Intensive Care Med
https://doi.org/10.1007/s00134-020-06228-7

NARRATIVE REVIEW

Use of nasal high flow oxygen during acute respiratory failure

Jean-Damien Ricard[1,2*], Oriol Roca[3,4], Virginie Lemiale[5], Amanda Corley[6,7], Jens Braunlich[8,9], Peter Jones[10,11], Byung Ju Kang[12], François Lellouche[13], Stefano Nava[14], Nuttapol Rittayamai[15], Giulia Spoletini[16,17], Samir Jaber[18] and Gonzalo Hernandez[19]

© 2020 Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature

Использование высокопоточной назальной оксигенации при острой дыхательной недостаточности

перевод А.А. Науменко

г. Южно-Сахалинск

Аннотация

Назальная высокопоточная оксигенация (NHF) стал популярным среди реаниматологов для лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью. Эту эволюцию сопровождала важная литература. В этом обзоре международная группа экспертов оценила потенциальные преимущества NHF в различных областях лечения острой дыхательной недостаточности. Анализ физиологических эффектов NHF указывает на улучшение различных параметров дыхательной функции в зависимости от потока. Эти положительные эффекты позволяют некоторым пациентам с тяжелой острой гипоксемической дыхательной недостаточностью избежать интубации и улучшить свой исход. Они требуют тщательного наблюдения, чтобы не задерживать интубацию. Такая задержка может ухудшить исход. Индекс ROX* может помочь врачам решить, когда проводить интубацию. У пациентов с ослабленным иммунитетом NHF снижает потребность в интубации, но не влияет на смертность. О положительных физиологических эффектах NHF также сообщалось у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью, что позволяет предположить возможные показания при острой гиперкапнической дыхательной недостаточности. Когда требуется интубация, NHF можно использовать для предварительной оксигенации пациентов либо отдельно, либо в сочетании с неинвазивной вентиляцией (НИВЛ). Точно так же NHF снижает частоту повторной интубации у пациентов из группы низкого риска и в комбинации с НИВЛ у пациентов из группы высокого риска. NHF можно использовать в отделении неотложной помощи у пациентов, которым не предлагается интубация, и они переносятся лучше, чем НИВ.

---

* Индекс ROX = $\frac{SpO_2/FiO_2}{\text{ЧДД в мин}}$

Индекс ROX как предиктор необходимости перевода на ИВЛ у пациентов, находящихся на высокопоточной назальной оксигенации (NHF)

Момент времени (длительность проведения NHF)	**Индекс ROX**	**Положительная прогностическая ценность (%)**
2 часа	< 2.85	98
6 часов	**< 3.47**	98–99
12 часов	< 3.85	99
>12 часов	< 4.88	80

Введение

В последние годы высокопоточная назальная оксигенация приобрела популярность среди реаниматологов для лечения пациентов с острой дыхательной недостаточностью, заполняя промежуток в экскалации ИВЛ между лицевой маской и неинвазивной или инвазивной механической вентиляцией легких. Интересно, что использование NHF было широко и быстро принято в отделениях интенсивной терапии до того, как были опубликованы подробные сведения о ее физиологических эффектах и доказательства эффективности. С тех пор было опубликовано большое количество литературы и появились другие показания, кроме острой дыхательной недостаточности. В этом описательном обзоре мы стремились обобщить доступные данные и рассмотреть различные клинические сценарии, в которых можно использовать NHF, выделив области, в которых необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить или не подтвердить потенциал NHF для улучшения результатов лечения пациентов.

Назальный высокий поток (NHF) при острой гипоксемической дыхательной недостаточности

Физиологические эффекты NHF

Уникальной особенностью NHF является способность комфортно подавать высокие потоки нагретого увлажненного газа, 20–70 л/мин, с диапазоном FiO_2 0,21–1,0. Физиологические реакции на NHF включают повышение давления в дыхательных путях, объема легких в конце выдоха (EELV) и оксигенацию, которые, вероятно, будут оптимальны при более высоких потоках (60–70 л/мин), в то время как влияние на вымывание мертвого пространства, работу дыхания и частоту дыхания можно получить с помощью промежуточных потоков (20–45 л/мин) [1–3] (Рисунок 1). Большинство этих данных относится к пациентам с гипоксемической дыхательной недостаточностью, и на сегодняшний день получено мало физиологических данных в популяциях с гиперкапнией [4].

Рисунок 1. Схематическое изображение физиологических эффектов NHF и возможное влияние высокого потока. Повышение давления в дыхательных путях и FiO_2 улучшает оксигенацию за счет различных механизмов и может быть оптимальным при более высоких потоках. Большинство эффектов, связанных с вымыванием мертвого пространства (повышенный клиренс CO_2, снижение респираторного драйва, частоты дыхания и респираторного усилия) могут быть получены при более низких потоках. Все эти физиологические эффекты, вероятно, объясняют повышение комфортности у пациентов с дыхательной недостаточностью и, возможно, лучшие исходы заболевания.

Paw = давление в дыхательных путях; **EELV** = объем легких в конце выдоха; V_E = минутный объем вентиляции.

По мере увеличения потока NHF увеличивается и объем легких в конце выдоха (EELV) [2] (Рисунок 2).

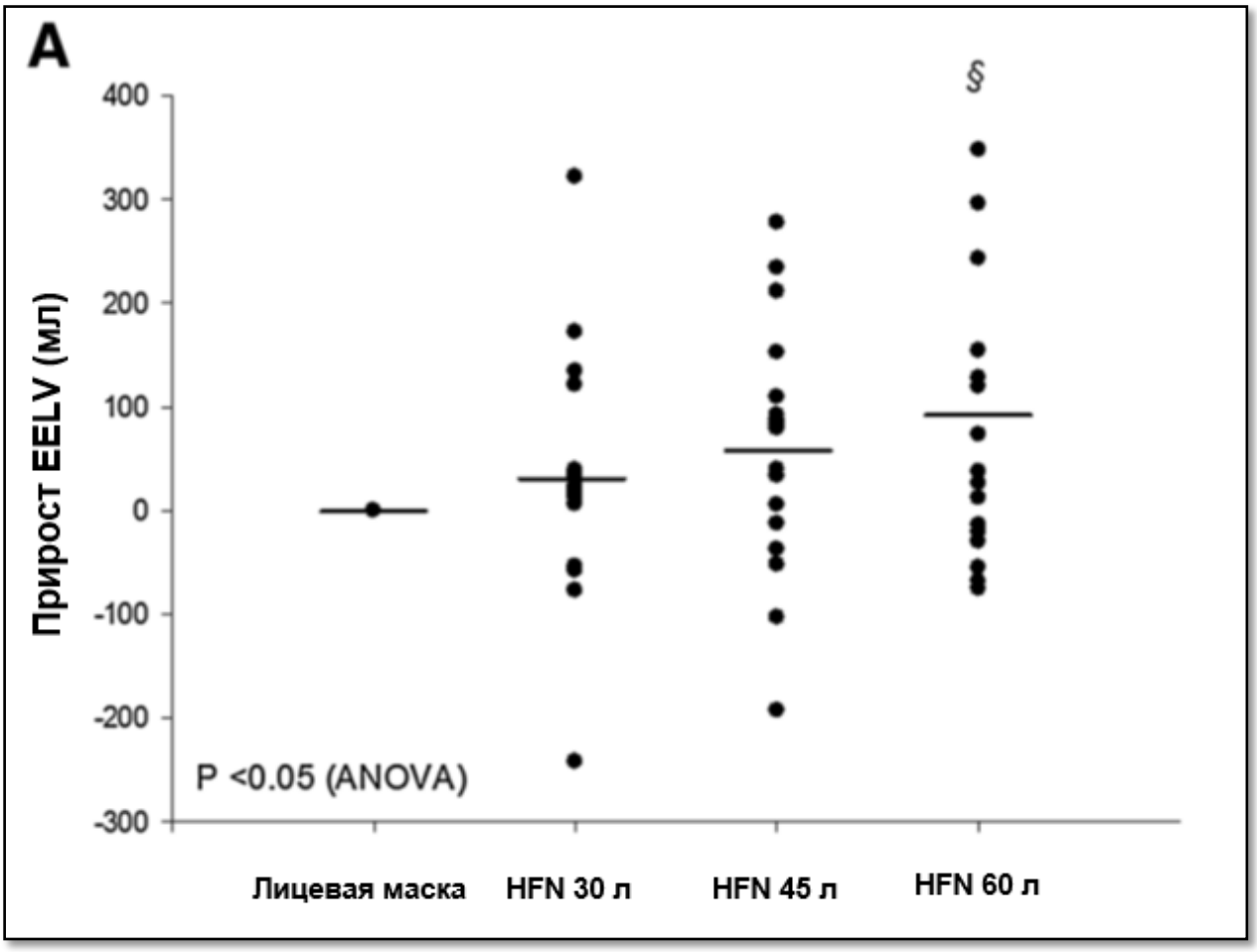

Рисунок 2. Линейное увеличение зависимых объемов легких в конце выдоха (прирост EELV) при увеличении скорости потока у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью. HFN с увеличивающейся скоростью потока 30, 45 и 60 л/мин, вызывала значительные изменения (A) и улучшала оксигенацию

Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P и др. Оптимальная поддержка с помощью назальной канюли с высоким потоком при острой гипоксемической дыхательной недостаточности: эффекты увеличения скорости потока. *Intensive Care Medicine.2017.*

Эта зависимость линейна с каждым литром увеличенного потока, что приводит к увеличению EELV на 0,7% [5]. Существует сильная корреляция между увеличением давления в дыхательных путях и EELV (r = 0,7) [5], предполагая, что этот механизм отвечает за видимые улучшения оксигенации при

NHF, особенно при более высоких потоках [2], посредством рекрутирования альвеол (Рисунок 3).

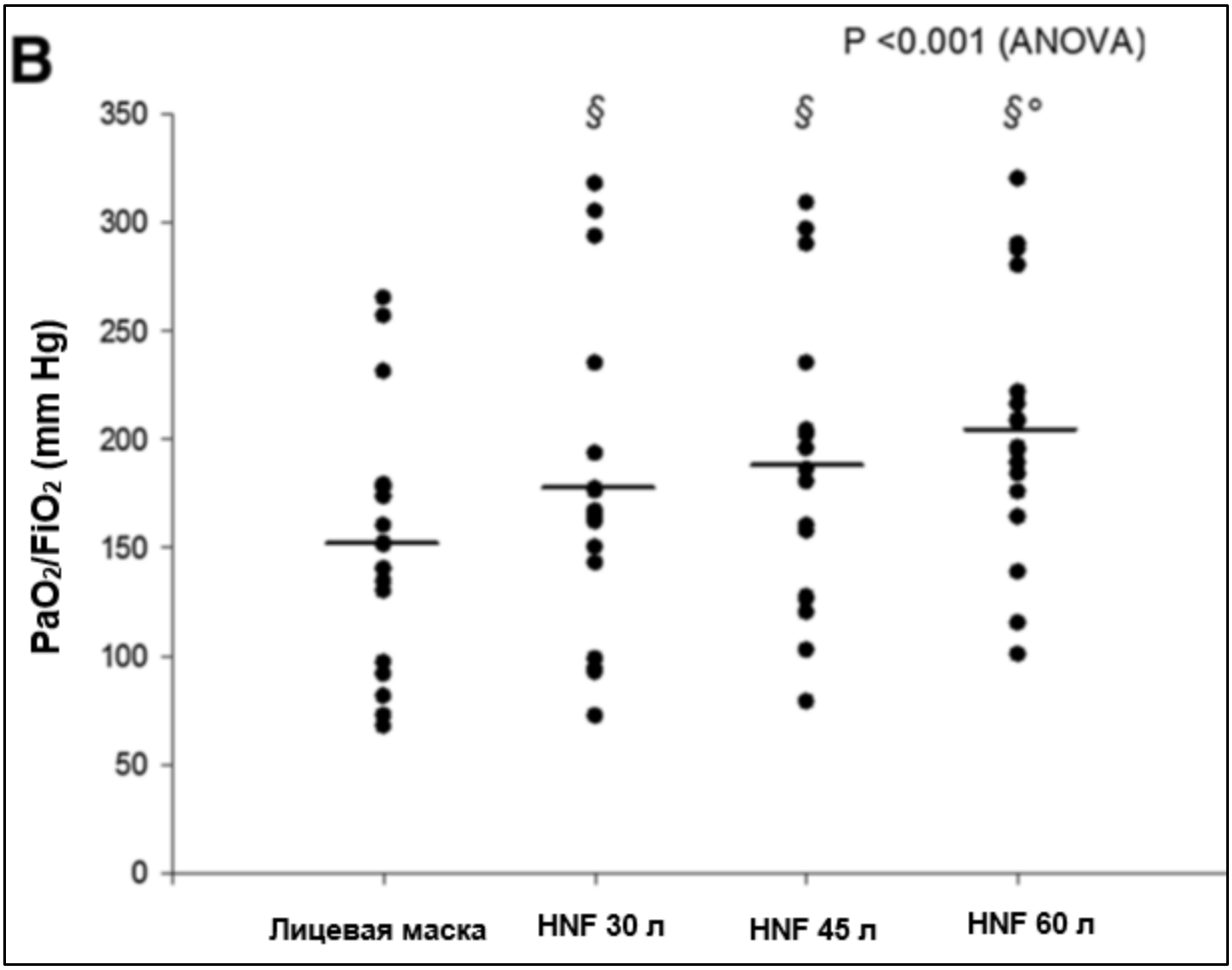

Рисунок 3. Линейное увеличение отношения PaO_2/FiO_2 при увеличении скорости потока у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью.
Mauri T, Alban L, Turrini C, Cambiaghi B, Carlesso E, Taccone P и др. Оптимальная поддержка с помощью назальной канюли с высоким потоком при острой гипоксемической дыхательной недостаточности: эффекты увеличения скорости потока. *Intensive Care Medicine. 2017.*

Установка оптимальной температуры и влажности по-прежнему является сложной задачей при проведении NHF. В литературе мало данных, оценивающих эти параметры. Производители рекомендуют настройку увлажнителя на «инвазивную вентиляцию» (37°C), однако в исследовании *Mauri et al* [6] эта настройка была менее приемлемой по сравнению с «неинвазивной» настройкой (31°C). Оптимальные температурные настройки при проведении

NHF требуют дальнейшего изучения. Дополнительные исследования у здоровых субъектов показали, что низкое увлажнение, около 20 мг H_2O/л, может быть недопустимо при краткосрочных оценках по сравнению с увлажнением 30 или 40 мг H_2O/л. Интересно, что все устройства NHF не могут обеспечить увлажнение 30 или 40 мг H_2O/л при всех условиях. Температура окружающей среды, скорость потока, FiO_2, тип воздуха (окружающий или медицинский) и тип устройства оказывают значительное влияние на подаваемую влажность и могут повлиять на комфорт пациента [2]. Интересно, что в этом исследовании пациенты, которым требовалось более высокое FiO_2 (> 45%), сообщали о повышенном комфорте с более высоким потоком, возможно, за счет более точного согласования требований по инспираторному потоку вместе с коррекцией гипоксемии.

Усилие вдоха уменьшается с увеличением скорости потока, и *Mauri et al.* [2] предполагают, что лучше всего этот эффект достигается при потоках 60 л/мин. Однако, эти и другие авторы также признали, что значительное сокращение работы дыхания все же может быть достигнуто при более низкой скорости потока 20–45 л/мин [1,2] (Рисунок 4).

По мере увеличения потока частота дыхания уменьшается [2,4], наряду с минутной вентиляцией [2,4], без какой-либо последующей гиперкапнии. Другими словами, альвеолярная вентиляция (минутная вентиляция - вентиляция мертвого пространства) остается стабильной, тогда как минутная вентиляция уменьшается. Основным механизмом, объясняющим стабильность $PaCO_2$, является вымывание физиологического мертвого пространства. Важно отметить, что более высокие потоки хорошо переносятся пациентами с гипоксемией, комфорт которых не пострадал от высоких потоков газа [6].

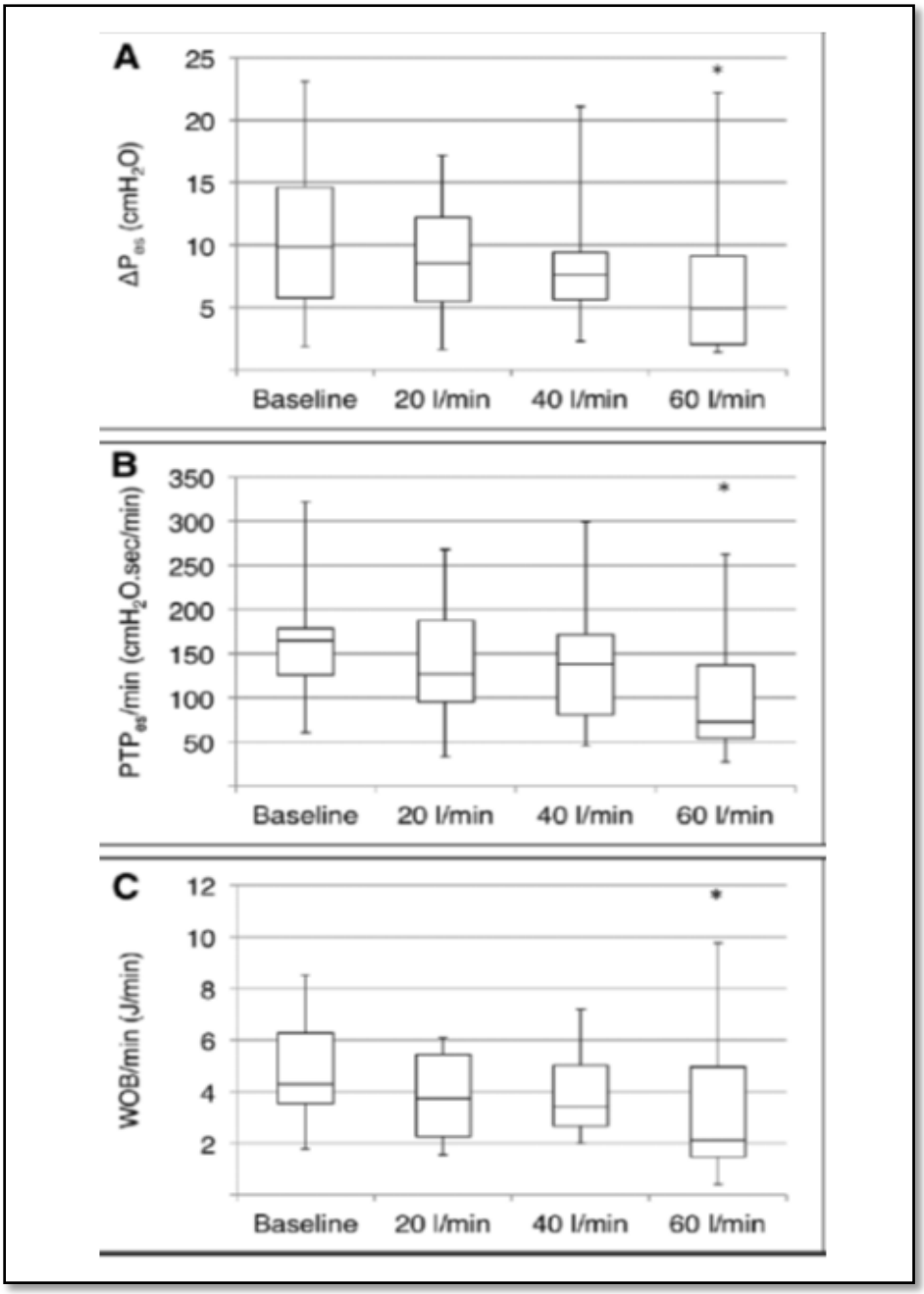

Рисунок 4. Показатели дыхательного усилия при разной скорости потока. **ΔPes** (см H_2O) = колебания давления в пищеводе (A); **PTPes/мин** (см H_2O с/мин) = произведение давления в пищеводе на время в минуту (B); и **WOB/мин** (Джоуль/мин) = работа дыхания в минуту (C) указаны на левых панелях. Медианы выражены в виде горизонтальных полос внутри прямоугольников, 25–75 процентили - в виде нижней и верхней части прямоугольников, а максимальные-минимальные значения - в виде усов. Источник: Delorme M, Bouchard PA, Simon M, Simard S, Lellouche F. Влияние назальной канюли с высоким потоком на работу дыхания у пациентов, восстанавливающихся после острой респираторной недостаточности. *Crit Care Med. 2017; 45 (12): 1981-8*

Последние физиологические данные были получены на здоровых людях, в популяции, релевантной для использования NHF при проведении преоксигенации в операционной (ссылка Delorme doi:10.4187/respcare.07306.Online a head of print.PMID: 32291309). Исследование оценивало характер дыхания при проведении NHF от 20 до 60 л/мин и показало, что частота дыхания может снижаться ниже 8/мин (до 4/мин у одного пациента) при использовании максимальной скорости потока. Исследование также предполагает, что вымывание мертвого пространства происходит при потоках 20 л/мин с возможным плато эффекта выше 40 л/мин (Рисунок 5). Снижение частоты дыхания также может снизить продукцию CO_2 и частично объяснить влияние NHF.

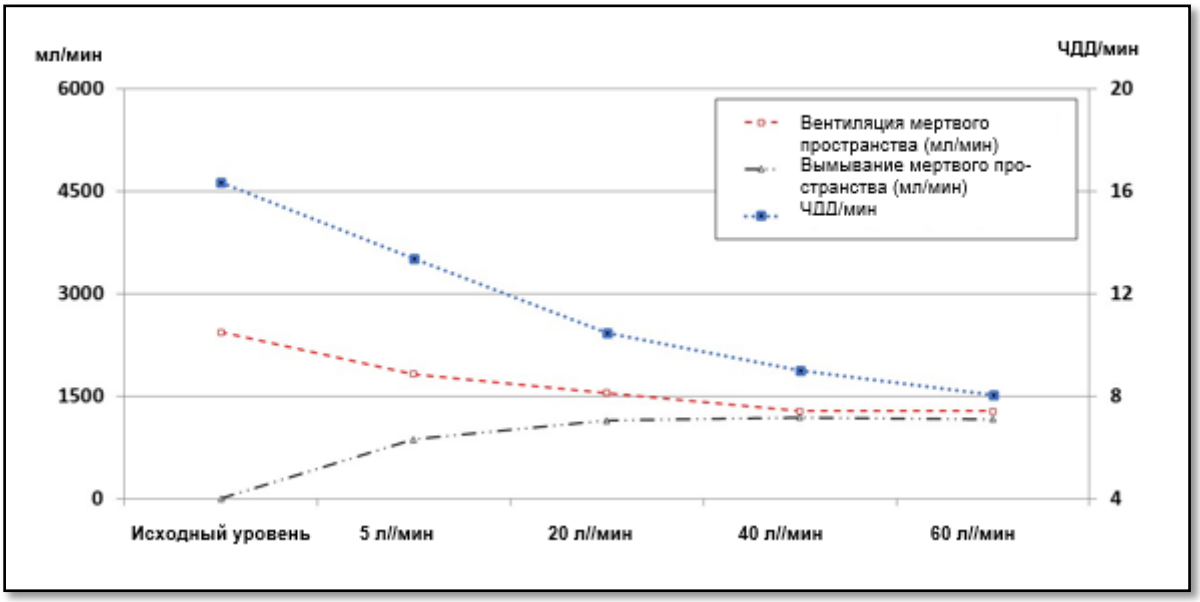

Рисунок 5. Средние значения частоты дыхания, вентиляции мертвого пространства и вымывания мертвого пространства, измеренные у здоровых субъектов с увеличенным потоком. Увеличение потока при NHF привело к прогрессивному уменьшению вентиляции мертвого пространства (которое по определению равно частоте дыхания х объем мертвого пространства). Это явление можно объяснить, как вымыванием мертвого пространства (ведущим к уменьшению объема мертвого пространства), так и снижением частоты дыхания при условии постоянной альвеолярной вентиляции (константа $PaCO_2$). Вымывание мертвого пространства может подвергаться эффекту плато при потоках около 40 л/мин.
Рисунок изменен из ссылки Delorme et al; DOI: 10.4187 / respcare.07306. Online ahead of print. PMID: 32291309.

Важно отметить, что более высокие потоки хорошо переносятся пациентами с гипоксемией, комфорт которых не пострадал от более высоких потоков газа [6].

Поскольку NHF используется для респираторной поддержки в широком диапазоне состояний, клиницисты должны регулировать поток в зависимости от реакции пациента на терапию. Таблица 1 содержит некоторые рекомендации по достижению оптимальной скорости потока для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью. При переносимости, самый высокий поток в качестве отправной точки кажется оптимальным для пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью, тогда как более низкий поток может быть эффективным для снижения частоты дыхания и работы дыхания, особенно у пациентов с гиперкапнией (см. Специальный раздел).

Таблица 1. Предлагаемый оптимальный поток NHF при острой гипоксической дыхательной недостаточности по физиологическим параметрам. Эти показатели могут быть неверными для других групп пациентов которым требуется NHF для респираторной поддержки.

Переменная	NHF 20-45 л/мин	NHF 60 л/мин
Положительное давление в дыхательных путях		✓
Объем легких в конце выдоха (глобальный)		✓
Динамический комплайнс легких		✓
Соотношение PaO_2/FiO_2		✓
Вымывание мертвого пространства	✓*	✓
Произведение давления на время/работа дыхания	✓*	✓
Минутная вентиляция	✓*	✓
Частота дыхания	✓*	✓

*Имеются данные о том, что оптимальное снижение дыхательных усилий и вымывания мертвого пространства может быть достигнуто у некоторых пациентов при потоке 20 - 45 л/мин.

Отказ от интубации

С момента включения NHF в арсенал лечения дыхательной недостаточности ряд обсервационных исследований показал, что респираторный статус пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью значительно улучшается при проведении NHF по сравнению с обычной оксигенотерапией [7–11]. Хотя они предположили, что у некоторых пациентов можно было избежать интубации, дизайн этих исследований не позволял формально продемонстрировать снижение частоты интубации при проведении NHF. Характеристики NHF и связанные с ними физиологические эффекты определяют превосходство NHF с точки зрения комфорта, толерантности, облегчения респираторного дистресса и улучшения оксигенации. Исследование *Florali* [12] показало в апостериорном анализе подгруппы (пациенты с PaO_2/FiO_2 <200), что частота интубации была ниже у пациентов, которым проводили NHF, по сравнению с НИВЛ или со стандартной оксигенотерапией. Это клинически значимое различие привело к снижению госпитальной и 90-дневной смертности в пользу пациентов, которым проводилась NHF в качестве терапии первой линии. Несколько мета-анализов [13], но не все [14], также продемонстрировали, что использование NHF ассоциировалось со снижением частоты интубации. Некоторых беспокоит включение исследований, оценивающих пациентов с очень разными рисками интубации, и требуемый объем информации не был получен [14]. Частота интубации у пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, поступивших в ОРИТ, составляет от 30 до 40%. Эти цифры составляют всего 1-2% в отделении неотложной помощи, поскольку те, кто нуждался в немедленной интубации или НИВЛ при острой гипоксемической дыхательной недостаточности, были исключены. Таким образом, первичный результат, выбранный в определенных условиях, может быть не самым актуальным. В отделении неотложной помощи в трех из пяти РКИ, сравнивающих NHF с традиционной оксигенотерапией сообщалось о частоте

интубации, при этом исследования не обнаружили различий между группами [15–17]. Мета-анализ исследований либо с недифференцированным респираторным дистрессом [15, 17, 18], либо с кардиогенным отеком легких [16] показал, что только 7 из 571 пациента нуждались в интубации (1,2%), без разницы в частоте интубации: RR 0,69 (0,12), 4,12), p = 0,68 [19]. Одно РКИ, в котором сравнивали NHF и НИВЛ при недифференцированной дыхательной недостаточности, показало, что NHF не уступает НИВЛ по частоте интубации [20]. Следовательно, в отличие от ОРИТ, отсроченная интубация - редкое явление в отделении неотложной помощи, поэтому потребуются гораздо более масштабные исследования, чтобы продемонстрировать какое-либо преимущество в отношении отказа от интубации.

Тяжелая острая гипоксемическая дыхательная недостаточность

У пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, NHF обычно начинают в случае сохранения гипоксемии и/или респираторного дистресса, несмотря на обычную оксигенотерапию. Следовательно, уровни гипоксемии у этих пациентов значительно различаются - от легкой до умеренной и тяжелой (PaO_2/FiO_2 <200). Хотя заметная часть из них успешно лечится с помощью NHF, нижняя граница по PaO_2/FiO_2 не установлена.

В исследовании *Florali* [12] у 80% пациентов PaO_2/FiO_2 находилось в диапазоне 120, и у многих была двустороннее поражение легких на рентгенографии грудной клетки. Их, вероятно, можно было бы квалифицировать как пациентов с ОРДС. Они четко представили клинические, рентгенографические и биологические особенности ОРДС. *Garcia-de-Acilu et al.* убедительно показал, что у пациентов с гипоксемией с двусторонними инфильтратами, которым проводилась NHF, уровни плазменных биомаркеров эпителиальных и эндотелиальных повреждений и биомаркеров воспаления были такие же, как и у пациентов с ОРДС, которым проводится искусственная вентиляция легких

[21]. Важно отметить, что половине этих пациентов, которым проводилась NHF, интубация не потребовалась. Об аналогичных результатах сообщили *Messika et al.* В когорте из 45 пациентов, которым проводилась NHF, каждый из которых соответствовал всем берлинским критериям ОРДС, кроме PEEP, показатель успеха составил 60%. Следует отметить, что наихудший зарегистрированный PaO_2/FiO_2 в этой когорте составил 108,6, а количество квадрантов в легких, было 3 [7].

Следовательно, при отсутствии критериев для немедленной интубации пациентам с ОРДС возможно проведение NHF. Пациенты с низким PaO_2/FiO_2 (<100) будут подвергаться большему риску интубации. Следовательно, потребуется тщательный мониторинг, чтобы предвидеть, когда необходимо своевременно выполнить интубацию. (см. ниже стратегию преоксигенации у таких пациентов).

Ожидаемый результат при проведении NHF

Этот тщательный мониторинг, упомянутый выше, должен включать несколько переменных (оксигенация, торакоабдоминальная асинхрония, потребность в вазопрессорах, оценка по шкале SOFA или тяжесть заболевания), которые, как было показано, связаны с неэффективностью NHF [7, 9–11]. Эта связь, однако, не позволяет напрямую прогнозировать исход NHF. Совсем недавно был описан и проспективно подтвержден индекс ROX, определяемый как отношение SpO_2/FiO_2 к ЧДД в минуту, для прогнозирования успеха и неудачи NHF у пациентов с пневмонической острой гипоксемичсекой дыхательной недостаточностью [22,23]. Обоснование этого индекса заключается в том, что он объединяет в одном значении наилучшие характеристики респираторного статуса пациента. Пациенты с индексом ROX выше или равным 4,88 после 2, 6 и 12 часов терапии NHF были менее подвержены интубации. Напротив, пациенты с индексом ROX ниже 2,85, 3,47 и 3,85 после 2, 6 и 12 часов

терапии HFNC, соответственно, с большей вероятностью потерпели неудачу. Кроме того, пациенты, которые потерпели неудачу, продемонстрировали меньшее увеличение индекса ROX между 2 и 12 часами и 6, и 12 часами, что подчеркивает тот факт, что динамическая оценка индекса ROX также может быть полезной для выявления тех пациентов, у которых больше шансов на неудачу. Эта динамическая оценка может быть особенно полезна при классификации пациентов, у которых значения индекса ROX находятся между границами неудачи и успеха, облегчая повседневный процесс принятия клинических решений у пациентов, которым проводится NHF и сводя к минимуму риск отсрочки необходимой интубации (Рисунок 6).

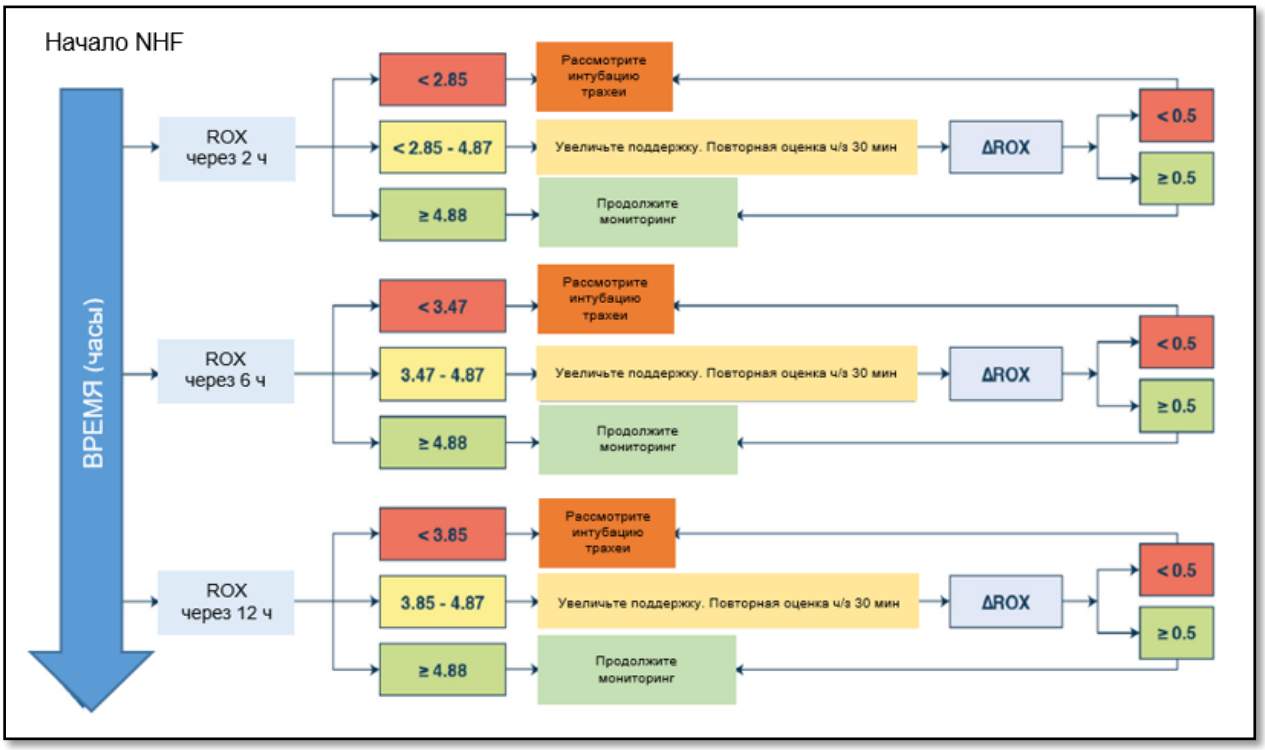

Рисунок 6. Предлагаемый алгоритм с использованием индекса ROX для принятия решения об интубации. Поскольку индекс включает в себя три соответствующих респираторных параметра, общая философия индекса заключается в том, что, если его значение увеличивается, респираторный статус пациента улучшается. Для каждой временной точки есть три возможности: (1) индекс ROX пациента ниже порогового значения, мы предлагаем рассмотреть возможность интубации пациента; (2) индекс находится между нижним и верхним по-

роговым значением, мы предлагаем увеличить уровень NHF (увеличить поток до максимума и FiO_2 до 1.0) и провести повторную оценку через 30 мин; (3) наконец, если индекс выше верхней границы, мы предлагаем продолжить NHF и внимательно наблюдать за пациентом. Следует отметить, что для этого алгоритма потребуется формальная валидация в РКИ, сравнивающая стандарт лечения и применение алгоритма с точки зрения безопасности и эффективности (время интубации).

ΔROX = изменение индекса ROX

Однако следует отметить, что индекс ROX был подтвержден у пациентов с острой гипоксемичсекой дыхательной недостаточностью, связанной с пневмонией. Хотя тяжелая пневмония является наиболее частой причиной острой гипоксемичсекой дыхательной недостаточности, еще предстоит выяснить, в какой степени те же пороговые значения индекса ROX будут иметь такие же характеристики при других этиологиях острой гипоксемической дыхательной недостаточности.

Опасности, связанные с NHF

Как упоминалось ранее, от 30 до 40% пациентов с острой гипоксемичсекой дыхательной недостаточностью, первоначально получавших NHF, в конечном итоге потребуют инвазивной механической вентиляции. Следовательно, основная опасность, связанная с NHF, - это задержка интубации у этих пациентов, у которых NHF неэффективна. Одно исследование показало, что отсроченная интубация связана с повышенной смертностью у пациентов с внебольничной пневмонией. Это наблюдение первоначально было сделано у пациентов с острой гипоксемичсекой дыхательной недостаточностью, которым проводилась НИВЛ [24], и было показано, что это утверждение также актуально у пациентов, которым проводилась NHF. *Rello et al.* показали, что пациенты, у которых не удалось добиться успеха при проведении NHF при ОРДС, связанном с H_1N_1-пневмонией, уровень смертности достигал 27%, тогда как этот по-

казатель составлял 20% у тех, кто был сразу интубирован, что позволяет предположить, что по крайней мере в некоторых случаях задержка интубации может иметь пагубные последствия [10]. *Kang et al.* далее исследовали эту опасность. Они обнаружили очень разные показатели смертности у пациентов, которым поводилась NHF, между пациентами, интубированными в течение 48 часов после терапии, и пациентами, интубированными позже. Это знаменательное исследование ясно продемонстрировало риск отсроченной интубации [25]. Эти результаты можно объяснить несколькими причинами. Если позволить пациенту спонтанно дышать слишком долго, это может усугубить характер и степень первоначального повреждения, что называется самопроизвольным повреждением легких. Кроме того, добавление кислорода при NHF может быстро нормализовать насыщение кислородом, что приводит к неверной оценке состояния пациента, тогда как на самом деле лежащие в основе нарушения (несоответствие вентиляции и перфузии или альвеолярная гиповентиляция, требующая поддержки давления на вдохе и давления в конце выдоха) будут недостаточно своевременно скорректированы [26]. Следовательно, состояние пациентов может постепенно и «незаметно» ухудшаться до усталости дыхательных мышц, сердечной дисфункции и органной недостаточности, что способствует ухудшению прогноза. В связи с этим, тщательный мониторинг пациентов, находящихся на NHF, как описано выше, является обязательным для раннего выявления клинического ухудшения и, таким образом, предотвращения неизбежной задержки интубации.

NHF у пациентов с ослабленным иммунитетом

В последние годы в нескольких исследованиях оценивали неинвазивное лечение острой гипоксемической недостаточности у пациентов с ослабленным иммунитетом. Большинство из них были ретроспективными. Компараторы

(НИВЛ или стандартная оксигенотерапия или НИВЛ + NHF), первичная конечная точка (интубация или летальность), а также тип иммуносупрессии различались между исследованиями, что затрудняло прямое сравнение [9,27–33]. Тем не менее, вместе взятые, эти исследования показали, что NHF может снизить частоту интубации, особенно по сравнению с НИВЛ. Они также показали, что использование высокопоточной назальной оксигенотерапии, возможно, было связано с более низким уровнем смертности и не было вредным.

Эти результаты были подтверждены в международном многоцентровом обсервационном когортном исследовании [34], в котором анализировались пациенты, поступившие в ОРИТ, которым проводилась либо NHF, НИВЛ, стандартная оксигенотерапия, либо NHF + НИВЛ. Частота интубации была одинаковой для каждой стратегии оксигенации. Однако многомерный анализ показал тенденцию к снижению частоты интубации при проведении NHF.

Данные этих наблюдений потребовали проспективного многоцентрового РКИ для подтверждения тенденций предложенных результатов. Такое исследование было недавно проведено у 776 пациентов с ослабленным иммунитетом, которым проводили либо стандартную оксигенотерапию, либо NHF [32]. Первичной конечной точкой была смертность через 28 дней, вторичной конечной точкой - частота интубации. НИВЛ не использовалась согласно результатам предыдущего исследования [32]. Больные в основном поступали с пневмонией. Смертность не различалась между группами NHF (35,6%) и стандартной оксигенотерапии (36,1%) (p = 0, 94), как и частота интубации (соответственно 38,7 и 43,8%, p = 0, 17). Смертность среди пациентов, которым потребовалась интубация, также не различалась. В заранее определенной подгруппе пациентов (поток кислорода >9 л/мин, продолжительность между поступлением в ОРИТ и рандомизацией >3 дней или использование вазопрессо-

ров) первичные и вторичные конечные точки не различались. В этом исследовании большее значение PaO_2/FiO_2, полученное при проведении NHF, не привело к лучшему результату.

Совсем недавно *Dumas et al.* проанализировали ежедневную вероятность интубации в соответствии с характеристиками пациента накануне [33]. Используя шкалу предрасположенности, авторы не обнаружили какого-либо влияния устройства оксигенации на вероятность интубации на следующий день. В этом апостериорном анализе трех ранее опубликованных исследований только небольшая часть пациентов получала NHF.

Как можно согласовать данные от пациентов с ослабленным иммунитетом, указывающие на более положительные эффекты NHF, с более нейтральными данными, полученными от пациентов с ослабленным иммунитетом? Одно из возможных объяснений заключается в том, что основное заболевание пациентов и/или провоцирующий фактор, приводящий к острой гипоксемической дыхательной недостаточности у пациентов с ослабленным иммунитетом, требуют больше времени для выздоровления. Следовательно, у этих пациентов может быть более длительная кислородная зависимость, и им могут потребоваться более инвазивные процедуры. Кроме того, у этих пациентов не улучшился комфорт. Это может быть связано с другими источниками дискомфорта (побочные эффекты химиотерапии), чем с респираторными причинами, у тех пациентов, у которых не было облегчения при проведении NHF. По всем этим причинам характер респираторной поддержки может не иметь такого влияния в данной конкретной ситуации.

Недавние мета-анализы, сфокусированные на пациентах с ослабленным иммунитетом [35,36], включили исследования, представленные здесь, и все они пришли к выводу, что использование NHF связано с уменьшением частоты интубации, но не влияет на смертность.

NHF при гиперкапнической дыхательной недостаточности

Физиологические эффекты при стабильной ХОБЛ.

Как показано выше, есть веские основания для использования NHF у пациентов с хронической дыхательной недостаточностью [37].

Ранние физиологические исследования выявили повышение среднего давления в дыхательных путях [39] и уменьшение вентиляции мертвого пространства [40]. Эти изменения увеличивают дыхательный объем, уменьшают частоту дыхания и объем легких в конце выдоха [4,39,41,42], что приводит к заметному снижению работы дыхания [23].

Прямое сравнение респираторных параметров в трех условиях (кислород, NHF и НИВЛ) было проведено *Longhini et al.* [43]. Диафрагмальная сонография и параметры вентиляции росли во время перерывов в исследованиях НИВЛ (30 мин). $PaCO_2$ оставалось стабильным независимо от способа введения кислорода. Однако частота дыхания и сократительная активация диафрагмы (фракция усиления вдоха) увеличивались при использовании стандартной оксигенотерапии, но не при использовании NHF. Последнее ассоциировалось с повышенным комфортом. Таким образом, это исследование показало, что NHF может привести к большей разгрузке диафрагмы, чем стандартная оксигенотерапия.

У стабильных пациентов с ХОБЛ исследования неизменно показывают, что NHF снижает гиперкапнию, несмотря на снижение частоты дыхания [41,42,44]. Это связано с зависящим от потока утечкой газов из верхних дыхательных путей, что снижает рециркуляцию CO_2 [44, 45]. Эти данные были подтверждены *Bräunlich et al.* в клинических условиях [46]. Они обнаружили, что через 6 недель уменьшение гиперкапнии и улучшение качества жизни, полученное при проведении NHF, не уступало таковым, полученным при проведении НИВЛ. Однако эти результаты могут быть ограничены пациентами без

синдрома взаимного наложения (ассоциация ХОБЛ и обструктивного сонного апноэ), как недавно было продемонстрировано [47].

Стратегии NHF при гиперкапнической дыхательной недостаточности

НИВЛ - это модальность первой линии выбора при гиперкапнической ОДН [48]. Однако плохая переносимость часто ограничивает успех.

NHF была предложена в качестве дополнительной терапии во время перерывов в НИВЛ [43,49] или как альтернатива НИВЛ [50] или при контролируемой оксигенотерапии [51] при легком респираторном ацидозе.

Преодолевая недостатки стандартной оксигенотерапии во время перерывов в НИВЛ [43], NHF может сократить время, затрачиваемое на ИВЛ, и улучшить работу дыхания во время перерывов [50]. В одном РКИ оценивали NHF в этом сценарии в смешанной популяции пациентов (22 из 54 пациентов были с гиперкапнией) [49], не сокращая времени, затрачиваемого на НИВЛ, NHF улучшала комфорт, контроль одышки и частоту дыхания по сравнению со стандартной оксигенотерапией. Ожидается, что основные ограничения этого исследования, то есть небольшой размер выборки и возможность переопределить критерии для сеансов НИВЛ, будут преодолены с помощью исследования High-flow ACRF [52]. Это продолжающееся крупномасштабное РКИ будет оценивать дни без ИВЛ при сравнении NHF и стандартной оксигенотерапии во время перерывов в НИВЛ.

NHF была предложена в качестве альтернативы НИВЛ при респираторном ацидозе легкой и средней степени тяжести [51]. В ходе продолжающегося многоцентрового исследования дизайна не меньшей эффективности эта стратегия будет продолжена путем оценки краткосрочных эффектов на газообмен и неэффективность лечения [53].

Эти и будущие исследования потребуются, чтобы лучше оценить роль NHF в гиперкапнической ОДН и понять, какие стратегии лучше применять.

NHF и преоксигенация

Значительная часть пациентов, поступивших в ОРИТ по поводу острой гипоксемической дыхательной недостаточности, потерпит неудачу при НИВЛ и, таким образом, потребует интубации трахеи [54]. У этих пациентов эта процедура подвержена еще большему риску осложнений, в основном кислородной десатурации [55]. Исследования ясно показали, что стандартная преоксигенация, даже при правильном выполнении, недостаточна для обеспечения удовлетворительного уровня оксигенации у тяжелобольных пациентов. Это побудило клиницистов исследовать другие способы преоксигенации. Было убедительно показано, что НИВЛ превосходит стандартную оксигенотерапию [56], хотя подтверждающие исследования не смогли подтвердить превосходство НИВЛ [57]. Поскольку все большему числу пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью проводится NHF в качестве вспомогательной искусственной вентиляции легких [58], устройство часто оказывается на месте, когда принимается решение об интубации. Следовательно, NHF также была оценена как средство предотвращения десатурации во время интубации [59]. По сравнению со стандартной оксигенотерапией результаты преоксигенации при провдении NFH кажутся стабильными у пациентов с легкой или умеренной гипоксемией [57, 60]. Парадоксально, но у пациентов с более тяжелой гипоксемией NHF не смогла превзойти стандартную оксигенотерапию в предотвращении глубокой десатурации во время интубации [61, 62]. Однако следует отметить, что субоптимальные процедуры преоксигенации (отсутствие выдвижения челюсти, которое необходимо для ускорения апнойной оксигенации) могут объяснить эти расхождения [63]. Это иллюстрирует важность двух компонентов «процесса преоксигенации»: преоксигенации и апнойной оксигенации. Интуитивно понятно, что из-за более высоких уровней приложенного положительного давления, НИВЛ может быть лучше, чем NFH во время фазы спонтанного дыхания, а NFH может оказаться более полезной

во время апноэ и ларингоскопии, поскольку назальные канюли можно оставить на месте. Эта гипотеза была проверена в недавнем РКИ, в котором сравнивали НИВЛ и NHF для обеспечения преоксигенации пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, требующих интубации трахеи в ОРИТ [64]. Первичным критерием оценки была степень выраженности десатурации (SpO_2 <80%). Не было различий между двумя стратегиями (23% с НИВЛ против 27% с HFN) у всех пациентов исследования. У пациентов с гипоксемией от умеренной до тяжелой ($PaO_2/FiO_2 \leq 200$ мм рт. ст.), серьезные нежелательные явления не различались между двумя группами. Наконец, на основании вышеизложенного, комбинацию НИВЛ с NHF для предотвращения десатурации во время интубации сравнивали с одной НИВЛ. Значительно меньшее количество десатураций произошло при комбинации НИВЛ с NHF [65]. Основываясь на всех этих результатах, мы можем предложить алгоритм, который поможет клиницистам выбрать метод преоксигенации (Рисунок 7).

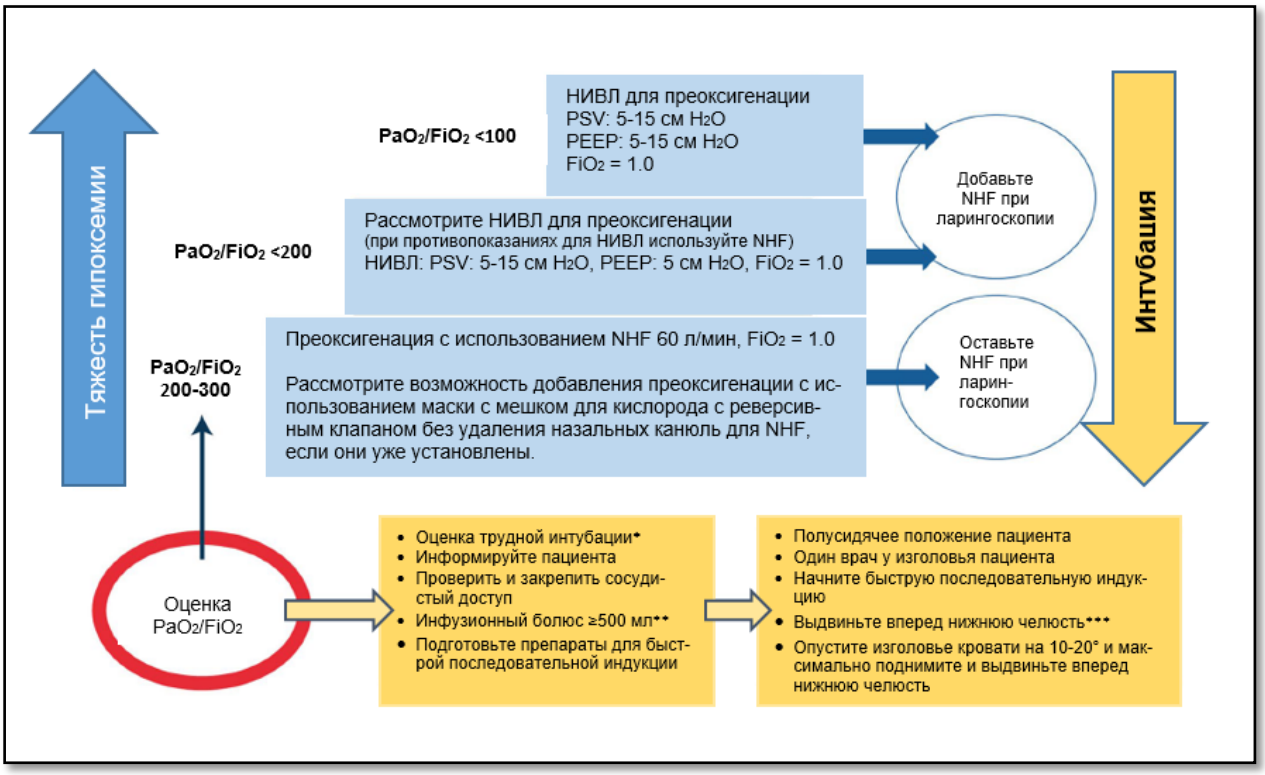

Рисунок 7. Предлагаемый алгоритм для принятия решения о преоксигенации пациента с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью, которому требуется интубация трахеи.

PSV= вентиляция с поддержкой давлением.

* Можно использовать шкалу MACOCHA;

** низкие дозы вазопрессоров также могут быть назначены нестабильным пациентам;

*** Выдвижение челюсти необходимо для обеспечения проходимости верхних дыхательных путей и эффективной апнойной оксигенации.

Шкала MACOCHA, валидизированная для пациентов в критическом состоянии.

Факторы	**Баллы**
Факторы пациента	
M Маллампати класс III или IV	5
A Синдром обструктивного Апноэ во сне	2
C Ограниченная подвижность шейного отдела позвоночника (Cervical)	1
O Открывание рта менее 3 см	1
Факторы патологии	
C Кома (Coma)	1
H Тяжелая гипоксемия (Hypoxaemia) (SpO2 <80%)	1
Фактор интубатора	
A Не Анестезиолог	1
Итого	**12**

Оценка в 3 и более баллов прогнозирует трудную интубацию.

NHF после экстубации

Предотвращение повторной интубации является краеугольным камнем ведения пациентов после экстубации из-за осложнений, связанных с повторной интубацией (длительная ИВЛ и пребывание в ОРИТ, вентилятор-ассоциированная пневмония и т.п.). Было высказано предположение, что НИВЛ не следует использовать у пациентов с установленной респираторной недостаточностью после экстубации [48], после того как возникла вторичная проблема безопасности и риск задержки повторной интубации. Однако НИВЛ играет профилактическую роль у пациентов с высоким риском неудач [48,66]. Оценка риска неудачи вызывает разногласия, поскольку не было подтверждено никаких шкал, прогнозирующих неудачу в общей популяции интубированных пациентов, а риски во многом зависят от популяции пациентов. В таблице 2 показаны эти различные факторы риска. У хирургических пациентов ожидаемая частота повторной интубации низкая из-за короткой продолжительности искусственной вентиляции легких, а причины неудачной экстубации специфичны (например, анестезиологические факторы, проходимость дыхательных путей, хирургические осложнения) [67]. Таким образом, исследования с участием этих пациентов обычно рассчитаны на первичные исходы, отличные от частоты повторной интубации, и включают комбинированные конечные точки или имеют дизайн не меньшей эффективности [68,69]. У терапевтических пациентов описано множество факторов риска, но большинство из них с низким уровнем доказательности [70]. Кроме того, субъективные определения этих рисков (например, связанных с контролем кашля и секреции) ограничивают их воспроизводимость в клинических исследованиях. Традиционное определение пациентов с высоким риском требует наличия по крайней мере одного фактора риска, но недавние исследования, включающие большое количество этих факторов риска, предполагают, что риск неудачной экстубации должен быть опре-

делен лучше [71,72]. Это подтверждается результатами многомерных моделей, сообщающих о более чем одном независимо связанном факторе высокого риска повторной интубации [70] с потенциальным эффектом суммирования, а также предыдущими данными, сообщающими о синергетическом взаимодействии между факторами высокого риска повторной интубации [73]. Эти вопросы стоит учитывать при анализе данных.

НИВЛ имеет некоторые подводные камни, которые ограничивают ее возможности с точки зрения профилактики постэкстубационной респираторной недостаточности, особенно при использовании у бессимптомных пациентов без четких показаний к седативным препаратам [5,6]. К ним относятся дискомфорт, который может снизить эффективность, и побочные эффекты, такие как респираторная недостаточность после экстубации [6], отсроченная реинтубация [7] или волюмотравма, связанная с высокими дыхательными объемами [8].

Таблица 2. Факторы риска повторной интубации.

Факторы риска	**Определение**
Возраст	>65 лет
Сердечная недостаточность как причина интубации	- Критерии NYHA - ФВЛЖ <30%, хроническая ФП, требующая ангиопластики или срочного хирургического вмешательства на клапане. - ФВЛЖ 45%, хроническая ФП, кардиогенный отек легких в анамнезе или подтвержденная ишемическая болезнь сердца
Балл по шкале APACHE II	Оценка APACHE II >12 баллов в день экстубации
Тип отлучения от ИВЛ	- Длительный - Сложный или длительный
Гиперкапния	- Гиперкапния после экстубации - Гиперкапния при спонтанном дыхании

Коморбидность	Более одного сопутствующего заболевания
Кашель и секреция мокроты	- Оценка состояния дыхательных путей - Субъективная оценка кашлевого рефлекса или обильной секреции мокроты - Субъективная оценка кашлевого рефлекса или частоты санации трахеобронхиального дерева
Проходимость дыхательных путей	- Стридор верхних дыхательных путей после экстубации - Риск стридора
ХОБЛ	- От умеренной до тяжелой - ХОБЛ, синдром ожирения и гиповентиляции или рестриктивное заболевание легких
Ожирение	- ИМТ >35 - ИМТ >30
Длительность ИВЛ	Более 7 суток

В нескольких исследованиях сравнивали NHF со стандартной оксигенотерапией для предотвращения повторной интубации в соответствии с данным риском неудачи. В большой гетерогенной популяции пациентов с низким риском [74], включая сложных хирургических пациентов с более чем 12 часами ИВЛ, NHF значительно снижала постэкстубационную респираторную недостаточность и частоту повторной интубации через 24 часа по сравнению со стандартной оксигенотерапией. Такого различия не было обнаружено в другом исследовании у неосложненных пациентов после абдоминальной хирургии [69]. Вероятно, более низкий риск респираторных осложнений в исследовании OPERA объясняет это несоответствие [69]. Недавние мета-анализы подтверждают превосходство NHF над традиционной оксигенотерапией с точки зрения постэкстубационной респираторной недостаточности и частоты повторной интубации [75].

Два крупных исследования у пациентов из группы высокого риска показали, что NHF не уступает НИВЛ [68, 72]: одно - в общей популяции [72], другое - у пациентов, перенесших кардиоторакальные операции [68]. Дискомфорт

ограничивал эффективное время применения НИВЛ в этих исследованиях до 14 и 6,6 часов соответственно в течение первых 24 часов. Это особенно имело место после кардиоторакальной операции, когда дискомфорт был значительно более частым и выраженным при НИВЛ, чем при NHF.

В недавнем исследовании сравнивали NHF с комбинацией NHF + НИВЛ у пациентов из группы высокого риска [76]. Пациенты получали профилактическую терапию не менее 48 часов. Очень похоже на предыдущие результаты [72], время, проведенное на НИВЛ, составило 13 часов в течение первых 24 часов, подчеркивая тот факт, что толерантность к НИВЛ может быть ограничением этой стратегии в данной подгруппе пациентов. Тем не менее, авторы показали, что комбинация NHF + НИВЛ приводила к меньшей частоте повторной интубации, чем при проведении только NHF. Интересно, что частота повторной интубации на 7-й день была значительно ниже при использовании НИВЛ, чем при использовании только NHF у пациентов с $PaCO_2$ >45 мм рт. ст. до экстубации, но такой разницы не было обнаружено у пациентов с $PaCO_2$ <45 мм рт. ст.

Таким образом, у пациентов из группы высокого риска комбинация НИВЛ + NHF приносит пользу большему количеству пациентов с гиперкапнией до экстубации. Продолжительность профилактического лечения и время оценки повторной интубации являются важными переменными, которые необходимо учитывать.

NHF в отделении неотложной помощи и как паллиативная помощь

В нескольких РКИ сравнивали NHF со стандартной оксигенотерапией через носовые канюли с низким потоком или лицевую маску в отделении неотложной помощи у взрослых с респираторным дистресс-синдромом от умеренной до тяжелой степени в различных условиях [15–18]. Систематический обзор

этих РКИ [15–18] не выявил различий в смертности (RR 1,20; 95% ДИ 0,58, 2,48, p = 0,62) или неэффективности лечения (RR 1,49; 95% ДИ 0,33, 6,82, p = 0,60) по сравнению со стандартной оксигенотерапией. Однако большее количество пациентов не переносили NHF, в сравнении со стандартной оксигенотерапией (RR 6,81; 95% ДИ 1,18, 39,19, p = 0,03) [19]. Эти данные ограничены, поскольку частота интубации (1,2%) и НИВЛ (3,1%) были низкими, несмотря на включение пациентов с острой гипоксемической дыхательной недостаточностью во все исследования. Пациенты, нуждающиеся в немедленной НИВЛ или интубации были исключены из исследований. Стандартная оксигенотерапия в отделении неотложной помощи обычно эффективна для избежания ИВЛ у остальных пациентов, и в исследования могли быть включены пациенты с ограниченным объемом лечения. Таким образом, любые различия между NHF и стандартной оксигенотерапией для этих исходов, вероятно, будут небольшими. При сравнении с НИВЛ при недифференцированной дыхательной недостаточности, в одном РКИ не было разницы между NHF для любого исхода [20]. Напротив, небольшое РКИ с участием паллиативных пациентов с ограничениями инвазивной вентиляции показало, что одышка уменьшалась при использовании NHF по сравнению с НИВЛ [77]. NHF может иметь значение у некоторых пациентов в отделении неотложной помощи, которым не предложили интубацию, или, когда НИВЛ плохо переносится. Для подтверждения этого требуются дополнительные исследования.

НИВЛ рекомендуется при паллиативной помощи [48]. Однако дискомфорт пациента и неспособность есть или общаться могут ограничивать ее использование. В таких условиях NHF может быть альтернативным методом обеспечения кислородной и респираторной поддержки. Во многих исследованиях сообщается о пользе NHF для облегчения одышки у пациентов с запущенным раком и у неинтубированных пациентов с гипоксемической дыхательной недостаточностью [78–81]. Более того, NHF может не уступать НИВЛ

в облегчении одышки у пациентов с терминальной стадией рака [82]. Однако необходимы дальнейшие исследования для оценки преимуществ NHF с точки зрения комфорта пациентов и качества жизни при паллиативной помощи.

Заключительные замечания

За небольшой 10-летний период NHF нашла свое место в арсенале лечения острой гипоксемической дыхательной недостаточности. В каждом сегменте ведения острой гипоксемической дыхательной недостаточности (ИВЛ как модальность первой линии, преоксигенация, постэкстубационный период, паллиативная помощь) данные свидетельствуют о пользе для пациента. Интересно, что есть еще аспекты, требующие дальнейшего изучения. К ним относятся повышение комфорта, изучение потенциала еще более высоких потоков и решение проблемы отлучения от ИВЛ

Наблюдение за пациентом при проведении NHF

Как уже упоминалось, тщательный мониторинг пациентов, которым проводится NHF при лечении острой гипоксемической дыхательной недостаточности, является обязательным, чтобы как можно раньше выявить неэффективность данного метода оксигенотерапии и необходимости интубации. Следовательно, пациенты, которым проводится NHF при лечении острой гипоксемической дыхательной недостаточности, должны находиться в ОРИТ. Однако в случае массового поступления пациентов, как это недавно произошло во время пандемии Covid-19, требующих неинвазивной вентиляции, такой как NHF, устройство можно использовать либо в линейных отделениях, либо, при необходимости, в специализированных палатах, при условии, что персонал обучен работе с устройством, а наблюдение за пациентами и экстренная интубация могут быть выполнены безопасно. Минимальное наблюдение включает непрерывный мониторинг SpO_2, частоту дыхания, мониторинг сердечного

ритма и прерывистый неинвазивный мониторинг артериального давления. В идеале централизованный экран, на котором отображаются все мониторы отдельных пациентов и сообщаются тревоги каждой палаты, будет способствовать такому тщательному мониторингу. Анализ газов артериальной крови следует проводить регулярно, по крайней мере, в течение первых 24-72 часов.

Мысли домой

В каждом сегменте лечения острой гипоксической респираторной недостаточности (вентиляционная поддержка, преоксигенация, постэкстубационный период, паллиативная помощь) данные свидетельствуют о том, что высокопоточная назальная оксигенация может принести пользу пациенту. Благоприятные эффекты также наблюдаются у пациентов с хроническими респираторными заболеваниями.

References

1. Delorme M, Bouchard P-A, Simon M et al (2017) Effects of high-flow nasal cannula on the work of breathing in patients recovering from acute respiratory failure. Crit Care Med 45:1981–1988

2. Mauri T, Alban L, Turrini C et al (2017) Optimum support by high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure: effects of increasing flow rates. Intensive Care Med 43:1453–1463

3. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. Am J Respir Crit Care Med 195:1207–1215

4. Bräunlich J, Köhler M, Wirtz H (2016) Nasal highflow improves ventilation in patients with COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 11:1077–1085

5. Corley A, Caruana LR, Barnett AG et al (2011) Oxygen delivery through high-flow nasal cannulae increase end-expiratory lung volume and reduce respiratory rate in post-cardiac surgical patients. Br J Anaesth 107:998–1004

6. Mauri T, Galazzi A, Binda F et al (2018) Impact of flow and temperature on patient comfort during respiratory support by high-flow nasal cannula. Crit Care 22:120

7. Messika J, Ben Ahmed K, Gaudry S et al (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy in subjects with ARDS: a 1-year observational study. Respir Care 60:162–169

8. Roca O, Pérez-Terán P, Masclans JR et al (2013) Patients with New York Heart Association class III heart failure may benefit with high flow nasal cannula supportive therapy: high flow nasal cannula in heart failure. J Crit Care 28:741–746

9. Roca O, de Acilu MG, Caralt B et al (2015) Humidified high flow nasal cannula supportive therapy improves outcomes in lung transplant recipients readmitted to the intensive care unit because of acute respiratory failure. Transplantation 99:1092–1098

10. Rello J, Pérez M, Roca O et al (2012) High-flow nasal therapy in adults with severe acute respiratory infection: a cohort study in patients with 2009 influenza A/H1N1v. J Crit Care 27:434–439

11. Sztrymf B, Messika J, Bertrand F et al (2011) Beneficial effects of humidified high flow nasal oxygen in critical care patients: a prospective pilot study. Intensive Care Med 37:1780–1786

12. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. N Engl J Med 372(23):2185–2196

13. Rochwerg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med 45:563–572

14. Monro-Somerville T, Sim M, Ruddy J et al (2017) The effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy on mortality and intubation rate in acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med 45:e449–e456

15. Jones PG, Kamona S, Doran O et al (2016) Randomized controlled trial of humidified high-flow nasal oxygen for acute respiratory distress in the emergency department: the HOT-ER study. Respir Care 61:291–299

16. Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U et al (2017) High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in emergency department patients with cardiogenic pulmonary edema: a randomized controlled trial. Ann Emerg Med 70:465–472.e2

17. Bell N, Hutchinson CL, Green TC et al (2015) Randomised control trial of humidified high flow nasal cannulae versus standard oxygen in the emergency department: high flow oxygen randomised control trial. Emerg Med Australas 27:537–541

18. Rittayamai N, Tscheikuna J, Praphruetkit N, Kijpinyochai S (2015) Use of high-flow nasal cannula for acute dyspnea and hypoxemia in the emergency department. Respir Care 60:1377–1382
19. Tinelli V, Cabrini L, Fominskiy E et al (2019) High flow nasal cannula oxygen vs. conventional oxygen therapy and noninvasive ventilation in emergency department patients: a systematic review and meta-analysis. J Emerg Med 57:322–328
20. Doshi P, Whittle JS, Bublewicz M et al (2018) High-velocity nasal insufflation in the treatment of respiratory failure: a randomized clinical trial. Ann Emerg Med 72:73–83.e5
21. García-de-Acilu M, Marin-Corral J, Vázquez A et al (2017) Hypoxemic patients with bilateral infiltrates treated with high-flow nasal cannula present a similar pattern of biomarkers of inflammation and injury to acute respiratory distress syndrome patients. Crit Care Med 45:1845–1853
22. Roca O, Messika J, Caralt B et al (2016) Predicting success of high-flow nasal cannula in pneumonia patients with hypoxemic respiratory failure: the utility of the ROX index. J Crit Care 35:200–205
23. Roca O, Caralt B, Messika J et al (2019) An index combining respiratory rate and oxygenation to predict outcome of nasal high-flow therapy. Am J Respir Crit Care Med 199:1368–1376
24. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2017) Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. insights from the LUNG SAFE study. Am J Respir Crit Care Med 195:67–77
25. Kang BJ, Koh Y, Lim C-M et al (2015) Failure of high-flow nasal cannula therapy may delay intubation and increase mortality. Intensive Care Med 41:623–632
26. Nedel WL, Deutschendorf C, Moraes Rodrigues Filho E (2017) High-flow nasal cannula in critically ill subjects with or at risk for respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. Respir Care 62:123–132
27. Mokart D, Geay C, Chow-Chine L et al (2015) High-flow oxygen therapy in cancer patients with acute respiratory failure. Intensive Care Med 41:2008–2010
28. Coudroy R, Jamet A, Petua P et al (2016) High-flow nasal cannula oxygen therapy versus noninvasive ventilation in immunocompromised patients with acute respiratory failure: an observational cohort study. Ann Intensive Care 6:45
29. Frat J-P, Ragot S, Girault C et al (2016) Effect of non-invasive oxygenation strategies in immunocompromised patients with severe acute respiratory failure: a post hoc analysis of a randomised trial. Lancet Respir Med 4:646–652

30. Tu G, He H, Yin K et al (2017) High-flow nasal cannula versus noninvasive ventilation for treatment of acute hypoxemic respiratory failure in renal transplant recipients. Transpl Proc 49:1325–1330

31. Lemiale V, Resche-Rigon M, Mokart D et al (2017) High-flow nasal cannula oxygenation in immunocompromised patients with acute hypoxemic respiratory failure: a groupe de recherche respiratoire en reanimation onco-hématologique study. Crit Care Med 45:e274–e280

32. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al (2018) Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. JAMA 320:2099–2107

33. Dumas G, Chevret S, Lemiale V et al (2018) Oxygenation/non-invasive ventilation strategy and risk for intubation in immunocompromised patients with hypoxemic acute respiratory failure. Oncotarget 9:33682–33693

34. Azoulay E, Pickkers P, Soares M et al (2017) Acute hypoxemic respiratory failure in immunocompromised patients: the Efraim multinational prospective cohort study. Intensive Care Med 43:1808–1819

35. Cortegiani A, Crimi C, Sanfilippo F et al (2019) High flow nasal therapy in immunocompromised patients with acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. J Crit Care 50:250–256

36. Wang Y, Ni Y, Sun J, Liang Z (2020) Use of high-flow nasal cannula for immunocompromise and acute respiratory failure: a systematic review and meta-analysis. J Emerg Med 58:413–423

37. Pisani L, Vega ML (2017) Use of nasal high flow in stable COPD: rationale and physiology. COPD J Chron Obstruct Pulmon Dis 14:346–350

38. Ritchie JE, Williams AB, Gerard C, Hockey H (2011) Evaluation of a humidified nasal high-flow oxygen system, using oxygraphy, capnography and measurement of upper airway pressures. Anaesth Intensive Care 39:1103–1110

39. Bräunlich J, Beyer D, Mai D et al (2013) Effects of nasal high flow on ventilation in volunteers, COPD and idiopathic pulmonary fibrosis patients. Respiration 85:319–325

40. Biselli P, Fricke K, Grote L et al (2018) Reductions in dead space ventilation with nasal high flow depend on physiological dead space volume: metabolic hood measurements during sleep in patients with COPD and controls. Eur Respir J 51:1702251

41. Fraser JF, Spooner AJ, Dunster KR et al (2016) Nasal high flow oxygen therapy in patients with COPD reduces respiratory rate and tissue carbon dioxide while increasing tidal and end-expiratory lung volumes: a randomised crossover trial. Thorax 71:759–761
42. Pisani L, Fasano L, Corcione N et al (2017) Change in pulmonary mechanics and the effect on breathing pattern of high flow oxygen therapy in stable hypercapnic COPD. Thorax 72:373–375
43. Longhini F, Pisani L, Lungu R et al (2019) High-flow oxygen therapy after noninvasive ventilation interruption in patients recovering from hypercapnic acute respiratory failure: a physiological crossover trial. Crit Care Med 47:e506–e511
44. Bräunlich J, Mauersberger F, Wirtz H (2018) Effectiveness of nasal high flow in hypercapnic COPD patients is flow and leakage dependent. BMC Pulm Med 18:14
45. Möller W, Feng S, Domanski U et al (2017) Nasal high flow reduces dead space. J Appl Physiol 122:191–197
46. Bräunlich J, Dellweg D, Bastian A et al (2019) Nasal high-flow versus noninvasive ventilation in patients with chronic hypercapnic COPD. COPD 14:1411–1421
47. Pisani L, Betti S, Biglia C et al (2020) Effects of high-flow nasal cannula in patients with persistent hypercapnia after an acute COPD exacerbation: a prospective pilot study. BMC Pulm Med 20:12
48. Rochwerg B, Brochard L, Elliott MW et al (2017) Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. Eur Respir J 50:1602426
49. Spoletini G, Mega C, Pisani L et al (2018) High-flow nasal therapy vs standard oxygen during breaks off noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a pilot randomized controlled trial. J Crit Care 48:418–425
50. Lee MK, Choi J, Park B et al (2018) High flow nasal cannulae oxygen therapy in acute-moderate hypercapnic respiratory failure. Clin Respir J 12:2046–2056
51. Pilcher J, Eastlake L, Richards M et al (2017) Physiological effects of titrated oxygen via nasal high-flow cannulae in COPD exacerbations: a randomized controlled cross-over trial. Respirology 22:1149–1155
52. Ricard J-D, Dib F, Esposito-Farese M et al (2018) Comparison of high flow nasal cannula oxygen and conventional oxygen therapy on ventilator support duration during acute-on-chronic respiratory failure: study protocol of a multicentre, randomised, controlled trial. The “HIGH-FLOW ACRF” study. BMJ Open 8:e022983

53. Cortegiani A, Longhini F, Carlucci A et al (2019) High-flow nasal therapy versus noninvasive ventilation in COPD patients with mild-tomoderate hypercapnic acute respiratory failure: study protocol for a noninferiority randomized clinical trial. Trials 20:450
54. Ricard JD, Gaborieau B, Bernier J et al (2019) Use of high flow nasal cannula for preoxygenation and apneic oxygenation during intubation. Ann Transl Med 7:S380
55. Ricard JD (2016) Hazards of intubation in the ICU: role of nasal high flow oxygen therapy for preoxygenation and apneic oxygenation to prevent desaturation. Minerva Anestesiol 82:1098–1106
56. Baillard C, Fosse J-P, Sebbane M et al (2006) Noninvasive ventilation improves preoxygenation before intubation of hypoxic patients. Am J Respir Crit Care Med 174:171–177
57. Baillard C, Prat G, Jung B et al (2018) Effect of preoxygenation using non-invasive ventilation before intubation on subsequent organ failures in hypoxaemic patients: a randomised clinical trial. Br J Anaesth 120:361–367
58. Papazian L, Corley A, Hess D et al (2016) Use of high-flow nasal cannula oxygenation in ICU adults: a narrative review. Intensive Care Med 42:1336–1349
59. Miguel-Montanes R, Hajage D, Messika J et al (2015) Use of high-flow nasal cannula oxygen therapy to prevent desaturation during tracheal intubation of intensive care patients with mild-to-moderate hypoxemia. Crit Care Med 43:574–583
60. Guitton C, Ehrmann S, Volteau C et al (2019) Nasal high-flow preoxygenation for endotracheal intubation in the critically ill patient: a randomized clinical trial. Intensive Care Med 45:447–458
61. Vourc'hVourc'h M, Asfar P, Volteau C et al (2015) High-flow nasal cannula oxygen during endotracheal intubation in hypoxemic patients: a randomized controlled clinical trial. Intensive Care Med 41:1538–1548
62. Simon M, Wachs C, Braune S et al (2016) High-flow nasal cannula versus bag-valve-mask for preoxygenation before intubation in subjects with hypoxemic respiratory failure. Respir Care 61:1160–1167
63. De Jong A, Jaber S (2016) Apneic oxygenation for intubation in the critically ill. Let's not give up! Am J Respir Crit Care Med 193:230–232

64. Frat J-P, Ricard J-D, Quenot J-P et al (2019) Non-invasive ventilation versus high-flow nasal cannula oxygen therapy with apnoeic oxygenation for preoxygenation before intubation of patients with acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, multicentre, open-label trial. Lancet Respir Med 7:303–312

65. Jaber S, Monnin M, Girard M et al (2016) Apnoeic oxygenation via high flow nasal cannula oxygen combined with non-invasive ventilation preoxygenation for intubation in hypoxaemic patients in the intensive care unit: the single-centre, blinded, randomised controlled OPTINIV trial. Intensive Care Med 42:1877–1887

66. Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND et al (2004) Noninvasive positivepressure ventilation for respiratory failure after extubation. N Engl J Med 350:2452–2460

67. Canet J, Gallart L, Gomar C et al (2010) Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort. Anesthesiology 113:1338–1350

68. Stéphan F, Barrucand B, Petit P et al (2015) High-flow nasal oxygen vs noninvasive positive airway pressure in hypoxemic patients after cardiothoracic surgery: a randomized clinical trial. JAMA 313:2331–2339

69. Futier E, Paugam-Burtz C, Godet T et al (2016) Effect of early postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on hypoxaemia in patients after major abdominal surgery: a French multicenter randomised controlled trial (OPERA). Intensive Care Med 42:1888–1898

70. Thille AW, Boissier F, Ben Ghezala H et al (2015) Risk factors for and prediction by caregivers of extubation failure in ICU patients: a prospective study. Crit Care Med 43:613–620

71. Ferrer M, Valencia M, Nicolas JM et al (2006) Early noninvasive ventilation averts extubation failure in patients at risk: a randomized trial. Am J Respir Crit Care Med 173:164–170

72. Hernández G, Vaquero C, Colinas L et al (2016) Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs noninvasive ventilation on reintubation and postextubation respiratory failure in high-risk patients: a randomized clinical trial. JAMA 316:1565–1574

73. Salam A, Tilluckdharry L, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA (2004) Neurologic status, cough, secretions and extubation outcomes. Intensive Care Med 30:1334–1339

74. Hernández G, Vaquero C, González P et al (2016) Effect of postextubation high-flow nasal cannula vs conventional oxygen therapy on reintubation in low-risk patients: a randomized clinical trial. JAMA 315:1354–1361 75. Zhu Y, Yin H, Zhang R et al (2019) High-flow nasal cannula

oxygen therapy versus conventional oxygen therapy in patients after planned extubation: a systematic review and meta-analysis. Crit Care 23:180

76. Thille AW, Muller G, Gacouin A et al (2019) Effect of postextubation high flow nasal oxygen with noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen alone on reintubation among patients at high risk of extubation failure: a randomized clinical trial. JAMA 322:1465–1475

77. Ruangsomboon O, Dorongthom T, Chakorn T et al (2020) High-flow nasal cannula versus conventional oxygen therapy in relieving dyspnea in emergency palliative patients with do-not-intubate status: a randomized crossover study. Ann Emerg Med 75:615–626

78. Epstein AS, Hartridge-Lambert SK, Ramaker JS et al (2011) Humidified high-flow nasal oxygen utilization in patients with cancer at Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. J Palliat Med 14:835–839

79. Peters SG, Holets SR, Gay PC (2013) Nasal high flow oxygen therapy in do-not-intubate patients with hypoxemic respiratory distress. Respir Care 58:597–600

80. Koyauchi T, Hasegawa H, Kanata K et al (2018) Efficacy and tolerability of high-flow nasal cannula oxygen therapy for hypoxemic respiratory failure in patients with interstitial lung disease with do-not-intubate orders: a retrospective single-center study. Respiration 96:323–329

81. Zemach S, Helviz Y, Shitrit M et al (2019) The use of high-flow nasal cannula oxygen outside the ICU. Respir Care 64:1333–1342

82. Hui D, Morgado M, Chisholm G et al (2013) High-flow oxygen and bilevel positive airway pressure for persistent dyspnea in patients with advanced cancer: a phase II randomized trial. J Pain Symptom Manage 46:463–473