

Hanna Mentula

KESKOSEN HENGITYKSEN TUKEMINEN NONINVASIIVISESTI – NIV-NAVA-
HENGITYSTUKI PIKKUKESKOELLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2020

Hanna Mentula

KESKOSEN HENGITYKSEN TUKEMINEN NONINVASIIVISESTI – NIV-NAVA-
HENGITYSTUKI PIKKUKESKOSILLA

Klininen laitos

Kevätlukukausi 2020

Vastuhenkilö: Hanna Soukka

Turun yliopiston laatujärjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Lääketieteellinen tiedekunta

MENTULA, HANNA: Keskosten hengityksen tukeminen noninvasiivisesti – NIV-NAVA-hengitystuki pikkukeskosella

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 23 s.

Lastentautioppi

Kesäkuu 2020

Keskosten, eli ennen 37. raskausviikkoa syntyneiden vauvojen, yleinen ongelma on epäkypsät ja vaurioalttiit keuhkot. Tästä syystä keskosille kehittyy herkästi vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS) sekä keskosten krooninen keuhkosairaus eli bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD). Tutkimustulokset ovat osoittaneet, että pitkäkestoinen mekaaninen ventilaatio on yksi BPD:n aiheuttaja, jonka lisäksi mekaaninen ventilaatio altistaa myös lukuisille muille haitoille. Tämän vuoksi keskosten hoidossa pyritään suosimaan noninvasiivisia hengityksen tukimuotoja. Noninvasiivista hengityksen tukemista käytetään tukemaan keskosten omaa hengitystä, ennaltaehkäisemään intubaation tarvetta sekä estämään invasiivisen hoidon jälkeistä reintubaation tarvetta.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa on tarkasteltu vuosina 2001–2020 ilmestyneitä artikkeleita, katsauksia ja tutkimuksia. Katsauksessa käsitellään keskosten yleisimpiä keuhkosairauksia, ja niiden hoitoon käytettyjä noninvasiivisia hengityksen tukimenetelmiä, joita ovat korkeavirtausviikset (HFNC), nasaalinen ylipainehappihoito (nCPAP) sekä neuraalisesti säädely hengitystuki (NIV-NAVA). Kirjallisuuskatsauksessa perehdytään NIV-NAVA:n käyttöön erityisesti pikkukeskosilla, eli raskausviikoilla 28+0 – 31+6-syntyneillä tai alle 1500 grammaa painavilla keskosilla. Kirjallisuuskatsauksen lopussa esitetään myös alustavia tuloksia tuoreesta Turun yliopistollisessa keskussairaalassa (Tyks) suoritetusta NIV-NAVA-tutkimuksesta pikkukeskosilla. Ennen katsauksen kirjoittamista osallistuin Tyksissä järjestetylle NAVA-kurssille sekä keräsin tutkimuspotilaista tietoa potilastietojärjestelmistä.

Noninvasiivisen hengityksen tukemisen suosio keskosten hoidossa on lisääntymässä, ja siksi eri menetelmiä vertailevia tutkimuksia on paljon. Täysin yksiselitteisiä tuloksia ei kuitenkaan ole saatu korkeavirtausviiksiä ja nasaalista ylipainehappihoitoa vertailevissa tutkimuksissa eikä NIV-NAVA:a ja ylipainehappihoitoa vertailevissa tutkimuksissa. NIV-NAVA:n asema keskosten hoidossa on vielä vakiintumatta, johtuen sen tuoreudesta sekä tutkimusnäytön puutteesta. NIV-NAVA on kuitenkin erittäin tehokas noninvasiivinen hengityksen tukimuoto uusien erityisominaisuuksiensa ansiosta.

Asiasanat: NIV-NAVA, BPD, RDS, noninvasiivinen hengitystuki

SISÄLLYSLUETTELO	1
1 JOHDANTO	2
2 KESKOSEN TAVALLISIMMAT KEUHKOSAIRAUDET	3
2.1 Keskosen akuutti hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS)	3
2.2 Keskosen krooninen keuhkosairaus (BPD)	4
3 KESKOSEN HENGITYKSEN NONINVASIIVINEN TUKEMINEN	6
3.1 Johdanto	6
3.2 Korkeavirtausviiksihoito	7
3.3 Ylipainehengitystuki (nCPAP)	8
3.4 Noninvasiivinen neuraalisesti säädelty hengitystuki (NIV-NAVA)	9
3.4.1 NAVA-hengitystuesta	9
3.4.2 NIV-NAVA-hoito keskosilla	11
3.4.3 NIV-NAVA verrattuna muihin noninvasiivisiin hengitystukimuotoihin	11
4 NIV-NAVA:N KÄYTTÖ TYKSIN VASTASYNTYNEIDEN TEHO-OSASTOLLA	13
5 TYKSISSÄ SUORITETTU NIV-NAVA- JA NCPAP- HENGITYSTUKEA PIKKUKESKOSILLA VERTAILEVA TUTKIMUS	14
5.1 Potilaat ja metodit	14
5.2 Alustavat tulokset	14
6 POHDINTA	17
6.1 NIV-NAVA-hengitystuki	17
6.2 Tutkimusosuuden pohdinta	18
LÄHTEET	19

1. Johdanto

Suomessa vuosittain syntyvistä vauvoista noin 6 % syntyy keskosina, eli ennen 37. raskausviikkoa ja noin 1% vauvoista syntyy pikkukeskosina, eli ennen 32. raskausviikkoa tai alle 1500 grammaa painavina (Keskokset, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos. www.thl.fi ja Mikkola ym. 2009).

Ennenaikaisen synnytyksen syy saadaan selville vain noin puolessa tapauksista. Ennenaikaisen synnytyksen yleisimpiä tunnettuja syitä ovat kohdunsisäinen tulehdus, raskausmyrkytys, etinen istukka tai istukan repeäminen ja sikiön kasvuhäiriö. Myös äidin ravitsemus, yleinen terveydentila ja ympäristö vaikuttavat raskauden keston. (Vogel ym. 2018 ja Tiitinen 2019.)

Ennenaikaisena syntyneiden vauvojen yleinen ongelma on keuhkojen epäkypsyys, koska keuhkojen on määrä kypsyä vasta sikiön kehityksen loppuvaiheessa. Epäkypsät keuhkot ovat alttiit vaurioille eivätkä kykene erittämään surfaktanttia, ja siksi moni keskonen sairastuuikin vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymään (RDS) (Wambach ja Hamvas 2015). Tätä oireyhtymää sekä sen mahdollista komplikaatiota, bronkopulmonaalista dysplasiaa (BPD), hoidetaan tukemalla keskosien hengitystä. Hengitystä voidaan tukea tilanteesta riippuen joko noninvasiivisesti tai invasiivisesti. Suuri osa keskosista, ja etenkin pikkukeskosista tarvitsee jonkin tasoista hengityksen tukemista tai lisähappea. Keskosien hengitystä tuetaan myös, jotta voidaan ennaltaehkäistä hengitysvaikeuksien kehittyminen tai paheneminen.

Tässä kirjallisuuskatsauksessa perehdytään keskosien yleisimpiin keuhkosairauksiin sekä niiden hoitoon tukemalla hengitystä eri noninvasiivisilla menetelmillä, jotka on todettu invasiivista hengitystukea turvallisemmiksi menetelmiksi. Korkeavirtausviikset (high-flow nasal cannula, HFNC) sekä nasaalinen ylipainehappihoito (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) ovat jo pitkään keskosien hoidossa käytettyjä hengitystukimenetelmiä. Uudempana menetelmänä on 1990-luvulla kehitetty noninvasiivinen neuraalisesti säädelty hengitystuki eli NIV-NAVA (noninvasive neurally adjusted ventilatory assist), jossa erityisvalmisteinen nenämahaletku mittaa keskosien palleen sähköistä aktivaatiota, jonka perusteella määräytyy ventilaattorista tuleva hengitystuki (Sinderby & Beck 2007).

Koska NIV-NAVA on kohtuullisen tuore menetelmä, ei sitä ole vielä otettu käyttöön kaikkialla eikä siitä siksi ole vielä kovin paljoa tutkimustuloksia. Tässä kirjallisuuskatsauksessa on esitelty erilaisia NIV-NAVA-tutkimuksia sekä Turun yliopistollisessa keskussairaalassa pikkukeskosille toteutettu NIV-NAVA:a ja nCPAP:ia vertaileva tutkimus.

2 Keskosien yleisimmät keuhkosairaudet

2.1 Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS)

Vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä eli RDS (neonatal respiratory distress syndrome), vanhalta nimeltään hyaliinimembraanitauti (hyaline membrane disease), on yksi yleisimmistä keskosilla akuutisti esiintyvistä sairauksista. RDS-taudin suurimpia riskitekijöitä ovat ennenaikainen syntymä sekä pieni syntymäpaino. RDS-taudin riski pienenee mitä myöhemmin lapsi syntyy. Raskausviikoilla 22–24 syntyneistä keskosista 95–98 % sairastuu RDS-tautiin (Fanaroff ym. 2007), kun taas lähes täysiaikaisilla, 37-viikkoisilla vauvoilla riski RDS-tautiin on enää vajaa 1 % (Anadkat ym. 2012). Keskosista, joiden syntymäpaino on 1 250 gramman ja 1 500 gramman välillä, noin 25 % sairastuu RDS-tautiin (Wambach ja Hamvas 2015). Äidin diabeteksen, lapsen länsimaalaisuuden sekä lapsen miessukupuolen on myös todettu lisäävän lapsen riskiä sairastua RDS-tautiin (Hermansen ja Mahajan 2015).

RDS-tauti johtuu keuhkorakkuloita auki pitävän surfaktantin puutteesta sekä keuhkojen epäkypsästä rakenteesta. Surfaktanttia tulisi erittyä tyypin kaksi pneumosyyteistä, mutta RDS-taudissa sitä erittyy liian vähän tai sen erityös voi puuttua kokonaan. Ilman riittävää surfaktantin määrää keuhkorakkulat painuvat kasaan vaikeuttaen happeutumista. Vaikeassa RDS-taudissa tyypillisesti on vain muutamia keuhkorakkuloita täysin avoimina. (Wambach ja Hamvas 2015.)

RDS-taudin oireet alkavat ilmetä yleensä heti synnytyksen jälkeen. Oirekuvaan kuuluu hengityksen vaikeus, mikä ilmenee työläänä, ähkivänä ja valittavana hengityksenä (grunting), rintakehän retraktio sekä nenäsiipihengitys. Vaikeutunut hengitys johtaa heikentyneeseen happeutumiseen, mikä aiheuttaa esimerkiksi syanoosia. Hankalimmillaan voi esiintyä myös hengityskatkoksia. RDS-tautia sairastavalla keskosella on selkeästi suurentunut hapentarve. (Sweet ym. 2013.)

Taudin diagnosointi tapahtuu oireiden ja keuhkojen röntgenkuvan perusteella. RDS-taudissa keuhkojen röntgenkuvasta voidaan nähdä keuhkokudoksen retikulogranulaarinen rakenne, joka johtuu keuhkorakkuloiden kasaan painumisesta. Tällainen rakenne näkyy kuvassa mattalasimaisena (ground-glass appearance) pintana. Keuhkoputket näkyvät kuvissa ilmabronkogrammeina, mikä johtuu niitä ympäröivien alveolien alhaisesta ilmapitoisuudesta. (Wambach ja Hamvas 2015.) Histologisesti kuvantamalla RDS-taudissa nähdään bronkiolien ja alveolien ympärille muodostuva

hyaliinimembraani, joka koostuu nekroosiin menneistä epiteelisoluista sekä plasman proteiineista (Abbas ym. 2018).

RDS-taudin hoito perustuu surfaktantin antamiseen ja hengityksen tukemiseen. RDS-tautia voi ennaltaehkäistä antamalla raskausaikana äidille antenataalisteroidilääkitys. Yhä useampi RDS-tautia sairastava keskonen selviää hengissä, minkä takia RDS-taudin aiheuttamien komplikaatioiden esiintyvyys lisääntyy ja niiden hallitsemisen tärkeys korostuu. (Wambach ja Hamvas 2014.)

2.2 Bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD)

Keskoselle voi akuuttien hengitysvaikeuksien jälkeen kehittyä myös pitkäaikaisia keuhkosairauksia, joista yleisin on keskokosen krooninen keuhkosairaus eli bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD). Taudin etiologia on hyvin multifaktoriaalinen. Tautiin sairastuvat tyypillisesti hyvin enneaikaisina ja pienipainoisina syntyneet keskoset sekä keskoset, jotka ovat joutuneet olemaan pitkäkestoisessa hengityskone- tai happihoidossa. (Kinsella ym. 2006.) Pienipainoisista keskosista suurimmassa riskissä ovat SGA-keskoset, eli raskausviikkoihin nähden pienipainoiset keskoset (small for gestational age). BPD-taudille altistavat myös äidin tupakointi sekä raskausajan sairaudet, kuten korioamniotiitti.

Ympäristötekijöiden lisäksi myös perintötekijöillä on vaikutusta BPD:n kehittymiseen. Geneettinen alttius toimii BPD:n kehittymisessä myötävaikuttavana tekijänä. BPD:n periytymistä koskevissa tutkimuksissa on suurta vaihtelua tuloksissa riippuen alueesta, jolla tutkimus on suoritettu. (Bhandari ym. 2019). Gen-BPD-tutkimusryhmä on tutkinut eri geenien vaikutusta BPD:n kehittymiseen ja vaikeusasteeseen suomalaisissa populaatioissa. Tutkimusryhmä on osoittanut, että pohjoissuomalaisessa väestössä KITLG-geenin (Kit ligandi -geeni) polymorfioita omaavat henkilöt ovat herkempiä saamaan BPD:stä kohtalaisen tai vaikean muodon. Potilailla, joille kehittyi minkä tahansa asteinen BPD, todettiin korkeampia Kit ligandi-pitoisuuksia. Näin ollen KITLG-geeni mitä todennäköisimmin vaikuttaa BPD:n kehittymiseen ja vaikeusasteeseen (Huusko ym. 2015).

Ennen raskausviikkoa 30 syntyneistä pikkukeskosista noin 30 % sairastuu BPD-tautiin (Fellman ja Luukkainen 2016). Bronkopulmonaalista dysplasiaa sairastavien määrä on kasvanut, koska entistä useampi keskonen jää henkiin (Bancalari ja Walsh 2015).

Keskokosen epäkypsät keuhkot ovat riskialttiita erilaisille vaurioille, joita voivat aiheuttaa esimerkiksi mekaanisen ventilaation aiheuttamat baro- ja volutraumat, ödeema, happi sekä tulehdusreaktiot

kuten sepsis (Kair ym. 2012). Liiallinen happi saa aikaan vapaiden radikaalien syntymisen, jotka vaurioittavat kudoksia ja soluja. Normaalisti antioksidantit suojaavat kudoksia vapailta radikaaleilta, mutta keskosilla antioksidantteja ei ole tarpeeksi, jolloin kudokset ovat normaalia suuremmassa vaarassa vapaiden radikaalien aiheuttamille vaurioille. (Lee ja Davis 2011.) Tämän takia keskosilla saturaatiotasot eivät saa nousta yli 95 %:iin. Keuhkoihin vauriot aiheuttavat emfyseemaa, hengitysteiden kaventumista ja interstitiellää ödeemaa. BPD aiheuttaa epätasapainon keuhkojen ja verisuonten kehitystä ohjaavien välittäjäaineiden välillä, mikä aiheuttaa poikkeavaa verisuonitusta ja alveolarisaatiota. Verisuonten häiriintynyt kehitys aiheuttaa pulmonaalisen verenpaineen nousua ja verisuonten endoteelisolujen tuhoutumista. Häiriintyneen alveolarisaation seurauksen kehittyä fibroottista kudosta ja alveolit laajentuvat ja niiden seinämät ohentuvat. (Bancalari ja Walsh 2015.)

BPD-taudin diagnoosi voidaan antaa keskosena ollessa 28 vuorokauden ikäinen, mikäli keskonen tarvitsee vielä tällöin hengityksen tukemista. Taudista on kolme vaikeusastetta, joihin vaikuttaa lapsen tarvitseman hengitystuen määrä 36:ta raskausviikkoa vastaavassa iässä. (Jobe ja Bancalari 2001.) Taudin vaikeusasteen määrittelyä on selvennetty taulukossa 1 (Jobe ja Bancalari 2001).

Taulukko 1. Bronkopulmonaalisen dysplasian vaikeusasteen määrittely.

	lapsi syntynyt ennen raskausviikkoa 32	lapsi syntynyt raskausviikon 32 jälkeen
lievä BPD	36 viikon sikiöikää vastaavassa iässä lapsi hengittää huoneilmaa	56 päivää syntymän jälkeen lapsi hengittää huoneilmaa
kohtalainen BPD	36 viikon sikiöikää vastaavassa iässä lapsi tarvitsee korkeintaan 30 % lisähappea	56 päivää syntymän jälkeen lapsi tarvitsee korkeintaan 30 % lisähappea
vaikea BPD	36 viikon sikiöikää vastaavassa iässä lapsi tarvitsee yli 30 % lisähappea tai ylipainehengitystukea tai hengityskonehoitoa	56 päivää syntymän jälkeen lapsi tarvitsee yli 30 % lisähappea tai ylipainehengitystukea tai hengityskonehoitoa

Kuvantamista käytetään erityisesti taudin vaikeusasteen määrittämiseen. Bronkopulmonaalista dysplasiaa kuvannettaessa nähdään yleistä sumentumista, keuhkojen hyperinflaatiota ja fibroosin aiheuttamia varjoja. Histologisissa kuvissa voi näkyä atelektaasia. (Jain ja Bancalari 2014.)

Bronkopulmonaalinen dysplasia aiheuttaa lisääntyntä sairastelua keskoselle erityisesti ensimmäisen elinvuoden aikana, mutta myös myöhemmin elämän aikana (Fellman ja Luukkainen 2016). Sairaalahoitajaksojen määrä on BPD:tä sairastavilla lapsilla lisääntynyt. Myöhemmällä iällä bronkopulmonaalinen dysplasia lisää riskiä astmaan ja aiheuttaa alentunutta happeutumiskykyä esimerkiksi urheillessa. (Williams ja Greenough 2019.)

Bronkopulmonaaliseen dysplasiaan ei ole parantavaa hoitoa, minkä takia sen ehkäisy olisi tärkeää. Ennen syntymää annettavilla kortikosteroideilla voidaan pienentää riskiä sairastua BPD-tautiin. Myös mahdollisimman aikaisella ekstubaatiolla saadaan BPD-riskiä alennettua. BPD-taudin riskissä olevalle keskoselle tulisikin mahdollisuuksien mukaan käyttää noninvasiivista hengityksen tukimuotoa. (Greenough ja Williams 2019.)

3 Keskosien hengityksen noninvasiivinen tukeminen

3.1 Johdanto

Noninvasiivinen hengityksen tukeminen tarkoittaa painetuen antamista ilman intubaatiota. Noninvasiivisen hengitystuen etu verrattuna invasiiviseen hengitystukeen on se, ettei ylempiin hengitysteihin jouduta mekaanisesti kajoamaan. Invasiivisessa hengityksen tukemisessa käytetään epäfysiologisia säätöjä, jotka aiheuttavat keuhkoihin baro- ja volutraumoja. Nämä puolestaan aiheuttavat keuhkoihin inflammatorisen kaskadin. Intubaatioon liittyy myös laryngoskoopin asettamisen aiheuttama bradykardia, joka noninvasiivista hengitystukimuotoa käyttämällä voidaan välttää. Pitkäkestoisen invasiivisen hengityksen tukemisen on todettu myös huonontavan keskosien neurologista ennustetta (Laptook ym. 2005). Keskosien invasiivisessa hengityksen tukemisessä suuri haaste onkin pitkät, epäfysiologiset ventilaatioajat. Noninvasiivisessa hengityksen tukemisessä tämä voidaan välttää ja siksi noninvasiivisesti tuetuilla potilailla esiintyy vähemmän nielun ja henkitorven vaurioita sekä infektioita, kuten keuhkokuumetta ja sepsistä.

Noninvasiivinen ventilaatio mahdollistaa myös sen, että keskonen voi itse säädellä keuhkojensa toiminnallista jäännöskapasiteettia (FRC). Kun keskosen kurkunpäässä ei ole endotrakeaalista putkea, voi vastasyntynyt hidastaa sekä vähentää uloshengitysvirtausta lähentämällä äänihuuliaan, estäen täten keuhkojen täydellisen tyhjentymisen. Riittävän suuri toiminnallinen jäännöskapasiteetti on välttämätön pienten keuhkoputkien kasaan painumisen estämiseksi. (Stamatia ja Panitch 2016.)

Toinen etu noninvasiivisessa hengityksen tukemisessa on, ettei keskosta tarvitse sedatoida intubaatiota varten eikä opiaatteja tai muita kipulääkkeitä tarvita yhtä paljon kuin invasiivisesti tukiessa tarvitsisi. Opiaattien minimoitu käyttö on tärkeää aivojen kehityksen vuoksi. (Soukka ym. 2015) Sen sijaan usein noninvasiivisesti hengitystä tuettaessa keskoselle annetaan kofeiinisitraattia, joka on turvallisuutensa ja tehokkuutensa takia erittäin yleinen lääke keskosten apnean hoidossa (Dobson ja Patel 2016). Keskosten apneointi (AOP, apnea of prematurity), eli hengityskatkokset ovat yleisiä keskosilla, ja siksi sen ehkäiseminen ja hoito on tärkeää. Kofeiinisitraatti on tällä hetkellä suosituin valinta apnean hoidossa, sillä sen on todettu tehokkaasti vähentävän apneoiden määrää ja syvyyttä, mekaanisen ventilaation tarvetta ja siten myös bronkopulmonaalista dysplasiaa (Schmidt 2006 ja Moschino 2020). CAP-tutkimusryhmä (Caffeine for Apnea of Prematurity) on todennut kofeiinisitraatin parantavan myös keskosten neurologista ennustetta, joskaan tämän mekanismia ei vielä ymmärretä. (Mürner-Lavancy ym. 2018.)

Pitkäaikaisen invasiivisen ventilaation on todettu aiheuttavan vastasyntyneille myös bronkopulmonaalista dysplasiaa, joten keskoset pyritään extuboimaan noninvasiiviseen hengitystukeen mahdollisimman varhain (Fischer ym. 2013). Noninvasiivista hengitystukea käytetään myös parempikuntoisille keskosille ennalta ehkäisemään invasiivisen hengityksen tukemisen tarvetta (Stamatia ja Panitch 2016.)

3.2 Korkeavirtausviiksihoito

Korkeavirtausviikset (HFNC, high-flow nasal cannula, HF-viikset) ovat noninvasiivinen tapa tukea keskosen hengitystä. Korkeavirtausviiksien avulla saadaan tavallisia happiviiksiä suurempi kaasuvirta. Vastasyntyneille käytetään 4-8 l/min suuruisia kaasuvirtauksia. Korkeavirtausviikset ovat tehokas, mutta myös hyvin potilasystävällinen hengitystukimuoto (Spentzas ym. 2009). Korkeavirtausviiksillä annettavat kaasut ovat aina lämmitettyjä ja kostutettuja, mikä ehkäisee nenän limakalvojen kuivumista ja vaurioitumista (Farghali 2017). Kaasujen virtausnopeutta voidaan

säätää, mikä onkin oleellista esimerkiksi, kun keskosen keuhkot vahvistuvat ja häntä aletaan vieroittaa korkeavirtausviiksistä. Kun keskosen pärjää 4 l/min virtauksella, voidaan häneltä turvallisesti poistaa korkeavirtausviikset.

Korkeavirtausviiksien tuottama kaasuvirtaus auttaa ilmäteitä ja alveoleja pysymään avoimina ja täten auttaa kaasujen vaihdon tehostumisen lisäksi myös apneointiin. Apneoinnin ohella yleisiä syitä korkeavirtausviiksien käytölle ovat vastasyntyneen hengitysvaikeusoireyhtymä (RDS) sekä bronkopulmonaalinen dysplasia (BPD). Korkeavirtausviiksiä käytetään myös invasiivisen hengitystuen jälkeisenä hoitona, varmistamaan keskosen riittävä happeutuminen. (Ward 2013). Korkeavirtausviiksihoitoa annetaan usein myös ylipainehappihoidosta (nCPAP) vieroitettaessa (Manley ym. 2012). Korkeavirtausviikset ovat siis ns. siltahoitona (step-down) käytetty hoitomuoto, jossa keskosta vieroitetaan yhä kevyemmälle hengitystuella ja lopulta pärjäämään ilman minkäänlaista hengitystukea.

3.3 Ylipainehengitystuki (nCPAP)

Nasaalisesti annettu ylipainehengitystuki (nasal continuous positive airway pressure, nCPAP) on toinen noninvasiivinen tapa tukea keskosen hengitystä. Keskoselle laitetaan nenämaski tai nenäprongit joiden kautta tulee ylipainetta, mikä pitää hengitysteitä ja alveoleita auki sekä vähentää hengityskatkoksia. Ylipainehengitystuki vähentää keskosen hengitystyötä ja edistää kaasujen vaihtoa. Nasaalisen ylipainehengitystukihoidon ero korkeavirtausviiksiin, on, että nCPAP:lla tiedetään keskosen hengitysteihin aiheutuva paine ja sitä voidaan säätää. Korkeavirtausviiksillä tiedetään ja säädetään vain virtausmäärää, mutta paine riippuu keskosen koosta ja hengitysteiden avoimuudesta, jolloin aiheutuvaa painetta ei voida tarkalleen tietää. Ylipainehengitystukihoitoa annetaan usein sellaisille keskosille, jotka pärjäävät ilman invasiivista hengitystukea, mutta joille happiviiksien antama tuki ei kuitenkaan riitä. Siksi nCPAP onkin tällä hetkellä yleisin hoitomuoto keskosten hengitysvaikeuksien hoidossa (Murki ym. 2018).

Nasaalista ylipainehengityshoitoa ja HF-viiksiä, eli korkeavirtausviiksiä on vertailtu useissa tutkimuksissa, eikä ole selvää, että toinen olisi aina parempi vaihtoehto. Joissakin tutkimuksissa on osoitettu, että nCPAP olisi parempi vaihtoehto ja sen vuoksi nCPAP onkin suosittu hoitomuoto. Vuonna 2016 julkaistussa satunnaistetussa tutkimuksessa oli mukana 564 keskosta, joista puolet saivat hoitoa HF-viiksillä ja puolet nCPAP:lla. Tutkimustulokset osoittivat, että

korkeavirtausviikshoito johti useammin invasiivisen hoidon tarpeeseen kuin nCPAP-hoito. (Roberts ym. 2016). Tutkiessa noninvasiivista hoitoa keskosen hengitysvaikeusoireyhtymään (RDS) on saatu tuloksia, että nCPAP:lla hoidetut keskoset pärjäsivät paremmin kuin korkeavirtausviiksillä hoidetut (Murki ym. 2018).

Toisaalta on myös tutkimuksia, joissa ei ole löydetty merkittävää eroa näiden kahden hoitomuodon välillä. Esimerkiksi apnean hoidossa oikealla virtausnopeudella käytetyt korkeavirtausviikset on osoitettu yhtä tehokkaiksi kuin nCPAP-hoito (Sreenan ym.. 2001). Extubaation jälkeisenä hoitona HF-viikset ja nCPAP on todettu yhtä tehokkaiksi (Manley ym. 2013). On tutkittu myös kuinka nopeasti korkeavirtausviiksillä ja nCPAP:lla hoidetut keskoset pääsivät siirtymään pois nenämahaletkuruokinnasta, eikä tässäkään todettu eroa hoitomuotojen välillä (Glackin ym. 2017). Tutkimuksissa on myös todettu mahdolliseksi, että mikäli korkeavirtausviiksiä käytettäisiin suuremmalla kaasuvirtauksella, voisivat ne olla nCPAP:n kanssa yhtä tehokkaita (Permall ym.. 2019).

3.4 Noninvasiivinen neuraalisesti säädelty hengitystuki (NIV-NAVA)

3.4.1 NAVA-hengitystuesta

NAVA eli neuraalisesti säädelty hengitystuki (neurally adjusted ventilatory assist) on Christian Sinderbyn ja Jennifer Beckin 90-luvulla kehittämä hoitomuoto, jossa potilaan oman hengityssignaalin perusteella määräytyy hengityskoneen antaman hengitystuen vahvuus. NAVA-hoitoa voidaan antaa invasiivisesti (NAVA) tai noninvasiivisesti (NIV-NAVA).

Spontaanissa hengityksessä aivorungosta lähtee signaali, joka kulkee palleahermoa pitkin palleaan. Palleaan saapuva hermoimpulssi saa sen supistumaan, jolloin pallea vetäytyy alemmas. Tämä saa aikaan rintaontelon ja keuhkojen tilavuuden kasvun, mistä seuraa keuhkoihin alipaine, jolloin ilma virtaa keuhkoihin. Aivojen sentraaliset ja valtimoiden perifeeriset kemoreseptorit sekä keuhkoissa sijaitsevat venytykseen reagoivat reseptorit keräävät palautetta hengityksen aiheuttamista muutoksista veren kaasuisissa. Veren kaasujen perusteella hengitystä voidaan sopeuttaa esimerkiksi kasvattamalla hengityksen syvyyttä, tihentämällä hengitystaajuutta tai lisäämällä sisäänhengityksen pituutta. NAVA perustuu tämän palleahermoa pitkin kulkevan hengityssignaalin mittaamiseen, tulkitsemiseen ja tiedon siirtämiseen signaalia rekisteröivään Servo-i- tai Servo-n-respiraattoriin

(Getinge, Solna, Ruotsi). Signaali kertoo pallean sähköisestä aktiivisuudesta (Edi-signaali, electrical activity of the diaphragm). Signaalin mittaamista varten potilaalle laitetaan erityisvalmisteinen nenämahaletku eli Edi-katetri. Katetrissa on kymmenen elektrodiä, jotka mittaavat palleasta signaalin ja ohjaavat sen respiraattoriin, josta tulee potilaalle hengitystukea jokaiselle hengityssyklille kustomoidusti neuraalisen signaalin perusteella. (Sinderby ja Beck 2007).

Edi-käyrä käynnistää hengityskoneessa uuden avustavan hengityksen, jonka kesto ja paine määräytyvät Edi-signaalin ja hengityskoneeseen tehtyjen asetusten perusteella. Edi-signaalista voidaan erotella maksimi- ja minimiarvot. Edi-max-arvo kertoo neuraalisen sisäänhengitystyön voimakkuudesta, kun taas Edi-min-arvo kertoo pallean relaksaatiosta uloshengityksen päättyessä. Mitä suurempi Edi-max arvo on, sitä enemmän hengitystyötä keskonen tekee ja tällöin hengityskoneesta voidaan säätää suurempi hengitystuki. Tätä säädettävän hengitystuen suuruutta kuvaa NAVA-taso. (Soukka ym. 2015.)



Kuva 1. Näyttökuva NIV-NAVA-hoidossa olevan potilaan hengityskoneesta.

Kuvassa 1 nähdään, että potilaan viimeisimmän hengityksen Edi-max-arvo on 12,4 μV ja Edi-min-arvo on 1,7 μV . Koska potilaan Edi-max-arvo on kohtuullisen korkea, on potilaalle asetettu myös korkea NAVA-taso (taso 2.0 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu\text{V}$). PEEP-arvo (positive end-expiratory pressure) eli uloshengityksen lopussa keuhkoissa oleva positiivinen ilmanpaine on 7,7 cmH_2O . PEEP-arvon tulee olla riittävän suuri, jotta alveolit eivät painu kasaan.

Kuvassa 1 nähdään ylimpänä keltaisena käyränä hengityskoneesta tuleva paine (cmH_2O). Alimpana violettina käyränä näkyy Edi-signaali (μV). Näiden kahden käyrän välillä voidaan nähdä selvä

synkronisaatio. Hengityskoneen paineaalto on aina yhtäaikainen Edi-signaalin kanssa. Tästä nähdään, että NIV-NAVA-ventilaatio parantaa merkittävästi keskosen ja hengityskoneen välistä synkroniaa (Stein ym. 2016).

3.4.2 NIV-NAVA:n käyttö keskosilla

NIV-NAVA soveltuu keskosille, jotka tarvitsevat hengitystukea, mutta heillä on kuitenkin omaa spontaania hengitysdraivia. Keskosella keuhkot ovat epäkypsät eikä riittävää keuhkojen laajentumista ja sisäänhengitystä välttämättä tapahdu, vaikka aivorungosta lähtisikin hengityssignaali palleaan.

NIV-NAVA:a tukevissa respiraattoreissa on varmistuksena asetus, joka aloittaa synkronoimattoman taustaventilaation (back up -ventilaatio) jos laite lakkaa saamasta Edi-signaalia. Signaalin puute voi johtua keskosella ilmenevästä apneasta tai katetrin siirtymisestä pois paikaltaan. (Stein ym. 2016.) Etenkin pikkukeskosille apneointi on tyypillistä ja siksi respiraattoriin määritellään apnea-aika, eli kuinka pitkäkestoisen apnean jälkeen taustaventilaatio aloitetaan. Tavallisin apnea-aika on viisi sekuntia, mutta keskosen tilasta riippuen se voidaan lyhentää tarvittaessa kahteen tai pidentää jopa kahteenkymmeneen sekuntiin asti. Liian lyhyt apnea-aika voi aiheuttaa hyperventilaatiota, mikä häiritsee keskosen spontaania hengitystä. (Soukka ym. 2015.)

3.4.3 NIV-NAVA verrattuna muihin noninvasiivisiin hengitystukimuotoihin

NIV-NAVA-menetelmä on vielä melko tuore ja siksi sen rooli keskosten hengityksen tukemisessa ei ole vielä täysin vakiintunut. Tällä hetkellä yritetään selvittää onko NIV-NAVA:n paras käyttökohde intubaation ennalta ehkäisy vai extubaation jälkeisen reintubaation esto. Erityisesti pikkukeskosilla extuboinnin epäonnistuminen on tyypillistä, jopa noin puolet extubointiyrityksistä on arvioitu epäonnistuneiksi (Yagui ym. 2019). NIV-NAVA on hengitystuen vahvuudeltaan suurin piirtein samaa luokkaa nCPAP-hoidon kanssa. Kumpikin on mekaanista ventilaatiota kevyempi tukimuoto, mutta happiviiksiä tehokkaampi hoitomuoto. Tämän takia NIV-NAVA:n tehokkuutta intubaation ja reintubaation estossa on tutkittu paljon, verrattuna etenkin nCPAP-menetelmään.

Satunnaistetussa kontrolloidussa tutkimuksessa verrattiin NIV-NAVA- ja nCPAP-menetelmiä alle 1500 grammaa painaneilla, hengitystukea tarvinneilla pikkukeskosilla välittömästi syntymän jälkeen. Tutkimukseen otettiin yhteensä 123 keskosta, joista nCPAP-hoitoa sai 64 vastasyntyntä ja NIV-NAVA-hoitoa 59 vastasyntyntä. Tutkimuksessa kartoitettiin keskosten tarvetta intubaatiolle ennen 72 tunnin ikää. Tutkimuksessa havaittiin, ettei nCPAP-ryhmän ja NIV-NAVA-ryhmän välillä ollut merkitsevää eroa intubaation tarpeessa. Sen sijaan nCPAP-ryhmästä intuboidut keskokset tarvitsivat mekaanista ventilaatiota pidempään, kuin NIV-NAVA-ryhmästä intuboidut keskokset. Tässä tutkimuksessa ei ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa myöskään bronkopulmonaalisen dysplasian ilmaantuvuudessa tai kuolemien määrässä. (Yagui ym. 2019.)

Retrospektiivisessä tutkimuksessa verrattiin NIV-NAVA-menetelmää ja nCPAP-menetelmää invasiivisen ventilaation jälkeisenä hoitona pikkukeskosilla. Tässä tutkimuksessa tutkittiin ennen raskausviikkoa 30 syntyneitä pikkukeskosia, jotka vähintään vuorokauden kestäneen invasiivisen ventilaation jälkeen vieroitettiin joko nCPAP:iin tai NIV-NAVA:an. Tutkimuksessa selvitettiin reintubaation tarvetta 72 tunnin sisällä extubaatiosta. Tässä tutkimuksessa oli yhteensä 30 pikkukeskosta, joista 14 vieroitettiin nCPAP:iin ja 16 NIV-NAVA:an. Reintubaatiota tarvitsi 37,5 % nCPAP-hoidossa olleista pikkukeskosista, kun NIV-NAVA-hoidossa olleista vain 6,3 % jouduttiin reintuboimaan. Tässä tutkimuksessa osoitettiin siis, että NIV-NAVA-menetelmä olisi nCPAP-menetelmää tehokkaampi intubaation jälkeisenä hoitona. (Lee ym. 2019.)

Suomalaisessa NIV-NAVA:a ja nCPAP:ia vertailevassa tutkimuksessa 40 keskosta satunnaistettiin alle 48 tunnin iässä saamaan joko NIV-NAVA- tai nCPAP-hoitoa. Keskosten hapen tarvetta tutkittiin 12 tunnin ajan ja todettiin, ettei ryhmien välillä ollut merkitsevää eroa hapen tarpeessa. Myöskään intubaation tarpeessa ei ollut merkitsevää eroa. (Kallio ym. 2019.)

Tuoreessa retrospektiivisessä tutkimuksessa tutkittiin NIV-NAVA-hoidon vaikutusta apneoiden määrään. Tutkimuksessa 17 viikoilla 23–29 syntynyttä keskosta saivat ensin nCPAP-hoitoa, jonka jälkeen heidät vaihdettiin saamaan NIV-NAVA-hoitoa, pienimmällä mahdollisella NAVA-tasolla, eli tasolla 0 cmH₂O/mcV. Apneoiden määrä väheni selkeästi, kun potilaat vaihdettiin NIV-NAVA:an. Tutkimuksessa pohdittiin, että NIV-NAVA tasolla 0 voisi olla hyvä vaihtoehto nCPAP-hoidolle, silloin kun keskonen ei pärjää nCPAP:ssa apneoinnin takia. (Firestone ym. 2020.)

NIV-NAVA:lle parasta kohdetta ei ole vielä siis täysin löydetty eikä tutkimusnäyttöä ole tarpeeksi. Tällä hetkellä yritetään aktiivisesti löytää sitä, missä tilanteessa NIV-NAVA toimisi parhaiten.

4 NIV-NAVAN KÄYTTÖ TYKSIN VASTASYNTYNEIDEN TEHO-OSASTOLLA

Neuraalisesti säädelty hengitystuki eli NAVA otettiin käyttöön Turun yliopistollisen keskussairaalan (Tyks) vastasyntyneiden teho-osastolla lokakuussa 2009. NAVA-hoitoa käytetään Tyksissä sellaisille vastasyntyneille, joiden ventilaation tarpeen arvellaan kestävän vähintään 24 tuntia. NIV-NAVA-hoitoa käytetään extuboinnin jälkeen sellaisille vastasyntyneille, joilla on jo Edi-katetri olemassa valmiiksi invasiivisen hengityskonehoidon jäljiltä.

Toimintakertomuksen mukaan vuonna 2019 Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla hoidettiin yhteensä 465 vastasyntynyttä. Näistä vastasyntyneistä 24 sai NAVA-hoitoa ja 10 NIV-NAVA-hoitoa. Vertailun vuoksi, vuonna 2019 Tyksissä nCPAP-hoitoa sai 76 vastasyntynyttä ja HFNC-hoitoa sai 183 vastasyntynyttä.

NIV-NAVA-potilaiden vuosittaiset määrät Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla ovat vaihdelleet 10:n (vuosina 2015 ja 2019) ja 33:n (vuonna 2011) potilaan välillä. Invasiivisella NAVA:lla on hoidettu enimmillään 65 (vuonna 2015), ja vähimmillään 20 vastasyntynyttä (vuonna 2010). Potilasmäärät on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 2. NAVA:lla ja NIV-NAVA:lla hoidetut potilaat Tyksissä vuosina 2009–2019

	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
NAVA	9	20	28	37	36	55	65	48	30	37	24
NIV-NAVA	-	15	33	28	24	12	10	16	12	24	10

5 TYKSISSÄ SUORITETTU NIV-NAVA- JA NCPAP-HENGITYSTUKEA PIKKUKESKOSILLA VERTAILEVA TUTKIMUS

5.1 Potilaat ja metodit

Turun yliopistollisen keskussairaalan vastasyntyneiden teho-osastolla toteutettiin vuosina 2017–2019 prospektiivinen satunnaistettu tutkimus. Tutkimuksen tarkoitus on selvittää NIV-NAVA-hoidon vaikutusta pikkukeskosilla hengityksen adaptaatiovaiheen aikana, eli ensimmäisten kahden elinvuorokauden aikana. NIV-NAVA:a verrattiin perinteisesti käytettyyn nCPAP-hoitoon. Tutkimuspotilaiksi valittiin raskausviikkojen 28+0 ja 31+6 välillä syntyneitä pikkukeskosia, sillä he käsittävät ns ”harmaan alueen”, jossa osa potilaista tarvitsee invasiivista hengityskonehoitoa sisältäen surfaktanttihoitoa ja osa potilaista pärjää kevyemmällä noninvasiivisella hengitystuella.

Tutkimukseen otettiin yhteensä 20 pikkukeskosta. Pikkukeskoset satunnaistettiin juuri ennen syntymää saamaan joko nCPAP-hoitoa tai NIV-NAVA-hoitoa. Kummassakin potilasryhmässä hoito aloitettiin synnytyssalissa heti ensivirvoittelun jälkeen ja seuranta jatkettiin vastasyntyneiden teho-osastolla kahden vuorokauden ajan.

Potilaille asetettiin tavallisen nenämahaletkun sijaan Edi-katetri. Edi-signaali rekisteröitiin ja tiedot siirrettiin hengityskoneesta tutkimustietokoneelle (Servo-n, Getinge, Solna, Ruotsi). Potilaiden esitiedot kerättiin potilastietojärjestelmästä. Tutkimukselle on eettisen toimikunnan ja Varsinais-Suomen sairaanhoitopiirin lupa.

5.2 Alustavat tulokset

Yhden nCPAP-ryhmän tutkimuspotilaan hoidon seuranta epäonnistui teknisistä syistä, joten lopulta tutkimuspotilaita oli 19, 10 NIV-NAVA-ryhmässä ja 9 nCPAP-ryhmässä. Potilaiden esitiedot tiedot on koottu oheiseen taulukkoon (taulukko 3).

Ryhmien keskoset olivat syntyessään sikiöiältään hyvin saman ikäisiä. Kummankin potilasryhmän keskimääräinen sikiöikä oli 29+4 raskausviikkoa, nCPAP-ryhmässä keskihajonta oli $\pm 1+1$ raskausviikkoa ja NIV-NAVA-ryhmässä keskihajonta oli $\pm 2+1$ raskausviikkoa. Myös syntymäpainot (nCPAP: 1336 ± 401 g ja NIV-NAVA: 1331 ± 370 g) sekä napavaltimon pH-arvot syntymähetkellä (nCPAP: $7,3 \pm 0,045$ ja NIV-NAVA: $7,3 \pm 0,053$) olivat keskiarvoltaan samansuuruiset. NIV-NAVA-ryhmässä kolme keskosta oli syntymähetkellä raskausviikkoihin

nähden pienipainoisia (SGA, small for gestational age, $SD < -2$), kun taas nCPAP-ryhmässä vain yksi keskosista oli pienipainoinen raskausviikkoihinsa nähden. Kaksosia oli nCPAP-ryhmässä kolme ja NIV-NAVA-ryhmässä kaksi. Molemmissa potilasryhmissä 5 minuutin eliniässä vain yksi keskonen sai matalammat Apgar-pisteet kuin 7. (Taulukko 3.)

Pikkukeskosryhmien äitien taustatiedot ja hoidot olivat myös hyvin samankaltaiset. Molemmissa ryhmissä oli vain yksi äiti, joka ei ollut saanut täyttä annosta antenataalikortisonia. Kummassakin ryhmässä kahdella äideistä oli toksemia. Kohtutulehdus todettiin yhdellä nCPAP-ryhmän äideistä ja kolmella NIV-NAVA-ryhmän äideistä. Ennenaikainen lapsivedenmeno esiintyi neljällä nCPAP-ryhmän äideistä ja kolmella NIV-NAVA-ryhmän äideistä. Molemmissa ryhmissä suurin osa lapsista syntyi sektiolla, nCPAP-ryhmässä kuusi lasta yhdeksästä syntyi sektiolla ja NIV-NAVA-ryhmässä seitsemän lasta kymmenestä syntyi sektiolla. (Taulukko 3.)

Pikkukeskosille asetettiin Edi-katetri heti synnytyssalissa. Katetrit saatiin paikalleen nCPAP-ryhmän potilaille keskimäärin $4,3 \pm 1,9$ minuutin iässä ja NIV-NAVA-ryhmän potilaille $5,2 \pm 2,7$ minuutin iässä, ja yhteensä keskimäärin $4,8 \pm 2,3$ minuutissa. Enimmillään katetrin asetus vei 10 minuuttia, vähimmillään 2 minuuttia. Katetri rekisteröi Edi-signaalin 62,5 kertaa sekunnissa, joten datamäärä mitä Edi-signaaleista saadaan, on erittäin suuri. Nämä tiedot ovat vielä analyysivaiheessa. (Taulukko 3.)

Tutkimuksen ensimmäiset tulokset koskevat intubaatiotarvetta (taulukko 4). Kummassakin ryhmässä kolme keskosta ei pärjännyt noninvasiivisessa hengitystuessa ja heidät piti intuboida. NIV-NAVA-ryhmän pikkukeskoset pärjäisivät keskimääräisesti hieman pidempään noninvasiivisessa hengitystuessa, kuin nCPAP-ryhmän pikkukeskoset (nCPAP: 7 h 56 min \pm 9 h 27min, NIV-NAVA: 9 h 43 min \pm 11 h 33 min). Vaihteluväli oli kuitenkin suuri, nCPAP-ryhmässä ensimmäinen keskosista intuboitui jo 50 minuutin iässä ja kolmas 18 tunnin ja 40 minuutin iässä. NIV-NAVA-ryhmässä ensimmäinen keskonen täytyi intuboida 2 tunnin ja 47 minuutin iässä ja kolmas 23 tunnin ja kolmen minuutin iässä. (Taulukko 4.)

Taulukko 3. NCPAP- ja NIV-NAVA – hengitystukea saaneiden pikkukeskosten esitietoja

	nCPAP N = 9	NIV-NAVA N = 10
Poika, n (%)	3 (33)	4 (40)
Sikiöikä, keskiarvo ± SD, vk+pv	29+4 ± 1+1	29+4 ± 2+1
Syntymäpaino, keskiarvo ± SD, g	1336 ± 401	1331 ± 370
Kaksonen, n (%)	3 (33)	2 (20)
SGA*, n (%)	1 (11)	3 (30)
Apgar pisteet 5 min kohdalla alle 7, n (%)	1 (11)	1 (10)
Napavaltimon pH syntyessä, keskiarvo ± SD	7,3 ± 0,045	7,3 ± 0,053
Äiti saanut antenataalikortisonit**, n (%)	8 (89)	9 (90)
Äidillä toksemia, n (%)	2 (22)	2 (20)
Äidillä kohtutulehdus, n (%)	1 (11)	3 (30)
Ennenaikainen lapsivedenmeno, n (%)	4 (44)	3 (30)
Syntynyt sektiolla, n (%)	6 (67)	7 (70)
Edi-katetrin asetus aika, keskiarvo + SD, min	4,3 ± 1,9	5,2 ± 2,7
* SGA, Syntymäpaino < -2 SD		
** kaksi annosta		

Taulukko 4. Intubaatiotarve NIV-NAVA- ja nCPAP-ryhmien pikkukeskosilla

	nCPAP N= 9	NIV-NAVA N=10
intuboitujen pikkukeskosten määrä (%)	3 (33 %)	3 (30 %)
intuboinnin keskimääräinen ajankohta, keskiarvo ± SD	7h 56 min ± 9 h 27 min	9 h 43 min ± 11 h 33 min

6 POHDINTA

6.1 NIV-NAVA-hengitystuki

Noninvasiivinen neuraalisesti säädelty hengitystuki on tuoreutensa vuoksi vielä vailla selkeää roolia keskosten hengityksen tukihoidossa. NIV-NAVA tulee kuitenkin tulevaisuudessa varmasti löytämään paikkansa keskosten hengityksen tukimuotojen joukossa uusien erityisominaisuuksiensa vuoksi. NAVA-algoritmin ansiosta NIV-NAVA-menetelmässä keskonen säätelee tuettuja hengityksiä itse. NIV-NAVA on noninvasiivinen, mutta kuitenkin tehokas hengityksen tukimuoto, joka ei edellytä opiaattien käyttöä.

Kun tietoisuus invasiivisen ventilaation haitoista ja riskeistä on lisääntynyt, on kysyntä noninvasiivisille ventilaatiomuodoille kasvanut. Invasiivinen ventilaatio altistaa paitsi limakalvo- ja keuhkovaurioille, inflammaatiolle ja bronkopulmonaaliselle dysplasialle, niin myös mahdollisesti koko loppuelämän ajan vaikuttaville neurologisille haitoille. Pitkään jatkuneen invasiivisen ventilaation on esimerkiksi todettu aiheuttavan neurologisen kehityksen poikkeavuutta (Walsh ym. 2005) sekä CP-vammaa (Laptook ym. 2005). Riski neurologisille häiriöille kasvaa invasiivisen hoidon keston pidentyessä. Retrospektiivisessä tutkimuksessa todettiin, että alle 60 päivää intuboituna olleista erittäin pienipainoisista keskosista 24 % selvisi ilman neurologisia vaurioita, kun taas 60–90 päivää intuboituna olleista keskosista ilman vaurioita selvisi enää 7 % ja yli 120 invasiivisesti ventiloituna olleista keskosista jokainen sai neurologisia vammoja (Walsh ym. 2005).

Näiden riskien vuoksi invasiivista ventilaatiota, varsinkin pitkäkestoista, tulisi mahdollisuuksien mukaan välttää.

Noninvasiivisilla hoitomuodoilla pyritään ehkäisemään ja korvaamaan mekaanisen ventilaation tarvetta, ja siten myös neurologista vammautumista ja keuhkovaurioita. Vaikka NIV-NAVA:a muihin hengitystukimuotoihin vertailevia tutkimuksia on jo suoritettu, on uusille tutkimuksille vielä tarvetta. Erityisesti NIV-NAVA:n roolia selvittäviä monikansallisia randomoituja tutkimuksia tarvittaisiin, jotta löydettäisiin NIV-NAVA-hoidon rooli eri hengitystukimuotojen joukossa. Erityisesti olisi tärkeää selvittää, onko NIV-NAVA-hoito parhaimmillaan heti syntymän jälkeen intubaatiota ehkäisevänä hoitona vai invasiivisen ventilaation jälkeisenä vieroitushoitona estämässä reintubaation tarvetta.

NIV-NAVA-tutkimusten potilasmäärät ovat olleet melko pieniä, johtuen osittain siitä, ettei NIV-NAVA-tekniikka ole käytössä aktiivisesti monessakaan keskolassa, eikä siksi tarpeeksi tutkimustietoa NIV-NAVA:sta vielä ole. Viime vuosina on kuitenkin NIV-NAVA:n käyttö alkanut yleistyä ja uusia tutkimuksia on alettu julkaista.

6.2 Tutkimusosuuden pohdinta

Tyksissä suoritettun NIV-NAVA:a ja nCPAP:ia heti syntymän jälkeisenä hoitomuotona pikkukeskosilla vertailevan tutkimuksen varsinaisten tulosten analyysi on vielä kesken. Analysoitavaa on erittäin paljon, koska Edi-signaali mitataan 62,5 kertaa sekunnissa. Tutkimuksen haasteita olivat potilasrekryointi ennenaikaisen synnytyksen uhatessa sekä Edi-katetrin asettaminen paikoilleen mahdollisimman nopeasti pikkukeskosen ensivirvoittelun aikana. Tämä tutkimus on ensimmäinen, jossa NIV-NAVA:n roolia selvitetään välittömästi synnytyksen jälkeen ja siksi Edi-katetrin nopea paikalleen saanti oli tärkeää, jotta NIV-NAVA saadaan aloitettua heti ensimmäisten elinminuuttien aikana. Tässä onnistuttiin kuitenkin hyvin, sillä katetrin paikalleen asetus vei keskimäärin vain 4,8 minuuttia (vaihteluväli 2-10 minuuttia). Tutkimuksen rajoitteena voidaan pitää pientä potilasmäärää, mitä kuitenkin kompensoi valtava Edi-signaalilukemien määrä.

Alustavissa tuloksissa todettiin kummassakin ryhmässä kolmen pikkukeskosen joutuneen invasiiviseen hoitoon. Koko tutkimuksen tulokset ovat tällä hetkellä analyysi- ja raportointivaiheessa. Ensisijainen vastemuuttuja tutkimuksessa on Edi peak - ja Edi min -arvot potilasryhmien välillä. Tämän lisäksi tutkitaan Edi-signaalimuutoksia ennen ja jälkeen intubaation kuudella intuboidulla pikkukeskosella.

LÄHTEET

Abbas A, Kumar V, Aster J, 2018: Respiratory Distress Syndrome of the Newborn. Teoksessa Robbins Basic Pathology, s. 278-279, 10th edition, Elsevier

Anadkat JS, Kuzniewicz MC, Chaudhari BP, 2012: Increased risk for respiratory distress among white, male, late preterm and term infants, Journal of Perinatology, 32:780-785

Bancalari EH, Walsh MC. Bronchopulmonary dysplasia in the neonate. (77): Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Bhandari V, Gruen JR, Jang KL, Göpel W, Hallman M, Lavoie PM, 2019: Genetics of bronchopulmonary dysplasia: When things do not match up, it is only the beginning, The Journal of Pediatrics, 208:298-299

Brito GMG, Yagui AC, Meneses J, Zolio BA, da Silva RJ, Rebello CM, 2019, Nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) or noninvasive neurally adjusted ventilatory assist (NIV-NAVA) for preterm infants with respiratory distress after birth: A randomized controlled trial, Pediatric Pulmonology , 54(11): 1704-1711

Dobson, Patel, 2016: The Role of Caffeine in Noninvasive Respiratory Support, Clinics in Perinatology, 43(4):773-782

El-Farghali O, 2017: High-Flow Nasal Cannula in Neonates, Respiratory Care, 62(5):641-42

Fanaroff AA, Stoll BJ, Wright LL, et al. NICHD Neonatal research network, 2007, Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants, American Journal of Obstetrics and Gynecology, 96(2):147.e1-8

Fellman Vineta, Luukkainen Päivi 2016: Hengitysvaikeus, Lastentaudit Kustannus Oy Duodecim , lta00091 (017.004)

Fischer HS, Buhner C, 2013, Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis, Pediatrics, 132(5):1351-60

Glackin, O'Sullivan, George, Semberova, Miletin, 2017: High Flow Nasal Cannula Versus NCPAP, Duration to Full Oral Feeds in Preterm Infants: A Randomised Controlled Trial, Archives of disease in childhood Neonatal edition, 102(4):F329-F332

Hermansen Christina, Mahajan Anand, 2015: Newborn Respiratory Distress, American Family Physician 1;92(11):994-1002

Huusko, Mahlman, Karjalainen, Kaukola, Haataja, Marttila, Toldi, Szabo, Kingsmore, Rämetsä, Lavoie, Hallman, 2015: Polymorphisms of the Gene Encoding Kit Ligand Are Associated With Bronchopulmonary Dysplasia, Pediatric Pulmonology, 50(3): 260-270

Jain Deepak, Bancalari Eduardo, 2014: Bronchopulmonary dysplasia: clinical perspective, Birth Defects Research A, Clinical and Molecular Teratology, 100(3):134-44

Jobe Alan, Bancalari Eduardo, 2001: Bronchopulmonary dysplasia, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 163(7):1723-9

Kair Laura, Leonard Douglas, Anderson Jodee, 2012: Bronchopulmonary dysplasia, Pediatrics in Review, 33(6):255-63

Kallio M, Mahlman M, Koskela U, Aikio O, Suo-Palosaari M, Pokka T, Saarela T, Hallman M 2019, NIV-NAVA versus Nasal CPAP in Premature Infants: A Randomized Clinical Trial, Neonatology, 116(4):380-384

Kinsella John, Greenough Anne, Abman Steven, 2006: Bronchopulmonary dysplasia, Lancet 367(9520):1421-31

Laptook AR, O'Shea M, Shankaran S, Bhaskar B, 2005: Adverse Neurodevelopmental Outcomes Among Extremely Low Birth Weight Infants With a Normal Head Ultrasound: Prevalence and Antecedents, Pediatrics, 115(3):673-680

Lee BK, Shin SH, Jung YH, Kim EK, Kim SH, 2019: Comparison of NIV-NAVA and NCPAP in facilitating extubation for very preterm infants, BMC Pediatrics, 19(1):298

Lee Jennifer, Davis Johathan, 2011: Future Applications of Antioxidants in Premature Infants, Current Opinion in Pediatrics, 23(2):161-166

Manley B, Dold S., Davis P., Roehr C., 2012: High-Flow Nasal Cannulae for Respiratory Support of Preterm Infants. A Review of the Evidence, 102:300-308

Manley, Owen, Doyle, Andersen, 2013: High-Flow Nasal Cannulae in Very Preterm Infants after Extubation, The New England Journal of Medicine, 369:1425-1433

Mikkola K, Tommiska V, Hovi P, Kajantie E, 2009: Keskosesta aikuiseksi, Lääketieteellinen Aikakauskirja Duodecim, 125(12):1341-7

Moschino, Zivanovic, Hartley, Trevisanuto, Baraldi, Roehr, 2020: Caffeine in preterm infants: where are we in 2020?, ERJ Open Research, 6(1):00330-2019, Published online 2020 Mar 2. doi: 10.1183/23120541.00330-2019

Murki, Singh, Khant, Dash, Oleti, Joy, Kabra, 2018: 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, 113(3), 235-241

Mürner-Lavanchy, Doyle, Schmidt, Roberts, Asztalos, Costantini, Davis, Dewey, D'Ilario, Grunau, Moddemann, Nelson, Ohlsson, Solimano, Tin, Anderson, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, 2018: Neurobehavioral Outcomes 11 Years After Neonatal Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, Pediatrics, 141(5)

Permall, Pasha, Chen, 2019: Current insights in non-invasive ventilation for the treatment of neonatal respiratory disease, Italian Journal of Pediatrics, 45:105

Roberts, Owen, Manley, Froisland, Donath, Dalziel, Pritchard, Cartwright, Collins, Malhotra, Davia, HIPSTER Trial Investigators, 2016: Nasal High-Flow Therapy for Primary Respiratory Support in Preterm Infants, The New England Journal of Medicine, 375(12):1142-51

Schmidt, Roberts, Davis, Doyle, Barrington, Ohlsson, Solimano, Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group, 2006: Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity, The New England Journal of Medicine, 354(20):2112-21

Sinderby Christian, Beck Jennifer, 2007: Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA): An Update and Summary of Experiences, *Netherlands Journal of Critical Care*, 11(5):234-52

Soukka H, Parikka V, Lehtonen L, 2015: Kokemuksia NAVA-hoidosta Tyksin vastasyntyneiden teho-osastolla, *Finnanest*, 48(3):238-241

Spentzas T, Minarik M, Patters AB, 2009: Children With Respiratory Distress Treated With High-Flow Nasal Cannula, *Journal of Intensive Care Medicine*, 24(5):323-8

Sreenan C, Lemke RP, Hudson-Mason A, Osiovich H, 2001: High-flow nasal cannulae in the management of apnea of prematurity: a comparison with conventional nasal continuous positive airway pressure, *Pediatrics*, 107(5):1081-3

Stamatia Alexiou, Panitch Howard, 2016: Physiology of non-invasive respiratory support, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21:174-180

Stein Howard, Beck Jennifer, Dunn Michael, 2016: Non-invasive ventilation with neurally adjusted ventilatory assist in newborns, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 21:154-161

Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, Saugstad OD, Simeoni U, Speer CP, Vento M, Halliday HL, 2013: European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants—2013 update, *Neonatology*, 103(4):353-68

Keskiset, 2016, Terveiden ja hyvinvoinnin laitos (www.thl.fi)

Tiitinen A, 2019: Uhkaava ennenaikainen synnytys, *Lääkärikirja Duodecim* (www.terveyskirjasto.fi)

Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P, 2018: The Global Epidemiology of Preterm Birth, *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics and Gynaecology*, 52:3-12

Walsh M, Morris B, Wrage L, Vohr B, Poole K, Tyson J, Wright L, Ehrenkranz R, Stoll B, Fanaroff A, 2005: Extremely Low Birth Weight Neonates With Protracted Ventilation: Mortality and 18-month Neurodevelopmental Outcomes, *Journal of Pediatrics*, 146(6):798-804

Wambach Jennifer, Hamvas Aaron. Respiratory Distress Syndrome in the neonate. (72): Marin RJ, Fanaroff AA, Walsh M. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the fetus and infant. 10th edition, Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

Ward J, 2013: High-Flow Oxygen Administration by Nasal Cannula for Adult and Perinatal Patients, *Respiratory Care*, 58(1): 98-122

Williams Emma, Greenough Anne, 2019: Advances in treating bronchopulmonary dysplasia, *Expert Review of Respiratory Medicine*, 13(8):727-735

Yagui ACZ, Goncalves PA, Murakami SH, Santos AZ, Zacharias RSB, Rebello CM, 2019: Is noninvasive neurally adjusted ventilatory assistance (NIV-NAVA) an alternative to NCPAP in preventing extubation failure in preterm infants?, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 24:1-151