



VAI TRÒ CỦA iNO TRONG ĐIỀU TRỊ CAO ÁP PHỔI Ở TRẺ SƠ SINH NON THÁNG

Ths. BS. Nguyễn Trường Giang
Khoa Hồi sức sơ sinh – BV NĐ 2



Tình huống lâm sàng

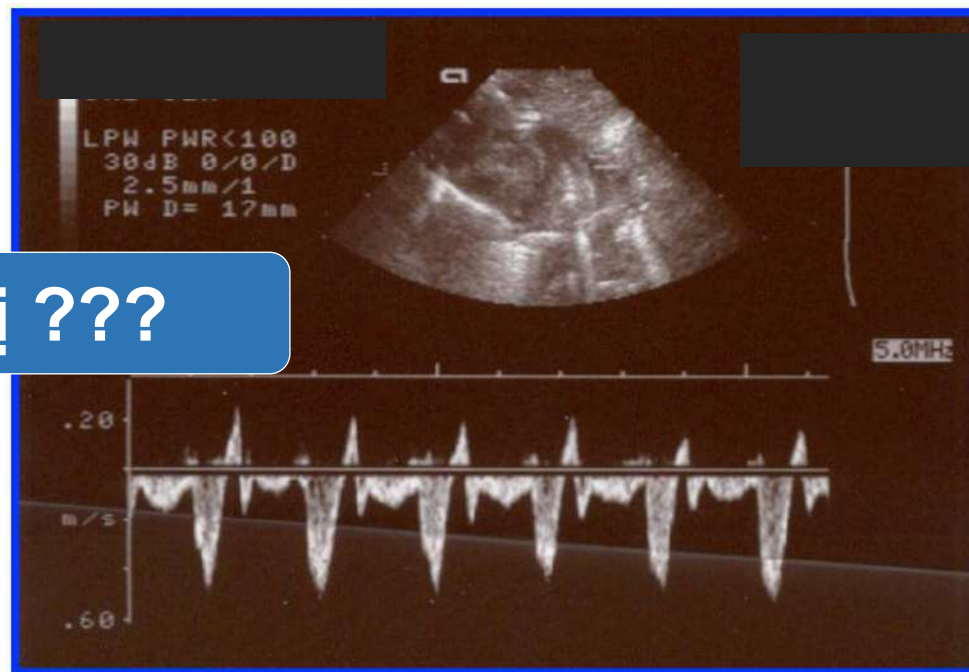
- Bé trai, con 1/1, sinh thường, non 28 tuần, CNLS 1050g, APGAR 6/7. Sau sinh, em SHH, XQ: BMT độ III – IV.
- Đặt NKQ, thở máy HFO (MAP: 18 cmH₂O, ΔP : 40 cmH₂O, FiO₂: 80%), bơm surfactant x 2 lần. Sau bơm surfactant, FiO₂ giảm dần đến 30%.
- Lúc 36 giờ tuổi, em tím, SpO₂ tay – chân chênh 18-20%, HATB 28 mmHg
- KMĐM: pH 7.24, pCO₂ 36, pO₂ 33, BE -10 (FiO₂ = 100%)



Tình huống lâm sàng



X quang (sau bơm surf): phế trường 2 bên sáng, không TKMP

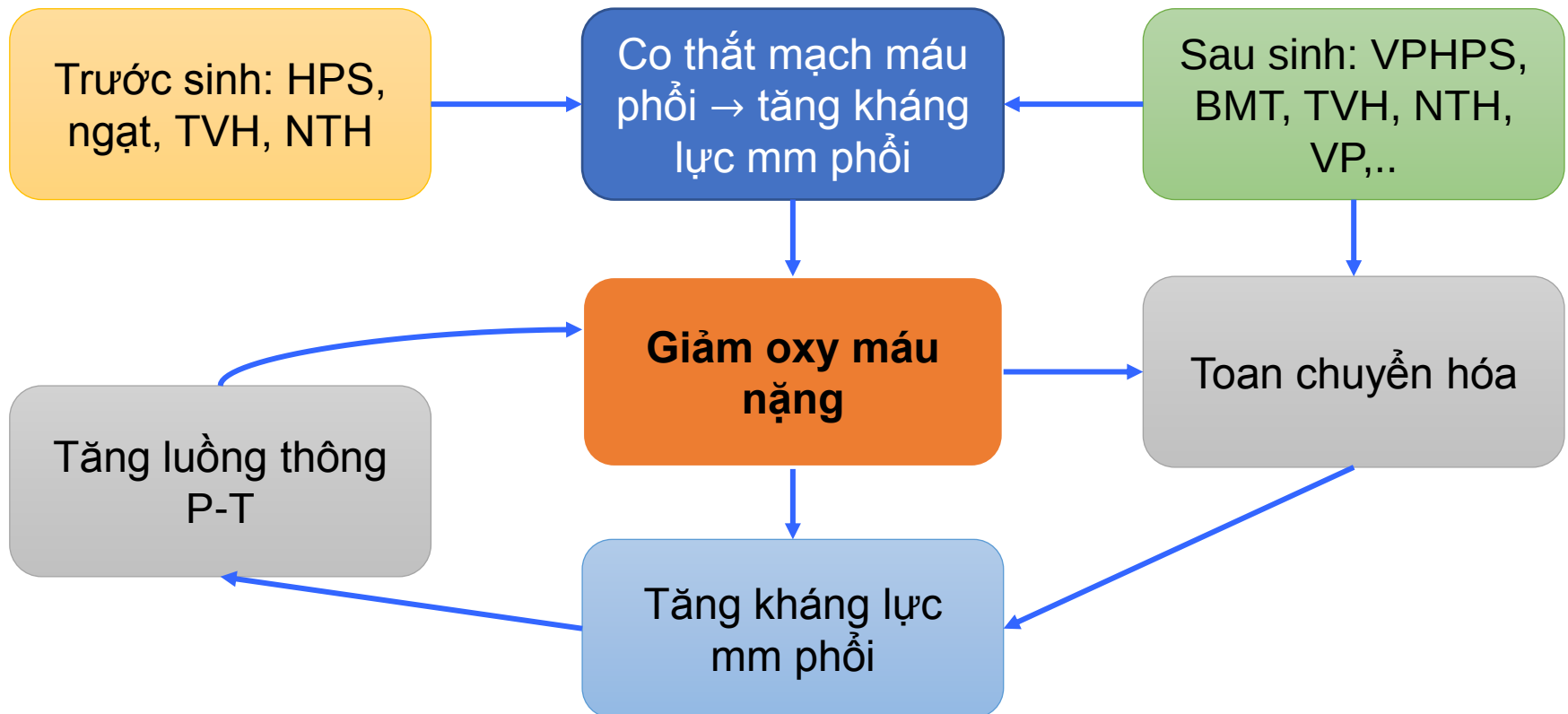


SA tim: cao áp phổi nặng, PAPs = 58 mmHg,
PDA 2.5 mm shunt P-T, PFO 2 mm shunt P-T



Định nghĩa

- Cao áp phổi (CAPTT): kháng lực mạch máu phổi vẫn còn cao sau khi sinh → ↓ dòng máu lên phổi → ↑ luồng thông P – T qua PDA hoặc PFO → thiếu oxy máu nặng.





Dịch tễ

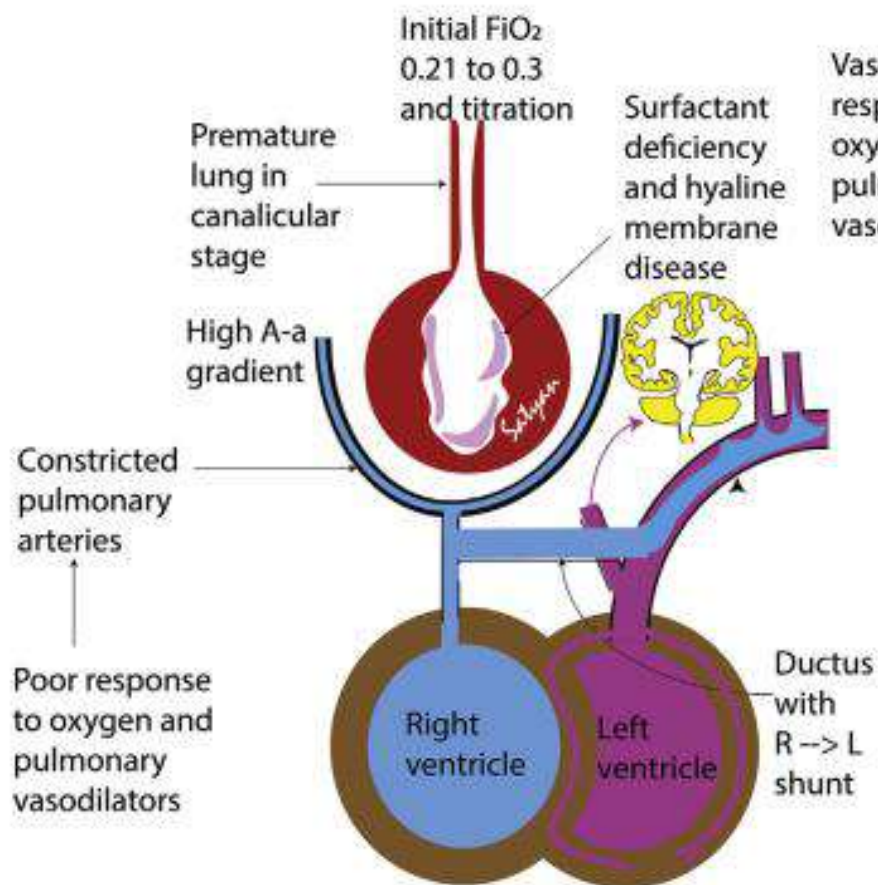
- Tỷ lệ mắc CAPTT ở trẻ sơ sinh non tháng có xu hướng ngày càng gia tăng (8,1%), và tỷ lệ nghịch với tuổi thai (22-24 tuần: 18,5%, 27 tuần: 4,4%) (*Nakanishi và cs, 2018*).
- Tỷ lệ tử vong phụ thuộc vào bệnh nền, có thể lên đến 50% (CAPTT nặng); TV TB 11% (4 – 33%) (*Satyan L và cs, 2019*)
- Di chứng lâu dài: bệnh phổi mạn, chậm phát triển lúc 2 tuổi, khiếm khuyết nghe. (*Walsh-Sukys và cs, Pediatrics, 2000*)



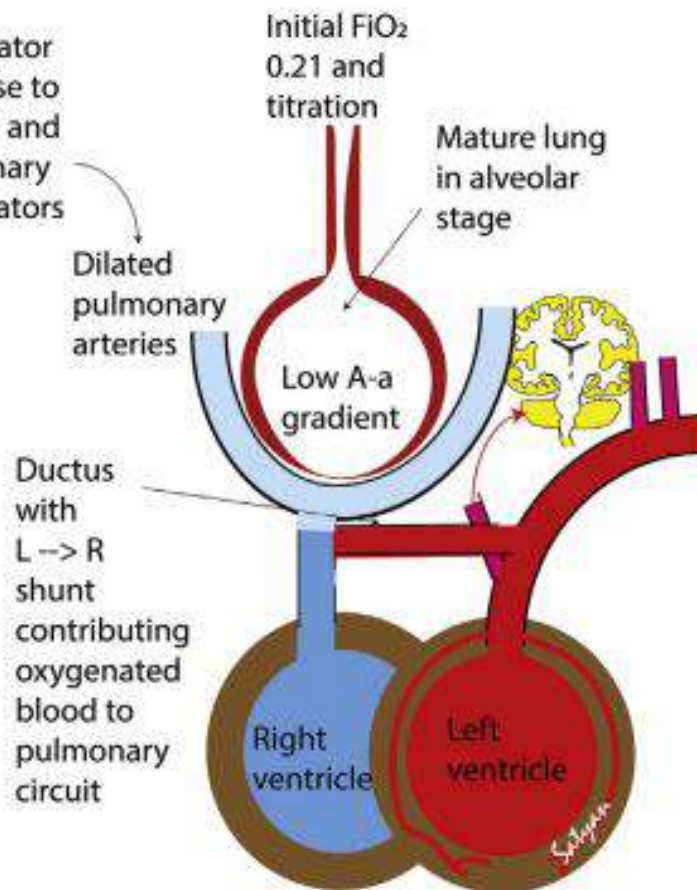
Bệnh học

Sự khác biệt chuyển tiếp TH phổi ở trẻ non tháng/đủ tháng

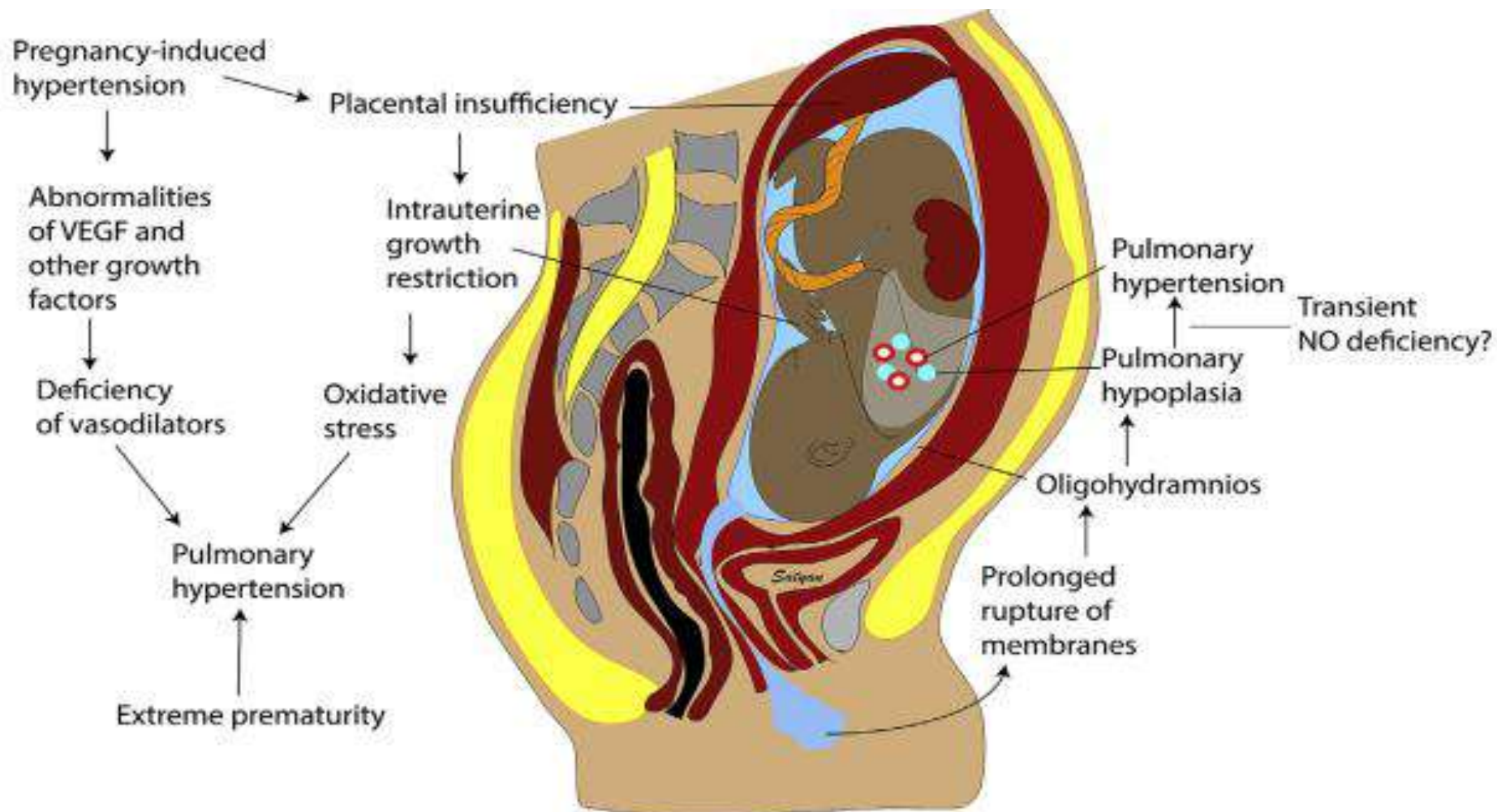
Non tháng



Đủ tháng



Các yếu tố liên quan CAPTT ở trẻ non tháng





Nguyên nhân

Kém phát triển

- TVH, dị dạng phổi bẩm sinh (CCAM, CPAM), thiếu sản phổi, chậm tăng trưởng trong tử cung → tỉ lệ tử vong cao nhất.

Phát triển bất thường

- HC hít phân su, đóng sớm của PDA hay PFO, thai già tháng, CAPTT vô căn.

Kém thích nghi

- Bệnh màng trong, ngạt chu sinh, bệnh lý nhu mô phổi, nhiễm trùng huyết (GBS).
-



Chẩn đoán

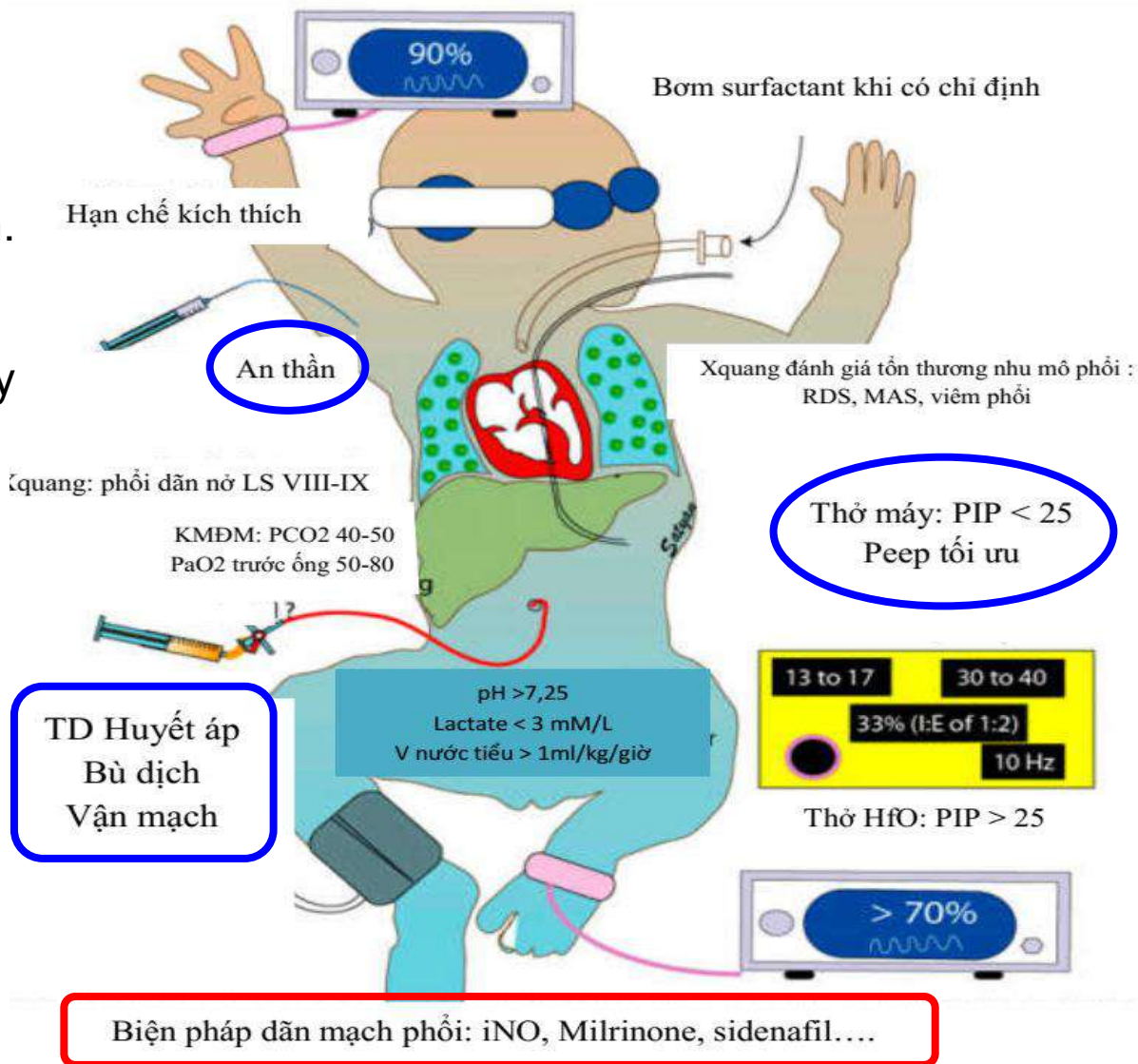
- Dấu hiệu suy hô hấp, tím kháng trị với thông khí tối ưu và liệu pháp surf.
- Đánh giá SpO₂: chênh lệch SpO₂ trước và sau ỔĐM $\geq 10 - 15\%$ (có thể ko xuất hiện trong 1 vài TH)
- KMĐM: PaO₂ < 100 mmHg / FiO₂ 100%
- XQ ngực: ↓ oxy máu ko cân xứng với độ nặng của bệnh nhu mô phổi.
- **Siêu âm tim:**
 - loại trừ TBS tím;
 - chẩn đoán xác định: (1) đờ xẹp/thay đổi vị trí vách liên thất; (2) shunt P-T qua PDA/PFO; (3) áp lực thất phải, TR Jet, thay đổi vị trí các vách tim so với HA hệ thống.
 - đánh giá kích thước và chức năng thất (T).

Điều trị chung

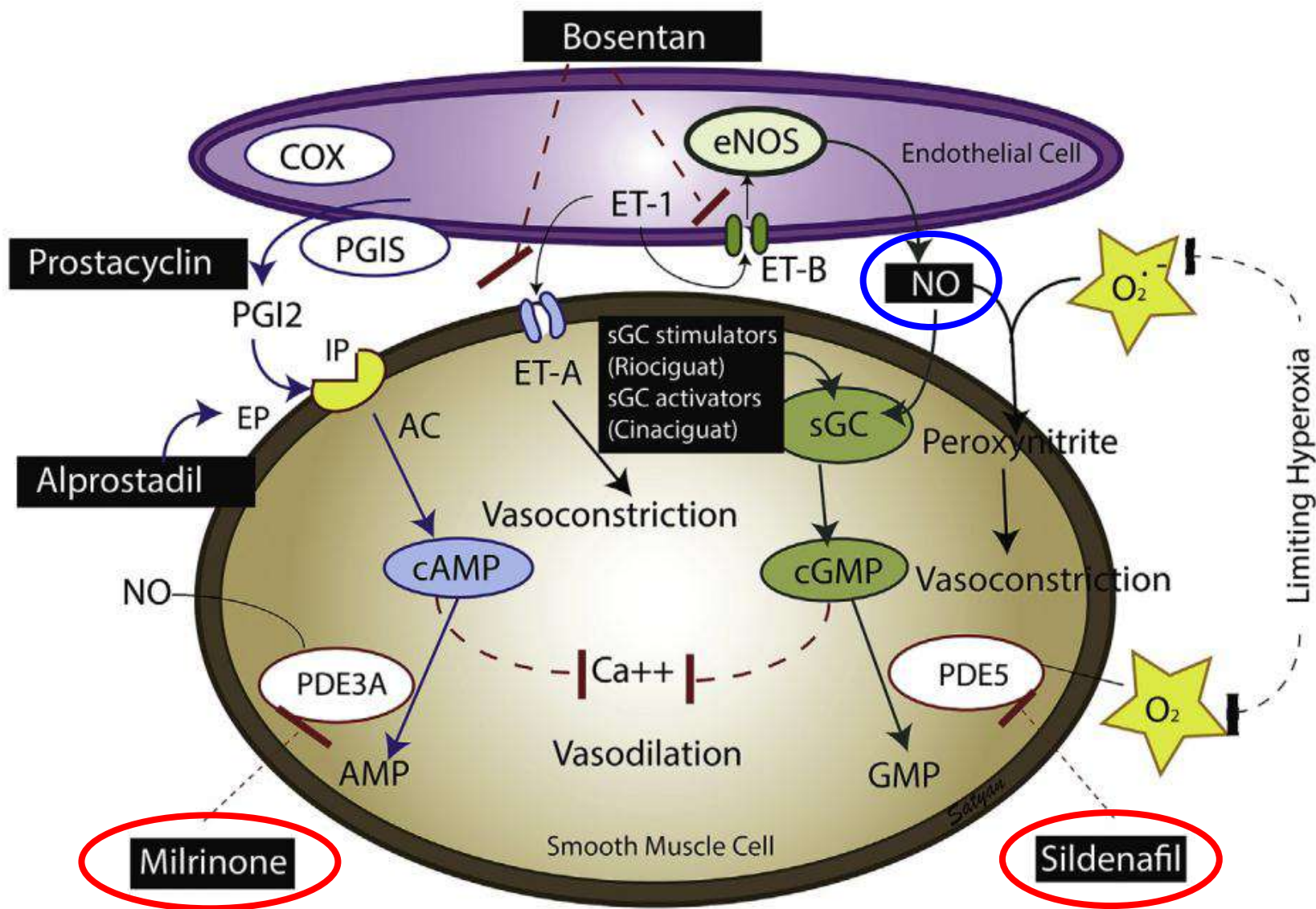
❖ Nguyên tắc điều trị:

1. Giảm kháng lực mạch phổi và/hoặc cải thiện bệnh nền.
2. Điều chỉnh tình trạng toan kèm, cố gắng không để xảy ra tình trạng kèm HH.
3. Duy trì huyết áp hệ thống để hạn chế shunt P – T.

Mức độ	OI
Nhẹ	≤ 15
Trung bình	$15 < OI < 25$
Nặng	$25 < OI < 40$
Rất nặng	≥ 40



Điều trị dẫn mạch phổi





Hiệu quả của NO trên phổi

Cơ trơn

iNO $\rightarrow$ guanylate cyclase

GTP $\rightarrow$ cGMP $\rightarrow$ relaxation

Phế nang

O₂

iNO

O₂

iNO

iNO

O₂

iNO

O₂

O₂

iNO

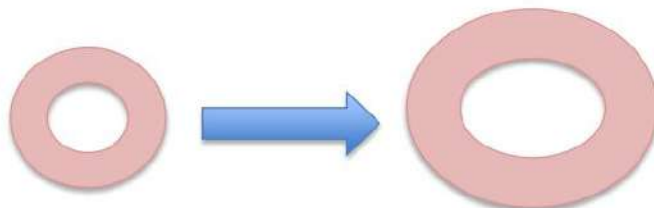
iNO: inhaled nitric oxide
O₂: oxygen
Hb: hemoglobin
methHb: methemoglobin
GTP: guanosine triphosphate
cGMP: cyclic guanosine monophosphate

Động mạch phổi

Hb + NO $\rightarrow$ methHb, NO Hb, NO₂⁻, NO₃⁻

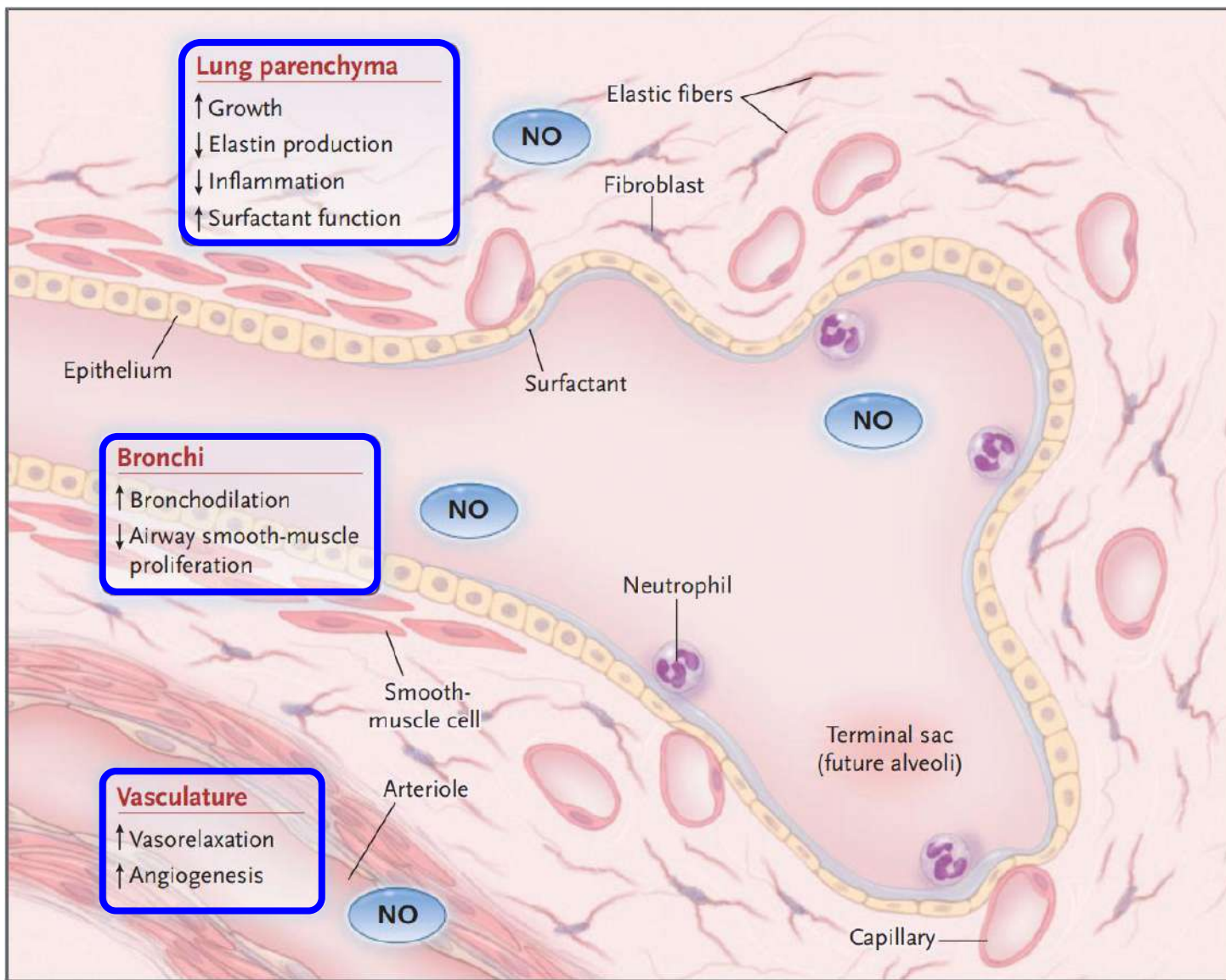
TB nội mô

Kết quả



Dãn ĐM phổi $\rightarrow$ lưu lượng máu được bão hòa oxy tăng

Hiệu quả của NO trên phổi





iNO trong điều trị CAPTT ở ss đủ tháng

iNO giúp cải thiện oxy hóa máu ở trẻ sơ sinh đủ tháng và gần đủ tháng bị CAPTT và có thể giúp giảm nhu cầu sử dụng ECMO.

Jesse D. Roberts, et al. N Engl J Med 1997; 336:605-610

Đối với trẻ đủ tháng CAPTT, iNO sớm được chứng minh là biện pháp hỗ trợ giúp cải thiện nhanh chóng và ổn định tình trạng oxy hóa máu trong 24 giờ mà không có tác dụng phụ ngắn hạn (liều 5 và 20 ppm), đồng thời có thể giảm nhu cầu ECMO.

Davidson D, et al. Pediatrics. 1998 Mar;101(3 Pt 1):325-34

iNO giúp giảm nhu cầu sử dụng ECMO ở trẻ sơ sinh bị SHH giảm oxy máu nặng và CAPTT.

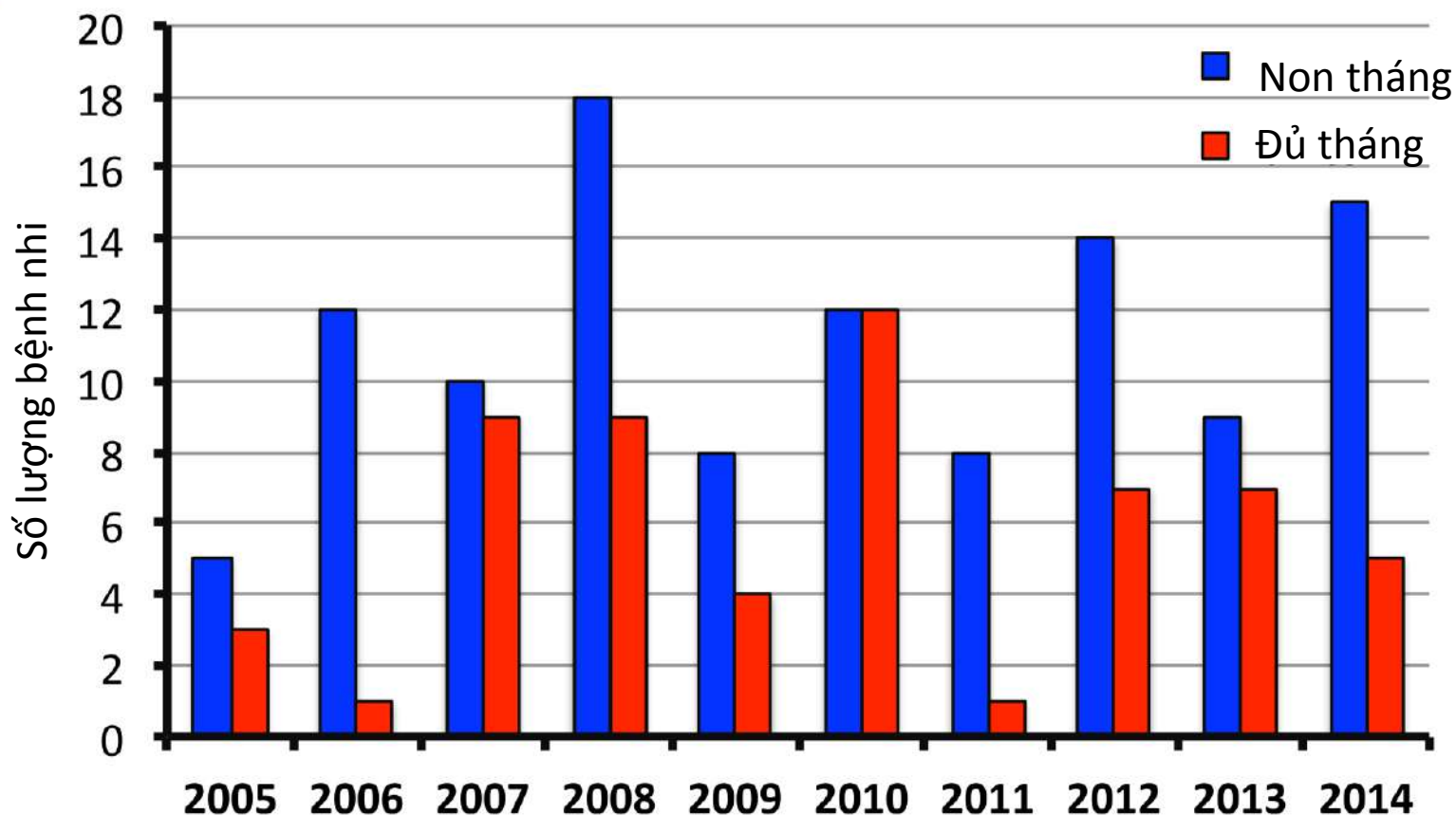
Clark RH, et al. N Engl J Med. 2000 Feb 17;342(7):469-74

Dựa trên kinh nghiệm đúc kết được trong 20 năm qua, iNO đã được chứng minh là một thuốc dẫn mạch máu phổi chọn lọc và hiệu quả trong điều trị CAPTT ở trẻ đủ tháng và gần đủ tháng.

Lai MY, et al. Pediatr Neonatol. 2018 Feb;59(1):15-23



iNO ở trẻ sinh non



Trong giai đoạn từ 2000 – 2008, mặc dù chưa đủ bằng chứng, số lượng trẻ sinh non < 34 tuần được sử dụng iNO đã tăng gấp 6 lần (0.3 – 1.8%). Trong đó, nhóm 23 – 26 tuần có mức tăng cao nhất (0.8 – 6.6%).



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Inhaled nitric oxide for respiratory failure in preterm infants (Review)

Barrington KJ, Finer N, Pennaforte T

2007

2017



- Tổng quan hệ thống gồm 17 RCT về iNO ở trẻ sinh non.

❖ Kết luận:

- iNO dường như không hiệu quả trong cấp cứu cho trẻ sinh non rất nặng.
- Sử dụng iNO thường qui sớm ở trẻ sinh non suy hô hấp không ngăn ngừa tổn thương não nghiêm trọng hoặc cải thiện tiên lượng sống còn không LSPQP.
- Sử dụng iNO muộn để phòng ngừa LSPQP có thể đem lại hiệu quả nhưng cần được NC thêm.
- Trong NC này, những trẻ sinh non có bằng chứng rõ ràng của CAPTT chưa được NC riêng; nhóm trẻ này có thể đáp ứng với iNO khác so với dân số trẻ sinh non chung.



NIH Consensus Development Conference Statement: Inhaled Nitric-Oxide Therapy for Premature Infants

AUTHORS: F. Sessions Cole, MD,^a Claudia Alleyne, MD,^b John D. E. Barks, MD,^{c,d} Robert J. Boyle, MD, FAAP,^e John L. Carroll, MD, FAAP,^{f,g}

- 14 RCT, 3.430 trẻ sinh non < 34 tuần thai.
- Các bằng chứng hiện có không ủng hộ việc sử dụng iNO trong các phác đồ điều trị sớm, cấp cứu sớm hoặc điều trị muộn trong việc chăm sóc trẻ sinh non dưới 34 tuần thai cần hỗ trợ hô hấp.
- “Trong một số tình huống ls, bao gồm CAPTT hoặc thiếu sản phổi, iNO có thể có lợi ở trẻ < 34 tuần tuổi thai. Trong những tình huống như vậy, BS lâm sàng nên trao đổi với gia đình về rủi ro và lợi ích của pp điều trị này.”



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

COMMENTARY

www.jpeds.com • THE JOURNAL OF PEDIATRICS

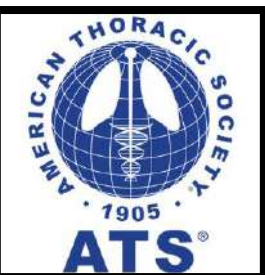
Recommendations for the Use of Inhaled Nitric Oxide Therapy in Premature Newborns with Severe Pulmonary Hypertension

John P. Kinsella, MD¹, Robin H. Steinhorn, MD², Usha S. Krishnan, MD³, Jeffrey A. Feinstein, MD⁴, Ian Adatia, MBChB⁵,

1	Không nên sử dụng liệu pháp iNO ở trẻ sơ sinh non tháng để phòng ngừa loạn sản phế quản phổi, vì dữ liệu nghiên cứu đa trung tâm không thể chứng minh hiệu quả của mục đích này
2	Liệu pháp iNO có thể có lợi cho trẻ sinh non tháng thiếu oxy nặng do CAPTT tồn tại hơn do bệnh lý chủ mô phổi, đặc biệt kết hợp với vỡ ối kéo dài và thiếu ối
3	iNO được ưu tiên hơn các thuốc giãn mạch phổi khác ở trẻ non tháng dựa trên tính an toàn xuất phát từ các đợt theo dõi ngắn hạn và dài hạn của một số lượng lớn bệnh nhân từ các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đa trung tâm
4	Thử nghiệm đối chứng với placebo là không khả thi trong dân số mục tiêu. Do vậy cần thay đổi thiết kế nghiên cứu, phát triển nghiên cứu đa trung tâm, thống nhất thu thập số liệu, và các cách tiếp cận khác, nhằm đánh giá toàn diện tính an toàn, hiệu quả.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng



AHA/ATS Guideline



Pediatric Pulmonary Hypertension

Guidelines From the American Heart Association and American Thoracic Society

Steven H. Abman, MD, Co-Chair; Georg Hansmann, MD, PhD, FAHA, Co-Chair;
Stephen L. Archer, MD, FAHA, Co-Chair; D. Dunbar Ivy, MD, FAHA; Ian Adatia, MD;
Wendy K. Chung, MD, PhD; Brian D. Hanna, MD; Erika B. Rosenzweig, MD;

- iNO có thể có lợi cho trẻ sinh non với tình trạng giảm oxy máu nghiêm trọng chủ yếu do PPHN hơn là bệnh nhu mô phổi; đặc biệt có liên quan đến vỡ ôi kéo dài và thiếu ôi (IIa; B).



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Journal of Perinatology (2015) 35, 304–306
© 2015 Nature America, Inc. All rights reserved 0743-8346/15

2015

PERINATAL/NEONATAL CASE PRESENTATION

Inhaled nitric oxide in preterm infants with prolonged preterm rupture of the membranes: a case series

J Semberova^{1,2,4}, S M O'Donnell¹, J Franta¹ and J Miletin^{1,2,3}

- NC hồi cứu mô tả hàng loạt ca.
- 22 TH < 32 tuần thai, $\leq 1500\text{g}$, PPRM ≥ 7 ngày.
- 16 TH được chẩn đoán CAPTT.
- Liều iNO TB là 16.5 ppm.
- Thời gian sd iNO TB là 72 giờ.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Table 2. Outcomes—OI, MAP and and PaO₂ before and after iNO administration (mean ($\pm$ s.d.))

OI prior to iNO start	29.7 $\pm$ 15.2
OI 1 h after iNO start	9.2 $\pm$ 5.7; ^a P < 0.0001
OI 24 h after iNO start	4.5 $\pm$ 2.1; ^a P < 0.0001, ^b P = 0.0005
MAP prior to iNO start	11.8 $\pm$ 2.1
MAP 1 h after iNO start	11.5 $\pm$ 2.6; ^a P = 0.75
MAP 24 h after iNO start	8.6 $\pm$ 1.8; ^a P < 0.0001, ^b P = 0.0002
PaO ₂ prior to iNO start	5.9 $\pm$ 2.5
PaO ₂ 1 h after iNO start	12.5 $\pm$ 11; ^a P = 0.01
PaO ₂ 24 h after iNO start	8.3 $\pm$ 2; ^a P = 0.004, ^b P = 0.09
Pre- and postductal SaO ₂ prior to iNO start	84.4 $\pm$ 10.2; 78.8 $\pm$ 8.3
Pre- and postductal SaO ₂ 1 h after iNO start	95 $\pm$ 3.3; 94.6 $\pm$ 3.9
Pre- and postductal SaO ₂ 24 h after iNO start	93.7 $\pm$ 2.2; 93.6 $\pm$ 3.6
Survival to discharge (n (%))	19/22 (86%)
Severe IVH > grade 2 (n (%))	5/21 (24%; information not available in 1 case)
PVL (n (%))	1/19 (5%)
Air leak: PNX (n (%)); PIE (n (%))	4/22 (18%); 2/22 (9%)

OI giảm nhanh sau 1 giờ, và duy trì đến 24 giờ

Tỉ lệ sống còn khi xuất viện là 86%

1 TH có biến chứng XH phổi

- NC này góp phần vào các bằng chứng hiện có nhằm minh họa lợi ích của liệu pháp iNO ở một nhóm nhỏ trẻ sinh non có tiền sử PPROM kéo dài, thiếu ôi và nghi ngờ thiếu sản phổi.
- Cần có các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn hơn. Trong thời gian chờ đợi, với những bằng chứng hiện có, chúng tôi ủng hộ liệu pháp iNO ở nhóm trẻ này.



iNO trong điều trị CAPTT ở SS non tháng

ORIGINAL ARTICLE: NEONATAL LUNG DISEASE

2017

WILEY  PEDIATRIC PULMONOLOGY

Nitric oxide for the treatment of preterm infants with severe RDS and pulmonary hypertension

Carlo Dani^{1,2}  | Iuri Corsini¹  | Jessica Cangemi¹ | Venturella Vangi¹ |
Simone Pratesi¹

- NC hồi cứu đánh giá tần suất CAPTT trên trẻ sinh non BMT, và hiệu quả của liệu pháp iNO trên nhóm trẻ này.
- 42 TH SS < 30 tuần thai BMT, CNLS < 1250g; trong đó có 28 TH được chẩn đoán CAPTT bằng SA tim.
- 17/28 TH (60,7%) đáp ứng iNO hoàn toàn.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Bảng 1: Thay đổi của MAP, FiO₂, SpO₂/FiO₂, và OI trước và sau khi điều trị bằng iNO

	Before	3 ± 1 h	6 ± 1 h	12 ± 3 h	24 ± 6 h	48 ± 6 h	72 ± 12 h
MAP	10.7 ± 2.3	11 ± 2.2	10.9 ± 2.2	10.9 ± 1.8	10.6 ± 1.9	11.4 ± 2.9	9.9 ± 3.0
Difference vs baseline		0.5 ± 2.1	0.2 ± 2.1	0.2 ± 2.0	-0.1 ± 2.1	0.7 ± 2.5	-0.8 ± 2.7
FiO ₂ —(%)	0.68 ± 0.24	0.42 ± 0.24*	0.41 ± 0.26*	0.37 ± 0.22*	0.36 ± 0.21*	0.36 ± 0.24*	0.30 ± 0.15*
Difference vs baseline		-0.26 ± 0.24	-0.27-0.25	-0.31 ± 0.23	-0.32 ± 0.22	-0.32 ± 0.24	0.38 ± 0.20
SpO ₂ /FiO ₂	1.5 ± 0.6	2.7 ± 1.1*	3.0 ± 1.3*	3.2 ± 1.2*	3.2 ± 1.1*	3.2 ± 1.3*	3.6 ± 1.1****
Difference vs baseline		1.2 ± 0.8	1.5 ± 1.0	1.7 ± 0.9	1.7 ± 0.8	1.7 ± 1.0	2.1 ± 0.9
OI	22.6 ± 14.2	13.6 ± 9.4**	13.1 ± 11.7**	12.5 ± 11.0**	11.9 ± 12.3**	12.7 ± 15.0**	8.6 ± 11.4**
Difference vs baseline		-9 ± 11.9	-9.5 ± 12.9	-10.1 ± 12.6	-10.7 ± 13.3	-9.9 ± 14.4	-14 ± 12.8

❖ Kết luận:

- CAPTT là biến chứng thường xuyên của BMT nặng ở trẻ sinh non, và liệu pháp iNO có thể giúp cải thiện oxy hóa máu của trẻ sớm hơn.
- Mặc dù, liệu pháp iNO không được khuyến cáo sử dụng thường quy cho BMT ở trẻ sinh non, nhưng trong các TH có kèm theo CAPTT thì nên cân nhắc sử dụng cẩn thận.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

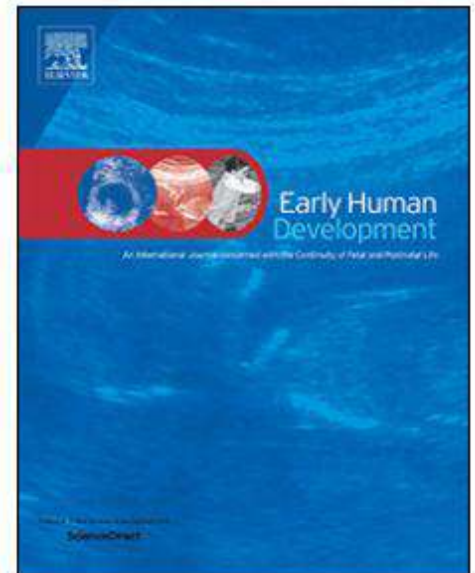
➤ *Early Hum Dev.* 2018 Dec;127:1-5. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2018.09.004. Epub 2018 Sep 8.

The efficacy of inhaled nitric oxide treatment in premature infants with acute pulmonary hypertension

2018

Dimitrios Rallis¹, Aniko Deierl², Gaurav Atreja², Badr Chaban², Jayanta Banerjee²

- NC hồi cứu đa trung tâm.
- 55 trẻ ss < 34 tuần được chẩn đoán CAPTT.
- Khảo sát các đặc điểm lâm sàng.
- Đánh giá đáp ứng với iNO.





iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

	Positive response (= 39)	Negative response (n = 16)	p
--	-----------------------------	-------------------------------	---

Gestational age, weeks	27 ⁺⁴ ± 3.2	27 ⁺³ ± 2.4	0.783
Birth weight, g	1170 ± 598	990 ± 456	0.285
Maternal Hypertension	4 (10)	1 (6)	1.000
Maternal age, years	32.2 ± 5.8	31.8 ± 4.6	0.796
Oligohydramnios	14 (36)	1 (6)	0.043
PROM	20 (51)	7 (44)	0.768
Chorioamnionitis	7 (18)	2 (13)	1.000
Singleton birth	33 (85)	16 (100)	0.165
Antenatal steroids	37 (95)	16 (100)	1.000
Mode of delivery, CS	18 (46)	9 (56)	0.562
Gender, male	25 (64)	11 (69)	1.000
Apgar 1st minute	5 (4-6)	5 (4-6)	0.302
Apgar 5th minute	7 (6-8)	8 (7-8)	0.621

	Positive response (= 39)	Negative response (n = 16)	p
iNO initiation, day	2 (1-2)	3 (1-5)	0.587
Early PHT	31 (80)	9 (56)	0.102
Duration iNO, days	3 (3-4)	1 (1-3)	0.025
Definite PHT	36 (92)	16 (100)	0.548
HFOV application prior iNO	35 (90)	14 (88)	1.000
Ventilation duration, days	9 (3-15)	7 (4-22)	0.963
Surfactant doses	2 (2-3)	1 (1-2)	0.153
Pneumothorax	4 (10)	4 (25)	0.212
Inotropes	32 (82)	16 (100)	0.093
IVH III-IV	5 (13)	2 (13)	1.000
ROP	8 (21)	2 (13)	0.706
NEC	4 (10)	1 (6)	1.000
Sepsis	4 (10)	1 (6)	1.000
BPD	25 (64)	7 (44)	0.231
Survival	30 (77)	4 (25)	0.001

- 71% TH đáp ứng iNO, với liều khởi đầu là 20 ppm.
- TC thiếu ối nổi bật ở nhóm đáp ứng iNO (36% so với 6%, p = 0,043).
- Nhóm đáp ứng có thời gian thở iNO TB là 3 ngày (p = 0,025).
- Tỷ lệ sống còn ở nhóm đáp ứng là 77% cao hơn đáng kể so với nhóm không đáp ứng (25%) (p = 0,001).
- Nhóm đáp ứng sớm có tỉ lệ sống còn cao hơn 74% so với 33%.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Multivariate regression analysis of factors related with positive response.

	OR	<i>p</i>	95% (CI)
Gestational age	0.047	0.690	0.013–1.372
PROM	– 0.461	0.575	– 2.397–1.231
Gender, male	– 0.332	0.640	– 2.633–1.404
Oligohydramnios	2.834	0.035	1.652–6.070
Early PHT	1.953	0.009	1.377–2.930

❖ Kết luận:

- Trẻ sinh non < 34 tuần thai với CAPTT, có tỷ lệ đáp ứng với iNO khá cao.
- Tiền căn thiếu ối và CAPTT khởi phát sớm (≤ 3 ngày sau sinh) có thể liên quan đến tỷ lệ đáp ứng iNO cao hơn.
- Cần có nhiều RCT với cỡ mẫu lớn hơn để đánh giá hiệu quả của iNO, đặc biệt các biến chứng liên quan đến thở iNO.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

BMJ Journals

ADC Fetal & Neonatal

Original article

2017

Short-term and long-term outcomes of preterm neonates with acute severe pulmonary hypertension following rescue treatment with inhaled nitric oxide

Michelle Baczynski,¹ Shannon Ginty,¹ Dany E Weisz,^{2,3} Patrick J McNamara,^{3,4,5} Edmond Kelly,^{3,6} Prakeshkumar Shah,^{3,6,7} Amish Jain^{3,5,6,7}

- NC hồi cứu trong thời gian 6 năm.
- 89 trẻ ss < 35 tuần thai có CAPTT được điều trị bằng iNO.
- Kết cục ngắn hạn: đánh giá đáp ứng sau 1 giờ sd iNO.
- Kết cục dài hạn: sống còn không di chứng thần kinh trung bình – nặng lúc 18 tháng tuổi.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Table 2 Comparison of outcomes of preterm neonates with aPHT treated with iNO in relation to acute

Variable	Whole cohort (n=89)	
	Positive responder (n=41)	Non-Responder (n=48)
Overall outcome		
Survival-free of disability at 18 months [†]	19/37 (51%)	7/48 (15%)*
Neonatal outcomes		
Predischarge mortality	14/41 (34%)	34/48 (71%)*
Mortality early (<7 days after iNO exposure)	9/41 (22%)	28/48 (58%)*
Late mortality (≥7 days after iNO exposure)	5/41 (12%)	6/48 (13%)
≥ Grade 3 intraventricular haemorrhage	5/41 (12%)	7/48 (15%)
Chronic lung disease [†]	15/27 (56%)	10/14 (71%)
Any morbidity during hospital stay ^{†§}	16/27 (59%)	13/14 (93%)**
Duration of invasive ventilation (days) [†]	7 (4, 13)	9 (5, 36)
Duration of non-invasive ventilation (days) [†]	32 (5, 51)	30 (14, 59)
Length of hospital stay (days) [†]	50 (22, 96)	70 (49, 125)
Outcome at 18–24 months		
Disability [†]	4/23 (17%)	7/14 (50%)**
Cerebral palsy [†]	2/23 (9%)	1/14 (7%)

Tỷ lệ đáp ứng hoàn toàn = 46%

Tỷ lệ sống còn không d/c thấp hơn (p < 0,01)

Tỷ lệ tử vong thấp hơn (p < 0,01)

Tỷ lệ XH não thất ko khác biệt

Tỷ lệ bệnh phổi mạn ko khác biệt

Tỷ lệ tàn tật thấp hơn (p = 0,06)

Results presented as mean (SD), number (percentage) or median (IQR) as appropriate.

*p<0.01; **p<0.05' ***p< 0.1.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Table 3 Logistic regression analysis for factors associated with survival free of long-term disability in preterm neonates with aPHT treated with iNO

Variable	Unadjusted OR	Adjusted OR (95% CI)	p Value
Gestational age (per 1 week increase)	1.26 (1.08, 1.48)	1.44 (1.10, 1.89)	<0.01
Early aPHT (vs late)	19.70 (2.50, 155.13)	3.31 (0.32, 34.37)	0.32
Positive response to iNO	6.18 (2.21, 17.29)	5.81 (1.29, 26.18)	0.02
Male	0.27 (0.10, 0.72)	0.35 (0.10, 1.22)	0.10
PPROM	5.71 (1.89, 17.22)	6.26 (1.44, 27.20)	0.01

Positive response to iNO was defined as reduction in fraction of inspired oxygen ≥ 0.20 within 1 hour of iNO initiation. The model explained 53% of the variance (Nagelkerke R^2) and correctly classified 81% of cases. aPHT, acute pulmonary hypertension; iNO, inhaled nitric oxide; PPRM, preterm prolonged rupture of membranes defined as >18 hours before birth.

- Yếu tố liên quan độc lập với kết cục chính: tuổi thai lớn hơn (OR = 1,44), tiền sử vỡ ối kéo dài (OR = 6,26), và đáp ứng hoàn toàn iNO (OR = 5.81).
- CAPTT sớm (< 3 ngày) có tỉ lệ đáp ứng iNO cao hơn và tỉ lệ tử vong thấp hơn ($p < 0.01$).

❖ Kết luận:

- Bất kể nguyên nhân cơ bản, một tỷ lệ đáng kể trẻ sinh non bị giảm oxy máu nghiêm trọng có thể đáp ứng cấp cứu với liệu pháp iNO, đặc biệt trong 3 ngày đầu.
- Đáp ứng với iNO có liên quan độc lập với tiên lượng sống còn không di chứng. Những trẻ đáp ứng iNO, có tỉ lệ TV và di chứng thần kinh lúc 18 tháng tuổi thấp hơn.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

2020

HIỆU QUẢ SỬ DỤNG KHÍ NITRIC OXIDE TRONG ĐIỀU TRỊ CAO ÁP PHỔI TỒN TẠI Ở TRẺ SINH NON TẠI KHOA HỒI SỨC SƠ SINH BỆNH VIỆN NHI ĐỒNG 2

Nguyễn Trường Giang*, Nguyễn Thị Kim Nhi**, Nguyễn Hữu Khánh***

- NC hồi cứu và tiến cứu mô tả có phân tích hàng loạt ca.
- 19 TH trẻ sinh non < 34 tuần CAPTT được thở NO.
- Mô tả đặc điểm LS, CLS và xác định nguyên nhân của CAPTT ở trẻ sinh non < 34 tuần có chỉ định sử dụng iNO.
- Đánh giá hiệu quả iNO.
- Mô tả biến chứng sớm của sử dụng iNO.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Bảng 1. Thay đổi lâm sàng, cận lâm sàng sau thở NO một giờ

Đặc điểm	TB $\pm$ SD (min; max)		
	Thời điểm 0	Sau thở NO 1 giờ	p
HA ĐM TB (mmHg)	39 $\pm$ 3	38 $\pm$ 3	0,65
Nhịp tim (lần/phút)	152 $\pm$ 8	150 $\pm$ 11	0,28
MAP (cmH ₂ O)	18,4 $\pm$ 1,4	18,0 $\pm$ 1,3	0,33
SpO ₂ trước ÓĐM (%)	72 $\pm$ 13	87 $\pm$ 9	0,001
Chỉ số oxy (OI)	61,5 $\pm$ 29,0	36,1 $\pm$ 19,3	0,001
pH	7,18 $\pm$ 0,11	7,16 $\pm$ 0,18	0,64
pO ₂ (mmHg)	34,8 $\pm$ 11,8	58,8 $\pm$ 19,7	0,001
AaDO ₂ (mmHg)	506,6 $\pm$ 82,3	412,7 $\pm$ 106,1	0,001

- Sau iNO 1 giờ: HA ĐM TB, nhịp tim, và MAP không thay đổi; đồng thời, tình trạng oxy hóa máu cải thiện đáng kể: pO₂ tăng, OI giảm, và AaDO₂ giảm.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Bảng 2. Thay đổi lâm sàng, cận lâm sàng sau thở NO 24 giờ

Đặc điểm	TB $\pm$ SD (min; max)		
	Thời điểm 0	Sau thở NO 24 giờ (n = 14) (*)	p
HA ĐM TB (mmHg)	39 $\pm$ 3	38 $\pm$ 4	0,93
Nhịp tim (lần/phút)	152 $\pm$ 8	153 $\pm$ 7	0,86
MAP (cmH ₂ O)	18,4 $\pm$ 1,4	17,1 $\pm$ 1,8	0,08
SpO ₂ trước ÓĐM (%)	72 $\pm$ 13	88 $\pm$ 9	0,001
Chỉ số oxy (OI)	61,5 $\pm$ 29,0	35,2 $\pm$ 13,2	0,007
pH	7,18 $\pm$ 0,11	7,23 $\pm$ 0,10	0,02
pO ₂ (mmHg)	34,8 $\pm$ 11,8	58,2 $\pm$ 17,2	0,001
AaDO ₂ (mmHg)	506,6 $\pm$ 82,3	326 $\pm$ 73,6	0,001

- Các chỉ số oxy hóa máu vẫn cải thiện thiện tốt so với trước thở NO, và duy trì được mức ổn định so với thời điểm 1 giờ sau thở NO.



iNO trong điều trị CAPTT ở ss non tháng

Bảng 3. Mức độ đáp ứng với thở NO

Đặc điểm	n (%) hay TB $\pm$ SD (min; max)		
	Hoàn toàn	Một phần	Không đáp ứng
Sau 1 giờ	14 (73,6)	1 (5,3)	4 (21,1)
Trong quá trình thở NO	12 (63,1)	3 (15,8)	4 (21,1)
Thời điểm ngưng NO	11 (57,9)	3 (15,8)	5 (26,3)
Thời gian thở NO TB (giờ)	45 $\pm$ 9	35 $\pm$ 10	8 $\pm$ 5

- Tỷ lệ sống còn là 63,2%.
- 15,8% TH xuất hiện biến chứng sớm, gặp nhiều nhất là XH phổi.

❖ **KL:** Hiệu quả iNO ở trẻ non tháng CAPTT khác biệt không quá lớn so với trẻ đủ tháng; do đó, có thể cân nhắc chỉ định này khi trẻ không đáp ứng với các phương pháp điều trị tối ưu khác.



Áp dụng lâm sàng – Chỉ định

- Không có chỉ định tuyệt đối cho việc sử dụng iNO ở trẻ sinh non. Các chỉ định chính bao gồm: CAPTT do BMT, CAPTT liên quan đến ối vỡ non và thiếu ối, và CAPTT liên quan đến LSPQP.
- Trẻ non tháng SHH nặng với OI > 25 không đáp ứng với liệu pháp surfactant và hỗ trợ HH thường quy và có bằng chứng CAPTT trên SA tim.
- Việc bắt đầu sớm iNO ở trẻ sơ sinh suy hô hấp từ nhẹ đến trung bình với OI từ 15 – 25 so với việc bắt đầu thường quy ở OI > 25 không làm giảm tỉ lệ tử vong hoặc nhu cầu ECMO; và nó cũng không ảnh hưởng đến kết quả phát triển thần kinh và thính lực lúc 18 – 24 tháng tuổi.



Áp dụng lâm sàng – Liều lượng

- Liều khởi đầu và thời gian điều trị iNO thích hợp sau khi đã có đáp ứng cần được điều chỉnh dựa trên các đặc điểm LS của trẻ.
- Trong hầu hết các NC cho thấy liều đáp ứng là 5 – 20 ppm.
- Chưa đủ dữ liệu để đánh giá tính vượt trội của PP tăng dần (bắt đầu từ 5 ppm và tăng dần) so với PP giảm liều như ở trẻ đủ tháng và gần đủ tháng (bắt đầu từ 20 ppm rồi cai dần). Mặc dù vậy, phần lớn các NC đều áp dụng phác đồ giảm liều dần.
- Ở trẻ cực non tháng, nên bắt đầu với 10 ppm; nhóm trẻ 28 – 34 tuần: có thể bắt đầu với liều 20 ppm như ở trẻ đủ tháng.



Tình huống lâm sàng (tt)

- Chỉnh thông số máy thở, FiO_2 tăng dần đến 100%, MAP 18 cmH_2O .
 - An thần: Fentanyl 4 $\mu\text{g/kg/giờ}$.
 - Natriclorua 0.9% 10 ml/kg/30p x 1 liều.
 - Vận mạch: Dopamin, Noradrenaline.
 - Sildenafil: 6 mg/kg/ngày.
 - BN còn tím, SpO_2 tay (P) 82%, tay chân chênh 12%.
 - pH 7.11, pCO_2 41, pO_2 41, BE -18 (FiO_2 100%) $\rightarrow \text{OI} = 32$.
- $\rightarrow$ Thảo luận với người nhà sd iNO.
- $\rightarrow$ iNO liều 20 ppm qua máy HFO.





Tình huống lâm sàng (tt)

- BN đáp ứng iNO hoàn toàn.
- Ngưng iNO lúc 64 giờ tuổi.
- SA tim kiểm tra: hết CAP, PDA 2.5 mm shunt T-P.
- BN được cai máy, tiếp tục thở N-HFO lúc 17 ngày tuổi.





Kết luận

- Tùy tình huống Is, có thể cân nhắc iNO khi trẻ non tháng CAPTT không đáp ứng với các pp điều trị tối ưu khác.
- Chỉ định iNO khi OI > 25.
- Liều iNO khởi đầu 20 ppm (trẻ cực non 10 ppm).
- Chú ý các biến chứng sớm đặc biệt là XH phổi.
- Cần giải thích với người nhà về lợi ích và nguy cơ trước khi sd.

*Thank
you*

