

## مقایسه‌ی تأثیر اعمال فشار مثبت مداوم راه هوایی با دو روش متفاوت در درمان نوزادان نارس مبتلا به سندرم دیسترس تنفسی

دکتر مجید محمدی زاده<sup>۱</sup>، دکتر علیرضا اسدی<sup>۲</sup>، دکتر علیرضا صادق‌نیا<sup>۱</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** انواع مختلف دستگاه‌های تولید فشار مثبت راه هوایی (CPAP یا Continuous positive airway pressure) در درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان به کار می‌رود که برای هر یک از آن‌ها بر اساس مکانیسم تولید فشار ویژگی‌ها و مزیت‌هایی مطرح شده است. هدف از این مطالعه، مقایسه‌ی تأثیر کاربرد CPAP با دو دستگاه Bubble CPAP و Medijet CPAP همراه با تزریق سورفاکتانت در ساعات اولیه‌ی تولد در درمان این سندرم بود.

**روش‌ها:** ۴۴ نوزاد با سن حاملگی ۲۹ تا ۳۳ هفته با علائم بالینی سندرم دیسترس تنفسی که نیاز به اکسیژن با غلظت بیش از ۲۱ درصد داشتند به صورت تصادفی در دو گروه دریافت Bubble CPAP و Medijet CPAP قرار گرفتند. در صورتی که ظرف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه‌ی اول تولد با CPAP معادل ۸ سانتی‌متر آب، برای حفظ مقادیر O<sub>2</sub> در محدوده‌ی مورد نظر به FIO<sub>2</sub> بیشتر از ۴۰ درصد نیاز بود، سورفاکتانت تزریق شد و نوزاد دوباره روی CPAP قرار می‌گرفت. با ادامه‌ی نیاز به درمان با CPAP و FIO<sub>2</sub> بیشتر از ۳۰ درصد دو دوز دیگر سورفاکتانت در فواصل زمانی ۱۲ ساعت تجویز شد. در صورت بروز علائم بالینی یا آزمایشگاهی دیسترس تنفسی نوزاد تحت تهویه‌ی مکانیکی قرار گرفت. سیر بالینی و عوارض بیماری در دو گروه با هم مقایسه شد.

**یافته‌ها:** مدت زمان درمان با CPAP و دریافت اکسیژن (بر حسب ساعت) در گروه Bubble CPAP با گروه Medijet CPAP تفاوت معنی‌داری نداشت (به ترتیب ۲۵/۷ ± ۴۷ در برابر ۲۲/۴ ± ۴۶/۷ با P = ۰/۸۷۴ و ۱۹/۱ ± ۱۵۸/۷ در برابر ۱۶۵/۹ ± ۱۴۴ با P = ۰/۷۰۲). همچنین بین دو گروه از نظر نیاز به تهویه‌ی مکانیکی و دوز دوم و سوم سورفاکتانت و بروز بیماری مزمن ریوی و پنوموتوراکس تفاوت معنی‌داری وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** با در نظر گرفتن تعداد اندک مطالعات کارآزمایی بالینی موجود و نتایج آن‌ها برای اثبات تأثیر یکسان کاربرد دو روش Bubble CPAP و Medijet CPAP همزمان با تزریق سورفاکتانت در درمان سندرم دیسترس تنفسی نوزادان و بروز عوارض، مطالعات بزرگ دیگری باید انجام گیرد.

**واژگان کلیدی:** سندرم دیسترس تنفسی، نوزاد، Bubble CPAP، Medijet CPAP.

### مقدمه

بقای نوزادان خیلی نارس و بیمار عوارض بیماری مذکور از جمله بیماری مزمن ریوی (Chronic Lung Disease یا CLD) قابل توجه است. تشخیص این که آیا این اختلالات عارضه‌ی بیماری است یا ناشی از درمان آن و یا به دلیل نارسی زمینه‌ای نوزاد ایجاد می‌شود، اغلب غیر ممکن است.

بر خلاف انتظار، روش‌های (Modes) جدیدتر

سندرم دیسترس تنفسی نوزادان (RDS یا Respiratory distress syndrome) از شایع‌ترین علل ناتوانی در نوزادان نارس است. امروزه با تسریع تکامل ساختمان ریه جنین با استفاده از کورتیکواستروئیدها و نیز کاربرد سورفاکتانت بعد از تولد بهبودی قابل ملاحظه‌ای در پیامد بیماری ایجاد شده است. با افزایش

\* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار فوق تخصصی به شماره‌ی ۱۸۹۰۶۲ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

<sup>۱</sup> استادیار، گروه کودکان، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دستیار فوق تخصصی نوزادان، گروه کودکان، مرکز تحقیقات ارتقای سلامت کودکان، دانشکده پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: m\_mohammadzadeh@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مجید محمدی زاده

و در محیط بالینی واقعی انجام شده است (۹-۱۰). در تعدادی از مطالعات کارآزمایی بالینی از CPAP برای جدا کردن نوزاد از دستگاه تهویه‌ی مکانیکی و در تعدادی دیگر به صورت زود هنگام برای درمان دیسترس تنفسی در ساعت‌های اولیه‌ی تولد استفاده شده است. نتایج پاره‌ای از این مطالعات نشان داده است که تغییرات فشار مثبت راه هوایی در طی تنفس نوزاد با Variable-flow CPAP کمتر است. همچنین در تعدادی از مطالعه‌ها کار تنفسی با روش تولید CPAP به مراتب کمتر بوده است (۹، ۱۱). در پاره‌ای دیگر از مطالعات تفاوت معنی‌داری در شاخص‌هایی از قبیل نیاز به تهویه‌ی مکانیکی، تعداد کل روزهای درمان با CPAP یا تعداد تنفس مشاهده نشده است (۱۲، ۱۰). بعضی از محققان تأکید دارند که نقش ثابت ماندن فشار در طول سیکل تنفس، در کاهش کار تنفس و اثر درمانی Variable-flow CPAP نیاز به بررسی بیشتر دارد (۱۳). در عمده‌ی مطالعات انجام شده در محیط بالینی واقعی تأثیر Variable-flow CPAP با Ventilator derived CPAP به عنوان Continuous-flow مقایسه شده است و تنها در سه مطالعه این مقایسه با Bubble CPAP صورت گرفته است که بر اساس آن‌ها نتایج متفاوتی نیز به دست آمده است (۱۴-۱۳، ۲). همچنین در هیچ یک از این مطالعات دستگاه Variable-flow CPAP مورد استفاده از نوع Medijet نبوده است. در تنها مطالعه‌ی انجام شده در محیط آزمایشگاهی برای مقایسه‌ی مقاومت بازدمی ایجاد شده با کاربرد هفت دستگاه CPAP از انواع Conventional CPAP یا Jet CPAP یکی از دستگاه‌های مورد آزمایش Medijet بود. نتایج مطالعه نشان داد که دستگاه‌های Jet CPAP همیشه مقاومت

تهویه‌ی مکانیکی و دیگر درمان‌های طبی شیوع CLD را کاهش نداده است. در حقیقت تهویه‌ی مکانیکی یک عامل خطر جدی برای ابتلا به CLD است. عوارض تهویه‌ی مکانیکی و نیز پیدایش روش‌های نوین برای اعمال فشار مثبت مداوم بر راه‌های هوایی موجب شده است تا امروزه استفاده از (NCPAP یا Nasal continuous positive airway pressure) و به خصوص کاربرد زود هنگام آن، با پیدایش اولین علائم سندرم دیسترس تنفسی، سنگ بنای حمایت تنفسی از نوزاد گردد (۳-۱).

تجویز زود هنگام سورفاکتانت در ۱ تا ۲ ساعت اول تولد (Early rescue treatment) در کنار استفاده از CPAP ممکن است نیاز به تهویه‌ی مکانیکی را باز هم بیشتر کاهش دهد (۵-۴، ۱). علاوه بر این شانس بروز سندرم‌های نشت هوا و CLD نیز ممکن است کاهش یابد (۶).

روش (INSURE، Extubation، Surfactant، Intubation) راه مطمئن و ایمنی برای تجویز سورفاکتانت به نوزادان حین درمان با CPAP است (۸-۷).

قرار دادن مجدد نوزاد بر روی CPAP پس از تجویز سورفاکتانت در کاهش طول مدت نیاز به اکسیژن، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی و نیاز به دوز دوم سورفاکتانت نقش دارد (۷).

مطالعات انجام شده برای بررسی تأثیر بعضی از انواع مختلف دستگاه‌های Continuous-flow CPAP و Variable-flow CPAP بر روی سیر بالینی دیسترس تنفسی و پارامترهای تنفسی قابل اندازه‌گیری به تنهایی و یا مقایسه‌ی تأثیر این دستگاه‌ها با یکدیگر محدود است. تعدادی از این مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی یا ریه‌ی مصنوعی و تعدادی بر روی نمونه‌های انسانی

تاکی پنه (تعداد تنفس بیش از ۶۰ بار در دقیقه)، گراتینگ، پرش پره های بینی و رتراکسیون بین دنده‌ای را دارا بوده و نیاز به اکسیژن با غلظت بیش از ۲۱ درصد داشتند، مورد مطالعه قرار گرفتند. نوزادان با استفاده از جدول اعداد تصادفی وارد یکی از دو گروه درمان با Bubble CPAP و درمان با Medijet CPAP شدند. نمونه‌گیری متوالی و به صورت تمام شماری تا رسیدن به تعداد نمونه‌ی مورد نیاز در هر گروه انجام گرفت. پیش از ورود نوزاد به مطالعه از والدین بیمار رضایت نامه‌ی کتبی آگاهانه اخذ شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل آپگار دقیقه‌ی ۵ کمتر از ۴، وجود سندرم‌ها، آنومالی‌های کروموزمی یا آنومالی‌های مادرزادی مازور، وجود سوفل قلبی در ابتدای مطالعه و یا شک به بیماری مادرزادی قلبی بر اساس یافته‌های بالینی و رادیوگرافی، عدم نیاز به سورفاکتانت ظرف ساعات اول تولد، نیاز به ادامه‌ی تهویه‌ی مکانیکی پس از تزریق دوز اول سورفاکتانت، کوریوآمیونیت مادر و شواهد بالینی و آزمایشگاهی به نفع سپسیس نوزاد (لکوسیتوز، لکوپنی یا بدون ترومبوسیتوپنی، هیپوتانسیون و نیاز به داروهای افزایشنده‌ی فشار خون در روز اول تولد) بود.

CPAP به میزان ۶ سانتی‌متر آب و با  $FIO_2$  معادل ۳۰ درصد آغاز و از تمام نوزادان برای رد سایر تشخیص‌های افتراقی دیسترس تنفسی رادیوگرافی قفسه‌ی سینه گرفته شد. در صورت نیاز برای حفظ درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در محدوده‌ی ۹۰ تا ۹۵ درصد، فشار مثبت تا ۸ سانتی‌متر آب افزایش و غلظت اکسیژن دریافتی نیز به تدریج افزایش یافت. برای نوزادان در گروه تحت درمان با Bubble CPAP یک جریان ثابت گاز به میزان ۶ لیتر در دقیقه (با

بازدمی کمتری نسبت به دستگاه‌های Conventional CPAP ایجاد نمی‌کنند. در واقع با کاربرد انواعی از Medijet (Medijet REF 1000 و Medijet REF 1010 with sound absorber) مقاومت ایجاد شده به Bubble CPAP نزدیک است (۱۵). تولید Bubble در جریان استفاده از Bubble CPAP و تأثیر احتمالی آن در تهویه و تبادل گازهای تنفسی نوزاد توسط بعضی از محققان به طور اختصاصی مورد بررسی قرار گرفته و نتایج متفاوتی به دست آمده است (۲۰-۱۶).

نتیجه‌ی متا آنالیز مطالعات کارآزمایی بالینی محدود موجود نشان داد برای تعیین مؤثرترین دستگاه در درمان RDS نوزادان با استفاده از پرونگ های بای نزال، هنوز باید مطالعات بیشتری صورت گیرد (۲۱).

به همین دلیل و با توجه به تأثیر مثبت و مزیت هایی که برای هر یک از این دو روش Bubble CPAP و Variable-flow CPAP مطرح است و این که تاکنون مطالعه‌ای برای مقایسه‌ی Medijet CPAP با سایر انواع CPAP در درمان RDS نوزادان منتشر نشده است؛ این مطالعه به منظور مقایسه‌ی تأثیر بالینی این دو روش در درمان نوزادان نارس با RDS در ساعات اول تولد انجام شد.

## روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی تصادفی بود. ۸۸ نوزاد با سن حاملگی ۲۹ تا  $33\frac{6}{7}$  هفته که در فاصله‌ی مهر ماه ۱۳۸۹ تا اردیبهشت ماه ۱۳۹۰ در مرکز آموزشی درمانی شهید بهشتی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی اصفهان متولد و در بخش مراقبت ویژه‌ی نوزادان آن مرکز بستری شدند و علائم بالینی RDS نوزادان شامل

وجود Bubbling کنترل شد. در Medijet CPAP نیز هر یک ساعت فشار مثبت از روی صفحه‌ی مانیتور دستگاه خوانده شد.

در صورتی که ظرف ۳۰ تا ۶۰ دقیقه‌ی اول تولد با CPAP معادل ۸ سانتی‌متر آب، برای حفظ مقادیر  $O_2$  در محدوده‌ی مورد نظر اکسیژن با غلظت بیش از ۴۰ درصد نیاز بود (۲۳-۲۲، ۸، ۶). لوله‌گذاری داخل تراشه انجام و بعد از اطمینان از محل مناسب لوله بر اساس طول لوله در محاذات لب بالایی، قرینه بودن صداها، تنفسی و اتساع یکنواخت قفسه‌ی سینه در دو طرف (۲۲، ۱)، سورفاکتانت تجویز شد. سورفاکتانت مصرفی از نوع کوروسورف (Parma, Italy, Curosurf, ChiesiFarmaceutici SPA) بود که به میزان ۲۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن، در یک نوبت به صورت بولوس داخل لوله تراشه تزریق گردید. پیش از تزریق سورفاکتانت، آمینوفیلین وریدی به میزان ۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن داده شد و سپس به میزان ۱/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن هر ۸ ساعت تا زمان باقی ماندن نوزاد روی CPAP ادامه یافت (۲۲، ۱۳، ۱). پس از تزریق سورفاکتانت تهویه‌ی مکانیکی در شرایط کنترل شده با استفاده از دستگاه Neopuff infant resuscitator (Fisher and Paykel, Auckland, New Zealand) به مدت ۴ تا ۶ دقیقه انجام شد (۸). سپس لوله تراشه خارج شد و نوزاد روی همان دستگاه CPAP قبلی با همان فشار مثبت قرار گرفت. در صورتی که نوزاد نیاز به تجویز سورفاکتانت پیدا نمی‌کرد و یا پس از تزریق برای حفظ اشباع اکسیژن در محدوده‌ی مورد نظر یا به دلیل ناپایدار بودن به تهویه‌ی مکانیکی طولانی‌تری نیاز داشت، از مطالعه خارج شد.

محدوده‌ی ۴-۸ لیتر در دقیقه) برقرار شد و عمق قرارگیری انتهای دیستال لوله‌ی بازدمی در زیر آب بر حسب سانتی‌متر به میزان CPAP مورد نیاز تنظیم گردید. جریان گاز در حدی بود که سطح مایع-گاز داخل لوله‌ی بازدمی در انتهای آن قرار گرفت و اولین Bubbleها به صورت پایدار پدیدار شدند (۲۰-۱۹، ۱۶). دستگاه مورد استفاده Bubble CPAP (Fisher and Paykel, Auckland, New Zealand) بود. فشار مثبت ایجاد شده توسط دستگاه برای نوزاد به وسیله‌ی مانومتر در ابتدای بازوی بازدمی لوله‌ی تنفسی اندازه‌گیری شد.

برای نوزادان در گروه تحت درمان با Medijet CPAP جریان گاز برای رسیدن به فشار مثبت مورد نیاز که بر روی صفحه مانیتور دستگاه مشخص بود، تنظیم شد. NCPAP generator مورد استفاده Medijet REF 1000 (Puchheim, Germany) بود. جریان مداوم گاز به میزان ۱۱-۵ لیتر در دقیقه، CPAP به میزان ۲ تا ۱۰ سانتی‌متر آب تولید کرد.

از هیچ وسیله‌ای برای بستن دهان نوزاد استفاده نشد (۱۴). بینی نوزاد هر یک ساعت از نظر تغییر رنگ پوست یا بروز هر گونه آسیب مشاهده شد و در صورت نیاز وضعیت قرارگیری Nasal prong تصحیح گردید. اتصال دستگاه به نوزاد به وسیله‌ی Binasal prongs بود و از بزرگ‌ترین اندازه‌ی آن که به راحتی داخل سوراخ‌های بینی ثابت شود، بدون آن که باعث رنگ پریدگی بافت اطراف آن گردد، استفاده شد. تحویل CPAP به اندازه‌ی مناسب به بیمار توسط دستگاه Bubble CPAP هر ساعت با مانیتورینگ فشار، مشاهده‌ی اندازه‌ی لوله‌ی زیر سطح آب و اطمینان از

از خروج لوله تراشه بیمار دوباره روی CPAP قرار گرفت. در صورت ادامه‌ی نیاز به  $FIO_2$  بیشتر از ۳۰ درصد، پس از ۱۲ ساعت دیگر دوز سوم دارو به همان میزان قبل تجویز شد (۱).

بروز هر یک از موارد زیر به منزله‌ی شکست درمان با CPAP محسوب شد و نوزاد پس از لوله گذاری داخل نای تحت تهویه‌ی مکانیکی قرار گرفت:

۱- نیاز به  $FIO_2$  بیشتر از ۷۵ درصد به مدت بیش از ۳۰ دقیقه برای حفظ اشباع اکسیژن در محدوده‌ی ۹۰ تا ۹۵ درصد (۱).

۲- PH کمتر از ۷/۲ و  $PaCO_2$  بیشتر از ۶۵ میلی‌متر جیوه (۱۴-۱۳، ۱).

۳- بروز بیش از یک بار آپنه‌ی مازور که نیاز به تهویه با بگ و ماسک داشت (۲۴، ۱۴-۱۳).

۴- بروز بیش از ۶ بار آپنه‌ی مینور طی مدت ۶ ساعت که نیاز به تحریک پوستی داشت (۱۳).

پس از جدا شدن از CPAP در صورت تشدید دوباره‌ی علائم بالینی RDS و یا افزایش پیش رونده‌ی نیاز به اکسیژن با شرط عدم وجود نارسایی تنفسی (بر اساس یافته‌های آنالیز گازهای خونی) نوزاد دوباره روی CPAP قرار می‌گرفت. نوزادان تا هفته‌ی ۳۶ حاملگی یا روز ۲۸ پس از تولد (هر کدام دیرتر بود) پی‌گیری شد. سونوگرافی جمجمه یک بار ظرف ۳ روز اول و سپس روزهای ۷ و ۱۴ تولد برای بررسی از نظر وجود خون‌ریزی داخل بطنی (Intraventricular hemorrhage یا IVH) یا PVL انجام گردید.

علاوه بر خصوصیات دموگرافیک طول مدت درمان با CPAP، مدت زمان دریافت اکسیژن، نیاز به تهویه‌ی مکانیکی، نیاز به تجویز دوز بعدی سورفاکتانت، بروز

پیش از تزریق سورفاکتانت و یک ساعت پس از آن و اتصال مجدد به دستگاه CPAP آنالیز گازهای خون به روش نمونه‌گیری مویرگی انجام می‌شد. بعد از آن آنالیز گازهای خونی هر ۱۲ ساعت تا ۲۴ ساعت اول و سپس روزانه تا زمان درمان با CPAP ادامه می‌یافت. همچنین در صورت تشدید علائم دیسترس تنفسی در طول درمان با CPAP با نظر پزشک فوق تخصص نوزادان اندازه‌گیری گازهای خون تکرار شد. پس از تزریق سورفاکتانت در صورت اشباع اکسیژن بالای ۹۵ درصد،  $FIO_2$  دستگاه هر ۲-۱ دقیقه به میزان ۵ درصد کاهش یافت (۲۳). در صورت تحمل  $FIO_2$  بیشتر از ۵۰ درصد به مدت بیش از ۴ ساعت، کاهش فشار مثبت به میزان ۱ سانتی‌متر آب هر ۴ ساعت به شرط اشباع اکسیژن بالای ۹۵ درصد انجام شد. اگر با کاهش CPAP نیاز به اکسیژن بیش از ۱۵ درصد افزایش یافته و یا برای حفظ اشباع اکسیژن در محدوده‌ی ۹۰ تا ۹۵ درصد به  $FIO_2$  بیشتر از ۶۰ درصد نیاز بود، عدم تحمل کاهش CPAP محسوب شده و فشار CPAP در اندازه‌های ۱ سانتی‌متر آب تا بر طرف شدن نیاز به اکسیژن اضافی افزایش یافت (۱۴-۱۳).

در صورتی که نوزاد به مدت ۴ ساعت روی CPAP معادل ۴ سانتی‌متر آب و  $FIO_2$  بیشتر از ۳۰ درصد تنفس آرام و راحت داشت و اشباع اکسیژن بالای ۹۰ درصد بود، از دستگاه جدا شد و اکسیژن به میزانی که اشباع اکسیژن در محدوده‌ی ۹۰ تا ۹۵ درصد حفظ شود، دریافت کرد (۱۳).

در صورتی که به فاصله‌ی ۱۲ ساعت از تزریق دوز اول سورفاکتانت نوزاد به  $FIO_2$  بیشتر از ۳۰ درصد نیاز داشت، دوز دوم دارو به میزان ۱۰۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن با همان روش قبل تجویز شد و پس

RDS مورد مطالعه قرار گرفتند. جدول ۱ خصوصیات دموگرافیک نوزادان مورد مطالعه را نشان می‌دهد. همان گونه که مشاهده می‌شود بین دو گروه از نظر جنس، سن حاملگی و وزن زمان تولد تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. (مقدار P به ترتیب برابر با ۰/۷۹۴، ۰/۵۲۴).

همان طور که در جدول ۲ نشان داده شده است، بین مدت زمان درمان با CPAP، مدت زمان دریافت اکسیژن، نیاز به دوزهای دوم و سوم سورفاکتانت و بروز عوارض شامل بیماری مزمن ریوی، IVH و پنوموتوراکس تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت. شدت IVH در تمامی نوزادان دچار این عارضه، درجه‌ی یک بود.

بیماری مزمن ریوی، خونریزی داخل مغزی و پنوموتوراکس در پرسش‌نامه مربوط ثبت شد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۴ (version 14, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام گردید. برای مقایسه‌ی میانگین طول مدت درمان با CPAP و نیاز به اکسیژن در دو گروه از آزمون Student-t و برای مقایسه‌ی فراوانی نسبی متغیرهای کیفی بین دو گروه از آزمون  $\chi^2$  و در صورت نیاز از آزمون دقیق فیشر استفاده شد.

### یافته‌ها

۸۸ نوزاد با سن حاملگی ۲۹ تا ۳۳<sup>۶</sup>/۷ هفته مبتلا به

جدول ۱. مقایسه‌ی جنس، سن حاملگی و وزن تولد در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	نوزادان گروه Medijet CPAP (تعداد = ۴۴ نفر)	نوزادان گروه Bubble CPAP (تعداد = ۴۴ نفر)	جنس <sup>۰</sup>
	۲۵ (۵۶/۸)	۲۵ (۵۶/۸)	● پسر
	۱۹ (۴۳/۲)	۱۹ (۴۳/۲)	● دختر
۰/۷۹۴	۳۰/۶ (۱/۴۱)	۳۰/۷ (۱/۷۱)	سن حاملگی (هفته) <sup>**</sup>
۰/۵۲۴	۱۳۸۰ (۳۲۲)	۱۴۲۸ (۳۸۹)	وزن تولد (گرم) <sup>**</sup>

<sup>۰</sup>: (درصد) تعداد <sup>\*\*</sup>: (انحراف معیار) میانگین

جدول ۲. مقایسه‌ی سیر بالینی و عوارض در دو گروه مورد مطالعه

مقدار P	نوزادان گروه Medijet CPAP	نوزادان گروه Bubble CPAP	
۰/۸۷۴	۴۶/۷ (۲۲/۴)	۴۷/۰ (۲۵/۷)	مدت زمان درمان با CPAP (ساعت) <sup>۰</sup>
۰/۷۰۲	۱۴۴ (۱۶۵/۹)	۱۵۸/۷ (۱۹۱/۹)	مدت زمان دریافت اکسیژن (ساعت) <sup>۰</sup>
۱	۰ (۰)	۰ (۰)	نیاز به تهویه‌ی مکانیکی <sup>**</sup>
۰/۳۶۱	۴ (۹/۱)	۵ (۱۱/۴)	نیاز به دوز دوم سورفاکتانت <sup>**</sup>
۱	۱ (۲/۳)	۱ (۲/۳)	نیاز به دوز سوم سورفاکتانت <sup>**</sup>
۰/۷۲	۴ (۹/۱)	۵ (۱۱/۴)	بروز بیماری مزمن ریوی <sup>**</sup>
۰/۷۴۷	۵ (۱۱/۴)	۶ (۱۳/۶)	بروز خونریزی داخل بطنی <sup>**</sup>
۱	۱ (۲/۳)	۱ (۲/۳)	بروز پنوموتوراکس <sup>**</sup>

<sup>۰</sup>: (انحراف معیار) میانگین <sup>\*\*</sup>: (درصد) تعداد

## بحث

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که در نوزادان نارس مبتلا به RDS که تحت درمان با NCPAP و سورفاکتانت در اولین ساعت تولد قرار گرفته‌اند با کاربرد Bubble CPAP یا Medijet CPAP تفاوت معنی‌داری از نظر مدت زمان درمان با CPAP و دریافت اکسیژن و نیاز به دوزهای بعدی سورفاکتانت و تهویه‌ی مکانیکی وجود ندارد. همچنین میزان بروز عوارض مهم شامل CLD، IVH و پنوموتوراکس با به کار بردن هر یک از این دو تفاوت معنی‌داری نداشت.

تولید CPAP به دو روش کلی صورت می‌گیرد: در یک روش گاز از یک منبع به طرف نوزاد جریان می‌یابد و به خاطر مقاومت بازوی بازدمی لوله‌ی تنفسی در برابر آن، فشار مثبت ایجاد می‌شود. سیستم‌هایی که به این روش کار می‌کنند، Ventilator derived CPAP و Bubble or waterseal CPAP می‌باشند. در روش دیگر فشار مثبت با استفاده از جریان گاز یک منبع ولی نزدیک بینی و بر اساس اصل Venturi تولید می‌شود. یکی از سیستم‌هایی که به این روش کار می‌کنند، Medijet است. انواع دیگر این سیستم Infant Flow Driver، Sensor Medics CPAP generator و Arabella system هستند. در Medijet CPAP عبور جریان گاز از Benveniste gas-jet valve تولید فشار مثبت می‌کند (۲۵، ۲۳، ۱۵، ۹). بعضی از محققان تولید CPAP را به روش اول Continuous-flow CPAP و تولید آن را به روش دوم Variable-flow CPAP می‌نامند. Bubble CPAP‌های ایجاد شده توسط Bubble CPAP نوسانات فشاری (Pressure oscillation) ایجاد می‌کنند که به عقب برگشته و به ورودی راه هوایی منتقل می‌شوند. ماهیت Noisy امواج فشار که به ورودی راه

هوایی انتقال می‌یابد نوسانات فشار با فرکانسی با باند پهن و دامنه‌ی کم را حول فشار میانگین تولید می‌کنند. در حالی که نتایج پاره‌ای از مطالعات موجود نشان می‌دهد که این جزء Noisy ممکن است در تبادل گازی و Gas mixing شبیه مکانسیم‌های HFOV نقش داشته باشد (۱۸-۱۶)، در مطالعات دیگر این مسأله به اثبات نرسیده است (۲۰-۱۹). تاکنون تنها سه مطالعه به مقایسه‌ی تأثیر دو روش Bubble CPAP و Variable flow CPAP در درمان نوزادان مبتلا به RDS پرداخته‌اند.

در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۱ توسط Mazella و همکاران منتشر شد نوزادان با سن حاملگی کمتر از ۳۶ هفته و سن کمتر از ۱۲ ساعت با RDS تحت درمان با IFD CPAP یا Bubble CPAP قرار گرفتند. میزان نیاز به اکسیژن و تعداد تنفس در نوزادان تحت درمان با IFD CPAP نسبت به گروه مقابل به طور معنی‌داری کاهش یافت. همچنین موارد عدم نیاز به اکسیژن ظرف ۴۸ ساعت اول پس از درمان با IFD CPAP به طور معنی‌داری کمتر از Bubble CPAP بود. نیاز به تهویه‌ی مکانیکی و طول مدت درمان با CPAP نیز در گروه تحت درمان با IFD CPAP کمتر بود، ولی تفاوت معنی‌داری نداشت (۱۳).

در مطالعه‌ای که Lipsten و همکاران در سال ۲۰۰۵ منتشر کردند میزان کاهش کار دمی تنفس، حجم جاری، تهویه‌ی دقیقه‌ای و کمپلیانس با اعمال CPAP در فشارهای مختلف با Bubble NCPAP یا Sensor medics NCPAP در نوزادان نارس با وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم با دیسترس تنفسی خفیف تفاوت معنی‌داری نداشت، اما کار تنفسی (Resistive (RWOB) با کاربرد Sensor medics CPAP کاهش معنی‌داری

پیدا می‌کرد. همچنین RWOB و تعداد تنفس نوزاد در فشارهای مختلف با Sensor medics CPAP نسبت به Bubble CPAP تفاوت معنی‌داری داشت. آنان همچنین بیان کردند که هر چند تفاوت در تعداد تنفس با کاربرد دو نوع CPAP از لحاظ آماری معنی‌دار است، اما این تفاوت از لحاظ بالینی اهمیتی ندارد (۲). Gupta و همکاران در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۹ منتشر شد به بررسی تأثیر و ایمنی Bubble CPAP و IFD CPAP بعد از Extubation نوزادان نارس با سن حاملگی کمتر از ۳۰ هفته و وزن کمتر از ۱۵۰۰ گرم پرداختند. بر اساس نتایج به دست آمده مدت درمان با CPAP با کاربرد Bubble CPAP به طور معنی‌دار و به میزان ۵۰ درصد کوتاه‌تر بود. همچنین میزان موفقیت در Extubation و عدم نیاز به تهویه‌ی مکانیکی تا ۳ و ۷ روز بعد در نوزادان دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. البته در نوزادانی که به مدت ۱۴ روز یا کمتر تحت تهویه‌ی مکانیکی بودند، میزان موفقیت در Extubation در گروه Bubble CPAP به طور معنی‌داری بالاتر بود (۱۴).

همان طور که ملاحظه می‌شود در دو مطالعه‌ی انجام شده توسط Mazella و همکاران (۱۳) و Gupta و همکاران (۲) تفاوت بین متغیرهای مطالعه در دو گروه معنی‌دار بود و نتایج عکس یکدیگر به دست آمد، در حالی که در مطالعه‌ی حاضر تفاوت معنی‌داری بین متغیرهای مورد نظر در دو گروه وجود نداشت.

در مطالعه‌ی Mazella و همکاران (۱۳) همانند مطالعه‌ی حاضر از CPAP برای درمان RDS نوزادان در ساعات اولیه‌ی تولد و در مراحل اول بیماری استفاده شد و در مطالعه‌ی دیگر کاربرد CPAP بعد از جدا شدن نوزاد از دستگاه تهویه‌ی مکانیکی بود. بر خلاف مطالعه‌ی

حاضر در هیچ یک از دو مطالعه‌ی فوق در زمان مقایسه‌ی دستگاه‌های CPAP با یکدیگر از سورفاکتانت استفاده نشد. هر دوی این موارد می‌تواند در بروز نتایج متفاوت مطالعات نقش داشته باشند. همچنین دستگاه Variable flow CPAP مورد استفاده در این مطالعات در یکی IFD و در دیگری Sensor Medics بود، در حالی که در این مطالعه Medijet REF 1000 NCPAP Generator به این منظور به کار رفت. مطالعه‌ی انجام شده توسط Wald و همکاران در محیط آزمایشگاهی برای مقایسه‌ی مقاومت بازدمی ایجاد شده با کاربرد هفت دستگاه CPAP از انواع conventional CPAP یا Jet CPAP نشان داد که در بین دستگاه‌های Jet CPAP مقاومت بازدمی ایجاد شده با IFD CPAP به طور معنی‌داری نسبت به Medijet پایین‌تر است. همچنین در حالی که در بین دستگاه‌های مورد مطالعه کمترین مقاومت مربوط به IFD CPAP بوده، با کاربرد انواعی از Medijet (Medijet REF 1000 و Medijet REF 1010 with sound absorber) مقاومت ایجاد شده به Bubble CPAP نزدیک بوده است (۱۵). تفاوت موجود بین مقاومت بازدمی و کار تنفسی نوزاد با کاربرد Jet CPAP با دستگاه‌های IFD و Medijet با طراحی آن‌ها ارتباط دارد. در CPAP IFD فشار مثبت با عبور مستقیم دو جت باریک هوا از طریق پرونگ‌های بینی به داخل سوراخ‌های بینی تولید می‌شود. به این ترتیب بر خلاف دستگاه Medijet که فشار مثبت به دنبال عبور جت هوا به داخل اتاقکی درست پیش از پرونگ‌های بینی ایجاد می‌گردد. در دستگاه IFD تولید فشار مثبت به طور مستقیم داخل سوراخ‌های بینی صورت می‌گیرد. همچنین در دستگاه IFD با استفاده از Coanda effect در زمان بازدم جریان هوایی که به سمت پرونگ‌های بینی

نشان داد برای تعیین مؤثرترین دستگاه در درمان RDS نوزادان با استفاده از پرونگ‌های بای نازال هنوز باید مطالعات بیشتری صورت گیرد و این که تا زمان انتشار نتایج این تحقیق مطالعه‌ی دیگری برای مقایسه‌ی تأثیر بالینی Medijet CPAP با Bubble CPAP یا انواع دیگر CPAP منتشر نشده است، پیشنهاد می‌شود مطالعات گسترده‌ی دیگری به این منظور طراحی و اجرا شود.

در حرکت است به طور کامل به طرف سوراخ بازدمی ژنراتور هدایت و از آن خارج می‌شود (۲۳، ۱۵).  
به طور خلاصه بر اساس مطالعه‌ی حاضر با کاربرد هر یک از دو دستگاه Bubble CPAP و Medijet CPAP در درمان RDS نوزادان تفاوت معنی‌داری در سیر بالینی نوزاد و بروز عوارض وجود نداشت. با توجه به نتایج متا آنالیز مطالعات کارآزمایی بالینی محدود موجود که

## References

- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX, Laughon M, Bose CL, Rondon MA, et al. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics* 2009; 123(1): 137-42
- Lipsten E, Aghai ZH, Pyson KH, Saslow JG, Nakhla T, Long J, et al. Work of breathing during nasal continuous positive airway pressure in preterm infants: A comparison of bubble vs variable-flow devices. *J Perinatol* 2005; 25(7): 453-8.
- Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002; (2): CD002975.
- Engle WA, Committee on Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2008; 121(2): 419-32.
- Campbell DM, Shah PS, Shah V, Kelly EN. Nasal continuous positive airway pressure from high flow nasal cannula versus Infant Flow for preterm infants. *J Perinatol* 2006; 26(9): 546-9
- Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Review*. 2007; 17(4): CD003063.
- Bohlin K, Jonsson B, Gustafsson A, Blennow M. Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology* 2008; 93(4): 309-15.
- Smith J. Non-invasive breathing assistance for newborn infants with respiratory distress. *South African Journal of Child Health* 2008; 2(4): 140
- Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilator support for neonates. *Pediatr Respir Rev* 2011; 12(3): 196-205.
- Stefanescu BM, Murphy WP, Hansell BJ, Fuloria M, Morgan TM, Aschner MM. A randomized controlled trial comparing two different continuous positive airway pressure systems for the successful extubation of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2003; 112(5): 1031-38.
- Pandit PB, Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Habib RH. Work of breathing during constant- and variable – flow nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Pediatrics*. 2001; 108(3): 682-5.
- Ahluwalia JS, White Dk, Morley CJ. Infant Flow Driver or single prong nasal continuous positive airway pressure: short-term physiological effects. *Acta Paediatr* 1998; 87(3): 325-7.
- Mazella M, Bellini C, Calevo MG, Campone F, Massocco D, Mezzano P, et al. A randomized control study comparing the Infant Flow Driver with nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2001; 85(2): F86-90.
- Gupta S, Sinha SK, Tin W, Donn SM. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2009; 154(5): 645-50.
- Wald M, Kribs A, Jeitler V, Lirsch D, Pollak A, Kirchner L. Variety of expiratory resistance between different continuous positive airway pressure devices for preterm infants. *Artif Organs* 2011; 35(1): 22-8.
- Pillow JJ, Hillman N, Moss TJM, Polglase G, Bold G, Beaumont C, et al. Bubble continuous positive airway pressure enhances lung volume and gas exchange in preterm lambs. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(1): 63-9.
- Lee KS, Dunn MS, Fenwick M, Shennan AT. A comparison of underwater bubble continuous positive airway pressure with ventilator-derived continuous positive airway pressure in premature

- neonates ready for extubation. *Biol Neonate* 1998; 73(2): 69-75.
18. Pillow JJ, Travadi JN. Bubble CPAP: Is the noise important? An In Vitro study. *Pediatr Res* 2005; 57(6): 826-830.
  19. Kahn DJ, Courtney SE, Steele AM, Habib RH. Unpredictability of delivered bubble nasal continuous positive airway pressure: Role of bias flow magnitude and nares-prong airleaks. *Pediatr Res* 2007; 62(3): 343-7.
  20. Morley CJ, Lau R, De Paoli A, Davis PG. Nasal Continuous positive airway pressure: Does bubbling improve gas exchange? *Arch Dis child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90(4): F343-4.
  21. Deo Paoli AG, Davis PG, Faber B, Morley CS. Devices and pressure sources for administration of nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 23(1): CD002977.
  22. Bohlin K, Gudmundsdottir T, Katz-salamon M, Jonsson B, Blenow M. Implementation of surfactant treatment during continuous positive airway pressure. *J Perinatol* 2007; 27(7): 422-7.
  23. Wiswell TE, Srinivasan L. Continuous positive airway pressure. In: Goldsmith JP, Karotkin EH. *Assited Ventilation of the Neonate*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2003. p. 127-47.
  24. Khalaf MN, Brodsky N, Hurley J, Bhandari V. A prospective randomized, controlled trial comparing synchronized nasal intermittent positive pressure ventilation versus nasal continuous positive airway pressure as modes of extubation. *Pediatrics* 2001; 108(1): 13-7.
  25. Deorari A, Kumar P, Murki S. *Workbook on CPAP Science, Evidence and Practice*. New Delhi: All India Institue of Medical Sciences and Ghandigarh: Post Graduate Institue of Medical Education Research; 2010. p. 6-9.

## Compare the Effects of Continuous Positive Airway Pressure with Two Different Methods to Treat Premature Infants with Respiratory Distress Syndrome

Majid Mohammadzadeh MD<sup>1</sup>, Ali Reza Asadi MD<sup>2</sup>, Ali Reza Sadeghnia MD<sup>1</sup>

### Abstract

**Background:** Various continuous positive airway pressure (CPAP) devices have been used in treatment of neonates with respiratory distress syndrome (RDS). This study was designed to compare the efficacy of bubble CPAP versus medijet CPAP, used along with surfactant, to treat RDS during the first hours of life.

**Methods:** Eighty-eight neonates with gestational age between 29 to 33<sup>6</sup>/<sub>7</sub> weeks who had clinical manifestations of RDS and required FIO<sub>2</sub> > 21% were randomly assigned to receive either bubble CPAP or medijet CPAP (44 in each group). During the first 30 to 60 minutes of life, if CPAP rises to 8 cm H<sub>2</sub>O and FIO<sub>2</sub> requirement exceeds 40%, surfactant was administered via endotracheal tube. The procedure was repeated twice more at 12 hour intervals, if CPAP treatment had to be continued with FIO<sub>2</sub> > 30%. Mechanical ventilation was considered in the presence of clinical or laboratory evidence of respiratory failure. Duration of CPAP treatment and oxygen therapy, need for second and third doses of surfactant and mechanical ventilation, and the occurrence of chronic lung disease (CLD) and pneumothorax were compared between groups.

**Findings:** There was no significant difference in the duration of CPAP treatment and oxygen therapy between bubble CPAP and medijet CPAP groups (47 ± 25.7 vs. 46.7 ± 22.4 [P = 0.874] and 158.7 ± 191.9 vs. 144 ± 165.9 [P = 0.702], respectively). The need for second and third doses of surfactant and mechanical ventilation, and the occurrence of CLD and pneumothorax were not significantly different between groups (P was 1, 0.361, 1, 0.72 and 1, respectively).

**Conclusion:** Considering the limited available data, it is highly recommended to evaluate the similar efficacy of bubble CPAP and medijet CPAP in treatment of RDS, along with the use of surfactant, in other large clinical trials.

**Keywords:** Respiratory distress syndrome, Neonates, Bubble CPAP, Medijet CPAP.

\* This paper is derived from a specialty thesis No. 189062 in Isfahan University of Medical Sciences.

<sup>1</sup> Assistant Professor, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Resident of Neonatology, Department of Pediatrics, Child Health Promotion Research Center, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Majid Mohammadzadeh MD, Email: m\_mohammadzadeh@med.mui.ac.ir