

Revijalni članak

Critical Review

Rad je prezentovan na Simpozijumu "Mehanička ventilacija pluća", Beograd, jun 2015. godine

NEUROLOŠKI KONTROLISANI MOD VENTILACIJE (NAVA)

Ivana Budić^{1,2}, Vesna Marjanović², Ana Mandraš³,
Marija Stević³, Miodrag Milenović⁴, Dušica Simić^{3,5}

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

²Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar Niš

³Univerzitetska dečja klinika, Beograd

⁴Centar za anesteziologiju i reanimatologiju, Klinički centar
Srbije, Beograd

⁵Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

NEURALLY ADJUSTED VENTILATORY ASSIST (NAVA)

Ivana Budić^{1,2}, Vesna Marjanović², Ana Mandraš³,
Marija Stević³, Miodrag Milenović⁴, Dušica Simić^{3,5}

¹School of Medicine, University of Niš

²Centre for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre Niš

³University Children's Hospital, Belgrade

⁴Centre for Anesthesiology and Resuscitation, Clinical Centre of
Serbia, Belgrade

⁵School of Medicine, University of Belgrade

Sažetak. *Neurološki kontrolisani mod ventilacije (NAVA) nov je oblik respiratorne podrške koji može predstavljati rešenje za mnoge izazove mehaničke ventilacije. Njegova jedinstvena osobina je da se bazira na praćenju električne aktivnosti dijafragme (EAdi) kojom se trigeruje respiratorni ciklus i započinje odgovarajuća respiratorna podrška u skladu sa nervnim impulsima i uz prilagođavanje svakom pojedinačnom udahu. U odnosu na druge dostupne modove asistirane ventilacije, NAVA obezbeđuje bolju sinhronizaciju pacijent-ventilator. I pored toga što do sada nema direktnih dokaza zasnovanih na humanim kliničkim studijama da bolja sinhronizacija pacijent-ventilator poboljšava ishod lečenja, NAVA predstavlja koristan oblik asistirane ventilacije kako za kliničare tako i za istraživače čiji je predmet izučavanja mehanička ventilacija.*

Ključne reči: interaktivna ventilatorna podrška

Summary. *Neurally Adjusted Ventilator Assist (NAVA) is a new mode of ventilation that may offer potential solutions to many of the challenges posed by mechanical ventilation. Its unique feature is to rely on electrical activity of the diaphragm (EAdi) to trigger the respiratory cycle and to deliver proportional assist in harmony with the patient's neural drive on a breath-to-breath basis. NAVA offers better patient-ventilator synchrony than other available modes of assisted ventilation. Although there is, until now, no direct evidence from human clinical trials that better patient-ventilator synchrony with NAVA results in better outcomes, it remains a very promising tool both for clinicians and researchers working in the field of mechanical ventilation.*

Key words: interactive ventilatory support

Uvod

Mehanička ventilacija predstavlja najčešće primenjivani vid podrške bolesnicima sa respiratornom insuficijencijom u jedinicama intenzivnog lečenja (JIL). Prognoza ovih bolesnika određena je ne samo postojećim osnovnim oboljenjem već i strategijom ventilacije ordiniranom od strane lekara¹. Neinvazivna ventilacija (NIV) sve je zastupljeniji vid terapije kojom se prevenira intubacija tokom akutne respiratorne slabosti (ARF).^{2,3} Najčešće predstavlja pritiskom podržanu ventilaci-

ju (PSV) pri čemu se teži sinhronizaciji insuflacija ventilatora sa pokušajima udaha i respiratornom snagom pacijenta.⁴ Sinhronizacija bolesnik-ventilator jako je bitna u cilju redukovanja disajnog rada i uspeha same ventilacije⁵, pa u skladu sa tim, neuspeh NIV korelira sa lošim ishodom lečenja⁶. Iako PSV omogućava da pacijent odredi obrazac disanja, kriterijumi ciklovanja ventilatora mogu da pogoršaju interakciju pacijent-ventilator tako da je uočeno da se ozbiljne asinhronizacije dešavaju kod približno 43% pacijenata koji se podvrgavaju NIV usled ARF⁷. U cilju rešavanja ovog problema pos-

lednji napredak predstavlja neurološki kontrolisani mod ventilacije (NAVA) koji je od nedavno dostupan u praksi. Ovaj novi mod asistiranu mehaničku ventilaciju obezbeđuje srazmernu, pritiskom podržanu ventilaciju, zasnovanu na merenju električne aktivnosti dijafragme (EAdi), koja služi kao mera neuralne aktivnosti respiratornog centra⁸.

NAVA, bilo u invazivnom ili neinvazivnom obliku, može biti primenjena kod svih pacijenata kojima je potrebna respiratorna podrška (kod novorođenčadi, pedijatrijskih i adultnih bolesnika) ako nema prekida ili izmene u prenosu signala od respiratornog centra do dijafragme i ako nema kontraindikacija za plasiranje nazogastrične sonde.

Fiziologija EAdi signala

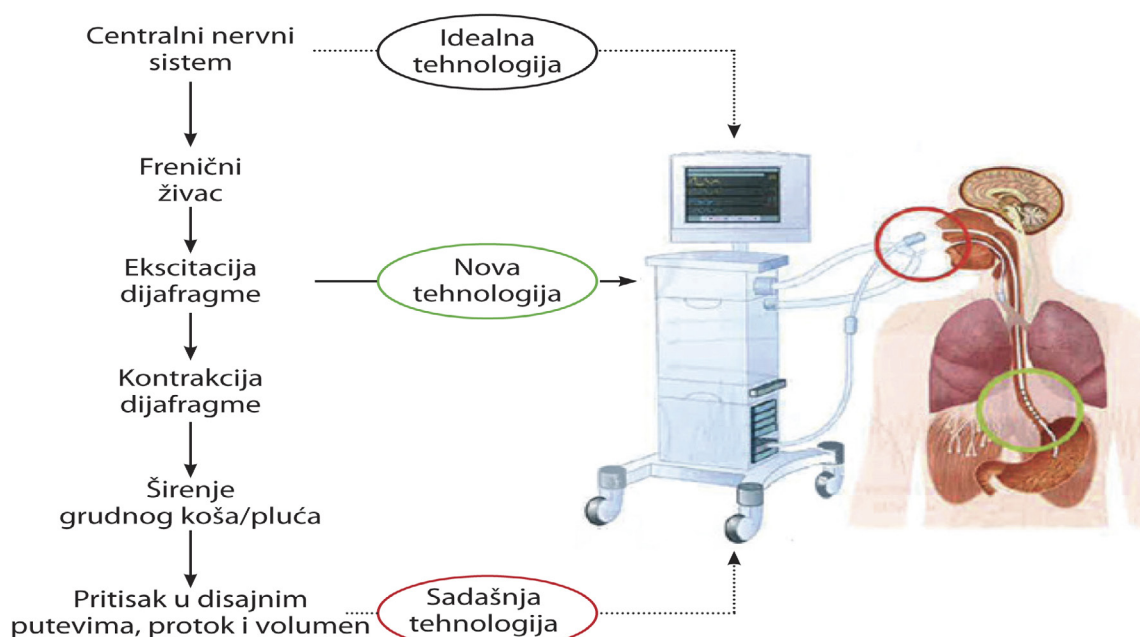
Za vreme normalnog disanja spontani udah počinje impulsom koji se stvara u respiratornom centru. Impuls se zatim prenosi freničnim nervima i ekscitira dijafragmu dovodeći do kontrakcije mišića. Dijafragma se kontrahuje prema abdominalnoj šupljini čime se stvara negativan alveolarni pritisak i ulazak vazduha. Mišićnoj kontrakciji dijafragme uvek prethodi električni impuls a ova električna aktivacija je kontrolisana nervnom stimulacijom čije je ishodište respiratorni centar u mozgu. Respiratorni centar je pod uticajem i modulisan od strane signala iz drugih delova mozga, uključujući i motorni korteks, tako da je u određenoj meri

omogućena svesna kontrola disanja. Svi ovi signali koordinisani su u ponsu i dalje obrađeni na nivou kičmene moždine u skladu sa refleksima (feedback mehanizmi) nastalim u receptorima pluća i toraksa. Intenzitet mehaničke kontrakcije zavisi od broja aktiviranih motornih jedinica što je određeno intenzitetom i frekvencijom neuralne aktivnosti. U ovom trenutku ne postoji mogućnost da se direktno izmeri neuralna aktivnost nastala u respiratornom centru kao i uticaj povratnih mehanizama. Kod zdravih osoba, latentni period od nastanka neuralne aktivnosti do početka udaha iznosi manje od 20 ms, što iako predstavlja mali vremenski period uslovljava potrebu osavremenjivanja tehnologije kako bi se senzor ventilatora aktivirao što je ranije moguće i time postigla maksimalna sinhronizacija (Slika 1)⁹.

Električni signal dijafragme

EAdi signal predstavlja zbir električne aktivnosti dijafragme. EAdi signal uključuje kako frekvenciju tako i intenzitet mišićne aktivnosti i izražava se u mikrovoltima (μV). EAdi signal meri se transzofagealno preko EAdi katetera, koji se sastoji iz osam bipolarnih mikroelektroda inkorporisanih na vrhu posebno dizajnirane nazogastrične sonde. Nazogastična sonda plasira se tako da je EAdi kateter u nivou kruralnog dela dijafragme, gde je moguće meriti signal (Slika1). EAdi signal je rezult-

Slika 1. Nova tehnologija u vidu NAVA povećava sinhronizaciju između pacijenta i ventilatora⁹



anta kompleksnog algoritma koji filtrira električne signale dijafragme od signala koje emituju srce, jednjak i drugi okolni mišići. Dobijeni signal se pojačava i prikazuje u vidu EAdi krivulje. Pre započinjanja mehaničke ventilacije NAVA modom, mora se pravilno plasirati EAdi kateter kako bi se dobio tačan EAdi signal. U praksi, korektno pozicioniranje elektroda može se utvrditi na osnovu nekoliko kriterijuma¹⁰:

- Anatomski potvrda zasnovana na distanci između kruralnog dela dijafragme i vrha nazogastrične sonde, pri čemu se posebno dizajnirana nazogastrična sonda (kateter) plasira na uobičajeni način; nakon merenja rastojanja nosuška školjka-ksifoidni nastavak odgovarajuća dubina plasiranja izračunava se formulom (Slika 2).

- Pravilan položaj se zatim potvrđuje i podešava uz pomoć retrokardijalne elektrokardiografije (EKG), koja se dobija preko elektroda plasiranih pri vrhu sonde. Na monitoru ventilatora otvara se displej koji prikazuje EKG talase (Slika 3). Korektan položaj nazogastrične sonde predstavljen je najvišim p talasima i QRS kompleksima u gornjim odvodima koji se progresivno smanjuju do minimalnih ili odsutnih p talasa i QRS kompleksa u donjim odvodima. EAdi signal se superponira sa retrokardijalnim EKGom i prikazuje plavom bojom u drugom i trećem odvodu, mada može periodično da fluktuira između gornjih i donjih odvoda bez gubitka signala¹¹.

- Sinhronizacija EAdi signala sa negativnom defleksijom krivulje pritiska u disajnim putevima tokom pokušaja inspirijuma pri okluziji endotrahealnog tubusa.

Nizak ili odsutan EAdi može biti posledica hiperventilacije, sedacije, mišićne relaksacije, neuroloških oboljenja, anatomskih malformacija (pr. dijafragmalna hernija) kao i dislokacije nazogastrične sonde. Ventilator je opremljen zaštitnim mehanizmom koji mod ventilacije prebacuje PSV ukoliko nema detektovanja EAdi signala. Ukoliko nema spontanog disanja dolazi do automatskog prebacivanja na ventilaciju kontrolisanu pritiskom (PCV).

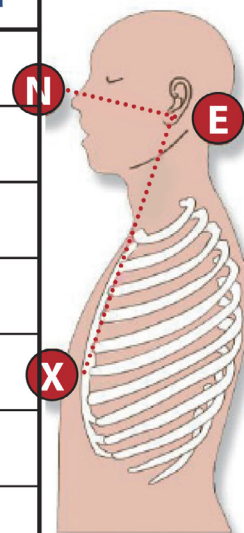
Sa druge strane, amplituda EAdi signala povećava se usled pogoršanja respiratornog statusa, redukovane ventilatorne podrške, smanjenja sedacije, povećanih potreba (pr. vežbanje), kao i povećanja mrtvog prostora.

EAdi kontrolisana interakcija pacijent-ventilator

Apsolutna vrednost EAdi signala pokazuje značajne inter-individualne varijacije. Iz ovog razloga, nemoguće je definisati "normalnu" vrednost EAdi signala. I pored toga što nije potpuno jasno koji faktori utiču na njegovu vrednost, veruje se da u ga u osnovi određuju anatomske i fiziološke karakteristike. U anatomskom pogledu, pretpostavlja se da ga određuju udaljenost mišića od elektrode

Slika 2. Formule kojima se određuje inserciona distanca pri plasiranju EAdi katera u zavisnosti od veličine katetera (sonde) u Fr/cm

Inserciona distanca Y pri nazalnom plasiranju	
Fr/cm	Izračunavanje Y
16 Fr	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 18 = Y \text{ cm}$
12 Fr	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 15 = Y \text{ cm}$
8 Fr 125 cm	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 18 = Y \text{ cm}$
8 Fr 100 cm	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 8 = Y \text{ cm}$
6 Fr 50 cm	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 3.5 = Y \text{ cm}$
6 Fr 49 cm	$NEX \text{ cm} \cdot 0.9 + 2.5 = Y \text{ cm}$



kao i gustina motornih jedinica koje variraju od pacijenta do pacijenta⁸. Kod "zdravih" osoba u miru EAdi signal niži je u odnosu na vrednosti kod osoba koje boluju od hroničnih plućnih oboljenja. I kod istog bolesnika dolazi do promene EAdi signala u zavisnosti od stadijuma bolesti i fizioloških rezervi respiratornog sistema.¹² Iz ovog razloga, promena EAdi signala može biti korišćena kao pokazatelj progresije respiratornog poremećaja ili prediktor uspešnog odvajanja od mehaničke ventilacije.

Inspirijum počinje kada ventilator registruje defleksiju EAdi signala veću od podešenog praga (uglavnom na $0,5\mu V$). Za vreme inspiratorne faze respiratornog ciklusa mehanička podrška prilagođava se vrednostima EAdi signala koji se određuje na svakih 16 ms. NAVA nivo ($\text{cmH}_2\text{O}/\mu V$) je faktor koji konvertuje EAdi signal u odgovarajući pritisak iznad PEEP kojim se ostvaruje ventilacija. Vršni pritisak meri se na svakih 60 ms i kontinuirano povećava srazmerno rastu EAdi prema sledećoj formuli^{13,14}:

Pritisak iznad PEEP (cmH_2O) = NAVA nivo ($\text{cmH}_2\text{O}/\mu V$) X EAdi (aktuelni - minimalni) (μV)

Najniža vrednost EAdi (EAdi min) predstavlja spontanu toničku aktivnost dijafragme kojom se prevenira kolaps alveola tokom ekspirijuma¹³.

NAVA nivo uobičajeno je podešen između 1 i 4 $\text{cmH}_2\text{O}/\mu V$, sa mogućnošću određivanja od 0 do

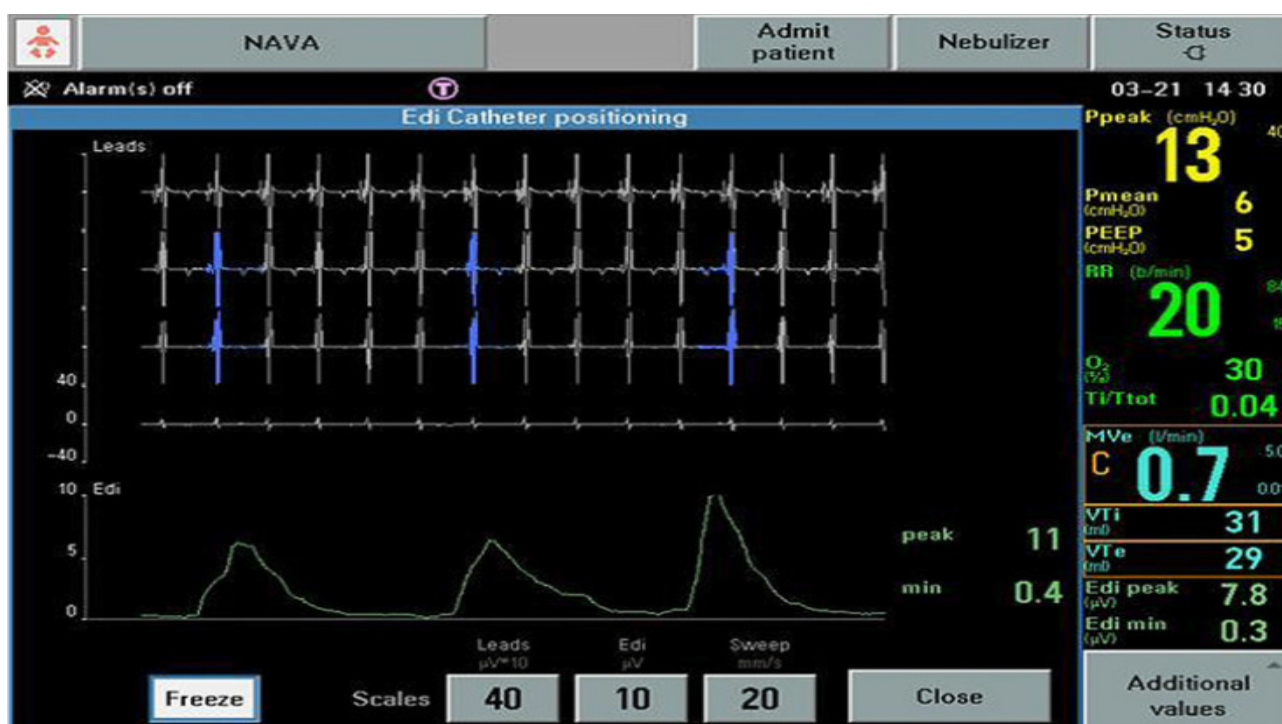
15 $\text{H}_2\text{O}/\mu V$.

Kako se vrednosti EAdi signala menjaju od udaha do udaha, tako dolazi i do varijacija disajnog volumena tokom NAVA. Kada EAdi signal dostigne 40-70% vršnog EAdi signala, ventilator prekida da asistira inspirijum i dolazi do otvaranja ekspiratorne valvule. Drugim rečima, u trenutku kada se dostigne optimalna inflacija, aktivira se Hering Breuerov refleks¹⁵ i negativnom povratnom spregom smanjuje se EAdi signal čime se prekida inspirijum i pluća štite od hiperinflacije. Suprotno navedenom, hipoventilacija dovodi do povećanja EAdi signala¹⁶.

Brander i sar.¹⁶ su pokušali da odrede najoptimalniji NAVA nivo prateći obrazac disanja pri titriranju NAVA vrednosti od početnih 3 cmH_2O , sa povećanjem za 1 cmH_2O na svakih 3 minuta. Uočen je bifazični odgovor. Tokom prve faze dolazi do povećanja disajnog volumena (V_t) i pritiska u disajnim putevima (P_{aw}) uz smanjenje EAdi, a u drugoj, sa daljim povećanjem NAVA nivoa, nema značajnih povećanja V_t i P_{aw} pri čemu dolazi do daljeg smanjenja EAdi.

U praksi se savetuje empirijsko titriranje NAVA nivoa¹⁷ sa postepenim pažljivim povećanjem vršnog pritiska i disajnog volumena. Za vreme ove titracione procedure bolesnik prolazi kroz fazu nedovoljne, adekvatne i previsoke podrške. Važno je

Slika 3. Displej monitora Servo-i ventilatora koji prikazuje položaj EAdi katetera na osnovu retrokardijalnog EKG signala



da se ove faze prepoznaju kako bi se odredila adekvatna NAVA vrednost. Kliničko iskustvo je pokazalo da su bolesnici kod kojih je primenjena NAVA bili u stanju da održe prihvatljiv PaCO₂ i disajni volumen pri većim varijacijama obrazaca disanja, u poređenju sa bolesnicima kod kojih je primenjena PSV¹⁶.

Neophodna su dalja istraživanja kojima bi se utvrdio značaj EAdi kao parametra pri odvajanju bolesnika od ventilatora.

Zaključak

U fiziološkom pogledu, spontano disanje uz povećanu sinhronizaciju bolesnik-ventilator tokom NAVA smanjuje mogućnost ventilatorom uzrokovanog oštećenja pluća. Bolesnici kod kojih se uočava izrazita bolesnik-ventilator asinhronija imaju najveću korist od primene ovog moda ventilacije. U ovu grupu bolesnika spadaju deca mlađeg uzrasta kao i pacijenti sa hroničnim opstruktivnim plućnim oboljenjem kod kojih je često prisutan unutrašnji PEEP i dinamička hiperinflacija. Ovaj mod ventilacije moguće je primeniti kod svih bolesnika kod kojih je spontana asistirana ventilacija moguća, koji imaju neurološki intaktnu kontrolu disanja i kod kojih nema kontraindikacija za plasiranje nazogastrične sonde. Neophodna su dalja klinička istraživanja kako bi se rasvetlili svi aspekti i koristi primene NAVA.

Literatura

1. Metnitz PG, Metnitz B, Moreno RP, Bauer P, Del Sorbo L, Hoermann C, et al. Epidemiology of mechanical ventilation: analysis of the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35(5):816-825.
2. Hill NS, Brennan J, Garpestad E, Nava S. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2007; 35(10):2402-2407.
3. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Lancet* 2009; 374(9685): 250-259.
4. L'Her E, Deye N, Lellouche F, et al. Physiologic effects of noninvasive ventilation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(9):1112-1118.
5. Tobin MJ, Jubran A, Laghi F. Patient-ventilator interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1059-1063.
6. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, Gonzalez G, Alarcon A, Torres A. Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(12):1438-1444.
7. Vignaux L, Vargas F, Roeseler J, et al. Patient-ventilator asynchrony during non-invasive ventilation for acute respiratory failure: a multicenter study. *Intensive Care Med* 2009; 35(5):840-846.
8. Verbrugghe W, Jorens PG. Neurally adjusted ventilatory assist: a ventilation tool or a ventilation toy? *Respir Care* 2011; 56(3):327-35.
9. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med* 1999; 5(12):1433-1436.
10. Barwing J, Ambold M, Linden N, Quintel M, Moerer O. Evaluation of the catheter positioning for neurally adjusted ventilatory assist. *Intensive Care Med* 2009; 35(10):1809-1814.
11. Stein H, Firestone K. Application of neutrally adjusted ventilator assist in neonates. *Semin Fetal Neonatal Med* 2014; 19(1):60-69.
12. Sinderby C, Spahija J, Beck J, Kaminski D, Yan S, Comtois N, et al. Diaphragm activation during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(7):1637-1641.
13. Sinderby C, Beck J. Neurally Adjusted Ventilatory Assist (NAVA): an update and summary of experiences. *Neth J Crit Care* 2007; 11:243-52.
14. Ververidis D, Van Gils M, Passath C, Takala J, Brander L. Identification of adequate neurally adjusted ventilatory assist (NAVA) during systematic increases in the NAVA level. *IEEE Trans Biomed Eng* 2011; 58:2598-606.
15. Leiter JC, Manning HL. The Hering-Breuer reflex, feedback control, and mechanical ventilation: the promise of neurally adjusted ventilatory assist. *Crit Care Med* 2010; 39:1915-6.
16. Brander L, Leong-Poi H, Beck J, Brunet F, Hutchison SJ, Slutsky AS, et al. Titration and implementation of neurally adjusted ventilator assist in critically ill patients. *Chest* 2009; 135(3):695-703.
17. Colombo D, Cammarota G, Bergamaschi V, De Lucia M, Corte FD, Navalesi P. Physiologic response to varying levels of pressure support and neurally adjusted ventilatory assist in patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 2008; 34(11):2010-2018.