Traube C i wsp. Comparing CO₂ washout and PEEP generation between High Flow Therapy Devices, *Streszczenie zjazdowe: Paediatric Academic Societies* 2017.
69. Sivieri E, Foglia E, Abbasi S. Carbon dioxide washout during high flow nasal cannula versus nasal CPAP support: An in vitro study, *Pediatr Pulmonol* 2017 Jun;52(6):792-798.
70. Eklund W, Scott P. High-Flow Nasal Cannula Practice Patterns Reported by Neonatologists and Neonatal Nurse Practitioners in the United States, *Adv Neonatal Care*. 2018 Oct;18(5):400-412.
71. Kwon J. High-flow nasal cannula oxygen therapy in children: a clinical review, *Clin Exp Pediatr* 2020 Jan;63(1):3-7.
72. Camm AJ, Fox KAA. Strengths and weaknesses of 'real-world' studies involving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants, *Open Heart* 2018;5:e000788.

73. Tashkin DP, Amin AN, Kerwin EM. Comparing Randomized Controlled Trials and Real World Studies in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pharmacotherapy. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2020;15:1225-1243.