



Factors Associated with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Failure in Late Preterm and Term Infants with Respiratory Distress after Birth

Gyu Hong Shim, MD, PhD

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, Seoul, Korea

ABSTRACT

Purpose: We examined the factors associated with nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) failure in late preterm and term infants with respiratory distress after birth.

Methods: A retrospective cohort study was conducted on late preterm and term infants with respiratory distress after birth from January 2015 to December 2020. The medical records of 132 infants, who received NIPPV as primary respiratory therapy before 6 hours of age, were retrospectively examined. We excluded five neonates who were either transferred to another hospital (n=2) or presented with congenital anomalies (n=3).

Results: The remaining 127 neonates were divided into the NIPPV success group (n=82) and NIPPV failure group (n=45). NIPPV failure was associated with birth in a community hospital, the need for a surfactant, and a high maximum respiratory severity score (RSS ≥ 2.5) on the first day of life. In the subgroup analysis, NIPPV failure in late preterm infants was associated with a lower gestational age, birth in a community hospital, and an RSS ≥ 2.5 on the first day of life. In addition, NIPPV failure in term infants was associated with birth in a community hospital, the need for a surfactant, and an RSS ≥ 2.5 on the first day of life.

Conclusion: Birth in a community hospital, the need for a surfactant, and an RSS ≥ 2.5 on the first day of life were significant factors associated with NIPPV failure in late preterm and term infants.

Key Words: Noninvasive ventilation; Respiratory insufficiency; Treatment failure; Infant, premature; Infant, newborn

서론

신생아의 출생 시 호흡곤란은 후기 미숙아 및 만삭아의 이환율과 사망률에 크게 기여하고 있으며, 신생아집중치료실에 입원하는 가장 흔한 원인 중 하나이다¹⁾. 재태연령 34주 미만의 미숙아에서는 더 흔하게 발생하지만, 신생아집중치료실에 입원하는 후기 미숙아의 29% 및 만삭아

Received: 26 December 2021

Revised: 15 February 2022

Accepted: 15 February 2022

Correspondence to: Gyu Hong Shim, MD

Department of Pediatrics, Inje University Sanggye Paik Hospital, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 01757, Korea

Tel: +82-2-950-1632

Fax: +82-2-950-1246

E-mail: peddoc@paik.ac.kr

Copyright(c) 2022 By Korean Society of Neonatology

This is an Open-Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

의 15%에서 치료가 필요한 호흡기계 질환이 발생한다고 알려져 있다²⁾.

과거에 신생아의 중증 호흡곤란의 치료로 기관 내 삽관 이후 침습적인 환기를 적용하였으나, 최근 비침습적 환기의 발달 및 INSURE (Intubation-SURfactant-Extubation)법과 최소 침습 폐표면활성제 투여법(minimally invasive surfactant therapy) 등의 발달로 인하여 일차적인 호흡곤란의 치료에서도 비강 내 지속적 양압환기요법(continuous positive airway pressure) 등의 비침습적 환기를 사용하는 빈도가 점점 높아지고 있다³⁾. 이러한 현상은 극소 미숙아에서 두드러지게 나타나고 있고, 현재 미숙아의 호흡곤란의 일차적인 치료로 침습적 환기와 기관 내 삽관을 통한 폐표면활성제 투여법 대신 비강 내 지속적 양압환기요법과 같은 비침습적 환기 적용 이후 선택적인 폐표면활성제 투여법이 선호되고 있다⁴⁾. 그리고, 그 연장 선상에서 후기 미숙아 및 만삭아에서도 일차적인 호흡곤란의 치료로 비침습적인 환기법이 많이 사용되고 있다⁵⁾.

특히 비강 내 간헐적 양압환기요법(nasal intermittent positive pressure ventilation, NIPPV)은 비강 내 지속적 양압환기요법에 일정한 횡수의 팽창(inflation)이 추가된 비침습적 환기법으로 비강 내 지속적 양압환기요법에 비하여 미숙아에 무호흡의 빈도를 줄여 줄 수 있는 것으로 나와 있어 현재 가장 많이 사용되는 비침습적인 환기법 중 하나이다⁶⁾. 이에 본원에서는 2015년부터 호흡곤란이 있는 신생아의 일차적인 치료 중 하나로 NIPPV를 사용하였는데, 호흡곤란이 있는 신생아에서 호기말양압(positive end-expiratory pressure)이 필요하다고 판단되거나, 모세혈 가스분석 결과 고탄산 혈증($pCO_2 \geq 60$ mm Hg)이 있는 경우에 일차적인 호흡 보조요법 중 하나로 사용하였다.

비강 내 지속적 양압환기요법과 마찬가지로 일정 비율의 환아에서 NIPPV 적용이 실패하였는데, 현재까지 NIPPV 실패 요인에 대한 후기 미숙아 및 만삭아에 대한 연구는 거의 없다. 이에 저자는 출생 후 호흡곤란으로 생후 6시간 이내에 NIPPV를 적용받은 후기 미숙아 및 만삭아에서 NIPPV 적용 실패의 관련 인자를 알아보고자 본 연구를 진행하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2015년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 총 6년 동안 출생 후 호흡곤란으로 신생아집중치료실에 입원한 재태연령 34⁺⁰주 이상의 후기 미숙아 및 만삭아를 대상으로 하였고 이들의 의무기록을 후향적으로 검토하였다. 출생 후 호흡곤란으로 생후 6시간 이내에 NIPPV를 초기에 적용받은 신생아를 연구 대상으로 선정

하였다. 선천성 기형이 있었던 환아 및 타 병원으로 전원된 환아는 분석에서 제외하였다. 이후 연구 대상군을 침습적인 환기를 적용받지 않고 NIPPV를 적용받은 NIPPV 성공군과 기관 내 삽관 후 침습적인 환기를 적용받은 NIPPV 실패군으로 나누어 두 군 간의 임상적인 특성들을 비교하였다. NIPPV 성공군은 생후 6시간 이내에 NIPPV를 적용받았고 이후 입원 기간 동안 비침습적 환기만 적용받은 환아군으로 정의하였고, NIPPV 실패군은 생후 6시간 이내에 NIPPV를 적용받았으나 이후 여러 가지 이유로 침습적인 환기를 1회 이상 적용받은 환아군으로 정의하였다. 본 연구는 의료윤리위원회(Institutional Review Board, IRB)의 심의를 통과하였으며, IRB에 의하여 동의 면제가 허락되었다(Approval number: SGPAIK 2021-01-005).

2. 자료 수집 방법

호흡곤란으로 신생아집중치료실에 입원하여 생후 6시간 이내에 NIPPV를 초기에 적용받은 재태연령 34⁺⁰주 이상의 후기 미숙아 및 만삭아의 산과적 특성, 신생아 시기의 임상적 특성, 입원 기간 중 발견된 질환 및 치료 등에 대하여 조사하였다.

산과적 특성으로 산모의 나이, 분만 방식, 분만 장소, 다태아 여부, 초산 여부, 조기 진통 여부, 체외 수정 여부, 태아 곤란증, 조기 양막 파수, 양수과소증, 임상적 용모양막염, 병리학적 용모양막염, 태반 이상, 산모의 당뇨병, 산모의 고혈압, 산모의 갑상선 질환 등에 대하여 조사하였다.

신생아의 임상적 특성으로는 재태연령, 출생체중, 성별, 1분 및 5분 아파가 점수, 출생 시 분만장에서의 처치, 부당 경량아(출생체중 10 백분위수 미만) 및 부당 중량아(출생체중 90 백분위수 이상) 등에 대하여 조사하였다. 호흡곤란의 원인 질환(호흡곤란 증후군, 일과성 빠른 호흡, 태변 흡인 증후군, 기흉, 선천성 폐렴 등)에 대하여 조사하였고, 동반 질환으로는 caffeine 사용이 필요한 무호흡, 치료가 필요한 저혈압, 치료가 필요한 폐동맥고혈압증, 치료가 필요한 동맥관 개존증, 신생아 패혈증, 뇌실 주위 백질연화증, 고혈당, 치료가 필요한 신생아 황달 및 사망 등에 대해 조사하였다. 혈액 검사는 입원 초기에 처음으로 시행된 일반 혈액 검사, 생화학 검사와 모세혈 가스분석 결과를 조사하였다. 신생아에게 시행된 치료로는 폐표면활성제 사용 유무, 산소 사용, 고유량 비강 카놀라(high-flow nasal cannula) 사용, NIPPV 사용 및 침습적인 인공환기기 사용 등에 대하여 조사하였고, 완전 경장 영양(≥ 100 mL/kg/day) 도달 기간, 총 정맥영양의 필요성, 항생제 사용 기간, 및 입원 기간 등에 대하여 조사하였다. NIPPV 사용에 있어서 생후 첫날 24시간 이내에 최대의 respiratory severity score (RSS)를 구하기 위하여 흡입산소분율(fraction of inspired oxygen)과 평균 기도압(mean airway pressure)이 조사되었다.

3. 정의

초기 양막 파수는 분만 18시간 이전에 양막이 파열된 경우로 정의하였고⁷⁾, 병리학적 용모양막염의 경우 병리학적 검사에서 중증도 2 이상의 양막 또는 용모 기저막염인 경우나 중증도 1 이상의 funisitis가 있을 때로 정의하였다⁷⁾. 신생아 호흡곤란 증후군의 경우에는 뚜렷한 호흡곤란 증후를 보이며 흉부방사선 사진상 폐용적의 감소 또는 공기-기관지 음영(air-bronchogram) 등의 의심 소견이 있어 폐표면활성제를 투여받은 경우로 하였다⁸⁾. 신생아의 일과성 빠른 호흡은 분당 60회 이상의 빈호흡, 그렇거림, 흡기성 함몰 등의 증상과 함께 양측성 폐포 및 간질성 부종, 폐문 주변 부위 음영 증가 및 과팽창 등의 영상의학적 소견이 보일 때로 정의하였다¹⁾. 태변 흡인 증후군은 태변 착색된 양수, 분만 직후 또는 출생 초기에 발생한 호흡곤란, 태변 흡인 증후군에 합당한 흉부방사선영상 소견으로 양측 폐의 과팽창, 불규칙한 폐음영 감소 또는 무기폐 등이 있는 경우로 정의하였다⁹⁾. 기흉은 폐에 공기누출이 있는 환자 중에 흉강 천자 이상의 치료가 필요한 경우로 정의하였다. 신생아 폐동맥고혈압증은 임상적으로 동맥관 전과 후의 산소포화도가 5%-10% 이상 차이가 발생하며 소아심장분과전문의가 시행한 심장 초음파검사에서 삼첨판 역류 3.5 m/sec 이상 혹은 우심실 최대 수축기압, 심방 수준에서의 우좌 단락의 유무, 수축기말 역설적 심실중격 운동 유무를 평가하여 진단¹⁰⁾ 받은 이후 약물 치료를 시행한 경우로 정의하였다. 패혈증은 혈액 배양검사서 병원균이 1쌍 이상 동정된 경우나 피부 상재균이 2쌍 이상에서 나오고 임상 증상이 있는 경우로 정의하였다¹¹⁾. 호흡과 심박수에 대한 감시 관찰 중에 심박수가 100회 미만으로 떨어지는 경우를 서맥으로 정의하였고, 15초 이상 호흡이 없거나 15초 미만이라도 심박수가 분당 100회 미만으로 측정되면서 산소포화도가 85% 미만으로 떨어진 경우를 무호흡으로 간주하였다. 뇌실 주위 백질연화증은 뇌초음파검사 또는 뇌 자기공명영상에서 백질 주변에 낭종성 변화를 보이는 경우로 정의하였다. 고혈당의 경우 150 mg/dL 이상의 고혈당이 생후 첫 24시간 이내에 있었던 경우로 정의하였다. RSS는 동맥카테터 유지가 힘든 신생아에서 고안된 점수로 평균 기도압과 흡입산소분율을 곱해서 얻어지는 점수로 정의하였다¹²⁾.

4. 호흡 보조

후기 미숙아 또는 만삭아 호흡곤란의 일차적인 치료로 고유량 비강 카놀라, NIPPV 또는 침습적인 인공환기 등을 적용하였다. 흡입 산소 요구량이 크지 않고, 혈액 가스검사가 안정적이며, 호기말 양압의 적용이 필요 없다고 판단되는 경우에는 고유량 비강 카놀라를 적용하였다. 초기 고유량 비강 카놀라로 호흡일 증가가 의심되거나 흡입산소분율 0.4로 산소 포화도 유지가 어려운 경우 또는 호기말양압의 적용이 필요하다고 판단되는 경우에는 Infant Flow[®]

SiPAP (CareFusion, San Diego, CA, USA)을 통하여 NIPPV를 적용하였다. NIPPV의 초기 설정값으로 호흡수 분당 30-60회, 흡기 시간 0.3-0.4초, 호기말양압은 5-6 cmH₂O, 그리고 최대 흡기압은 7-10 cmH₂O로 설정하였다. 기관 내 삽관을 통한 침습적 환기의 적용은 혈액 가스 분석에서 pH가 7.25 미만이면서 이산화탄소 분압이 65 mm Hg 이상인 경우 고려하였고, NIPPV 적용 시 최소 침습 폐표면활성제 투여법 또는 INSURE법으로 폐표면활성제를 투여하였는데도 불구하고 흡입산소분율 0.4-0.6에도 산소포화도가 90%가 넘지 않은 경우 추가적으로 고려하였다.

5. 통계

통계학적인 분석을 위해 SPSS software version 25.0 for Windows (IBM Co., Armonk, NY, USA)를 사용하였으며, 범주형 변수들은 카이제곱 검정과 피셔 검정을 사용하고 연속변수들은 Student's *t*-test과 Mann Whitney *U*-test를 사용하여 분석하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미가 있다고 판단하였다. 그리고, NIPPV 적용의 실패와 관련된 인자를 알아보고자 *P*값이 0.10 미만인 인자들을 대상으로 다중 로지스틱 회귀분석을 진행하였다.

결과

2015년 1월 1일부터 2020년 12월 31일까지 출생 후 6시간 이내에 호흡곤란으로 NIPPV를 적용받은 재태연령 34주 이상의 신생아 132명을 대상으로 연구를 진행하였다. 입원 중 다른 병원으로 전원된 환자 2명, 선천성 기형이 있었던 환자 3명을 제외한 총 127명의 신생아 중 NIPPV 성공군 82명, NIPPV 실패군 45명을 대상으로 하였다.

1. 두 군 간의 임상적 특징의 비교

NIPPV 성공군과 실패군 비교에서 출생 장소는 NIPPV 실패군에서 성공군에 비하여 원외 출생이 많았으며, 폐표면활성제 투여 빈도도 더 높았다. 두 군 간 첫날 시행한 혈액검사 결과 비교에서 NIPPV 실패군이 성공군에 비하여 총 백혈구수 25,000/ μ L 이상의 빈도가 더 높았다. NIPPV 사용에 있어서 생후 24시간 이내에 측정된 생후 첫날 최대 흡입산소분율 0.4 이상의 빈도와 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 의 빈도는 NIPPV 실패군에서 성공군에 비하여 통계적으로 유의하게 더 높았다(Table 1).

2. 두 군 간의 유병률 비교

두 군의 NIPPV 사용 적응증이 된 호흡곤란의 원인은 NIPPV

Table 1. Comparisons of Clinical Characteristics between Infants with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Success and Failure

Characteristic	NIPPV success (n=82)	NIPPV failure (n=45)	P-value
Gestational age (wk)	36 ⁺⁴ ±2 ⁺¹	37 ⁺² ±1 ⁺⁶	0.076
Birth weight (g)	2,829±674	2,994±440	0.100
Male sex	48 (58.5)	30 (66.7)	0.368
Outborn	28 (34.1)	32 (71.1)	<0.001
Nulliparous	23 (28.0)	17 (37.8)	0.259
Fetal distress	3 (8.9)	4 (3.7)	0.244
SGA	5 (6.1)	2 (4.4)	1.000
LGA	8 (9.8)	4 (8.9)	1.000
Maternal age	32.5±5.3	34.1±5.2	0.109
C-section	54 (65.9)	35 (77.8)	0.160
Antenatal steroids	10 (12.2)	3 (6.7)	0.379
Multiple	6 (7.3)	1 (2.2)	0.420
Oligohydramnios	2 (2.4)	1 (2.2)	1.000
Maternal GDM	9 (11.0)	6 (13.3)	0.694
Maternal PIH	4 (4.9)	5 (11.1)	0.278
PROM	7 (8.5)	4 (8.9)	1.000
HCAM	6 (7.3)	2 (1.6)	0.711
MSAF	4 (4.9)	5 (11.1)	0.278
DR resuscitation	15 (18.3)	6 (13.3)	0.472
1-min Apgar score	7.8±1.4	8.1±1.1	0.257
5-min Apgar score	8.9±1.0	9.2±1.0	0.136
Surfactant	33 (40.2)	40 (88.9)	<0.001
WBC initial (≥25,000/μL)	9 (11.0)	15 (33.3)	0.002
pH initial (<7.25)	30 (36.6)	19 (42.2)	0.553
pCO ₂ initial (≥60 mm Hg)	29 (35.4)	21 (46.7)	0.212
Hyperglycemia (≥150 mm/dL)	11 (13.4)	18 (40.0)	0.001
FiO ₂ max ≥0.40	33 (40.2)	40 (88.9)	<0.001
RSSmax ≥2.50	16 (19.5)	34 (75.6)	<0.001

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane; HCAM, histologic chorioamnionitis; MSAF, meconium staining amniotic fluid; DR, delivery room; WBC, white blood cell count; FiO₂, fraction of inspired oxygen; RSS, respiratory severity score.

실패군에서는 호흡곤란 증후군이 29명(64.4%)으로 가장 많았고, NIPPV 성공군에서는 신생아 일과성 빠른 호흡이 42명(51.2%)으로 가장 많았다.

두 군 간 유병률 비교에서는 NIPPV 실패군에서 치료가 필요한 기흉, caffeine 사용이 필요한 무호흡, 치료가 필요한 저혈압, 치료가 필요한 폐동맥고혈압증, 치료가 필요한 동맥관 개존증 및 치료가

Table 2. Comparison of Neonatal Morbidities between Infants with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Success and Failure

Variable	NIPPV success (n=82)	NIPPV failure (n=45)	P-value
Causes of respiratory distress			<0.001
RDS	31 (37.8)	29 (64.4)	0.004
TTN	42 (51.2)	3 (6.7)	<0.001
MAS	8 (9.8)	12 (26.7)	0.012
Others	1 (1.2)	1 (2.2)	1.000
Pneumothorax	3 (3.7)	7 (15.6)	0.033
Caffeine administration	8 (9.8)	11 (24.4)	0.026
Hypotension	4 (4.9)	24 (53.3)	<0.001
Pulmonary hypertension	0	10 (22.2)	<0.001
PDA requiring treatment	0	6 (13.3)	0.002
Culture proven sepsis	1 (1.2)	1 (2.2)	1.000
PVL	1 (1.2)	4 (8.9)	0.053
Jaundice requiring phototherapy	26 (31.7)	31 (68.9)	<0.001
Duration of non-invasive ventilation (d)	5.30±1.93	5.20±2.18	0.788
Duration of total respiratory support (d)	5.30±1.93	9.47±5.06	<0.001
Duration of hospital stay (d)	14.6±6.7	19.9±8.4	<0.001
Number of days until full enteral feeding (d)	5.00±1.52	9.00±3.93	<0.001
Duration of TPN (d)	3.18±2.89	8.73±4.38	<0.001
Duration of antibiotic uses (d)	3.21±2.01	5.71±3.97	<0.001
Mortality	0	0	1.000

Values are expressed as number (%) or mean±standard deviation.

Abbreviations: NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation; RDS, respiratory distress syndrome; TTN, transient tachypnea of the newborn; MAS, meconium aspiration syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; PVL, periventricular leukomalacia; TPN, total parenteral nutrition.

필요한 신생아 황달 등의 빈도가 더 높았다.

두 군 간 비침습적 환기의 적용 기간은 차이가 없었으나, 전체 호흡 보조 요법 필요 기간, 입원 기간, 완전 경장 영양 도달 기간, 총 정맥영양 투여 기간, 항생제 사용 기간 등이 NIPPV 실패군에서 더 길었다(Table 2).

3. 세부 그룹 분류

임상적 특성 비교에서 후기 미숙아에서는 NIPPV 실패군에서 출생체중이 상대적으로 무거웠으며, 원위 출생이 더 많았고, 폐표면활성제 투여의 빈도가 더 높았다. 그리고, NIPPV 실패군에서 생후 첫날 흡입산소분율 0.4 이상의 빈도와 생후 첫날 최고 RSS ≥2.5의 빈도는 성공군에 비하여 통계적으로 유의하게 더 높았다. 만삭아에서는 NIPPV 실패군에서 초산모가 더 많았고, 폐표면활성제 투여의 빈도가 더 높았으며, 호흡곤란 증후군의 비율이 상대적으로 높

았다. 만삭아에서 첫날 시행한 혈액검사 결과 비교에서는 NIPPV 실패군이 성공군에 비하여 총 백혈구수 25,000/ μ L 이상의 빈도가 더 높았다. 만삭아에서도 후기 미숙아에서와 같이 NIPPV 실패군에서 생후 첫날 흡입산소분율 0.4 이상의 빈도와 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 의 빈도는 성공군에 비하여 통계적으로 유의하게 더 높았다 (Table 3).

후기 미숙아의 유병률 비교에서는 NIPPV 실패군에서 caffeine 사용이 필요한 무호흡, 치료가 필요한 저혈압, 치료가 필요한 신생

아 황달 등이 더 많았다. 만삭아의 유병률 비교에서는 치료가 필요한 저혈압, 치료가 필요한 폐동맥고혈압증, 치료가 필요한 신생아 황달 등이 더 많았다. 후기 미숙아 및 만삭아에서 호흡 보조 요법 필요 기간, 입원 기간, 완전 경장 영양 도달 기간, 총 정맥영양 투여 기간, 항생제 사용 기간 등이 NIPPV 실패군에서 더 길었다 (Table 4).

4. NIPPV 실패의 관련 인자

NIPPV 실패에 대한 독립적인 관련 인자를 분석하기 위하여 Table 1에 있는 변수 중 $P < 0.1$ 인 요인들을 대상으로 다중 로지

Table 3. Subgroup Analysis of Clinical Characteristics between Infants with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Success and Failure

Characteristic	34–36 weeks			37–41 weeks		
	NIPPV success (n=49)	NIPPV failure (n=20)	P-value	NIPPV success (n=33)	NIPPV failure (n=25)	P-value
Gestational age (wk)	35 ⁺¹ \pm 0 ⁺⁶	35 ⁻³ \pm 1 ⁺⁰	0.107	38 ⁺⁶ \pm 1 ⁺²	38 ⁺⁵ \pm 1 ⁺¹	0.736
Birth weight (g)	2,439 \pm 392	2,736 \pm 395	0.006	3,409 \pm 582	3,200 \pm 363	0.119
Male sex	31 (63.3)	15 (75.0)	0.348	17 (51.5)	15 (60.0)	0.520
Outborn	9 (18.4)	12 (60.0)	0.001	19 (57.6)	20 (80.0)	0.072
Nulliparous	14 (28.6)	3 (15.0)	0.358	9 (27.3)	14 (56.0)	0.027
Fetal distress	2 (4.1)	1 (5.0)	1.000	1 (3.0)	3 (12.0)	0.305
SGA	3 (6.1)	0	0.551	2 (6.1)	2 (8.0)	1.000
LGA	2 (4.1)	2 (10.0)	0.574	6 (18.2)	2 (8.0)	0.445
Maternal age	32.1 \pm 6.0	34.6 \pm 6.2	0.131	33.2 \pm 4.0	33.7 \pm 4.3	0.606
C-section	33 (67.3)	16 (80.0)	0.386	21 (63.6)	19 (76.0)	0.313
Antenatal steroids	10 (20.4)	3 (15.0)	0.742	0	0	1.000
Multiple	5 (10.2)	0	0.311	1 (3.0)	1 (4.0)	1.000
Oligohydramnios	2 (4.1)	0	1.000	0	1 (4.0)	0.431
Maternal GDM	5 (10.2)	2 (10.0)	1.000	4 (12.1)	4 (16.0)	0.715
Maternal PIH	2 (4.1)	4 (20.0)	0.054	2 (6.1)	1 (4.0)	1.000
PROM	7 (14.3)	3 (15.0)	1.000	0	1 (4.0)	0.431
HCAM	6 (12.2)	2 (10.0)	1.000	1 (3.0)	0	1.000
MSAF	1 (2)	1 (5)	1.000	3 (9.1)	4 (16.0)	0.450
DR resuscitation	12 (24.5)	3 (15.0)	0.526	3 (9.1)	3 (12.0)	1.000
1-min Apgar score	7.4 \pm 1.5	7.8 \pm 1.3	0.284	8.4 \pm 1.0	8.3 \pm 0.8	0.647
5-min Apgar score	8.6 \pm 1.1	9.1 \pm 1.1	0.130	9.4 \pm 0.6	9.3 \pm 0.9	0.719
Surfactant	21 (42.9)	17 (85.0)	0.001	12 (36.4)	23 (92.0)	<0.001
WBC initial ($\geq 25,000/\mu$ L)	1 (2.0)	2 (10.0)	0.199	8 (24.2)	13 (52.0)	0.029
pH initial (<7.25)	20 (40.8)	10 (50.0)	0.485	10 (30.3)	9 (36.0)	0.647
pCO ₂ initial (≥ 60 mm Hg)	18 (36.7)	11 (55.0)	0.163	11 (33.3)	10 (40.0)	0.601
Hyperglycemia (≥ 150 mm/dL)	9 (18.4)	6 (30.0)	0.288	2 (6.1)	12 (48.0)	<0.001
FiO ₂ max ≥ 0.40	22 (44.9)	16 (80.0)	0.009	11 (33.3)	24 (96.0)	<0.001
RSSmax ≥ 2.50	9 (18.4)	12 (60.0)	0.001	7 (21.2)	22 (88.0)	<0.001

Values are expressed as mean \pm standard deviation or number (%).

Abbreviations: NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation; SGA, small for gestational age; LGA, large for gestational age; GDM, gestational diabetes mellitus; PIH, pregnancy-induced hypertension; PROM, premature rupture of membrane; HCAM, histologic chorioamnionitis; MSAF, meconium-stained amniotic fluid; DR, delivery room; WBC, white blood cell count; FiO₂, fraction of inspired oxygen; RSS, respiratory severity score.

스틱 회귀분석을 시행하였다. 원외 출생 여부(relative risk [RR], 5.50; 95% confidence interval [CI], 1.59–19.12; $P=0.007$), 폐표면활성제 투여 여부(RR, 4.61; 95% CI, 1.09–19.42; $P=0.037$) 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 (RR, 8.43; 95% CI, 2.23–31.87; $P=0.002$)가 NIPPV 실패의 독립적인 관련 인자였다. 후기 미숙아 및 만삭아에서 NIPPV 실패에 대한 독립적인 관련 인자를 분석하기 위하여 Table 3에 있는 변수 중 $P<0.1$ 인 요인들을 대상으로 다중 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 후기 미숙아는 원외 출생 여부(RR, 8.24; 95% CI, 1.30–52.13; $P=0.025$) 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 (RR, 15.45; 95% CI, 1.66–144.19; $P=0.016$)가 독립적인 NIPPV 실패의 관련 인자였으며, 만삭아에서는 원외 출생 여부(RR, 4.67; 95% CI, 1.50–14.60; $P=0.008$), 폐표면활성제 투여 여부(RR, 4.45; 95% CI, 1.06–18.78; $P=0.042$) 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 (RR, 7.48; 95% CI, 2.13–26.34; $P=0.002$)가 독립적인 관련 인자였다(Table 5).

고찰

본 연구에서는 출생 후 호흡곤란으로 NIPPV를 적용받은 재태연령 34주 이상의 신생아에서 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자는 원외 출생, 폐표면활성제의 투여 필요 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 이었다. 재태연령에 따른 추가 분석에서 후기 미숙아는 낮은 재태연령, 원외 출생 여부 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 등이 통계적으로 유의한 NIPPV 실패의 관련 인자였으며, 만삭아에서는 원외 출생 여부, 폐표면활성제의 투여 필요 여부 및 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 등이 독립적인 관련 인자였다.

신생아 호흡곤란의 치료로 고유량 비강 캐놀라 또는 비강 내 지속적 양압 환기 요법 등의 비침습적 환기가 일차적으로 적용되는 사례가 늘고 있다^{6,13–15}. 2013년 Schmolzer 등¹⁶은 체계적 문헌고찰을 통하여 일차적으로 비강 내 지속적 양압 환기 요법을 적용한 후 필요 시 폐표면활성제를 투여하는 것이 기관 내 삽관 후 침습적인 환기를 시행하는 것보다 기관지폐 형성 이상 또는 사망률을 줄일 수 있다는 것을 보여주었다. 이와 동시에 미숙아에서 비강 내 지속적

Table 4. Subgroup Analysis of Neonatal Morbidities between Infants with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Success and Failure

Variable	34–36 weeks			37–41 weeks		
	NIPPV success (n=49)	NIPPV failure (n=20)	P-value	NIPPV success (n=33)	NIPPV failure (n=25)	P-value
Causes of respiratory distress			0.003			<0.001
RDS	22 (44.9)	14 (70.0)	0.058	9 (27.3)	15 (60.0)	0.012
TTN	25 (51.0)	2 (10.0)	0.002	17 (51.5)	1 (4.0)	<0.001
MAS	2 (4.1)	3 (15.0)	0.142	6 (18.2)	9 (36.0)	0.125
Others	0	1 (5.0)		1 (3.0)	0	
Pneumothorax	2 (4.1)	4 (20.0)	0.054	1 (3.0)	3 (12.0)	0.305
Caffeine uses	8 (16.3)	8 (40.0)	0.035	0	3 (12.0)	0.075
Hypotension	3 (6.1)	9 (45.0)	<0.001	1 (3.0)	15 (60.0)	<0.001
Pulmonary hypertension	0	2 (10.0)	0.081	0	8 (32.0)	0.001
PDA requiring treatment	0	2 (10.0)	0.081	0	0	1.000
Culture positive sepsis	0	1 (5.0)	0.290	1 (3.0)	0	1.000
PVL	1 (2.0)	2 (10.0)	0.199	0	2 (8.0)	0.181
Jaundice requiring phototherapy	15 (30.6)	15 (75.0)	0.001	11 (33.3)	15 (60.0)	0.043
Duration of non-invasive ventilation (d)	5.24±1.80	4.95±1.54	0.522	5.48±2.14	5.40±2.60	0.992
Duration of total respiratory support (d)	5.24±1.80	8.30±3.00	<0.001	5.48±2.14	10.40±6.14	0.001
Duration of hospital stay (d)	15.7±7.6	19.7±6.7	0.047	12.9±4.8	20.2±9.7	0.002
Number of days until full enteral feeding (d)	4.90±1.34	8.65±3.60	<0.001	5.15±1.75	9.28±4.23	<0.001
Duration of TPN (d)	3.06±2.71	8.20±4.34	<0.001	3.36±3.16	9.16±4.45	<0.001
Duration of antibiotic uses (d)	2.94±1.09	5.60±4.47	0.016	3.61±2.86	5.80±3.62	0.016
Mortality	0	0	1.000	0	0	1.000

Values are expressed as mean±standard deviation or number (%).

Abbreviations: NIPPV, nasal intermittent positive pressure ventilation; RDS, respiratory distress syndrome; TTN, transient tachypnea of the newborn; MAS, meconium aspiration syndrome; PDA, patent ductus arteriosus; PVL, periventricular leukomalacia; TPN, total parenteral nutrition.

Table 5. Factors Associated with Nasal Intermittent Positive Pressure Ventilation Success and Failure

Variable	All ages		34–36 weeks		37–41 weeks	
	RR (95% CI)	P-value	RR (95% CI)	P-value	RR (95% CI)	P-value
Higher GA	1.01 (0.94–1.09)	0.750				
Higher BW			1.00 (1.00–1.00)	0.054		
LPT	1.30 (0.16–10.28)	0.806				
Outborn	5.50 (1.59–19.12)	0.007	8.24 (1.30–52.13)	0.025	4.67 (1.50–14.60)	0.008
Nulliparous					0.60 (0.19–1.87)	0.379
Maternal PIH			16.32 (0.85–311.93)	0.064		
Surfactant	4.61 (1.09–19.42)	0.037	6.54 (0.74–57.57)	0.091	4.45 (1.06–18.78)	0.042
WBC initial ($\geq 25,000$)	1.74 (0.43–7.09)	0.442			1.53 (0.40–5.85)	0.531
Hyperglycemia (≥ 150 mm/dL)	1.85 (0.58–5.88)	0.297			2.03 (0.63–6.54)	0.235
FiO ₂ max within 24 hours ≥ 0.40	1.09 (0.20–6.09)	0.919	0.47 (0.04–6.30)	0.567	1.35 (0.25–7.43)	0.732
RSSmax within 24 hours ≥ 2.50	8.43 (2.23–31.87)	0.002	15.45 (1.66–144.19)	0.016	7.48 (2.13–26.34)	0.002

Abbreviations: RR, relative risk; CI, confidence interval; GA, gestational age; BW, birth weight; LPT, late preterm infants; PIH, pregnancy-induced hypertension; WBC, white blood cell count; FiO₂, fraction of inspired oxygen; RSS, respiratory severity score.

양압 환기 요법의 효과를 높이기 위한 방법들이 고안되었는데 그 중에서 NIPPV도 추가적인 팽창으로 비강 내 지속적 양압 환기 요법보다 추가적인 도움을 줄 수 있다는 이론적인 배경으로 1980년대 도입이 되었는데 위천공의 위험성 등으로 많이 사용되지 못하였다¹⁷⁾. 이후 여러 연구에서 NIPPV가 비강 내 지속적 양압 환기 요법보다 부작용이 크지 않고 효과가 비슷하거나 조금 더 좋을 수 있다는 연구결과들로 인하여 이전보다 많이 사용되기 시작하였다^{18–22)}. 2012년 Meneses 등²³⁾의 체계적 문헌고찰에서 NIPPV가 비강 내 지속적 양압 환기 요법에 비하여 기관지폐 형성 이상 또는 사망률은 비슷하지만, 침습적 환기의 적용을 줄일 수 있다고 보고하였다. 2014년 Shi 등²⁰⁾은 호흡곤란 증후군의 치료로 NIPPV와 비강 내 지속적 양압 환기 요법의 비교를 위하여 미숙아와 만삭아에서 무작위 배정 연구를 진행하였는데 NIPPV를 적용받은 신생아에서 기관 내 삽관의 필요성이 줄어들었고, 조금 더 좋은 예후를 보여 주었다고 하였다. 최근 시행된 메타 분석에서도 호흡곤란의 일차적인 요법으로 NIPPV와 비강 내 지속적 양압 환기 요법을 비교하였을 때 NIPPV가 더 강점이 있음을 보여주었다²⁴⁾.

본 연구에서 원외 출생은 후기 미숙아 및 만삭아 모두에서 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자였다. 이전 연구들에서 미숙아의 경우에는 원외 출생의 경우 여러 질환의 유병률이 원내 출생에 비해 상대적으로 높고 사망률도 높다는 결과를 보여 주었는데^{25,26)}, 후기 미숙아 및 만삭아에서의 출생 위치에 따른 유병률의 비교 연구는 거의 없다. 다만 본 연구에서 원외 출생이 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자로 나온 이유는 원외 출생으로 전원 전까지 적절한 처치를 받는데 원내 출생에 비하여 상대적으로 시간이 많이 걸리고 이로 인하여 성공적인 NIPPV를 시행 받을 수 있는 적절한 시간대가 지나가 버리는 문제점과 상대적으로 원외 출생 환아들

이 태변 흡입 증후군의 빈도가 높고 원내 출생 환아들이 일과성 빠른 호흡이 빈도가 높기 때문에 발생하는 현상이 아닐까 생각된다²⁷⁾. 침습적인 환기 적용 없는 폐표면활성제 투여법인 최소 침습 폐표면활성제 투여법 및 INSURE법 등의 빈도가 높아지고 있지만^{16,28)}, 태변 흡입 증후군 환아들이 일과성 빠른 호흡 환아들보다 상대적으로 높은 비율로 침습적인 기계환기 요법 적용이 필요하게 되는 것으로 판단된다.

본 연구에서 폐표면활성제의 투여 필요 여부가 전체 환아 및 만삭아에서 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자였다. 이번 연구 전까지 NIPPV 적용 실패와 폐표면활성제의 투여에 관한 후기 미숙아 및 만삭아에 대한 연구는 아직 없었다. 그러나, 재태연령 24–31주 미숙아를 대상으로 Duman 등²⁹⁾의 시행한 NIPPV와 조기 폐표면활성제의 투여에 관한 연구에서는 본 연구와는 다르게 일찍 폐표면활성제를 투여한 환아들에서 침습적인 환기의 필요성이 줄어든다고 하였다. NIPPV는 아니지만 비강 내 지속적 양압환기요법의 실패에 대한 연구들에서도 조기 폐표면활성제의 투여가 비강 내 지속적 양압환기요법 성공의 중요한 요인이라는 것을 보여 주었다^{30,31)}. 이렇듯 기존의 연구와 이번 연구의 결과는 서로 다른 결과를 보이는 데 이는 대상 환아들이 이번 연구에는 후기 미숙아와 만삭아를 대상으로 했기 때문에 조기 폐표면활성제 투여 보다는 증상이 어는 정도 진행되어 산소 요구량이 많아진 후에 폐표면활성제를 투여했기 때문에 폐표면활성제 투여가 오히려 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자로 나온 것이 아닌가 생각된다.

본 연구에서 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 가 후기 미숙아 및 만삭아 모두에서 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자였다. 기존의 연구에서 NIPPV 적용 실패와 흡입산소분율 또는 RSS와 관련된 연구는 없지만, 미숙아에서 비강 내 지속적 양압환기요법의 실패 흡입

산소분율 또는 RSS가 독립적인 요인이라는 결과를 보인 여러 연구들이 있다^{30,32-35}. 특히 Pillai 등³³은 재태연령 28주 미만의 미숙아에서 호흡 보조 시작 초기 RSS ≥ 1.28 이 비강 내 지속적 양압환기 요법 실패의 독립적인 예측 인자라고 하였다. 본 연구는 출생 초기가 아닌 출생 24시간 이내의 최고 RSS에 대해서만 조사하였고, 흡입산소분율보다는 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 가 관련이 있다고 나왔는데, 이는 NIPPV 적용에 있어서 흡입산소분율 뿐만 아니라 평균 기도압도 조절할 수 있는 부분인면서 환아의 상태를 반영하는 것이기 때문에 RSS가 흡입산소분율 보다 더 NIPPV 적용 실패를 예측할 수 있는 요인이 될 수 있다고 보여진다. 위의 세가지 NIPPV 적용 실패의 독립적인 관련 인자 분석에서 알 수 있듯이 외부 출생이거나 폐표면활성제를 투여받았거나 생후 첫날 최고 RSS ≥ 2.5 인 후기미숙아나 만삭아의 경우에는 NIPPV 적용에 있어서 더 세심한 관찰과 주의가 필요하다고 할 수 있다.

본 연구는 여러 제한점이 있다. 후향적 설계라는 한계점과 단일 기관의 소규모 연구라는 한계가 있다. 그리고, 비침습적인 환기법에 대한 표준화된 자료가 없는데도 불구하고 일률적으로 NIPPV를 사용하였다는 점이 있다. 마지막으로, 호흡 보조 요법의 결정 및 폐표면활성제 투여 등에 있어서 기준이 있었으나, 어느 정도는 의료진의 재량에 따라 결정이 달라질 가능성이 있다는 점이다. 이러한 단점을 극복하기 위해서는 첫째로 출생 후 호흡곤란에서의 가장 적절한 비침습적 환기법 적용에 대한 비교 연구가 필요하며, 둘째로 각각의 치료 등에 대한 정의가 잘 이루어진 다기관에서 시행하는 대규모 표본의 전향적인 코호트 연구가 필요하다.

결론적으로 본 연구에서는 재태연령 34주 이상의 신생아에서 원외 출생 및 폐표면활성제의 투여 등이 있는 경우에 NIPPV 적용 실패의 가능성이 높다는 것을 보여 준다. 다만 본 연구는 단일기관에서 단기간에 시행된 후향적인 연구라는 한계점이 있기 때문에 앞으로 장기간에 걸친 다기관의 전향적인 연구를 통하여 추가적인 NIPPV 적용 실패의 요인과 이를 예방하기 위한 방법을 알아보기 위한 추가적인 연구가 필요하다.

ARTICLE INFORMATION

Ethical statement

This study was approved by the Institutional Review Board of Inje University Sanggye Paik Hospital (Approval number: SGPAIK 2021-01-005). Informed consent was waived by the board.

Conflicts of interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

Author contributions

Conception or design: G.H.S.

Acquisition, analysis, or interpretation of data: G.H.S.

Drafting the work or revising: G.H.S.

Final approval of the manuscript: G.H.S.

ORCID

Gyu Hong Shim <https://orcid.org/0000-0002-0043-3186>

Funding

None

Acknowledgments

None

REFERENCES

1. Reuter S, Moser C, Baack M. Respiratory distress in the newborn. *Pediatr Rev* 2014;35:417-28.
2. Kommawar A, Borkar R, Vagha J, Lakhkar B, Meshram R, Taksandae A. Study of respiratory distress in newborn. *Int J Contemp Pediatr* 2017;4:490-4.
3. Shim GH. Update of minimally invasive surfactant therapy. *Korean J Pediatr* 2017;60:273-81.
4. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Te Pas A, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2019 update. *Neonatology* 2019;115:432-50.
5. Mahoney AD, Jain L. Respiratory disorders in moderately preterm, late preterm, and early term infants. *Clin Perinatol* 2013;40:665-78.
6. DiBlasi RM. Neonatal noninvasive ventilation techniques: do we really need to intubate? *Respir Care* 2011;56:1273-94.
7. Practice bulletins No. 139: premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol* 2013;122:918-30.
8. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of respiratory distress syndrome: 2016 update. *Neonatology* 2017;111:107-25.
9. Dargaville PA, Copnell B; Australian and New Zealand Neonatal Network. The epidemiology of meconium aspiration syndrome: incidence, risk factors, therapies, and outcome. *Pediatrics* 2006;

- 117:1712-21.
10. Jain A, McNamara PJ. Persistent pulmonary hypertension of the newborn: advances in diagnosis and treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* 2015;20:262-71.
 11. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* 2016; 28:135-40.
 12. Ballard RA, Truog WE, Cnaan A, Martin RJ, Ballard PL, Merrill JD, et al. Inhaled nitric oxide in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2006;355:343-53.
 13. Edwards MO, Kotecha SJ, Kotecha S. Respiratory distress of the term newborn infant. *Paediatr Respir Rev* 2013;14:29-36.
 14. Mahmoud RA, Roehr CC, Schmalisch G. Current methods of non-invasive ventilatory support for neonates. *Paediatr Respir Rev* 2011;12:196-205.
 15. Buckmaster AG, Arnolda G, Wright IM, Foster JP, Henderson-Smart DJ. Continuous positive airway pressure therapy for infants with respiratory distress in non tertiary care centers: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;120:509-18.
 16. Schmolzer GM, Kumar M, Pichler G, Aziz K, O'Reilly M, Cheung PY. Non-invasive versus invasive respiratory support in preterm infants at birth: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2013;347:f5980.
 17. Garland JS, Nelson DB, Rice T, Neu J. Increased risk of gastrointestinal perforations in neonates mechanically ventilated with either face mask or nasal prongs. *Pediatrics* 1985;76:406-10.
 18. Kieran EA, Walsh H, O'Donnell CP. Survey of nasal continuous positive airways pressure (NCPAP) and nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) use in Irish newborn nurseries. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011;96:F156.
 19. Owen LS, Morley CJ, Davis PG. Neonatal nasal intermittent positive pressure ventilation: a survey of practice in England. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F148-50.
 20. Shi Y, Tang S, Zhao J, Shen J. A prospective, randomized, controlled study of NIPPV versus nCPAP in preterm and term infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2014;49:673-8.
 21. Mehta P, Berger J, Bucholz E, Bhandari V. Factors affecting nasal intermittent positive pressure ventilation failure and impact on bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinatol* 2014; 34:754-60.
 22. Roberts CT, Davis PG, Owen LS. Neonatal non-invasive respiratory support: synchronised NIPPV, non-synchronised NIPPV or bi-level CPAP. What is the evidence in 2013? *Neonatology* 2013;104:203-9.
 23. Meneses J, Bhandari V, Alves JG. Nasal intermittent positive-pressure ventilation vs nasal continuous positive airway pressure for preterm infants with respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2012;166:372-6.
 24. Ruegger CM, Owen LS, Davis PG. Nasal intermittent positive pressure ventilation for neonatal respiratory distress syndrome. *Clin Perinatol* 2021;48:725-44.
 25. Hedstrom A, Ryman T, Otai C, Nyonyintono J, McAdams RM, Lester D, et al. Demographics, clinical characteristics and neonatal outcomes in a rural Ugandan NICU. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014;14:327.
 26. Chung MY, Fang PC, Chung CH, Chen CC, Hwang KP, Chen FS. Comparison of neonatal outcome for inborn and outborn very low-birthweight preterm infants. *Pediatr Int* 2009;51:233-6.
 27. Sodawat R, Garg P, Singh C, Sharma P. Clinico-epidemiological study of respiratory distress in newborn and associated risk factors. *Int J Contemp Pediatr* 2018;5:1576-82.
 28. Lau C, Chamberlain RS, Sun S. Less invasive surfactant administration reduces the need for mechanical ventilation in preterm infants: a meta-analysis. *Glob Pediatr Health* 2017;4: 2333794X17696683.
 29. Duman N, Tuzun F, Sever AH, Arslan MK, Iscan B, Dilek M, et al. Nasal intermittent positive pressure ventilation with or without very early surfactant therapy for the primary treatment of respiratory distress syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016;29:252-7.
 30. Murki S, Kandraj H, Oleti T, Saikiran, Gaddam P. Predictors of CPAP failure: 10 years' data of multiple trials from a single center. A retrospective observational study. *Indian J Pediatr* 2020;87:891-6.
 31. Alarcon-Olave MC, Gomez-Ochoa SA, Jerez-Torra KA, Martinez-Gonzalez PL, Sarmiento-Villamizar DE, Diaz-Martinez LA, et al. Early INSURE therapy reduces CPAP failure in late preterm newborns with respiratory distress syndrome: early INSURE reduces CPAP failure in late preterm newborns. *Pediatrics* 2021; 154:4-11.
 32. Koti J, Murki S, Gaddam P, Reddy A, Reddy MD. Bubble CPAP for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Indian Pediatr* 2010;47:139-43.
 33. Pillai MS, Sankar MJ, Mani K, Agarwal R, Paul VK, Deorari AK. Clinical prediction score for nasal CPAP failure in pre-term VLBW neonates with early onset respiratory distress. *J Trop Pediatr* 2011;57:274-9.
 34. Hameed NN, Abdul Jaleel RK, Saugstad OD. The use of continuous positive airway pressure in preterm babies with respiratory distress syndrome: a report from Baghdad, Iraq. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2014;27:629-32.
 35. Dargaville PA, Aiyappan A, De Paoli AG, Dalton RG, Kuschel CA, Kamlin CO, et al. Continuous positive airway pressure failure in preterm infants: incidence, predictors and consequences. *Neonatology* 2013;104:8-14.