



Yoğun Bakım Literatüründen Seçmeler

Kardiyojenik Akciğer Ödeminde Noninvaziv Ventilasyon Randomize, Çok Merkezli Çalışma

**Noninvasive Ventilation in Cardiogenic Pulmonary Edema
A Multicenter Randomized Trial.**

Nava S, Carbone G, DiBattista N, et al.

Am J Respir Crit Care Med 2003;168:1432-37.

Akut akciğer ödemi (AAÖ)'nde sürekli pozitif hava yolu basıncı (CPAP) kullanımı ile fonksiyonel rezidüel kapasitede düşme azaltılır, solunum mekanikleri ve oksijenasyon düzelir ve sol ventrikül son yükü azalır^[1]. Solunum yetmezliği gelişmiş AAÖ'de en iyi tedavinin ne olduğu konusu hala tartışmalıdır. CPAP'ın, entübasyon ve mortalite üzerine etkilerini araştıran deneysel çalışmalar çok yapılmış olmasına karşın, potansiyel yan etkilerinin tam olarak belirlenememiş olması, ciddi klinik "guideline"larda bu ventilasyon tekniğinin yaygın olarak kullanımının tavsiye edilmesini engellemiştir. CPAP kullanarak yapılmış önceki bütün randomize kontrollü çalışmalar da, önceden hiperkapnik solunum yetmezliği olan hastalar [kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA)] çalışma dışı bırakılarak yapılmıştır.

AAÖ hastalarında noninvaziv ventilasyon (NIV) kullanımının incelendiği bir çalışmada, solunum kaslarının dinlendirilmesi açısından yalnızca CPAP kullanılanlara göre inspiratuar

basınç destekli ventilasyonun daha etkili olduğu öne sürülmüştür^[2]. Hiperkapnik KOAH'lı hastalardaki bir çalışmada da akut atakta CPAP'a ilave olarak inspiratuar desteğin yapılmasının solunum kas yükünü belirgin azalttığı gösterilmiştir. Bütün bunlardan sonra solunum pompa fonksiyonlarını etkileyen bulguları olan (hiperkapni gibi) AAÖ hastalarında NIV'in kullanılmasının yararlı olabileceği düşünülebilir.

NIV'in kullanıldığı ve kontrol grubu olmayan bir başka çalışmada, temel PaCO₂ değeri yüksek olan hastaların NIV'a daha iyi cevap verdiği belirtilmiştir. Bu sonuç, kronik akciğer hastalığı olan veya solunum kas yorgunluğu olan vakaların bu yöntemden daha çok fayda göreceğini düşündürmektedir^[3]. Benzer bir şekilde Masip ve arkadaşlarının çalışmasında da PaCO₂'leri yüksek olan NIV grubundaki hastaların hiçbirine entübasyon gerekmezken, konvansiyonel oksijen tedavisi verilen grupta entübasyon gerekenlerin %66'sının hiperkapnik oldukları rapor edilmiştir^[4]. Bu çalışma, küçük

Çeviren ve Yorumlayan: Yrd. Doç. Dr. İrfan UÇGUN

Osmanгази Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı ve Yoğun Bakım Bilim Dalı, ESKİŞEHİR

bir hasta grubunda yapıldığı için ayrıntılı analiz yapılamamıştır. Bu ve benzeri çalışmaların çoğu, bu konuda uzman yoğun bakımlarda ve tek merkezde yapılmıştır. Halbuki bu hastaların ilk müdahaleleri çoğunlukla acil bölümlerinde yapılmakta ve önemli bir kısmı da yoğun bakımlara entübe olarak gelmektedir.

AAÖ tedavisinde konvansiyonel tedavilere göre, NIV'ın etkinliğini karşılaştırmak için büyük bir hasta grubunda, çok merkezli, randomize kontrollü ve prospektif bir çalışma planladık. Çalışmadaki amacımız NIV'ın yoğun bakım dışında kullanımını, mortalite, entübasyon oranı, nefes darlığı ve solunum hızı üzerine etkilerini değerlendirmektir. Bir alt grup olarak hiperkapnik hastalar üzerindeki etkisini de ayrıca araştırdık.

YÖNTEM

Hastalar

Beş adet acil bölümüne ardışık olarak gelen 130 AAÖ hastası çalışmaya dahil edildi. Etik komiteden onay alındı. Çalışmaya dahil etme kriterleri olarak; akut şiddetli solunum yetmezliği ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranı 250'nin altında), ani başlayan nefes darlığı, solunum hızının 30'un üstünde olması, AAÖ'nün tipik fizik muayene bulgularının olması olarak kabul edildi. Çalışmaya alınmama kriterleri olarak da; acil entübasyon gerekmesi, hastada şuur bozukluğu (Kelly skorunun 3'ten büyük olması), şok, ventriküler aritmi, hayatı tehdit eden hipoksi (oksijen desteği ile SpO_2 'nin 80'in altında olması), akut miyokard infarktüsü, trombolitik gerekmesi, şiddetli kronik renal yetmezlik, pnömotoraks kabul edildi. Hastalar rastgele olarak standart tedavi grubu ve NIV grubuna yerleştirildi.

Standart tedavi: Medikal tedavi ve oksijen verildi.

NIV grubu: PV-102 ventilatörleri ve tüm yüz maskeleri ile hastalara NIV uygulandı. PEEP 5 cmH_2O olarak başlandı ve SpO_2 'ye göre birer birer arttırıldı; inspiryumdaki basınç desteği ise 10 cmH_2O olarak başlandı ve hastanın tolere ettiği basınca kadar ikişer cmH_2O olarak arttırıldı.

İlk amaç: Hastaların standart kriterlerle belirlenmiş olan entübasyon ihtiyaçlarının belirlenmesi.

İkinci amaç: Arter kan gazı, solunum hızı, sistolik ve diyastolik kan basıncı, kalp hızı,

dispne ve kardiyak enzimlerdeki değişimlerin izlenmesi.

İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasındaki temel özelliklerin dağılımı t-testi ve ki-kare testi ile karşılaştırıldı. Entübasyonu etkileyen faktörleri belirlemede lojistik regresyon analizi kullanıldı.

BULGULAR

Standart tedavi ve NIV gruplarına 65'er hasta rastgele alındı. İki grup arasında genel özellikler açısından bir fark yoktu. Önceki kalp hastalıkları, AAÖ'nün hazırlayıcı faktörleri, EKO bulguları ve NYHA sınıflama sonuçları iki grup arasında benzerdi. Ventilatör ayarları da IPAP 14.5 ± 21.1 ; EPAP 6.1 ± 3.2 olarak yapıldı.

Tablo 1'de de görüldüğü gibi iki tedavi grubu arasında endotrakeal entübasyon ve hastane mortalitesi açısından anlamlı bir fark gözlenmedi. Fakat hiperkapnik olanlar ve olmayanlar diye bir ayırım yapıldığında entübasyon gereken hastaların oranı PaCO_2 'si yüksek olan hastalarda daha düşüktü (Tablo 1). Ancak lojistik regresyon analizinde entübasyon ihtiyacı ve PaCO_2 seviyesi açısından herhangi bir anlamlı sonuç bulunmadı. Ortalama NIV süresi 11.4 ± 3.6 saat idi.

NIV başlanmasından yarım saat sonra ve üç saat sonra $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ oranında anlamlı bir yükselme vardı. Tedavinin ilk bir saatinde PaCO_2 değerinde başlangıç değerine göre anlamlı düşme görüldü. Başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında, NIV grubunda hastaların solunum hızı, dispne skoru, kan basıncı ve kalp hızında kontrol grubuna göre anlamlı şekilde erken düzelmeler görüldü (Tablo 2). Her iki grupta da yeni bir akut miyokard infarktüsü, infeksiyöz veya infeksiyon dışı komplikasyonlar açısından fark görülmedi.

TARTIŞMA

Bu çok merkezli ve randomize çalışmada, şiddetli AAÖ olan hastaların acildeki tedavisinde erken dönemde NIV kullanımının standart tıbbi tedavi verilen gruba göre oksijenasyon ve dispnede daha hızlı bir düzelmeye sağlayacağı gösterildi. Geliş PaCO_2 değeri yüksek olan hastaların dışında, iki grup arasında entübasyon sıklığını azaltma açısından bir fark gözlenmedi. Yan etkiler ve mortalite hızı iki grup arasında eşitti.

Tablo 1. Entübasyon oranı ve hastane içi mortalite.

	Standart tedavi	NIV	p	OR
Tüm tedavi hastalarında				
Entübasyon	16/65 (%25)	13/65 (%20)	0.530	1.30
Ölüm	9/65 (%14)	6/65 (%8)	0.410	1.58
Alt gruplarda				
PaCO ₂ > 45 mmHg				
Entübasyon	9/31 (%29)	2/33 (%6)	0.015	6.34
Ölüm	5/31 (%16)	1/33 (%3)	0.100	6.15
PaCO ₂ < 45 mmHg				
Entübasyon	7/34 (%21)	11/32 (%34)	0.210	0.40
Ölüm	4/34 (%12)	5/32 (%15)	0.650	0.72

NIV: Noninvaziv ventilasyon, OR: "Odds Ratio".

Tablo 2. İlk 24 saatteki fizyolojik ölçümler.

	Temel	1. saat	3. saat	24. saat
pH				
ST	7.26	7.31	7.36	7.42
NIV	7.25	7.32	7.36	7.42
Solunum hızı				
ST	38	32	30	19
NIV	40	29*	25*	16
Borg skalası				
ST	7.5	7.1	4.3	0.7
NIV	7.9	3.8*	2.0*	0.7
Kalp hızı				
ST	118	109	102	86
NIV	123	104*	98	82
Ortalama kan basıncı				
ST	117	111	101	85
NIV	119	106*	89*	82

* İstatistiksel olarak anlamlı.

ST: Standart tedavi, NIV: Noninvaziv ventilasyon.

Bu çalışma, NIV ve standart tedavi grupları içinde eşit olarak hiperkapnik olanlar ve olmayanlar diye ayırımı ve istatistiğin yapıldığı ilk çalışmadır. Bu çalışma aynı zamanda hastaların yarısından fazlasına EKO yapılmış olması gibi önemli verileri de içerir. Önceki bazı çalışmalarda sadece SpO₂ verilmiştir, PaO₂/FiO₂ oranı verilmemiştir.

Masip ve arkadaşlarının çalışmasında, NIV grubunda entübasyon oranı daha yüksek bulunmuş; bu sonuç hiperkapnik olmayan hastalar için doğru olabilir^[4]. Hiperkapnik olmayan hastaların büyük çoğunluğu kalp problemleri nedeniyle entübe olur, sadece birkaç tanesi dirençli hipoksemi nedeniyle entübe olur. NIV'dan çok fayda görülmemesinin nedenlerinden birisi de, kliniklerden çoğunun bu tekniğin uygulanması konusunda deneyimlerinin sınırlı olması olabilir.

AAÖ nedeniyle gelişen akut solunum yetmezliğinin tedavisinde en iyi tedavinin ne olduğu konusu hala tartışmalı olduğu için, CPAP'ın standart tedavi olarak kullanımını Amerikan Kalp Derneği, Avrupa Kardiyoloji Derneği, Uluslararası Resüsitasyon Komitesi ve pek çok tıp "tekstbook"unda yer almamıştır. Üstelik, NIV'in medikal tedaviyle karşılaştırıldığı iki küçük çalışma ve NIV'in CPAP ile karşılaştırıldığı bir küçük çalışma dışında elimizde tam kesin veriler de yoktur, bu konuda randomize ve kontrollü başka çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Bizim çalışmamızda NIV'in hipoksemik hastalarda entübasyonu azaltmada medikal tedavi grubuna göre bir avantajının olmadığı, ancak bazı fizyolojik değişkenleri daha hızlı düzelttiğini gördük. Ayrıca, çalışmamızın dizaynı, PaCO₂'si 45'in altında ve üstünde olan hastalar olarak iki alt grup oluşturularak analizi yapma olanağı da sağladı. PaCO₂ seviyesinin 45 mmHg'dan yüksek veya düşük olduğu grup-

larda entübasyon oranı farklı olmasına karşın lojistik regresyon analizinde bunun entübasyonu belirlemedeki etkisi doğrulanamadı. Bu sonucun, rölatif olarak küçük hasta grubu olmasına bağlı olabileceği, daha büyük hasta grupları ile doğrulanması gerektiği düşünüldü.

Bazı çalışmalarda NIV kullanımı sırasında inspirasyonda intratorasik basıncın uzun süre yüksek olması nedeniyle yüksek oranda miyokard infarktüsü geliştiği, hatta çalışmanın bu nedenle erken sonlandırıldığı bildirilmiştir^[5]. Ancak günümüzde daha gelişmiş ve ekspiratuar tetikleme sistemleri olan ventilatörler ile bu sorunun aşıldığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak; akut solunum yetmezliği gelişmiş AAÖ hastalarında standart medikal tedavi ile karşılaştırıldığında, acil bölümünde, erken dönemde NIV kullanımı ile gaz değişiminin, solunum hızı ve dispnenin daha hızlı düzeldiği, ancak klinik sonucun değişmediği, alt grup analizlerinde ise hiperkapnik hastalarda entübasyon oranının azaldığı görüldü. Kardiyogenik akciğer ödeminin tedavisinde CPAP ve NIV'ın ikisinin de kullanılabilirliğini söyleyebiliriz.

YORUM

Akut kardiyogenik akciğer ödemi, hızlı değerlendirme ve tedavi gerektiren hipoksemik solunum yetmezliği yapar. Kronik kalp yetmezliğinin stabilitesinin bozulması nedeniyle olabileceği gibi ani başlayan iskemik bir ataktan da kaynaklanabilir. Bu hastalar, solunum iş yüklerinin artmış olması nedeniyle hipoksemiktirler, hem respiratuar hem de metabolik asidozislere olabilir, hipertansif ve taşikardiktirler. NIV bu hastalarda sıklıkla kullanılır. Ancak birkaç yıl önceki bir çalışmada akut miyokard infarktüsü gibi beklenmeyen bazı sonuçların görülmesi pek çok soruyu da beraberinde getirmiştir. Nava ve arkadaşlarının yapmış olduğu bu çalışma ise bu sorulardan bazılarının çözüm getirmektedir.

NIV'ın çok çeşitleri olmasına karşın, AAÖ'de en yaygın olarak kullanılan ve en basit şekli CPAP'tır. Ancak inspiriyumun da basınçla desteklenmesi gittikçe daha çok ilgi gören bir mod olarak kullanılmaktadır. İntratorasik basıncın artması, FRC'yi ve oksijenlenmeyi artırır, akciğer mekaniklerini düzeltir ve solunum iş yükünü azaltır. Üstelik kalbin ön ve son yük-

lerini azaltması gibi bazı kardiyak yönden faydalı etkileri de vardır. Daha önceki birkaç çalışmada bildirilen yüksek akut miyokard infarktüsü olgularının Nava ve arkadaşlarının çalışmasında görülmediğinin bildirilmesi de önemlidir. Daha önceki AAÖ'de gelişen solunum yetmezliklerinde NIV'ın etkilerini inceleyen çalışmaların tümü yoğun bakım ünitelerinde yapılmış olmasına karşın bu çalışma acil ünitelerinde yapılmıştır. Acil ünitelerinin dezavantajları, hem NIV konusunda yeterince tecrübelerinin olmaması, hem hemşire/hasta oranının yeterli olmaması (1/2 olmalı) hem de iş yükünün fazlalığı nedeniyle 24 saat sürekli olarak bu hastalarla ilgilenilebilecek ortamın sağlanamamasıdır. Bu hastaların kalp ritimleri, aldığı/çıkarıldığı mayilerin düzenli takipleri, miyokard iskemisi yönünden sık kontrolleri, maskenin kaçaklarının gözlenmesi ve NIV konusunda deneyimli bir elemanın 24 saat süreyle acilde hazır bulundurulması gerekir. Bunların sağlanabileceği ortamın acil ünitelerinde her zaman için hazır bulundurulması zordur. Ancak bu ortamlar yoğun bakım ünitelerinde zaten hazır olarak bulunmaktadır. Nava ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışma ile, önceki bilgilerimizin çok merkezli ve randomize bir klinik çalışma ile tekrar doğrulanmasının yanında, hiperkapnik hastalarda NIV ile entübasyonun azaltılmış olması ve akut miyokard infarktüsü sıklığının artmamış olduğunun gösterilmesi gibi önemli katkılarının da olduğunu düşünüyorum.

KAYNAKLAR

1. International Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:283-91.
2. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphael JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med* 2002;30:2457-61.
3. Rusterholtz T, Kempf J, Berton C, et al. Noninvasive pressure support ventilation (NIPSV) with face mask in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. *Intensive Care Med* 1999;25:21-8.
4. Masip J, Betbese AJ, Paez J, et al. Noninvasive pressure support ventilation versus conventional oxygen therapy in acute cardiogenic pulmonary oedema: a randomised trial. *Lancet* 2000;356:26-32.
5. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:540-77.