

PROTOKÓŁ POSTĘPOWANIA NR XVI

STOSOWANIE SURFAKTANTU

Czas zastosowania leczenia

Istnieją dwie strategie stosowania surfaktantu:

- profilaktyczna;
- lecznicza.

ZASTOSOWANIE PROFILAKTYCZNE

Zastosowanie profilaktyczne polega na podaniu dziecku surfaktantu w sali porodowej bezpośrednio po wykonaniu intubacji lub w krótkim czasie po przeprowadzeniu resuscytacji i stabilizacji (w okresie 5-30 min po urodzeniu). Nie ma jednoznacznych kryteriów kwalifikujących pacjenta do takiego leczenia. W praktyce klinicznej takie postępowanie dotyczy wcześniaków urodzonych między 25. a 28. tyg.c. Należy podkreślić, że około 50% tych dzieci po właściwie przeprowadzonej steroidoterapii prenatalnej może być leczone poprzez wczesne zastosowanie CPAP-u donosowego bez konieczności zastosowania terapii surfaktantem^{10,11}.

Wczesne zastosowanie profilaktyczne ma szereg zalet związanych z:

- lepszą dystrybucją surfaktantu w płucach wypełnionych płynem płucnym, w których rozpoczyna się proces wchłaniania;
- opóźnieniem procesów uszkodzenia płuc związanych z martwicą i złuszczeniem nabłonka oddechowego w następstwie rozpoczęcia wentylacji mechanicznej;
- poprawą wyników leczenia – obniżeniem ryzyka zgonu, zespołów „ucieczki” powietrza (odma opłucnowa, rozedma śródmiąższowa), szczególnie u wcześniaków urodzonych <26. tyg. c.;
- zmniejszeniem ryzyka wystąpienia średnich i ciężkich postaci ZZO oraz nieistotnym obniżeniem częstości dysplazji oskrzelowo-płucnej definiowanej tlenozależnością w 28. dob.ż.

Główny problem związany z profilaktycznym zastosowaniem surfaktantu dotyczy możliwości nieuzasadnionego podjęcia leczenia surfaktantem, ponieważ 30-40% wcześniaków nie rozwija objawów ZZO, szczególnie w grupie urodzonych powyżej 30. tyg.c., które wymagają zastosowania $FiO_2 < 40\%$.

ZASTOSOWANIE LECZNICZE

Odmiennym trybem wczesnego zastosowania surfaktantu jest wczesne selektywne leczenie w ciągu pierwszych 2 h życia dziecka, które ujawnia objawy ZZO i wymaga mechanicznej wentylacji. Ta strategia leczenia obniża również ryzyko zespołów ucieczki powietrza, zgonów oraz skraca czas tlenoterapii i mechanicznej wentylacji.

Wskazaniami głównymi do leczniczego zastosowania surfaktantu są:

- narastające zapotrzebowanie na tlen, zwykle > 40% (w opinii autorów rekomendacji celowe jest rozważenie wcześniejszej podaży surfaktantu przy rosnącym zapotrzebowaniu na tlen);
- narastająca niedodma płuc prowadząca do niewydolności oddechowej;
- konieczność zastosowania wentylacji mechanicznej;
- rozpoznanie zespołu zaburzeń oddychania na podstawie objawów klinicznych i radiologicznych.

Opóźnienie podaży surfaktantu może wiązać się z istotnym wzrostem ryzyka uszkodzenia płuc zależnego od stosowanej terapii, głównie z prowadzoną tlenoterapią i mechaniczną wentylacją. Wiąże się również często z koniecznością wielokrotnej podaży surfaktantu. Wielokrotne zastosowanie surfaktantu obniża ryzyko zgonu z powodu niewydolności oddechowej.

Wskazaniem do leczniczego zastosowania surfaktantu są również liczne zespoły chorobowe związane z uszkodzeniem płuc, w których stwierdza się niedobór i hamowanie funkcji oraz nieprawidłowy metabolizm surfaktantu. Wymienić tu należy: zespół aspiracji smółki, dysplazję oskrzelowo-płucną, przetrwałe nadciśnienie płucne, zapalenie płuc i sepsę.

Metody podania

Podanie surfaktantu wymaga intubacji. Lek można podać przez:

- specjalną rurkę intubacyjną z bocznym wejściem przez cewnik wprowadzony do rurki intubacyjnej;
- metodą INSURE;
- trwają badania nad innymi sposobami podania surfaktantu w postaci aerozolu oraz bezpośredniego zastosowania do tchawicy przez cewnik – aktualnie nie można ich rekomendować do rutynowego zastosowania.

Metoda INSURE polega na intubacji, szybkim podaniu surfaktantu i rozintubowaniu dziecka z kontynuacją ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych.

Przed podaniem surfaktantu należy sprawdzić:

- głębokość umiejscowienia końca rurki intubacyjnej w tchawicy (niebezpieczeństwo intubacji głównego oskrzela płuca prawego), przeprowadzić wnikliwą obserwację kliniczną w zakresie:
 - obserwacji symetrii klatki piersiowej;
 - oceny osłuchowej stetoskopem szmerów płucnych;
 - wizualizacji umiejscawiania rurki intubacyjnej – nie dotyczy profilaktycznego podawania surfaktantu i INSURE (wierzchołek rurki winien znajdować się na poziomie II lub III przestrzeni międzyżebrowej).

Podanie surfaktantu poprzez wstrzyknięcie wpływa na bardziej homogenną dystrybucję w płucach w porównaniu z wolnym podaniem.

MONITOROWANIE FUNKCJI ŻYCIOWYCH W CZASIE LECZENIA

Konieczne jest monitorowanie obejmujące:

- ciągłą ocenę czynności serca i oddychania;
- saturację krwi tlenem;

- pomiar systemowego ciśnienia krwi.

POWIKŁANIA

W czasie podaży surfaktantu mogą pojawić się zaburzenia w postaci:

- sinicy;
- bradykardii;
- przejściowego obniżenia podatności płuc;
- opisywano również działania niepożądane w postaci krwawienia z płuc.

FIZJOLOGICZNE NASTĘPSTWA PODAŻY SURFAKTANTU

- szybka poprawa wymiany gazowej;
- szybki i utrwalony wzrost utlenowania (konieczne obniżenie FiO_2);
- poprawa mechanicznych właściwości płuc – podatności i objętości płuc (konieczna bezpośrednia regulacja V_T 4-6 ml/kg i obniżenie PIP); zmniejszenie ryzyka urazu ciśnieniowego.

ODSYSANIE DRÓG ODDECHOWYCH PO PODAŻY SURFAKTANTU

Odsysanie dróg oddechowych należy odroczyć na okres 1-2 h.

Liczba i wielkość dawek surfaktantu

Liczba stosowanych dawek surfaktantu zależna jest od stanu dziecka. Większość leczonych noworodków po dawce jednorazowej wykazuje poprawę wiążącą się z obniżeniem zapotrzebowania na tlen oraz wspomaganie wentylacji (Tabela 2.).

Najczęściej konieczność zastosowania kolejnych dawek surfaktantu (2 do 4) występuje w przypadku późnego zastosowania leku i objawów narastającego uszkodzenia płuc związanego z zahamowaniem czynności surfaktantu. Powtarzanie podaży surfaktantu w powyższych stanach klinicznych wiąże się z obniżeniem śmiertelności¹².

Wskazania do leczenia surfaktantem w okresie noworodkowym

Wskazaniem do leczenia surfaktantem w okresie noworodkowym są zespoły niewydolności oddechowej charakteryzujące się niedodmą oraz obniżoną podatnością płuc. Wraz ze wzrostem pracy oddechowej, zespoły te wymagają wsparcia oddechowego. Ponadto wskazaniem są wszystkie stany kliniczne przebiegające z objawami uszkodzenia płuc ostrego i przewlekłego (tab.1), cechujące się niedostateczną dystrybucją, wzmożonym zahamowaniem działania oraz nasilonym katabolizmem surfaktantu.

WSKAZANIA DO LECZENIA SURFAKTANTEM W ZZO

Siła dowodów naukowych wskazujących na skuteczność prowadzonego leczenia określana jest literami od A do D.

- Przynajmniej jedna meta analiza kontrolowanych randomizowanych badań klinicznych (RCT) lub kontrolowane randomizowane badanie kliniczne.
- Inne metaanalizy RCT lub wysokiej jakości systematyczny przegląd badań kontrolowanych.

C. Dobrze wykonane badanie przeglądowe lub kohortowe.

D. Opinie ekspertów lub dane uzyskane na podstawie opisu przypadków.

Poniżej przedstawiono aktualne, europejskie rekomendacje¹⁵.

- Noworodki z objawami ZZO lub wysokim ryzykiem rozwoju choroby powinny otrzymać surfaktant naturalny (A).
- Leczenie profilaktyczne (w ciągu 15 min po urodzeniu) winny otrzymać prawie wszystkie wcześniaki urodzone poniżej 26. tyg.c. Leczenie powyższe należy również zastosować u wszystkich noworodków z ZZO wymagających intubacji i stabilizacji (A).
- Wczesną podaż leczniczą surfaktantu powinny otrzymać noworodki wcześniej nieleczone, które ujawniły objawy ZZO w ciągu pierwszych godzin życia (A).
- Oddziały noworodkowe winny opracować indywidualne zalecenia do zastosowania surfaktantu u dzieci z ZZO w zależności od wieku ciążowego i zastosowanej steroidoterapii prenatalnej (D).
- Poraktant alfa w początkowej dawce 200 mg/kg m.c. jest bardziej skuteczny w leczeniu średnio i ciężko nasilonych postaci ZZO w porównaniu z leczeniem poraktantem w dawce 100 mg/kg/m.c. i beraktantem (B).
- Należy rozważyć bezpośrednio (lub wcześniej) po podaży surfaktantu ekstubację oraz zastosowanie wsparcia oddechowego metodą nosowego CPAP lub nosową przerywaną wentylację (NIPPV) po uzyskaniu stabilizacji stanu noworodka (B).
- Kolejne dawki surfaktantu (2.,3.) powinny być podane, jeżeli utrzymują się nasilone objawy ZZO wymagające zwiększonej podaży tlenu i mechanicznego wspomaganie wentylacji (A).
- Należy rozważyć zastosowanie wczesnej leczniczej podaży surfaktantu w połączeniu z CPAP w celu obniżenia ryzyka konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (A).

W podsumowaniu należy stwierdzić, że w leczeniu noworodków z ZZO powinien być zastosowany surfaktant naturalny najwcześniej jak to jest możliwe. Podaż kolejnych dawek leku jest zależna od przebiegu ZZO. U wcześniaków poniżej 26. tyg.c. należy rozważyć intubację bezpośrednio po urodzeniu w sali porodowej w celu profilaktycznej podaży surfaktantu.

TABELA 2. Zarejestrowane wskazania i dawki aktualnie stosowanych surfaktantów naturalnych w Polsce.

RODZAJ	WSKAZANIA	SPOSÓB PODANIA DAWKI	EFEKT KLINICZNY	POWIKŁANIA
Poractant alfa (Curosurf)	Zapobieganie i leczenie ZZO u wcześniaków: - <1250 g profilaktycznie, najlepiej w ciągu 15 min po urodzeniu - wczesne selektywne podanie lecznicze w ciągu pierwszych 2 h życia u dzieci z objawami ZZO potwierdzonym badaniem RTG - rozważyć wczesną podaż leczniczą + nCPAP lub NIPPV - inne zastosowania lecznicze*	Wyłącznie podaż przez rurkę intubacyjną (5F): - koniec cewnika na wysokości rozdwojenia tchawicy Dawki: - początkowo 100-200 mg/kg mc.** - kolejne 2 dawki po 1,25 ml/kg/dawkę 100 mg/kg mc/dawkę) w odstępie co najmniej 12 h (jeżeli konieczne) - jeśli zapotrzebowanie na tlen przekracza 40%, należy rozważyć wcześniejsze podanie	Istotne zmniejszenie częstości ZZO (po leczeniu profilaktycznym): - obniżenie umieralności - z. [zespół?] ucieczki powietrza	Związana głównie z podażą: - przejściowa bradykardia - przejściowa desaturacja
Beractant (Survanta)	Zapobieganie i leczenie ZZO u wcześniaków: - <1250 g profilaktycznie - wczesne podanie lecznicze - zastosowanie lecznicze (najlepiej do 8 h życia) Inne wskazania: jw.	Wyłącznie przez rurkę intubacyjną. Dawki: - 100 mg/kg/dawkę - kolejne do 4 dawek nie częściej niż co 6 h w ciągu pierwszych 48 h życia	jw.	jw.

* Inne lecznicze zastosowania pozarejestracyjne: zapalenie płuc, sepsa, zespół aspiracji smółki (MAS – *meconium aspiration syndrome*), dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)/przewlekła choroba płuc (CLD – *chronic lung disease*), ostre uszkodzenie płuc (ALI – *acute lung injury*)/zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*), krwotok z płuc.
** Aktualne zalecenia europejskie wskazują na większą skuteczność początkowej dawki poractantu alfa w ilości 200 mg/kg, mn.

STOSOWANIE SURFAKTANTU W OKRESIE NOWORODKOWYM W INNYCH ZESPOŁACH CHOROBYCH, POZA ZAREJESTROWANYMI WSKAZANIAM

Zespół aspiracji smółki (MAS)

Smółka jest silnym inhibitorem surfaktantu, działa inaktywująco, prowadząc do zahamowania jego funkcji¹⁶. Wczesne leczenie surfaktantem, rozpoczęte w ciągu 6 h po ujawnieniu przez dziecko niewydolności oddechowej, poprawia utlenowanie, zmniejsza częstość „ucieczek powietrza”, nasilenie niewydolności oddechowej oraz czasu hospitalizacji¹⁷. Efekty leczenia są lepsze po zastosowaniu surfaktantu we wczesnym stadium choroby. Często konieczna jest podaż wielokrotna w dawce 100-200 mg/kg/m.c. Takie leczenie obniża konieczność zastosowania utlenowania pozaustrojowego (ECMO) u noworodków donoszonych¹⁸. W dwóch randomizowanych badaniach wykazano zmniejszenie konieczności leczenia ECMO³⁷ oraz obniżenie ryzyka odmy opłucnowej³⁶. Metaanaliza 4 innych badań randomizowanych potwierdziła także korzystny wpływ leczenia MAS surfaktantem na istotne obniżenie konieczności stosowania ECMO³⁸.

Obiecującą metodą leczenia ciężkich postaci MAS, jednak wciąż niedostatecznie udokumentowaną, jest zastosowanie płukania płuc rozcieńczonym surfaktantem (*lung*

lavage). Korzystny wpływ tej metody leczenia wykazano w szeregu badań klinicznych¹⁹. Stwierdzono poprawę utlenowania, obniżenie MAP, pęcherzykowo-tętnicznej różnicy tlenu przy braku wystąpienia istotnych powikłań. Wskazaniem do zastosowania tej metody leczenia jest MAS powikłany przetrwałym nadciśnieniem płucnym (PPHN – *persistent pulmonary hypertension In the newborn*)^{20,39}. Leczenie MAS płukaniem płuc wymaga dalszych badań i na obecnym etapie wiedzy jest sposobem leczenia poza zarejestrowanym wskazaniem.

W Katedrze Neonatologii w Poznaniu płukanie wykonuje się według poniższego schematu²⁰:

- surfaktant naturalny w dawce 5 mg rozpuszcza się w 1 ml soli fizjologicznej;
- objętość roztworu na kg m.c. = 15 ml;
- obliczona objętość jest podawana w 4 dawkach po 3 ml/kg m.c.;
- po 3-5 cyklach oddechowych odsysa się rurkę intubacyjną.

Zagadnienie podania surfaktantu w MAS wymaga dalszych badań – rutynowe stosowanie nie jest zalecane.

Zapalenie płuc/sepsa

Badania eksperymentalne oraz obserwacje kliniczne wskazują, że leczenie surfaktantem u noworodków z objawami niewydolności oddechowej wywołanej zakażeniem poprawia funkcję płuc²¹. Wykazano między innymi poprawę utlenowania po leczeniu surfaktantem naturalnym u noworodków z zapaleniem płuc wywołanym bakterią *Streptococcus agalactiae* (GBS – *group B Streptococcus*). Dla uzyskania efektu klinicznego konieczne było zastosowanie wysokich (średnio 142 mg/kg m.c.), często powtarzanych dawek surfaktantu²². Poprawę wymiany gazowej oraz lepszą rekrutację niedodmowych obszarów płuc wykazano również po podaży surfaktantu naturalnego w dawce 200 mg/kg m.c. w wirusowym zapaleniu płuc²³. Podkreśla się brak przeciwwskazań do leczenia surfaktantem zapalenia płuc, z wyjątkiem zapaleń powikłanych sepsą, przebiegających z depresją mięśnia sercowego i niską perfuzją²³.

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD)

U dzieci z objawami BPD stwierdza się nieprawidłowy metabolizm i funkcje surfaktantu²⁴. Ujawnia się to między innymi obniżeniem stężenia fosfatydyloglicerolu oraz białek surfaktantu SP-A, SP-B i SP-C, co wywołuje wzrost napięcia powierzchniowego w pęcherzykach płucnych. Dzieci te mają w porównaniu z noworodkami bez BPD o 70% obniżoną pulę surfaktantu²⁵. Dotychczasowe badania wykazały, że podaż egzogenego surfaktantu w rozwiniętych postaciach BPD prowadzi do przejściowej krótkotrwałej poprawy utlenowania^{26,27}.

Zagadnienie podania surfaktantu w BPD wymaga dalszych badań – rutynowe stosowanie nie jest zalecane.

SURFAKTANT W LECZENIU KRWOTOKU Z PŁUC (PH) U NOWORODKÓW

Krwotok z płuc jest stwierdzany głównie w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych z niedoborem surfaktantu w płucach, wymagających mechanicznej wentylacji z nieprawidłowym przepływem krwi przez płuca (PDA), zaburzeniami koagulologicznymi oraz leczonych surfaktantem. Udział surfaktantu w patogenezie krwotoku wiąże się z indukcją

nagłego obniżenia ciśnienia śródplucnego, co wywołuje nasilenie lewo-prawego przecieku krwi przez PDA, wzrost płucnego przepływu krwi, który może prowadzić do krwotoku^{4,34}. Ostatnie obserwacje kliniczne i niekontrolowane prospektywne badania wykazały jednak korzystny wpływ podaży egzogenego surfaktantu w leczeniu krwotoku³⁵. Metoda ta jest kontrowersyjna i konieczne są w tym zakresie dalsze badania.

STOSOWANIE SURFAKTANTU POZA OKRESEM NOWORODKOWYM – ARDS/ALI

Zespół ostrej niewydolności oddechowej (ARDS – *acute respiratory distress syndrome*) jest nadal jedną z najczęstszych przyczyn zgonów na oddziałach intensywnej terapii dzieci i dorosłych. Kryteria rozpoznawania ARDS zostały ustalone w czasie Amerykańsko-Europejskiej Konferencji Uzgodnieniowej w roku 1994 i obejmują one stwierdzenie:

- ostrego początku niewydolności oddechowej;
- hipoksemii ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$);
- obustronne zagęszczenie w rtg. klatki piersiowej;
- brak objawów niewydolności lewokomorowej serca.

W przypadku zespołu ostrej niewydolności oddechowej o mniej nasilonej hipoksemii ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$) stosowana jest nazwa zespołu ostrego uszkodzenia płuc (ALI – *acute lung injury*)³³.

Częstymi przyczynami ARDS i ALI u dzieci są zakażenia układu oddechowego, a szczególnie zapalenie płuc oraz zapalenie oskrzelików (w tym przede wszystkim wywołane przez wirusy RS). Od wielu lat podejmowane są próby stosowania surfaktantu w leczeniu ARDS i ALI. Wyniki badań klinicznych nie są jednoznaczne.

Zazwyczaj efektem stosowania surfaktantu jest przejściowa poprawa utlenowania³⁴. Dopiero metaanaliza 6 randomizowanych, kontrolowanych badań klinicznych wykazała, że zastosowanie surfaktantu obniża umieralność oraz skraca czas mechanicznej wentylacji³⁵ u dzieci z ALI. W chwili obecnej prowadzone jest badanie kliniczne mające na celu ocenę skuteczności stosowania surfaktantu w leczeniu dzieci i dorosłych z ARDS (badanie CARDS, źródło: www.clinicaltrials.gov).

Koszty związane z leczeniem surfaktantem

Wydatki ponoszone przez szpital związane z leczeniem surfaktantem są wysokie, ale konieczne. Badania przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych wykazały, że stosowanie poraktantu alfa (Curosurf) pozwoliło na zmniejszenie wydatków na leczenie od 20 do 53%²⁸.

Stwierdzono nie tylko obniżenie kosztów jednego dnia pobytu na oddziale i leczenia dziecka, ale również całkowitych kosztów leczenia. W podsumowaniu należy stwierdzić, że leczenie surfaktantem, oprócz korzyści klinicznych, wiąże się z obniżeniem ogólnych kosztów leczenia.

Warunki przeprowadzenia leczenia

- Leczenie powinno być przeprowadzone w ośrodkach neonatologicznych II i III stopnia opieki.
- Warunki przeprowadzenia leczenia to:
 - obecność personelu lekarskiego i pielęgniarskiego wyszkolonego w zakresie opieki nad noworodkami wymagającymi intensywnej terapii,

- oddechowej, w tym mechanicznej wentylacji i leczenia surfaktantem,
 - właściwe wyposażenie w sprzęt leczniczy i monitorujący funkcje życiowe,
 - całodobowe zabezpieczenie laboratoryjne i diagnostyczne (USG, RTG),
 - opracowanie i zaaprobowanie protokołu leczenia surfaktantem.
- W przypadku narodzin dziecka wymagającego leczenia surfaktantem w ośrodku niższego stopnia opieki i braku możliwości szybkiego transportu do ośrodka referencyjnego możliwe jest podanie leku w miejscu urodzenia po konsultacji w ośrodkiem intensywnej terapii.

Podsumowanie

Wprowadzenie surfaktantu do terapii noworodków z niewydolnością oddechową dokonało przełomu w postępowaniu leczniczym i jest powszechnie akceptowaną i zalecaną metodą. Szczególnie zastosowanie znalazł surfaktant w leczeniu noworodków z ZZO. W wielu badaniach randomizowanych stwierdzono istotny wpływ leku na wzrost przeżywalności, poprawę utlenowania oraz obniżenie ryzyka odmy opłucnowej. Wykazano, że specjalną grupę dzieci, u których surfaktant winien być stosowany profilaktycznie w całej populacji są wcześniaki urodzone poniżej 26. tyg.c.

Bezpieczeństwo i efektywność prowadzonego leczenia zależne są od rodzaju surfaktantu, czasu i metody zastosowania oraz liczby dawek.

Korzystny efekt leczenia zaznacza się również w innych zespołach chorobowych, takich jak: zapalenie płuc/sepsa, PPHN, BPD/CLD, krwotok z płuc, oraz niektórych wad rozwojowych płuc. Znaczenie kliniczne zastosowania surfaktantu w powyższych zespołach wymaga jednak dokładniejszego określenia.

Leczenie surfaktantem jest bezpieczne i nie wywołuje niekorzystnych następstw, dotyczących wzrastania i wskaźników neurorozwojowych, oraz obniża ogólne koszty leczenia. Rutynowe stosowanie surfaktantu poza okresem noworodkowym we wskazaniu ARDS/ALI w chwili obecnej nie może być zalecane. Użycie surfaktantu w tym wskazaniu może być celowe w przypadku ciężkiej hipoksemii, odpornej na stosowanie leczenia, lub kiedy nie ma możliwości rozpoczęcia leczenia metodą utlenowania pozaustrojowego (ECMO).

Zatwierdzono:

Poznań, 23.03.2012r.

Kierownik Kliniki Neonatologii

.....

.....

Kierownik Kliniki Zakazań Noworodków

.....

.....

Lekarze Nadzorujący

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....