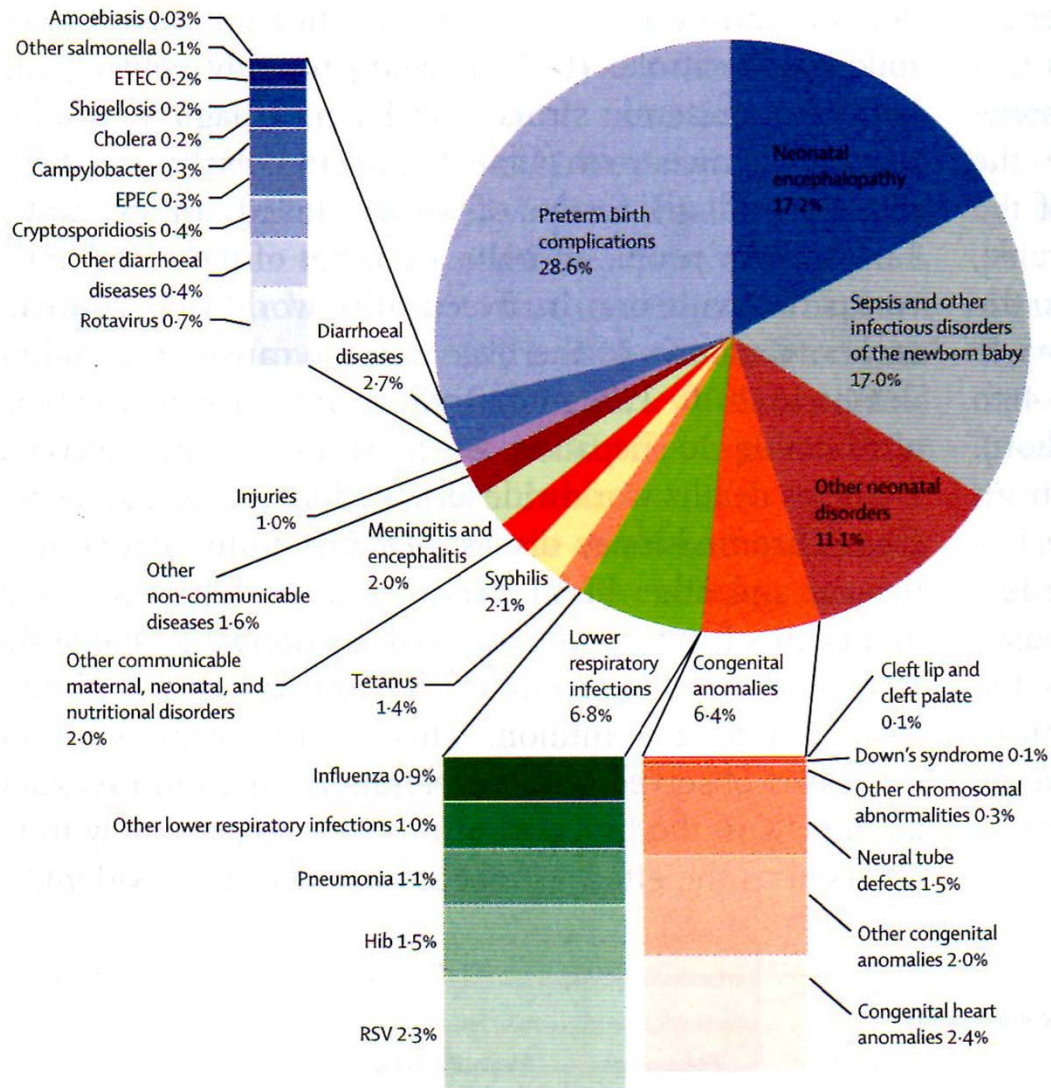


CẬP NHẬT MỞ RỘNG SURFACTANT LIỀU PHÁP TRONG ĐIỀU TRỊ SUY HÔ HẤP SƠ SINH

**PGS TS Ngô Minh Xuân
ĐH Y KHOA PHẠM NGỌC THẠCH**

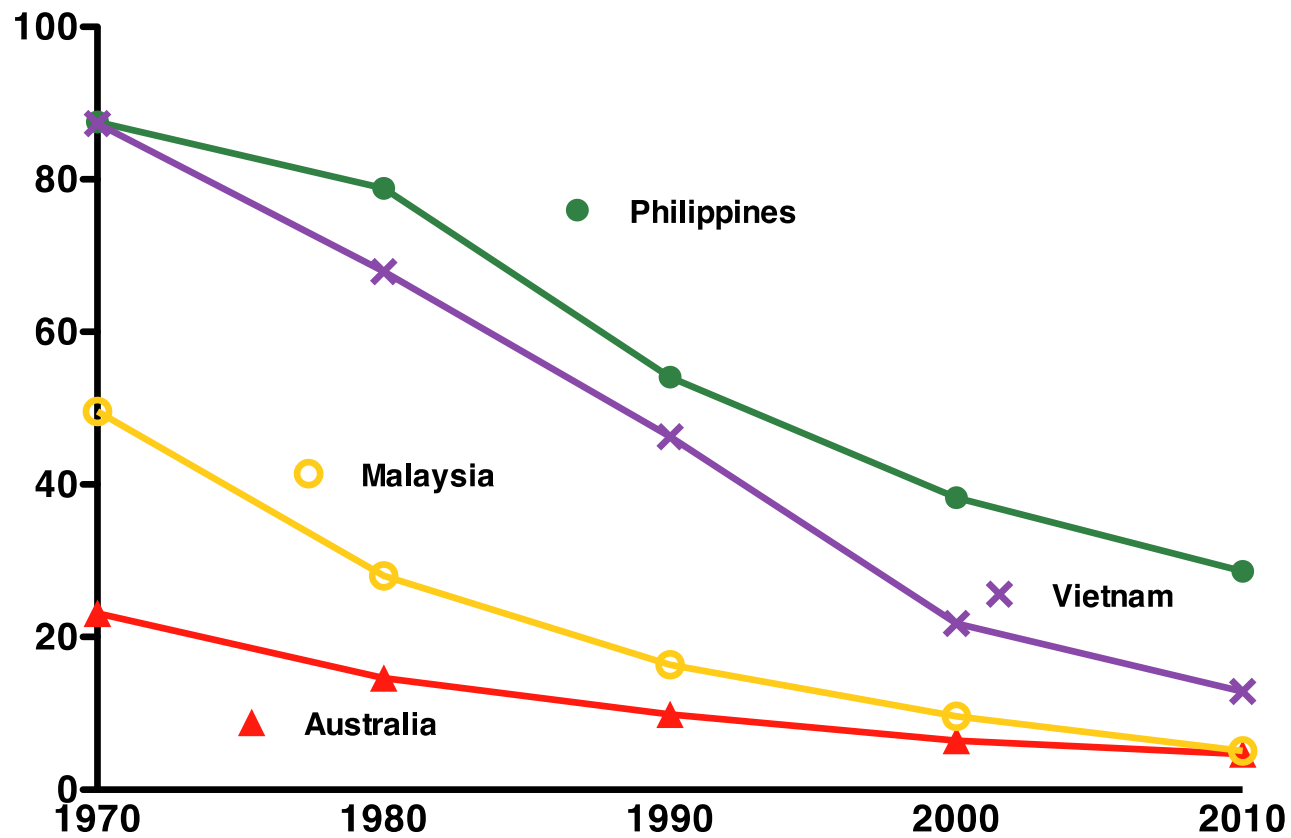
Tử vong sơ sinh toàn cầu năm 2010 – 0-27 ngày tuổi

A 0-27 days



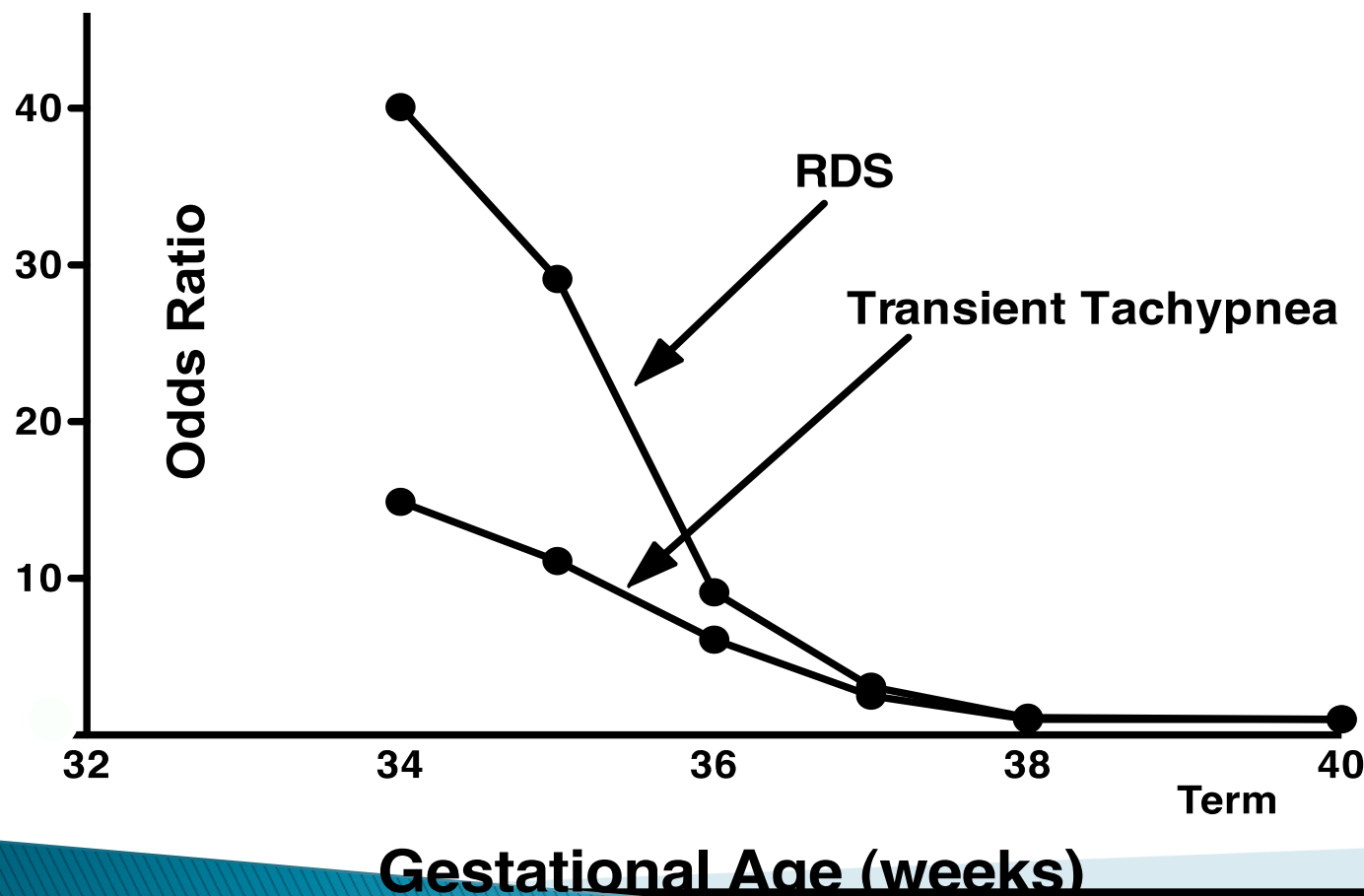
Lozano, et al., Lancet 2012

Tử vong trẻ dưới 5 tuổi / 1000 dân



Rajaratnam, et al, Lancet, 2010

Tỷ lệ tàn tật do suy hô hấp (180.000 ca sinh) tính theo chỉ số chênh lệch chỉnh theo tuổi thai tại Hoa Kỳ (2002 – 2008)



The Consortium on Safe Labor, JAMA, 2010

HC SHH cấp : Bệnh màng trong

- ▶ 0.5 (–1.0) % tổng số sinh
- ▶ Tuổi thai càng nhỏ thì bệnh càng cao(GA < 28 tuần: 60%)
- ▶ Là yếu tố quan trọng nhất gây tử vong và bệnh tật sơ sinh

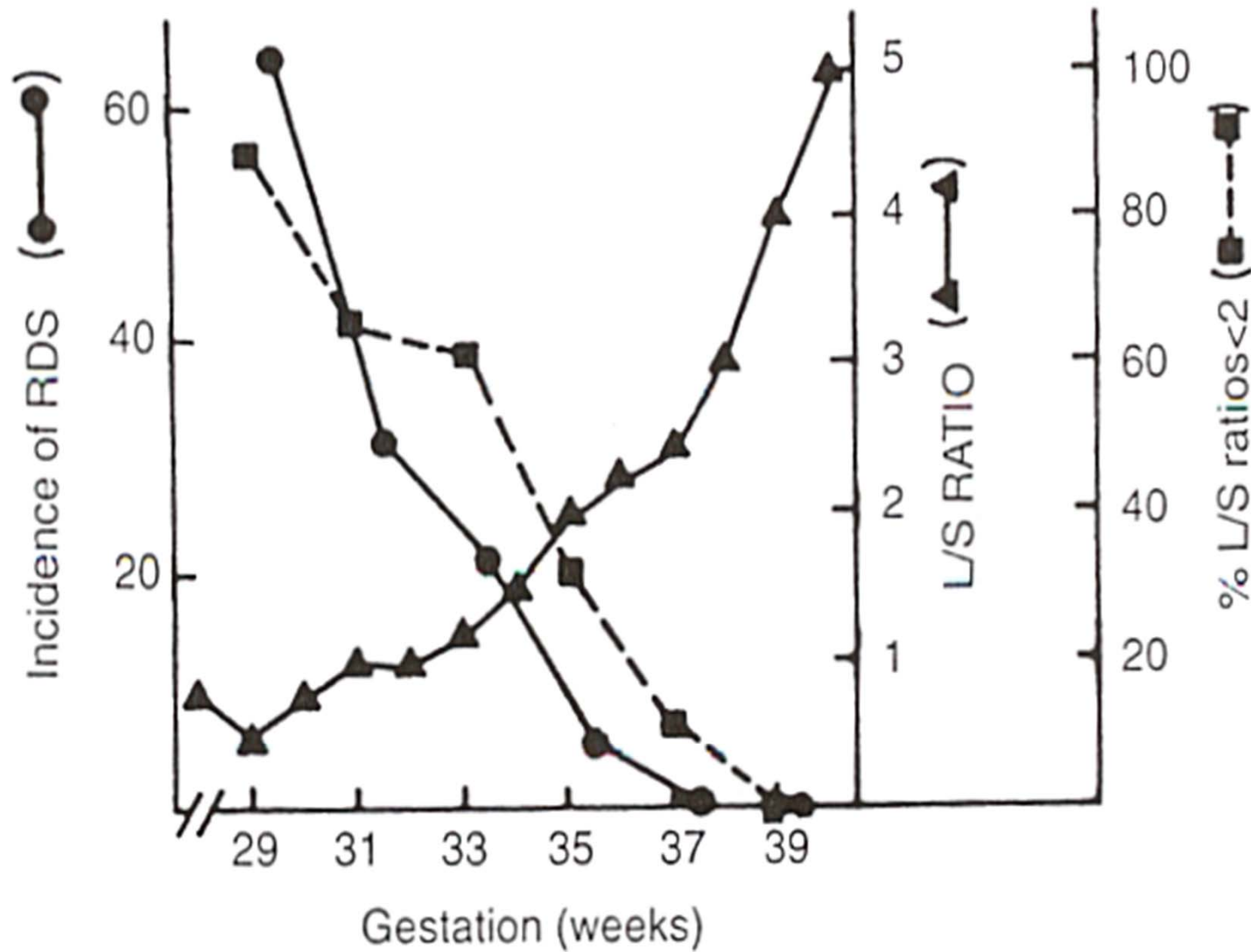


Fig. 29.16 Incidence of RDS at different gestations compared to L:S ratios. Reproduced with permission from Farrell and Avery.³¹²

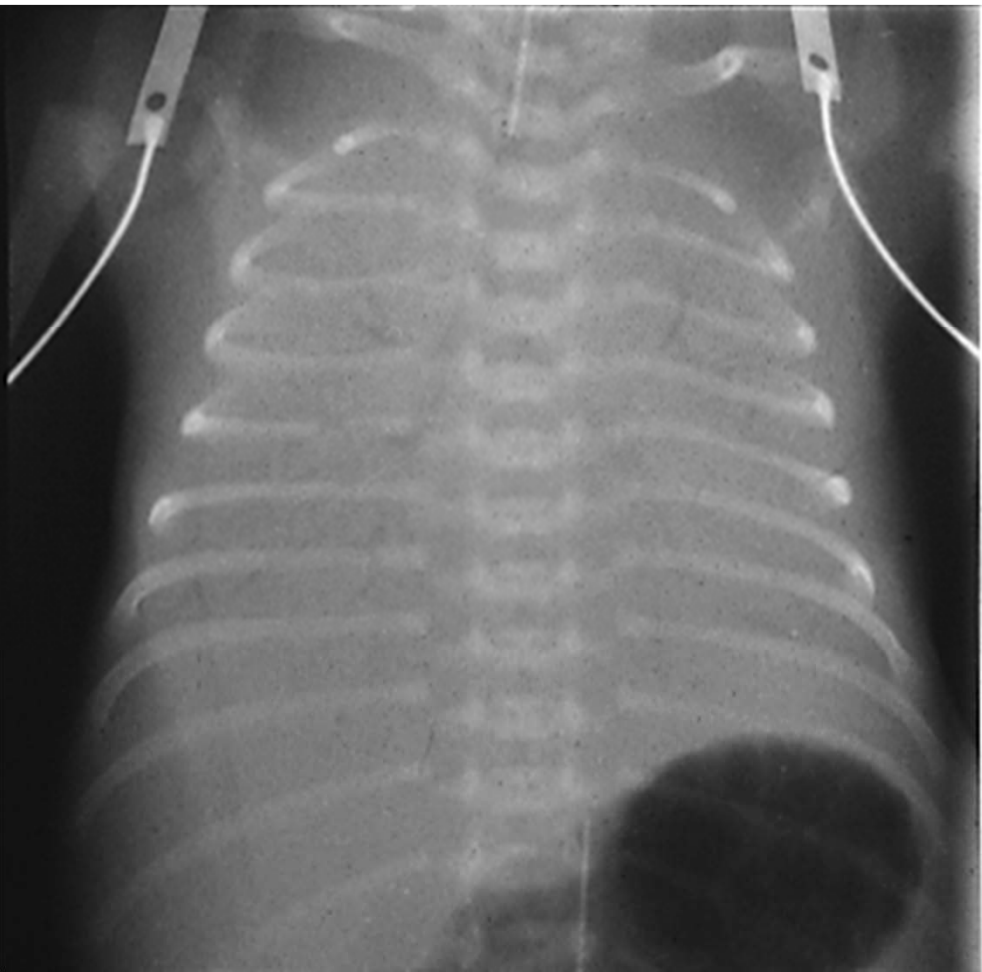
Nồng độ Surfactant trong phế nang người

	Surfactant (mg/kg)	Dịch phế nang (ml/kg)	Nồng độ Surfactant (mg/ml)
Người lớn	4	0.4	10 mg/ml
Trẻ sơ sinh đủ tháng	Ước đoán 100	Cao	Cao
Trẻ sơ sinh thiếu tháng	0-10	Cao	Thấp

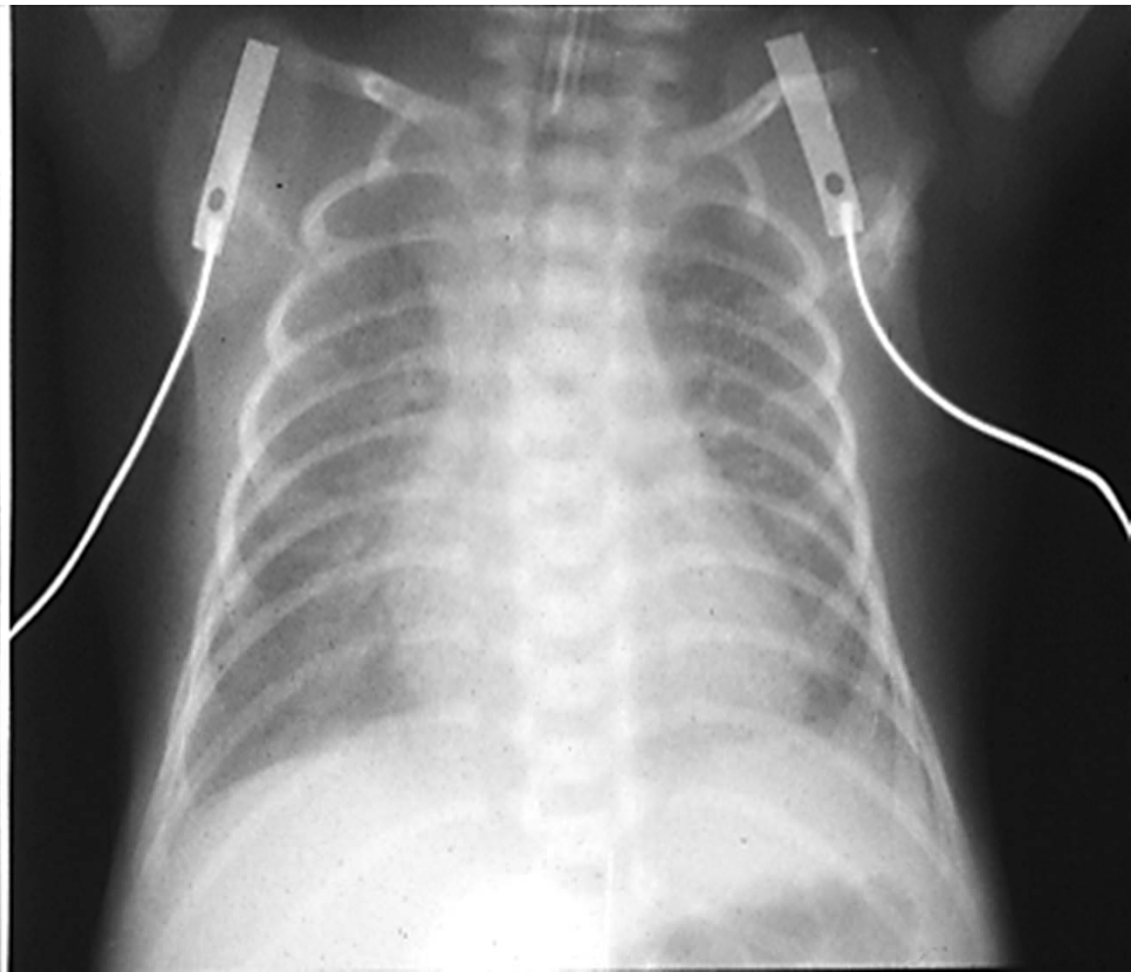
Điều trị Surfactant: Lịch sử lâm sàng

- Thiếu Surfactant gây RDS (Avery, 1959)
 - Điều trị Surfactant có thể cải thiện chức năng phổi trên động vật sinh non (Enhorning & Robertson, 1970's)
 - Các thử nghiệm lâm sàng đầu tiên – Thập niên 1980
 - Chấp nhận dùng Surfactant trên lâm sàng tại Hoa Kỳ – 1990
- 

Trước Surfactant



1 giờ sau bơm Surfactant



Thẻ tích phân bố

- ▶ Ổn định trẻ sơ sinh trong vòng 5-10 phút
- ▶ Dùng surfactant nếu có nguy cơ bị hội chứng suy hô hấp (RDS), tuổi thai < 28 tuần/ trọng lượng lúc sinh cực thấp (ELBW)
- ▶ Dùng surfactant càng sớm càng tốt
- ▶ Sự phân bố đồng nhất hơn khi được dùng lúc mới sinh và surfactant sẽ pha trộn với dịch trong phổi của thai và trọng lực không phải là một yếu tố ảnh hưởng.
- ▶ Trọng lực sẽ ảnh hưởng đến sự phân bố nếu - khi được dùng sau 15 phút – phần phổi phồng lên sẽ nhận được surfactant nhiều nhất ở liều đầu tiên và các liều sau đó
- ▶ Tăng áp lực, tốc độ và oxy nếu bệnh nhân giải bão hòa vì surfactant được dùng nhanh

Chiến lược điều trị Surfactant / RDS

Phòng ngừa

Điều trị

Dự phòng

**Sớm (Early
Rescue)**

**Muộn (Late
Rescue)**

**Trước
thở máy**

**Sau
thở máy**

Tại PS.....

< 30 phút

< 2 h < 48 h

Nên điều trị sớm hay muộn?

Sớm (<2 h tuổi)

- ▶ ↓ **TKMP**
 - NNT is 20
- ▶ ↓ **Khí phế thũng gian kẽ**
 - NNT is 16
- ▶ ↓ **TVSS**
 - NNT is 33
- ▶ ↓ **Bệnh phổi mạn**
 - NNT is 33

Early is better
than late !!

Dùng surfactant sớm cùng thông khí
ngắn so với surfactant chọn lọc và
thông khí cơ học ở trẻ non tháng /RDS

- Ít nhu cầu phải thở máy hơn
- Tỷ lệ bị Loạn sản PQP thấp hơn
- Ít bị Tràn khí hơn

Surfactant tự nhiên và nhân tạo

- ▶ **Cả 2 loại surfactants đều có hiệu quả trong điều trị dự phòng và cấp cứu /RDS**
- ▶ **surfactant tự nhiên có cải thiện sớm hơn**
 - i) Trong đòi hỏi hỗ trợ HH
 - ii) Ít TKMP hơn
 - iii) Tử vong ít hơn
- ▶ **Surfactants tự nhiên được chọn nhiều hơn**

Lồng ghép điều trị surfactant với CPAP (INSURE)

- ▶ Giảm nhu cầu thở máy
- ▶ Giảm nhu cầu surfactant
- ▶ Nguy cơ tương đối với loạn sản PQP là 0.51*
(95% CI 0.26 to 0.99)

Hiệu quả hơn trong điều trị RDS

Liều surfactant ?

▶ **Tùy vào:**

- ✓ Thời điểm dùng surfactant
(Dự phòng, Điều trị sớm hay muộn)
- ✓ Tỷ lệ dùng corticoid tiền sản

**100-200
mg/kg**

▶ **Tùy loại surfactant**

Tiêu chuẩn lặp lại liệu điều trị

Lặp lại liệu điều trị cần được xem xét nếu:

- ***Cần nhu cầu oxy kéo dài và dai dẳng $\geq 30\%$***
- ***Không giảm được nhu cầu Oxy > 6 hr***
- ***Cần đặt nội khí quản sau 12 giờ tính từ liều surfactant cuối***
- ***a/A ratio < 0.22***

LỢI ÍCH SURFACTANT

Giảm tỉ lệ/ Độ nặng của SHH

Tăng tỉ lệ trẻ SHH sống sót

Giảm nhu cầu oxygen

Giảm hỗ trợ thở máy

Giảm tràn khí màng phổi

Giảm tỉ lệ/ Độ nặng của bệnh phổi mạn

Surfactant dự phòng (CHO TRẺ DƯỚI 28 TUẦN THAI)

**Giảm nguy cơ tràn khí màng phổi, Khí
phế thũng vùng gian kẽ phổi
Làm giảm tử vong**

**Giảm hậu quả kết hợp của loạn sản
phế quản phổi hoặc Tử vong**

Tỉ lệ giảm RDS & PIE lần lượt 20% & 40%

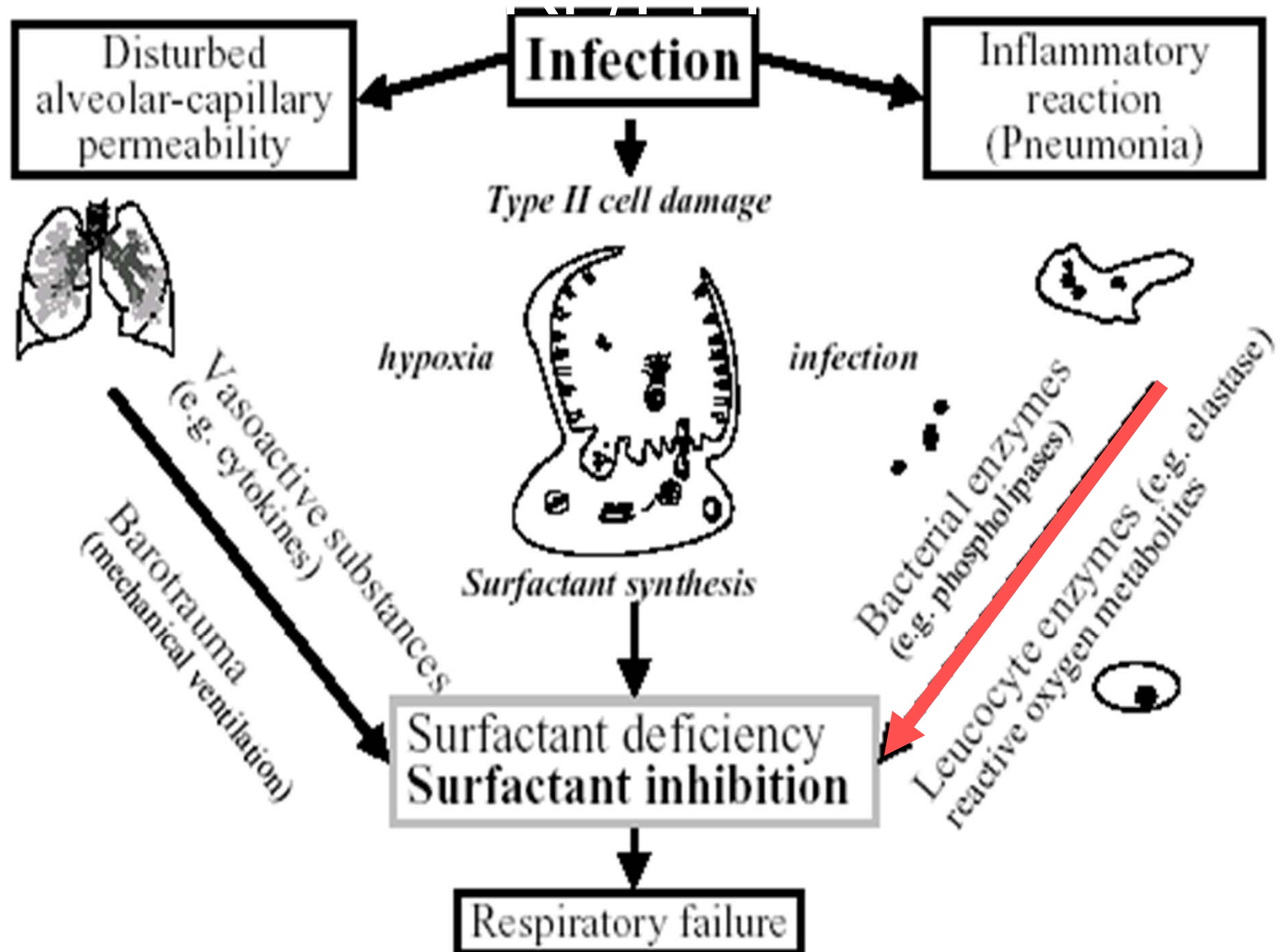
Tỉ lệ tử vong ở trẻ sinh non nhẹ cân giảm 30%

Tử vong do BPD giảm 40%

Chi phí theo dõi giảm 10% (\$5,800)

Chi phí chăm sóc trẻ tử vong giảm 51% (\$4,400)

Ở Mỹ, tỉ lệ tử vong ở trẻ giảm 80% (1989-1990)

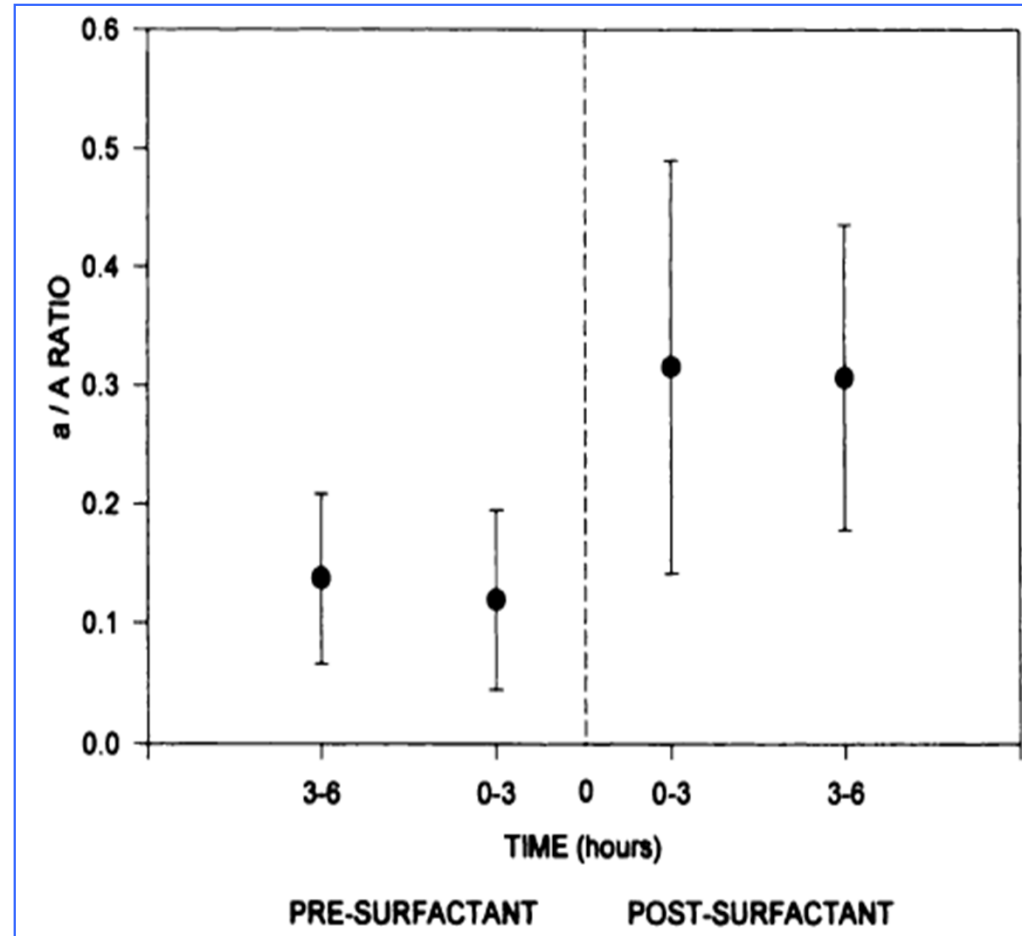
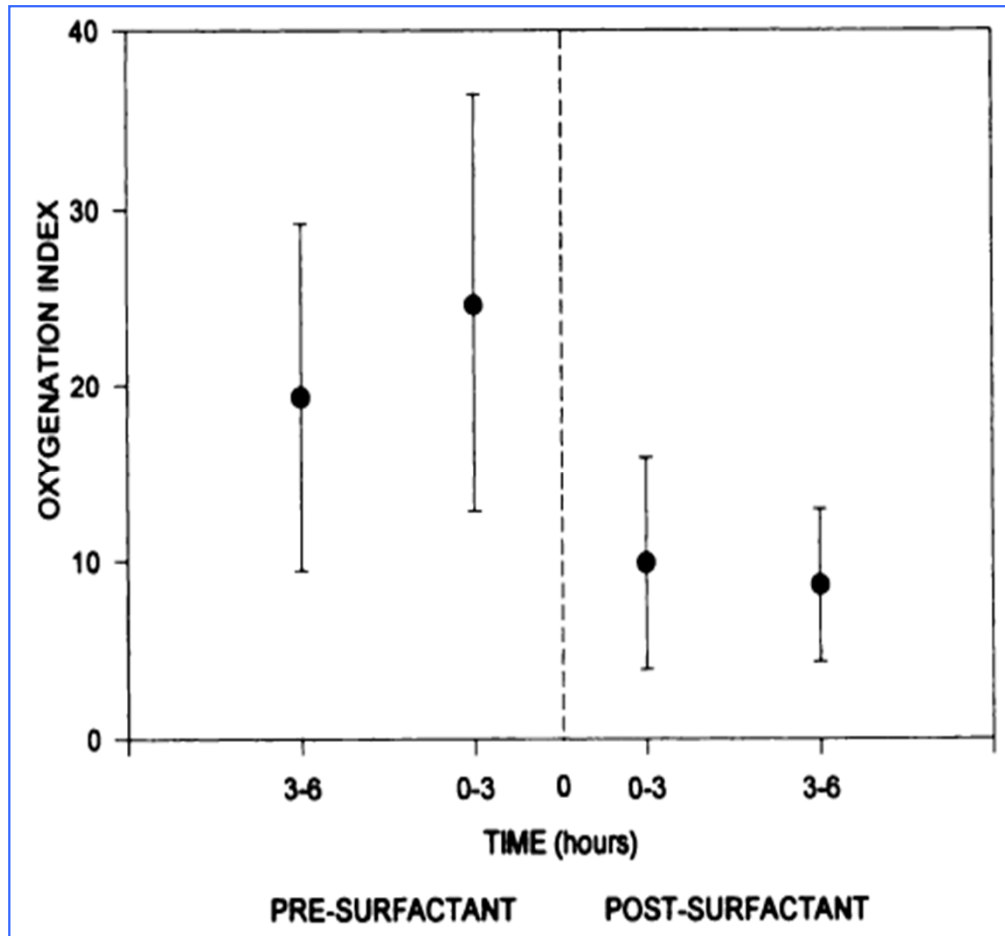


Surfactant trong điều trị xuất huyết phổi (1991–1993; n=15)

	Median (Range)
GA, wks	28 (23–41)
Birth weight, g	960 (595–4045)
Age @ Pulm. Hemorrhage, h	24.4 (0.3–62)
Interval between Hge and Surfactant Rx, h	10 (3.7–46.5)

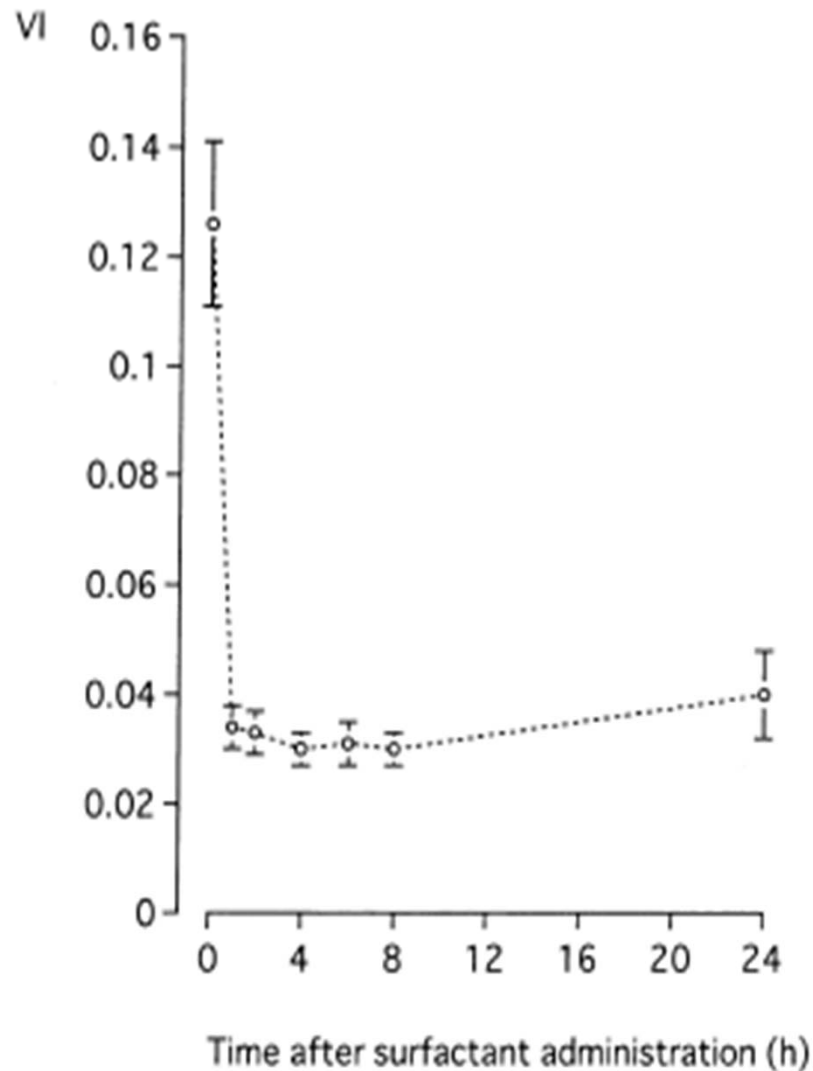
Chỉ số OI trung bình cải thiện từ 24.6 (trước khi dùng surfactant 0–3 giờ) còn 8.6 (sau khi dùng surfactant 3–6 giờ ($p < 0.001$)). Không bệnh nhân nào suy kiệt sau khi dùng surfactant Rx.

Surfactant trong điều trị xuất huyết phổi (1991–1993; n=15)



“Surfactant ngoại sinh là phương pháp điều trị bổ sung hiệu quả ở trẻ sơ sinh bị xuất huyết phổi”

Surfactant trong điều trị phù phổi xuất huyết (1991–1998; n=27)



- Tuổi bé: 31.8 tuần; Cân nặng: 1730 g
- Đáp ứng tốt (Chỉ số thở máy < 0.047 sau 1 h dùng surfactant Rx) được ghi nhận ở 82% trường hợp

Surfactant trong điều trị xuất huyết phổi (VLBW; 2006-2011; n=12)

	Dùng Surfactant Rx (n=4)		Không dùng Surfactant Rx (n=8)	
	AaDO ₂	OI	AaDO ₂	OI
GA, wks	27 (1.4)		27 (1.45)	NS
Birth weight, g	903 (252)		859 (253)	NS
0-1 st h	563 (122)	37.8 (9.3)	525 (71)	28 (21)
1 st – 2 nd h	465 (131)	29 (17)	489 (115)	27 (15)
2 – 4 h	335 (144) [^]	17 (7)	471 (136)	21 (15)
Time to reach FiO ₂ <40%, h	13 (11-16)*		41 (8 – 108)*	

Rx Protocol: Intratracheal spraying of Epinephrine (1:10,000) 0.5 ml diluted with 1 ml of air; HFOV, Correction of DIC; Surfactant Rx-within 0.5 to 1.5 hours of Hge.

[^] Compared to 0-1st hour data; p<0.05;

* Two Group comparison; p=0.0

Yen T et al.(Taipei) J Pedneo 2013.04.005

Cao áp phổi (PPHN) ở trẻ sơ sinh

- ♥ Thường xảy ra: 2-6 trẻ /1000 ca sinh
- ♥ Tử vong: ~ 10-20%
- ♥ Biến chứng:
 - Ảnh hưởng thần kinh: ~20%

Nguyên nhân suy HH do thiếu oxy máu & Cao áp phổi tồn tại

Hội chứng hít phân su

Suy HH

Viêm phổi/ nhiễm trùng (TXA₂) (2/1000 ca sinh)

Thoát vị cơ hoành bẩm sinh (1/4000 LB)

Giảm sản phổi

PPHN tự phát (PFC) {“Black Lung PPHN”; NSAID, SSRI Rx}

Mồ đẻ chủ động không có chuyển dạ - Cơ thở nhanh thoáng qua ở trẻ đẻ non và PPHN

Surfactant trong điều trị PPHN: Tùy theo nguyên nhân

Phổi:

- 1. Hội chứng hít phân su**
 - 2. Suy HH (Trẻ sinh non và bình thường)**
 - 3. Giảm sản phổi nguyên phát**
 - 4. Thoát vị hoành BS?**
 - 5. Viêm phổi/ nhiễm trùng**
 - 6. Thở nhanh tự phát thoáng qua ở trẻ sơ sinh**
 - 7. Loạn sản phế nang –mao mạch**
 - 8. Phát triển phổi bất thường: suy giảm SP-B ,
khí phế thũng thuỳ phổi bẩm sinh, CCAM**
- 

Tình trạng giống PPHN

**Bất thường hoàn toàn trở về của
tĩnh mạch phổi có tắc nghẽn**

Hẹp tĩnh mạch phổi bẩm sinh

Hẹp động mạch chủ

Loạn sản phế nang-mao mạch



Biến chứng SHH ở trẻ sơ sinh sau sinh mổ chủ động

	PPHN	TTN	RDS	Total
Elective C-Sections (n=1889)	7 (0.37%)	59 (3.1%)	4 (0.2%)	70 (3.7%)
P value	<0.001	<0.001	0.18	<0.001
Odds Ratio (95% CI)	4.6 (1.9, 11)	2.8 (2.1, 3.8)	1.3 (0.5, 3.8)	2.8 (2.1, 3.6)

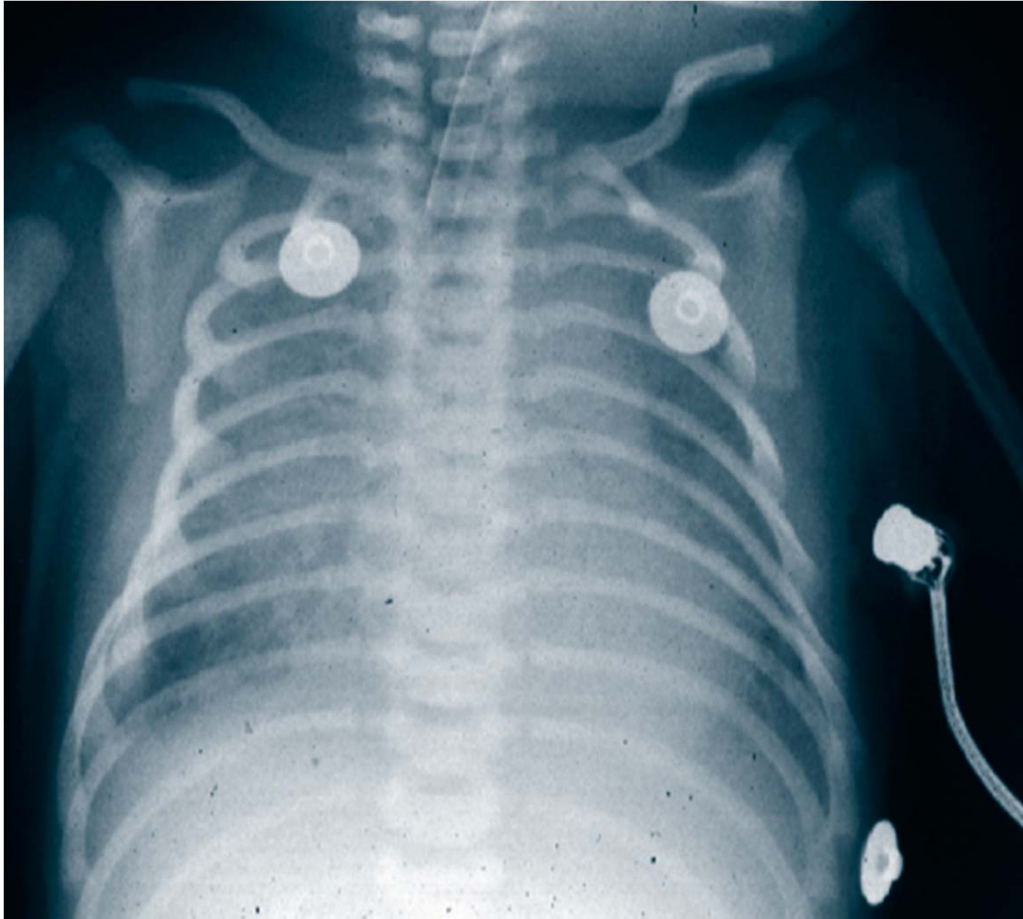
Levine EM et al. (Chicago) Obstet Gynecol 97:439-442;
2001



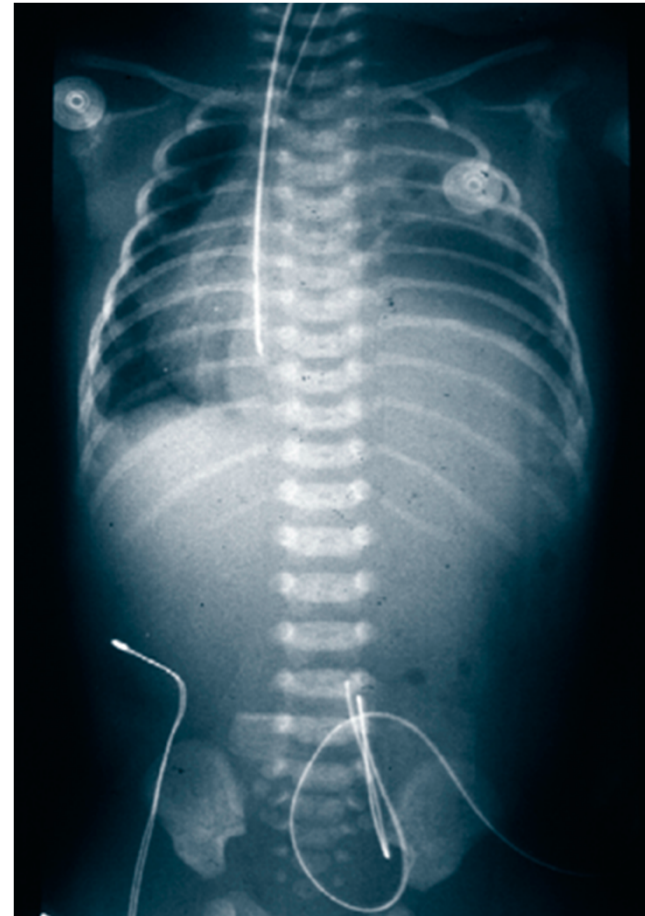
Tự phát / Phổi đen
PPHN



PPHN do MAS



PPHN do viêm phổi



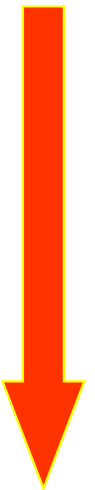
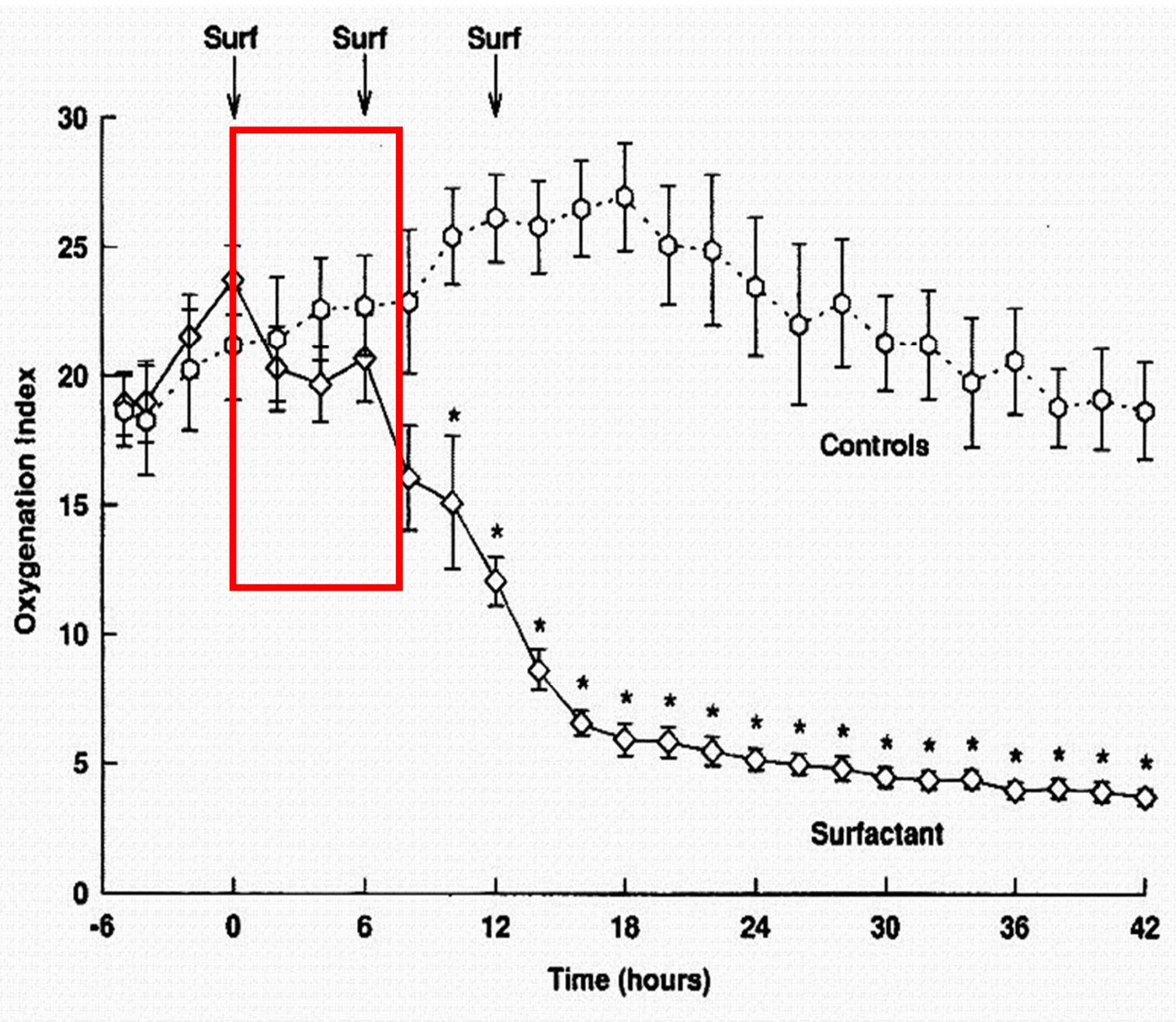
**PPHN
do Thoát vị hoành BS**

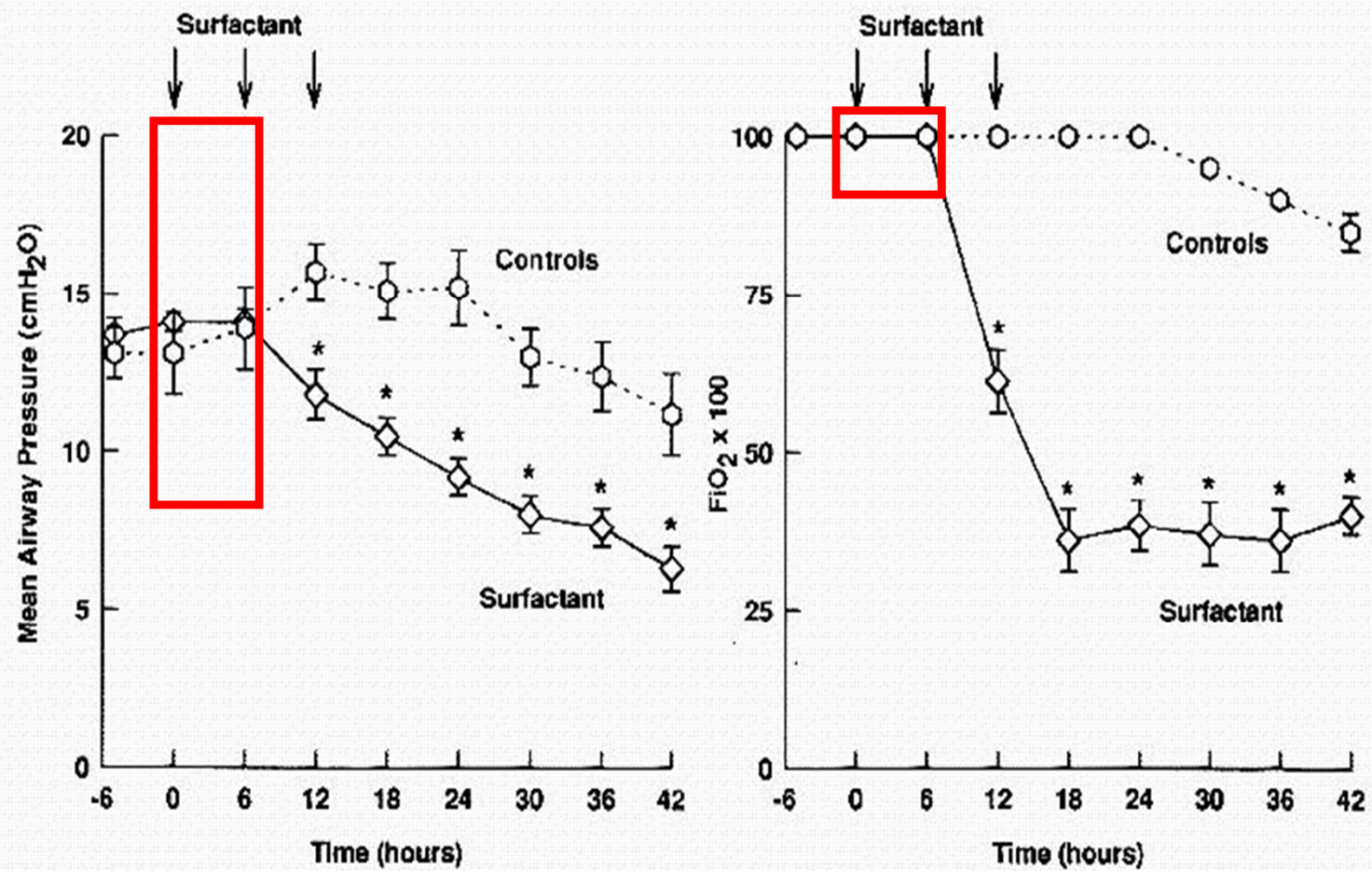
Surfactant trong điều trị MAS ở trẻ sơ sinh đủ tháng (< 6 h of age)

	Control (n=20)	Survanta(n=20)	p
BW (g)	3507 ± 128	3370 ± 112	NS
Gest. Age (wks)	39.6 ± 0.5	40.2 ± 0.3	NS
C-section / Vaginal	7 /13	8 /12	NS
Apgar @ 1 / 5 min (median)	6 /9	5 / 7	NS
OI @ Study Entry	21.21 ± 2.16	23.73 ± 1.33	NS
a/A PaO ₂ ratio	0.100 ± 0.005	0.089 ± 0.004	NS

Survanta 150 mg/kg q 6 h x
4 doses by cont. infusion
over 20'

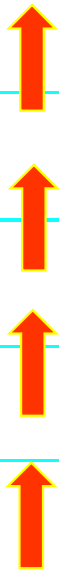
Findlay R et al. Pediatrics January 1996;27:48-52





Surfactant trong điều trị CDH và kết quả 1991-1995

	<u>Surfactant</u> <u>Rx</u> (n=300)	No Surfactant (n=775)	p
Gestational Age (wks)	38.8 ± 1.1	39.1 ± 1.3	0.012
Vasopressor use	93 %	77 %	0.0001
Death Rate	39 %	29.7 %	0.001
ECMO Rx	62 %	45 %	0.0001
BPD	68 %	38.8 %	0.0001

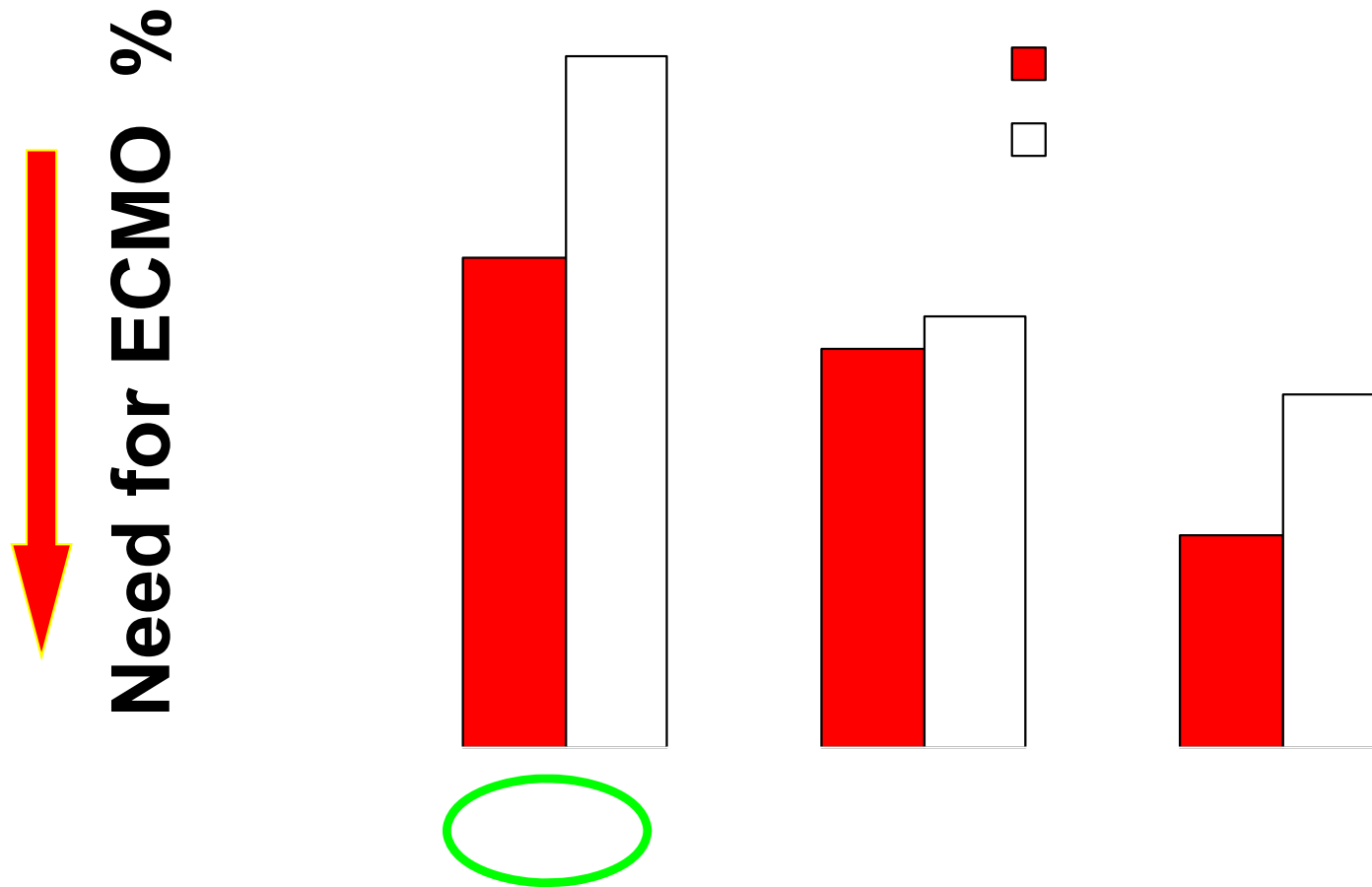


81 centers; CDH Study Group from Stanford

Surf Rx in Term CDH has NO Benefits

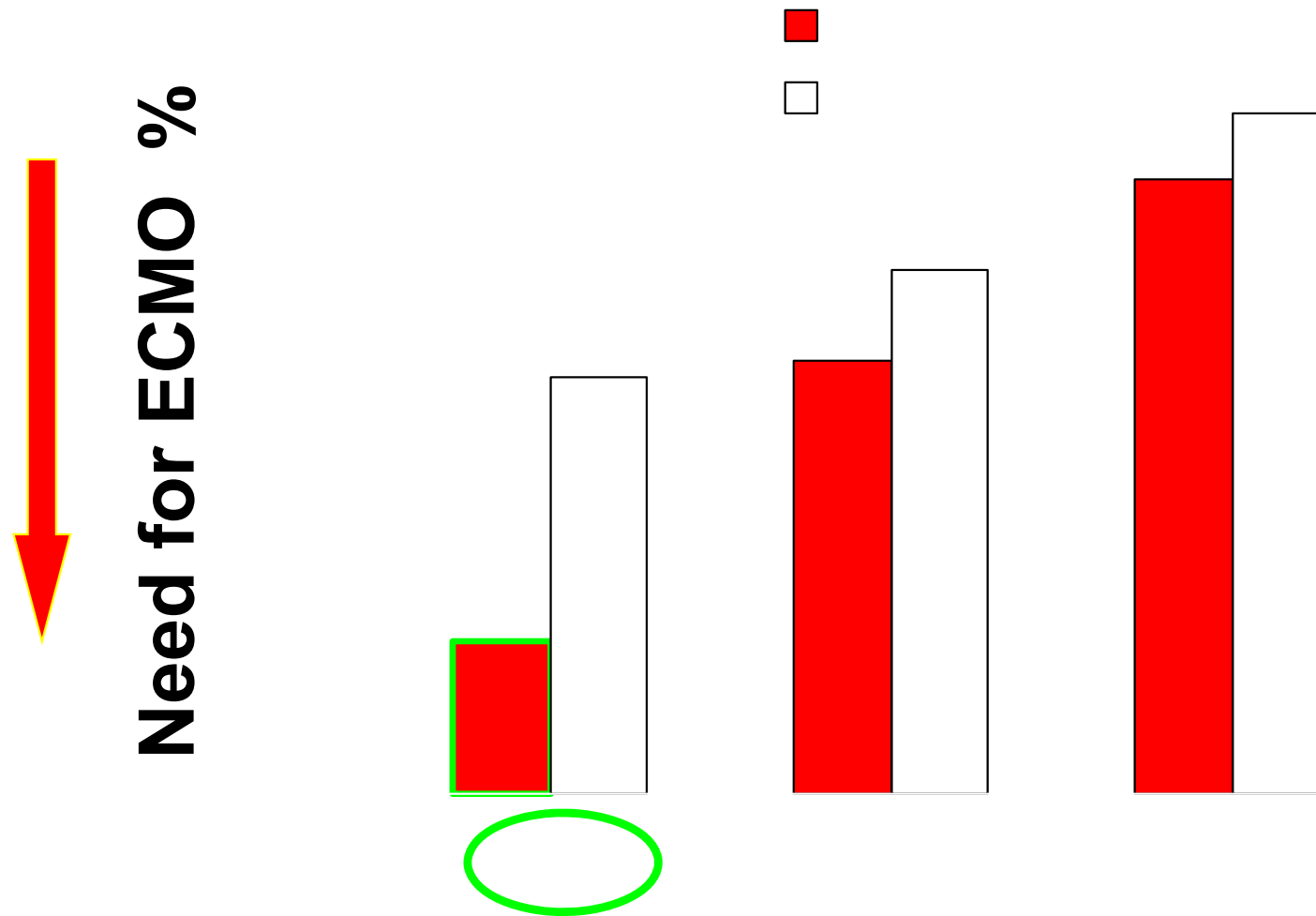
Anderson JM et al. *Pediatr Res* May 2003, A

Surfactant trong điều trị HRF-PPHN ở trẻ đủ tháng: MAS or PPHN or Sepsis-ARDS



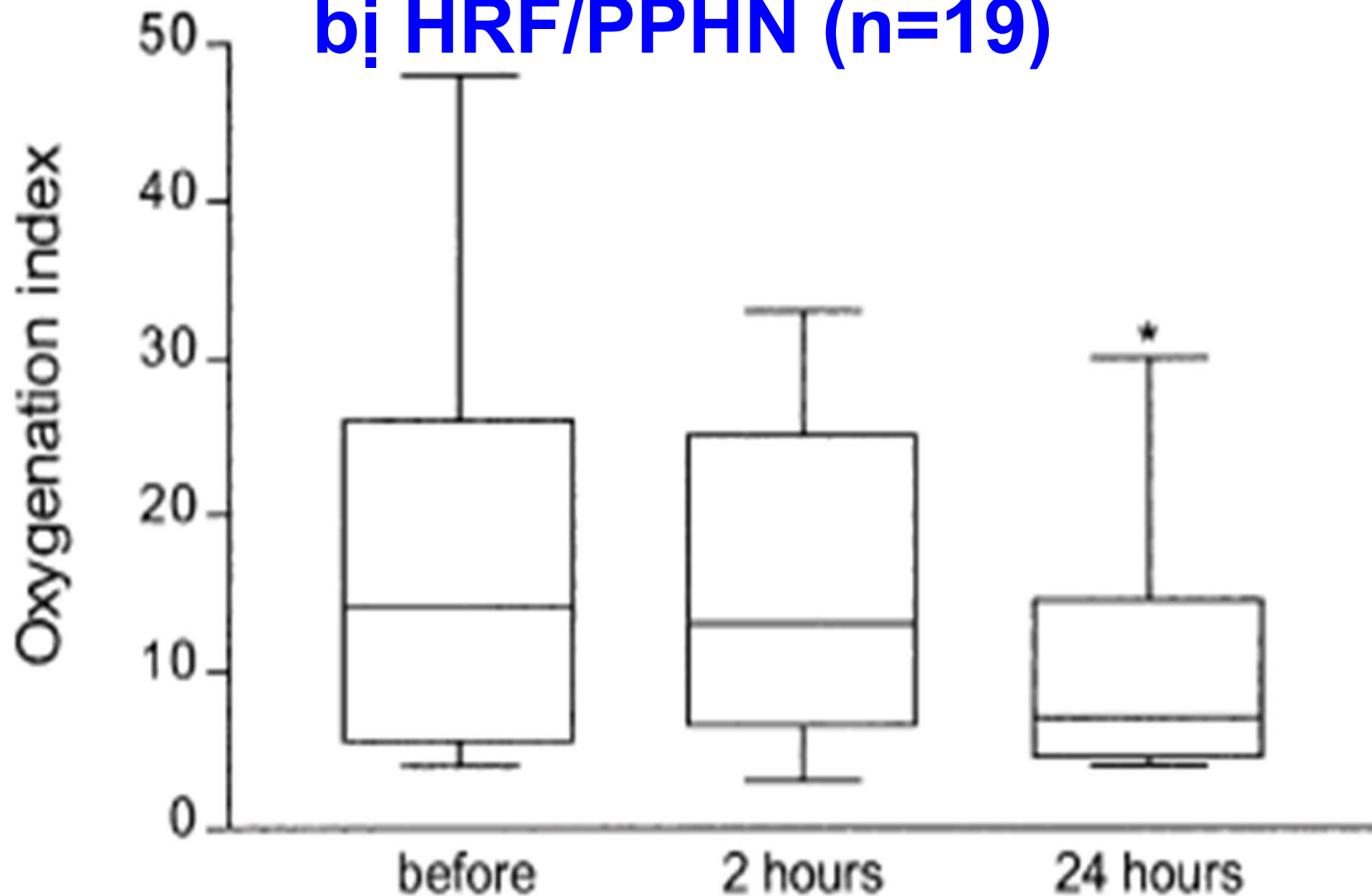
Need for ECMO: Survanta vs Placebo:
p=0.038

Surfactant trong điều trị HRF/PPHN ở trẻ đủ tháng



* $p = 0.013$

Surfactant điều trị bệnh nhân hồi sức nhi bị HRF/PPHN (n=19)



Curosurf 10; Alveofact 9

After the First Dose

Hermon MM et al (Austria) Shock 2002; 17:247-251

Surfactant Rx trong điều trị PPHN:

Tùy thuộc vào nguyên nhân

1. PPHN Tự phát / Phổi đen - không dùng Surfactant
2. PPHN do MAS- Dùng surfactant
3. PPHN do viêm phổi - Dùng surfactant
4. PPHN do CDH- không dùng Surfactant

	NEWFACTAN	SURVANTA	CUROSURF	ALVEOFACT
Liều sử dụng surfactant ^(a)	120mg/kg	100mg/kg	100mg/kg	50mg/kg
Điều kiện bảo quản ^(b)	< 5⁰C	2 – 8⁰C	2 – 8⁰C	< 30⁰C
Trước khi dùng ^(c)	Phải làm ấm và chỉ được làm ấm một lần. Phải bỏ đi nếu bảo quản không đúng trên 24h.	Phải làm ấm và chỉ được làm ấm một lần. Phải bỏ đi nếu bảo quản không đúng trên 24h.	Phải làm ấm và chỉ được làm ấm một lần. Phải bỏ đi nếu bảo quản không đúng trên 24h.	Không cần thiết, do bản thân thuốc được bảo quản nhiệt độ thường.
TG nằm lồng ấp ¹	Chưa xác định, không có ng/ cứu.	11.5 ± 2.3 ngày	5.7 ± 1.5 ngày	6.6 ± 2.1 ngày
Thời gian phải thở oxy sau sinh ²	Chưa xác định, không có ng/ cứu.	16 ± 5.7 ngày	9.9 ± 4.1 ngày	8.7 ± 3.2 ngày
TG nằm viện t/bình	Chưa xác định, không có ng/ cứu.	55 ngày	47 ngày	49 ngày
Tiện ích	Không bộ kit pha	Không bộ kit pha	Không bộ kit pha	Có bộ kit pha
Tuổi thọ thuốc	24 tháng	24 tháng	24 tháng	36 tháng

(a), (b), và (c) trích từ tóm tắt đặc tính sản phẩm của thuốc liên quan
†, ‡ Eur J Pediatr (2003) 162: 476-480, Baroutis G. et al.

Dùng Surfactant nào khi điều trị PPHN/HRF/Pulm.Hge?

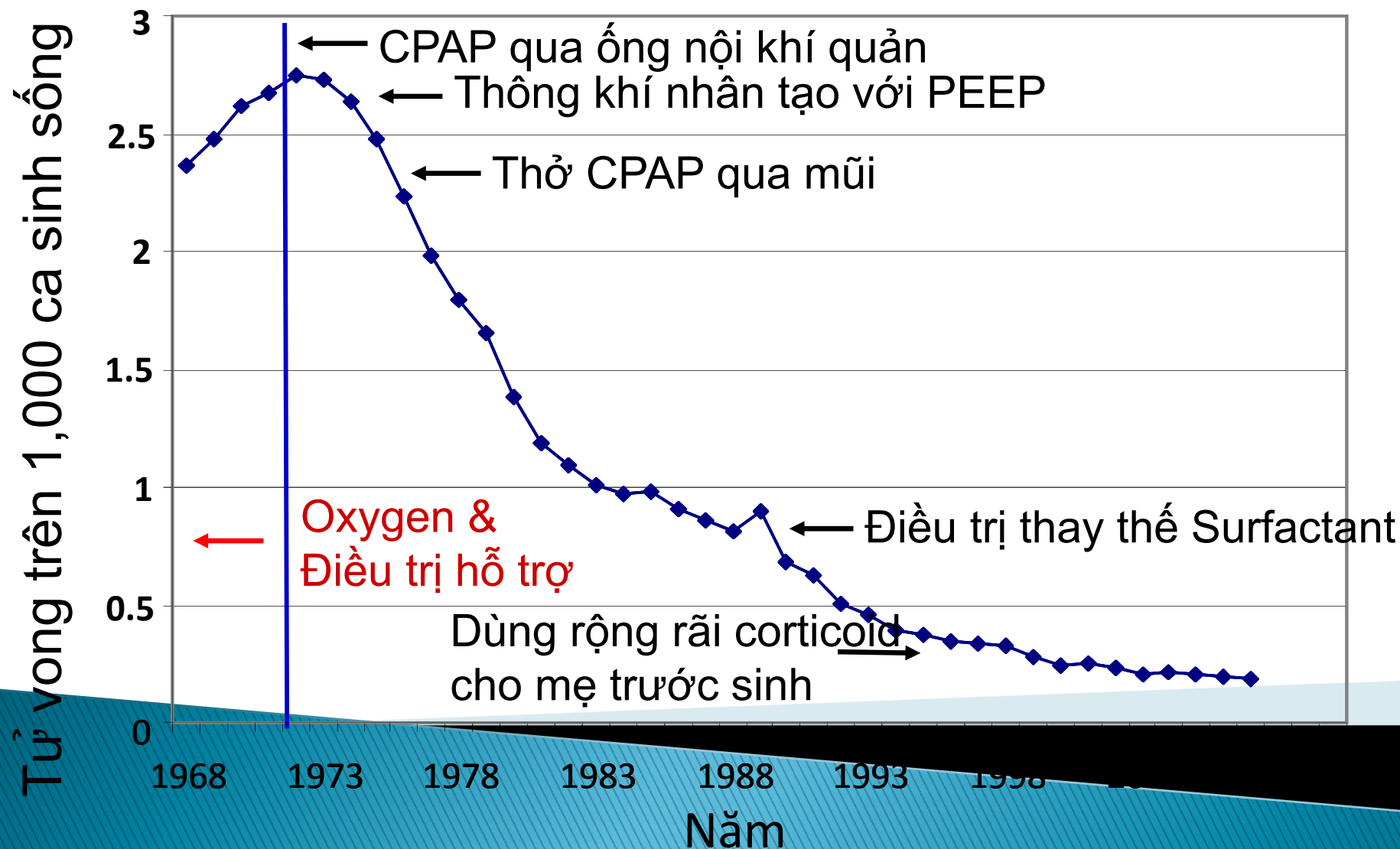
Surfactant	Preparation/ Composition	Phospholipids	Plasmalogens *mol %	SP- B mg/ml	SP- C mg/ml
Survanta (S)	Minced Bovine Lung Extract/ DPPC, Palmitic Acid, Tripalmitin	84 %	1.5	Total <1mg/ml	
				0 - 1.3 ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ PL)	1 - 20 ($\mu\text{g}/\mu\text{mol}$ PL)
Infasurf (I)	Bovine Lung Lavage/DPPC, Cholesterol	95 %	NA	0.26	0.44
			0.9 (Alveofact)		
Curosurf (C)	Minced Porcine Lung Extract/DPPC, Polar lipids (Liquid Gel Chromatography)	99 %	3.8	0.45	0.55

* High Plasmalogen content is associated with lower BPD rate. Rudiger et al. AJP 2005

Surfactant: chỉ định mở rộng

- ▶ Khi nào sử dụng?
- ▶ Dùng surfactant: xuất huyết phổi, PPHN thứ phát do MAS, viêm phổi hay nhiễm khuẩn gây ra SHH cấp, tràn khí màng phổi do suy giảm Surfactant
- ▶ Không dùng Surfactant: Thoát vị hoành Bsinh
- ▶ Dùng liều như thế nào? Chúng tôi thường dùng Curosurf do thể tích nhỏ 0.6 – 1.25 ml/kg; hiệu quả tốt do diệt khuẩn; ↑ DPPC & SP-B
- ▶ Dùng như thế nào? Bolus instillation
- ▶ Liều dùng: 50 – 100 mg/kg/dose q 6 – 12 hours

Tỷ lệ tử vong của trẻ sinh non tại Hoa Kỳ do hội chứng nguy ngập hô hấp (RDS)



Modified from Lee, et al., J. Pediatr, 1999 by Smith & Hansen, with permission



THANK U...