

SỬ DỤNG SURFACTANT Ở TRẺ SINH NON

Ths.Bs Nguyễn Thị Kim Nhi
Khoa Hồi Sức Sơ Sinh
Bệnh viện Nhi Đồng 2

Tổng quát

- Surfactant thường được sử dụng trong hội chứng SHH ở trẻ sinh non
- Trước đây:
 - ✓ Bơm surfactant thường qui cho trẻ < 29w
 - ✓ Thường dùng kỹ thuật bơm surfactant qua NKQ và cho thở máy

Archdischild-2015

Tổng quát

- Sau đó:
 - Vai trò corticosteroid trước sinh, hỗ trợ HH không xâm lấn
 - Sử dụng surfactant chọn lọc
 - Dùng kỹ thuật INSURE (Intubation, Surfactant administration and Extubation)
- Hiện nay: Kỹ thuật bơm surfactant ít xâm lấn ngày càng được sử dụng rộng rãi.

Archdischild-2015

Sử dụng surfactant thay thế trong SHH ở trẻ non tháng

- **Nguồn gốc**
- **Thời điểm**
- **Liều lượng**
- **Cách dùng**
- **Các lưu ý sau bơm surfactant**

Tác dụng surfactant thay thế

- Surfactant thay thế: Làm giảm tần suất RDS, dò khí và tử vong ở trẻ non tháng
(LOE 1)
- Sử dụng surfactant động vật hay surfactant tổng hợp có protein đều làm giảm bệnh suất và tử suất ở trẻ non tháng bị RDS
(LOE 1)

Các loại surfactant và nguồn gốc

(Curr Opin Pediatr 19:150-154, 2007)

Brand Name	Generic Name	Constituents
Nonprotein Synthetic Surfactants		
Adsurf	Pumactant (ALEC)	DPPC, PG
Exosurf	Colfosceril palmitate	DPPC
Protein-Containing Animal Surfactants		
Curosurf	Poractant α	Porcine lung tissue
Alveofact	SF-RI 1	Bovine lung lavage
BLES	Bovine lipid extract surfactant	Bovine lung lavage
Infasurf	Calactant CLSE	Bovine (calf) lung lavage
Surfacten	Surfactant-TA	Bovine lung homogenate
Survanta	Beractant	Bovine lung tissue
Peptide-Containing Synthetic Surfactants		
Venticute	rSP-C surfactant	DPPC, POPG, PA, rSP-C
Surfaxin	Lucinactant	DPPC, POPG, PA, KL4

Surfactant tổng hợp có protein và surfactant nguồn gốc động vật

(The Cochrane Collaboration, 2010)

- Không có khác biệt về: tử vong, bệnh phổi mãn tại thời điểm 36 tháng.
- Nhóm sử dụng surfactant tổng hợp có protein có tỷ lệ viêm ruột hoại tử thấp hơn

Nguồn gốc surfactant

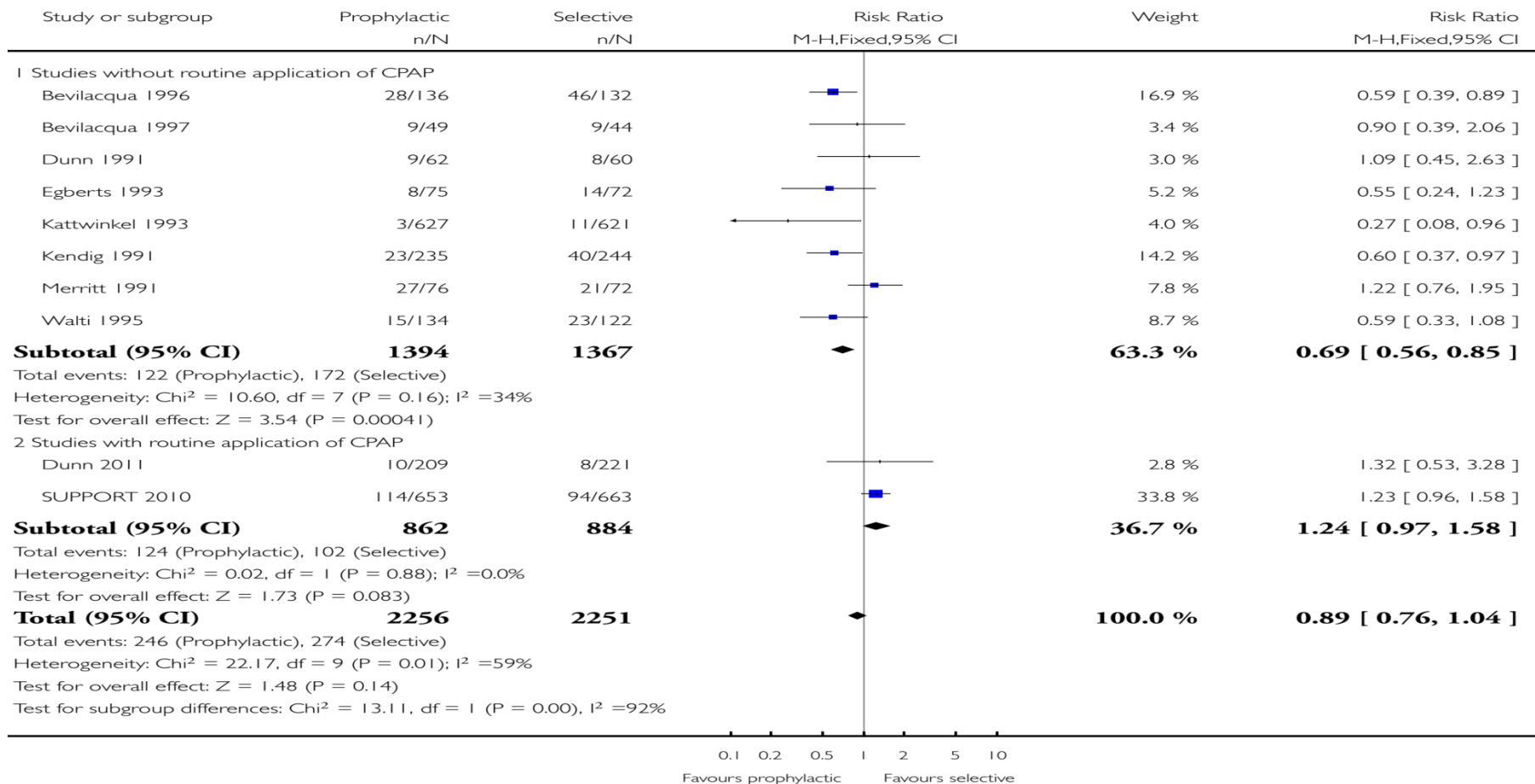
- Trẻ suy hô hấp nên được sử dụng surfactant có nguồn gốc tự nhiên (A1)

European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update

Sử dụng surfactant dự phòng

(The Cochrane Collaboration 2012)

Outcome: Neonatal mortality



Sử dụng surfactant dự phòng

- European Consensus Guidelines- 2013

Update: Trẻ cực non và mẹ không chích corticosteroid trước sanh hay SHH cần đặt NKQ ngay sau sanh (A)

- European Consensus Guidelines- 2016

Update: Sử dụng surfactant sớm tại phòng sinh trong các trường hợp trẻ cần đặt NKQ (B1).

Thời điểm sử dụng surfactant

- **Sử dụng surfactant sớm tại phòng sanh:**

Trong 2 giờ sau sanh

- **Sử dụng surfactant điều trị:**

Sử dụng trong 12 giờ đầu sau sanh

Thời điểm sử dụng surfactant

- Trẻ bị SHH nên được dùng surfactant điều trị sớm.
- Nên dùng surfactant điều trị cho trẻ ≤ 26 tuần khi cần $FiO_2 > 0,30$ và đối với trẻ > 26 tuần cần $FiO_2 > 0,40$. (B2)
- Dùng surfactant liều thứ 2 đôi khi thứ 3 nên thực hiện nếu có bằng chứng SHH tiến triển: cần nhu cầu oxy cố định và cần thở máy. (A)

Dùng surfactant chọn lọc sớm so với trì hoãn ở trẻ sơ sinh SHH

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012

Outcome: 6 CLD or death at 36 weeks' PMA

Study or subgroup	Early treatment n/N	Late treatment n/N	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI	Weight	Risk Ratio M-H,Fixed,95% CI
I Synthetic surfactant					
OSIRIS 1992	429/1344	514/1346		94.8 %	0.84 [0.75, 0.93]
Subtotal (95% CI)	1344	1346		94.8 %	0.84 [0.75, 0.93]
Total events: 429 (Early treatment), 514 (Late treatment)					
Heterogeneity: not applicable					
Test for overall effect: Z = 3.39 (P = 0.00069)					

Dùng surfactant chọn lọc sớm so với trì hoãn

- Dùng surfactant sớm có chọn lọc:
 - ✓ Giảm tỷ lệ tử vong sơ sinh
 - ✓ Giảm tỷ lệ tử vong lúc 36 tuần tuổi
 - ✓ Giảm bệnh phổi mãn
 - ✓ Giảm nguy cơ tổn thương phổi (tràn khí màng phổi ,khí thủng mô kẽ)

Cochrane Database of Systematic Reviews 2012

Liều lượng surfactant

(European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update)

Table 2. Surfactant preparations (animal-derived) licensed in Europe in 2016

Generic name	Trade name	Source	Manufacturer	Dose (volume)
Beractant	Survanta [®]	Bovine	Ross Laboratories (USA)	100 mg/kg/dose (4 ml/kg)
Bovactant	Alveofact [®]	Bovine	Lyomark (Germany)	50 mg/kg/dose (1.2 ml/kg)
Poractant alfa	Curosurf [®]	Porcine	Chiesi Farmaceutici (Italy)	100–200 mg/kg/dose (1.25–2.5 ml/kg)

Liều lượng surfactant

-Poractant alfa liều khởi đầu 200 mg/kg tốt hơn 100 mg/kg hay beractant trong điều trị SHH (A1)

(European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update)

Kỹ thuật bơm surfactant thông thường

- Bơm qua ống NKQ
- Bơm ở tư thế nằm ngửa, đầu bằng đối với poractant alpha (Curosurf)
- Bơm ở 2 tư thế (nghiêng phải và nghiêng trái) đối với beractant (Survanta)
- Liều surfactant thứ 2, đôi khi thứ 3 nếu trẻ còn SHH

Đáp ứng sau bơm surfactant

- Cải thiện SpO₂, cần giảm FiO₂
- Giảm công thở
 - Cải thiện thể tích phổi
 - Có thể xảy ra nhanh
- ➔ Cần theo dõi sát thông khí

Các kỹ thuật bơm surfactant

- Nhằm hạn chế các biến chứng của thở máy:
 - ▣ Kỹ thuật INSURE
- Hạn chế các biến chứng đặt NKQ:
 - ▣ Kỹ thuật LISA (less invasive surfactant administration) hay MIST (minimally invasive surfactant therapy)

Các kỹ thuật bơm surfactant

- Ưu tiên sử dụng kỹ thuật INSURE, sau đó cho thở NCPAP hay NIPPV **(B)**
- Kỹ thuật INSURE nên được xem xét đối với trẻ đang thất bại với CPAP **(A2)**.
- Kỹ thuật LISA hay MIST có thể được dùng thay thế kỹ thuật INSURE đối với trẻ còn tự thở tốt **(B2)**

European Consensus Guidelines on the
Management of Neonatal Respiratory Distress
Syndrome in Preterm Infants – 2016 Update

Kỹ thuật INSURE

- Dùng cho trẻ SHH và chưa đặt NKQ/ thở máy
- Để giảm tiếp xúc với thở máy xâm lấn
- Rút NKQ sớm sau khi bơm surfactant

Kỹ thuật INSURE



A.
Loading dose of Caffeine citrate, 20 mg/kg i.v., to prevent apnea.
Morphine 0.2 mg/kg i.v. for anaesthesia.
Thiopental 2-5 mg/kg i.v. for sedation.



B.
Oral intubation.
Clinical evaluation of tube position.



C.
Surfactant administration (one bolus dose 100-200 mg/kg Curosurf)



D.
Reversal of morphine effect by Naloxone, 0.1 mg i.v., just before extubation



E.
Continued nCPAP.

Dùng sớm INSURE so với dùng Surf Rx và PPV(< 1 giờ tuổi)

Giảm nhu cầu thở máy khi dùng sớm INSURE

Early INSURE versus standard care (intubation in DR and mechanical ventilation)

Author, Year	n	Gest Age	Comparison	Primary Outcome	Results of Primary Outcome	Notes
Tooley et al, ³⁵ 2003	42	25–28 + 6	INSURE vs intubation in DR and mechanical ventilation	Need for mechanical ventilation at 1 h of life	Mechanical ventilation at 1 h of life: CPAP group 62% Standard group 100% (<i>P</i> = .0034)	All infants intubated in DR, received surfactant, and caffeine None of STD group intubated by 6 h of life 47% of INSURE infants never needed mechanical ventilation No difference in CLD or mortality
Dunn et al, ²⁵ 2011	1316	24–27 + 6	INSURE vs intubation in DR and mechanical ventilation	CLD @ 36 wk or mortality	RR 0.78 (95% CI 0.59–1.03)	High antenatal steroids rates INSURE group extubated by 6 h of life Third arm of this study on CPAP

Dùng trề INSURE so với dùng Surf Rx và PPV (> 1 giờ tuổi)

Xu hướng giảm nhu cầu thở máy khi dùng trề INSURE

Late INSURE versus standard care (rescue surfactant and mechanical ventilation)

Author, Year	n	Population	Comparison	Status at Enrollment	Primary Outcome	Results of Primary Outcome	Notes
Soll et al, ³⁷ 2003	267	Birth weight 1501–2500 g	Late INSURE vs STD care	2–24 h old with established RDS	Need for mechanical ventilation in first week of life	RR 0.78 (95% CI 0.59–1.03)	Larger infants Not published, presented in abstract form
Dani et al, ³⁸ 2004	27	<30 wk gestation	Late INSURE vs STD care	Breathing spontaneously on CPAP, with evidence of RDS	Need for mechanical ventilation in first week of life	INSURE 0% Standard care 43% ($P = .026$)	INSURE infants received surfactant sooner (2.7 vs 3.5 h of life) Duration of mechanical ventilation, CPAP, O ₂ use less among INSURE infants

Kỹ thuật INSURE

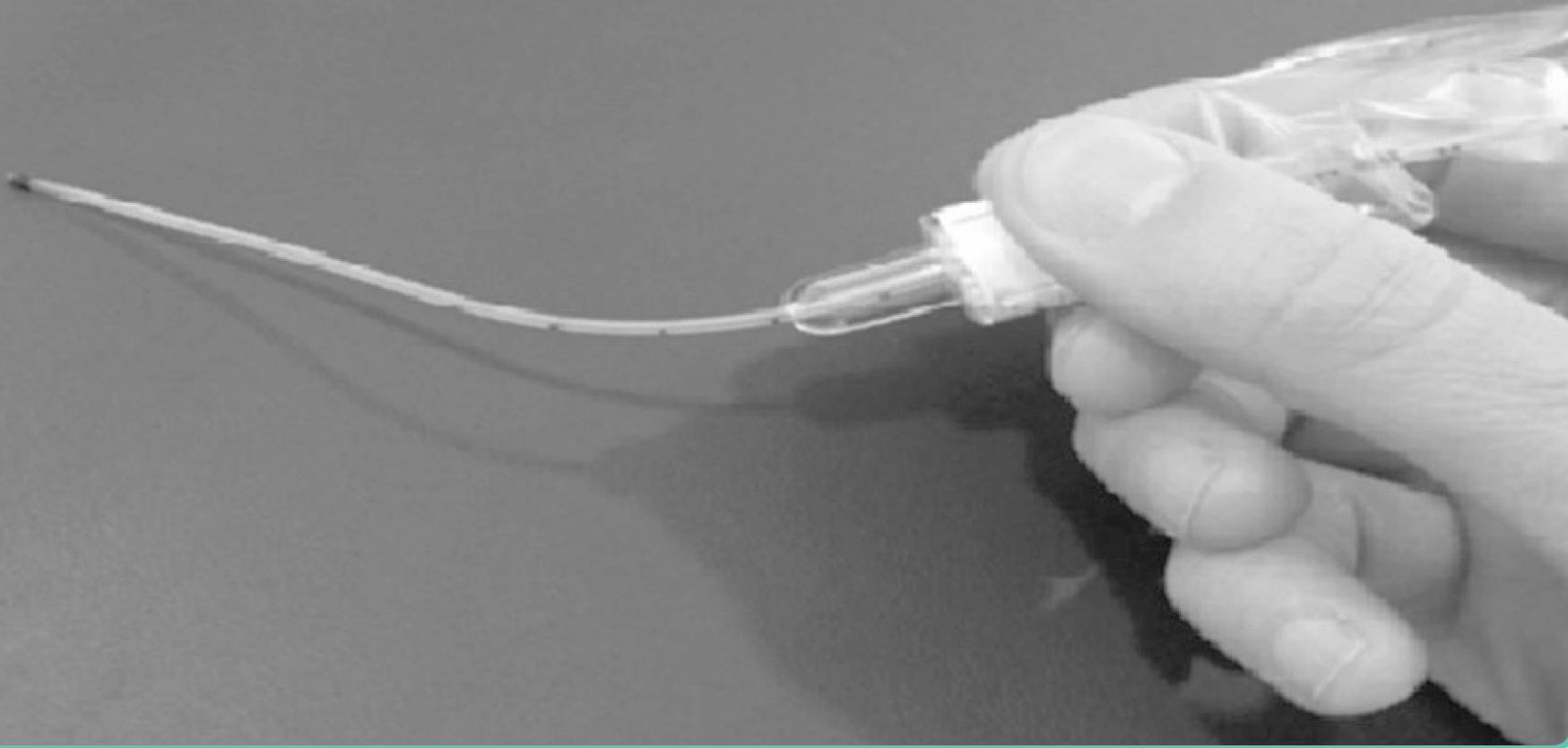
Hạn chế:

- ▣ Đặt NKQ
- ▣ Cần dùng nhiều thuốc
- ▣ Có tác dụng phụ: hạ huyết áp, xâm lấn
- ▣ Khó khăn trong việc rút NKQ

Kỹ thuật LISA/ MIST

- Surfactant sử dụng không qua đường NKQ: sử dụng ống đường mũi hầu, mặt nạ thanh quản, phun khí dung
- Phương pháp thường được sử dụng rộng rãi: dùng catheter nhỏ trong lúc trẻ tự thở, với nCPAP hỗ trợ

Hình 1 - Catheter 5-G French, tiệt trùng bằng tia gamma, có thể đặt qua nhiều ngã được thiết kế đặc biệt để bơm surfactant ở trẻ sơ sinh/bệnh nhi.



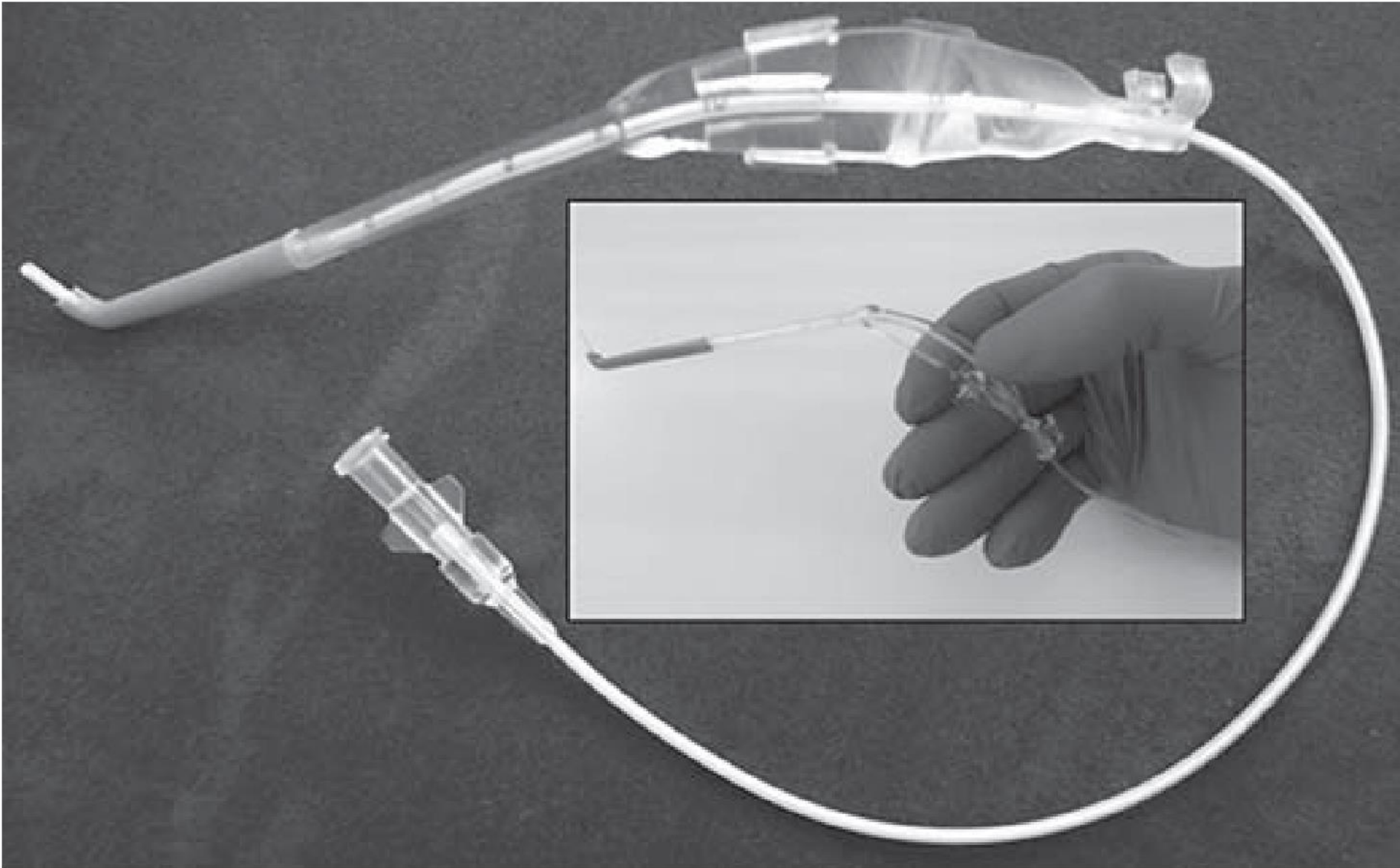


Fig. 1. Final device with preloaded soft catheter. **Inset** How to hold the device with the catheter in place.

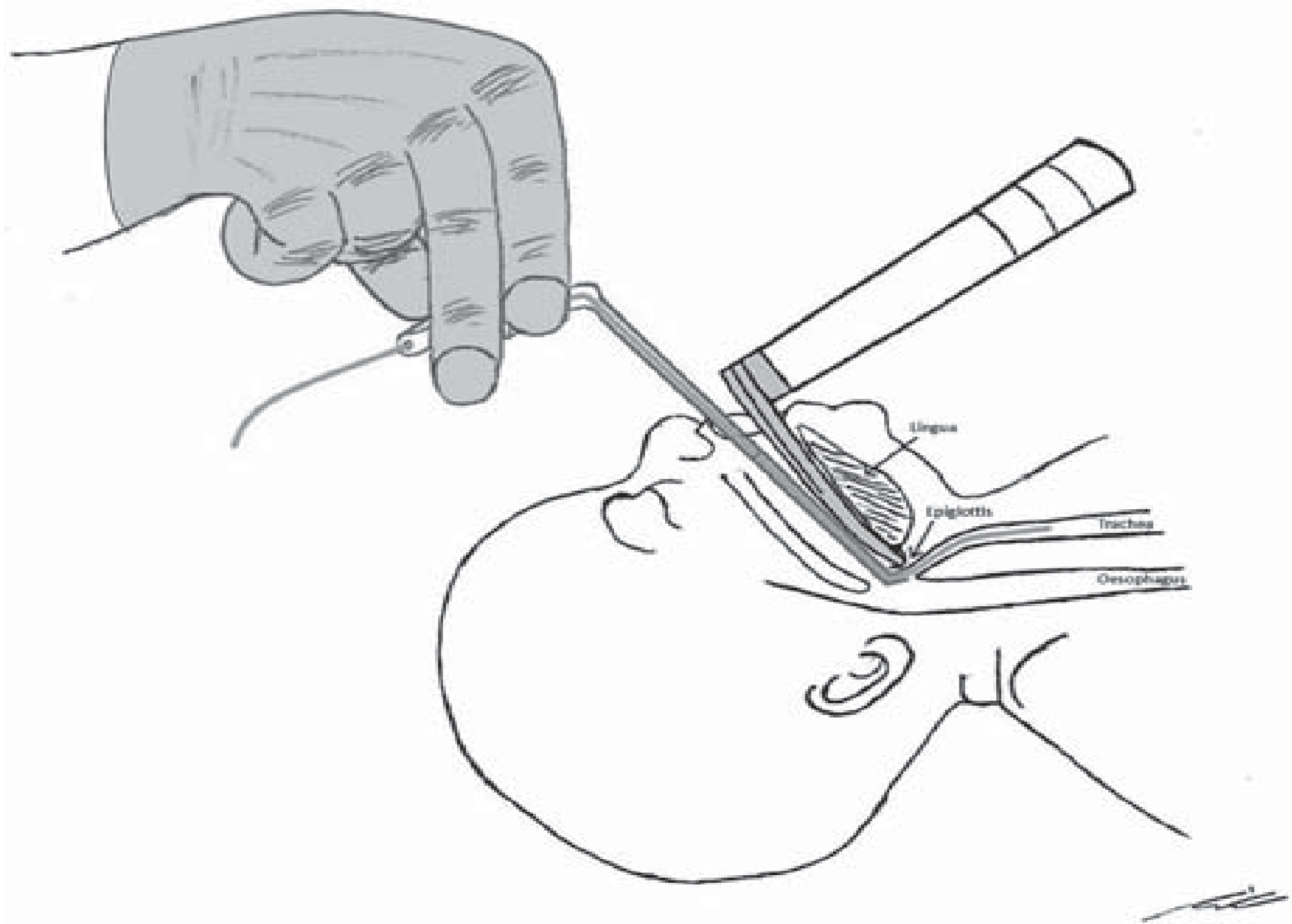


Fig. 2. Use of the device.

Kỹ thuật LISA/ MIST

- Trẻ được hỗ trợ bằng nCPAP (5-8 cmH₂O)
- Dự phòng caffeine citrate đường TM (liều đầu 20 mg/kg)
- Trẻ được giữ ở vị trí phù hợp
- Giảm đau được khi đặt catheter: sucrose hay sữa mẹ 2 phút trước thủ thuật (giảm sử dụng an thần và opioids)

Kỹ thuật LISA/ MIST

- Catheter 5-G F tiết trùng được đặt qua khỏi mức dây thanh âm khoảng 1-2 cm bằng phương pháp nội soi thanh quản trực tiếp (có thể không dùng kèm Magill)
- Bơm surfactant

Kỹ thuật LISA/ MIST

- Trẻ được theo dõi điện tim, SpO₂
- PPV khi: có ngưng thở, chậm nhịp tim; khi đó ngưng thủ thuật
- Tình trạng hít sạch chất từ dạ dày được kiểm soát qua ống thông mũi dạ dày
- Ống bơm surfactant được lấy ra sau khi đã bơm xong
- FiO₂ phù hợp để SpO₂ đạt 90-95%
- Thất bại với phương pháp LISA, cân nhắc đặt NKQ



Các kỹ thuật đặt catheter khí quản bơm surfatant

Method	Author, Year	Catheter	Magill Forceps Used?	Dose and Mode of Surfactant Delivery	Premedication
Cologne method	Kribs et al 2007 (25)	4- to 5-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg Slow push, 1–3 min	Atropine, sedation, and analgesia (optional)
Hobart method	Dargaville et al 2011, 2013 (29) (30)	16-G Angiocath	No	100–200 mg/kg 3–4 boluses, 15–30 sec	Sucrose
Take Care method	Kanmaz et al 2012 (31)	5-FG feeding tube	No	100 mg/kg Slow bolus, 30–60 sec	None
Karolinska method	Bohlin (unpublished)	5-FG × 30-cm catheter	No	Slow bolus, 30 sec	Atropine/fentanyl
SONSURE method	Aguar et al 2014 (32)	4-FG feeding tube	Yes	100 mg/kg Slow push, 1–3 min	Atropine
SONSURE=Sonda Nasogástrica Surfactante Extubación.					

Các NC bơm surfactant qua catheter khí quản

Trial, Author, Year	Intervention and Comparator (n)	Gestation Range	Entry Criteria	Primary Outcome	Results of Primary Outcome	Other Findings
AMV trial Göpel et al 2011 (28)	I: LISA, Cologne method, 108 C: CPAP, 112	26–28 wk	<12 h after birth $FiO_2 \geq 0.30$	Intubation day 2 or 3	28% vs 46% (NNT: 6; 95% CI: 3–20)	Intubation at any time: 33% vs 73% ($P < .001$) Median days on MV: 0 vs 2 Oxygen at 28 days: 30% vs 45% ($P = .032$)
Take Care trial, Kanmaz et al 2012 (31)	I: LISA, Take Care method, 100 C: INSURE, 100	<34 wk	$FiO_2 \geq 0.40$	Intubation <72 h	30% vs 45% ($P = .02$)	Mean duration of nCPAP: 78 vs 116 h ($P = .1002$) Mean duration of MV: 33 vs 64 h ($P = .006$) BPD: 20% vs 10% ($P = .009$)
NINSAPP trial, Kribs et al 2013 (unpublished)	I: LISA, Cologne method, 107 C: Intubation and surfactant, 104	23–26 wk	$FiO_2 \geq 0.30$ or Silverman score ≥ 5	Survival without BPD	Pending	Pending

LISA ở trẻ cực nhẹ cân: Cohort Study

	LISA (n=224)	Controls (n=182)	p
BW, g	768±187	804±197	0.01
GA, wks	25.3±1.3	25.4±1.3	NS
Antenatal Steroids	95%	88%	NS
PPV by Day 3	23%	52%	<0.001
PPV at Anytime	59%	78%	<0.001
Repeat Surfactant Rx	33%	29%	NS
Survival	75.8%	64.1%	0.002
BPD among survivors	20.6%	17.5%	NS
>II ROP among survivors	24.5%	16.6%	<0.0001
PDA among survivors	74.7%	52.6%	<0.0001

Feeding Tube for
LISA

Klebermass-Schrehof K et al. Neonatology 103:252-258; 2013

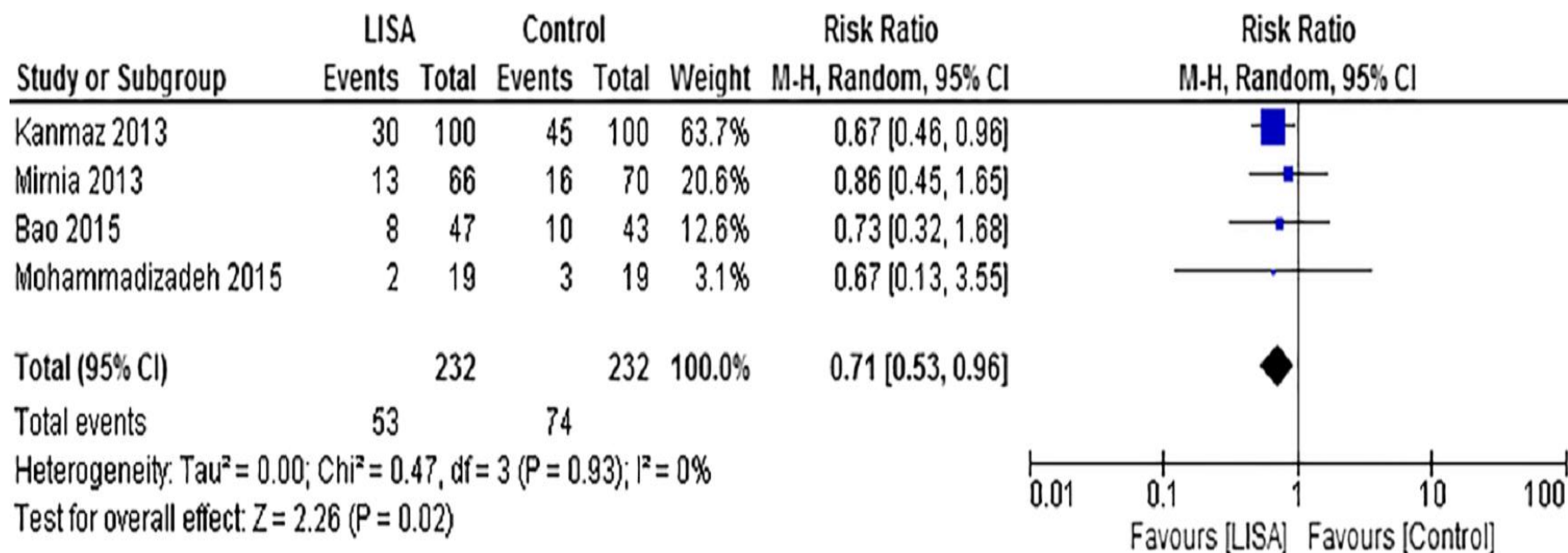
So sánh kỹ thuật LISA và kỹ thuật thông thường

- **Systematic review và meta-analysis**
- NC so sánh bơm surfactant bằng kỹ thuật LISA và kỹ thuật surfactant thông thường

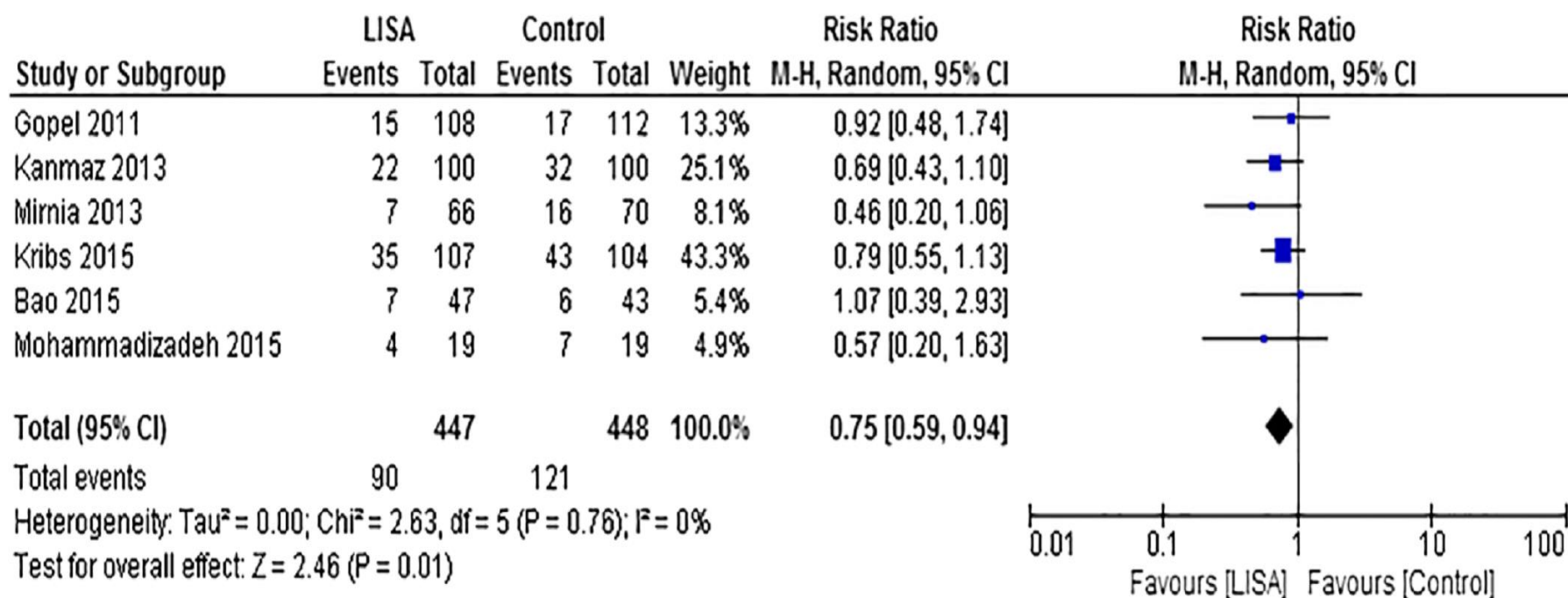
LISA versus

intubation for surfactant delivery in preterm infants
with respiratory distress syndrome: a systematic
review and meta-analysis: Archdischild-2015

1. Nhu cầu đặt NKQ trong 72 giờ



2. Tiên lượng tử vong hay LSP lúc 36 tuần tuổi

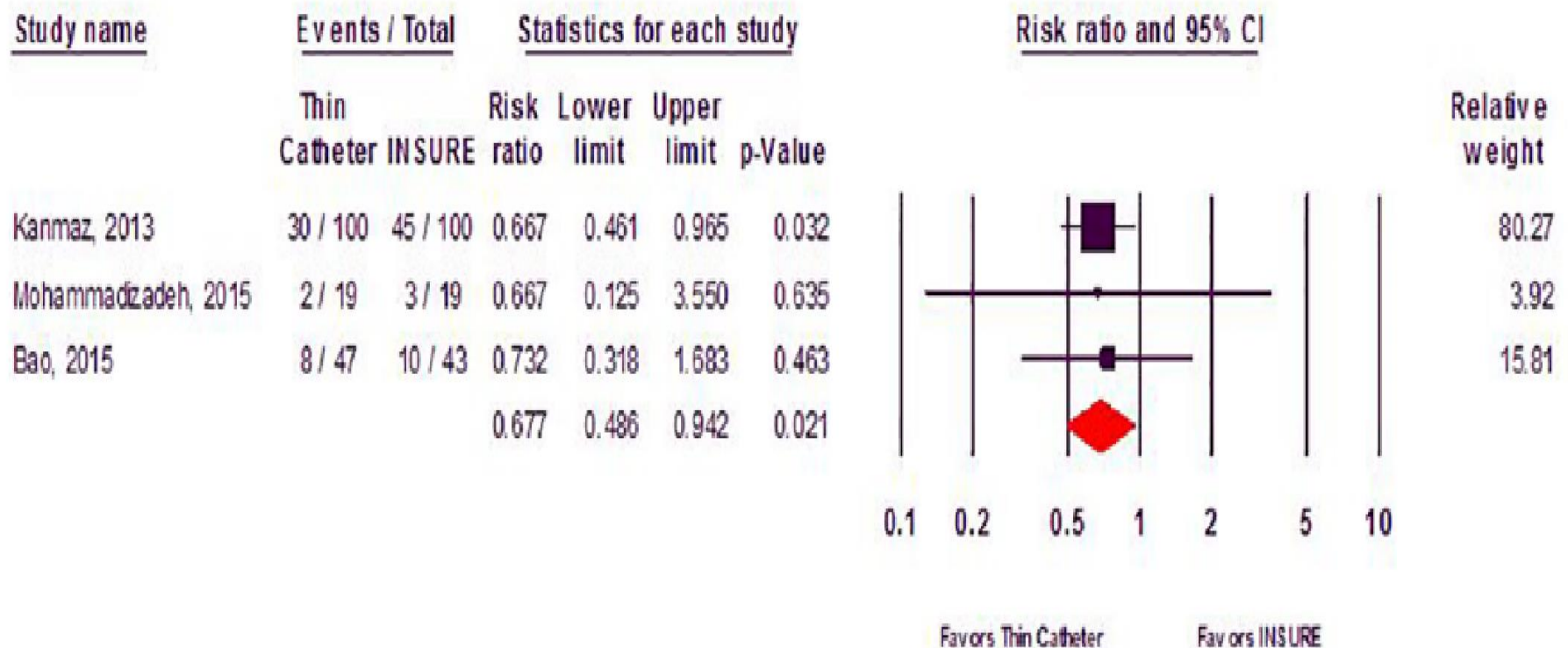


So sánh kỹ thuật LISA và INSURE

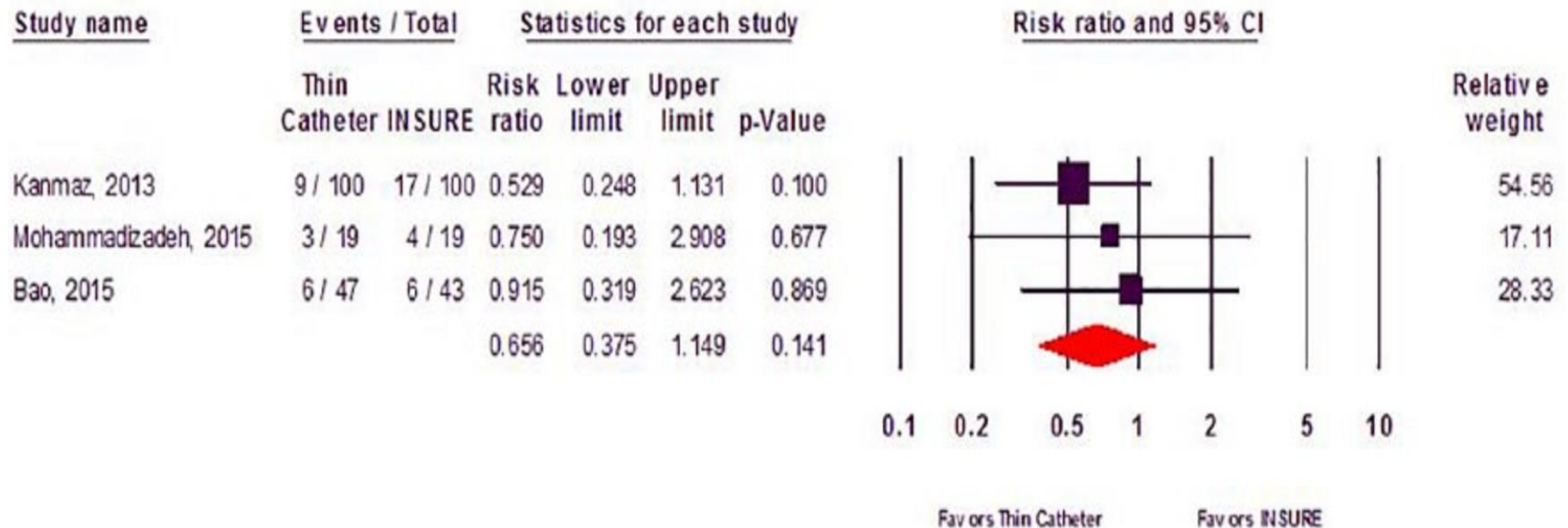
- **A Meta-Analysis**
- Áp dụng cho các trẻ <34 tuần tuổi
- Có dấu hiệu suy hô hấp và bơm surfactant trong 2 giờ đầu

Less Invasive Surfactant Administration
Reduces the Need for Mechanical
Ventilation in Preterm Infants:
A Meta-Analysis- Global Pediatric Health: 2017

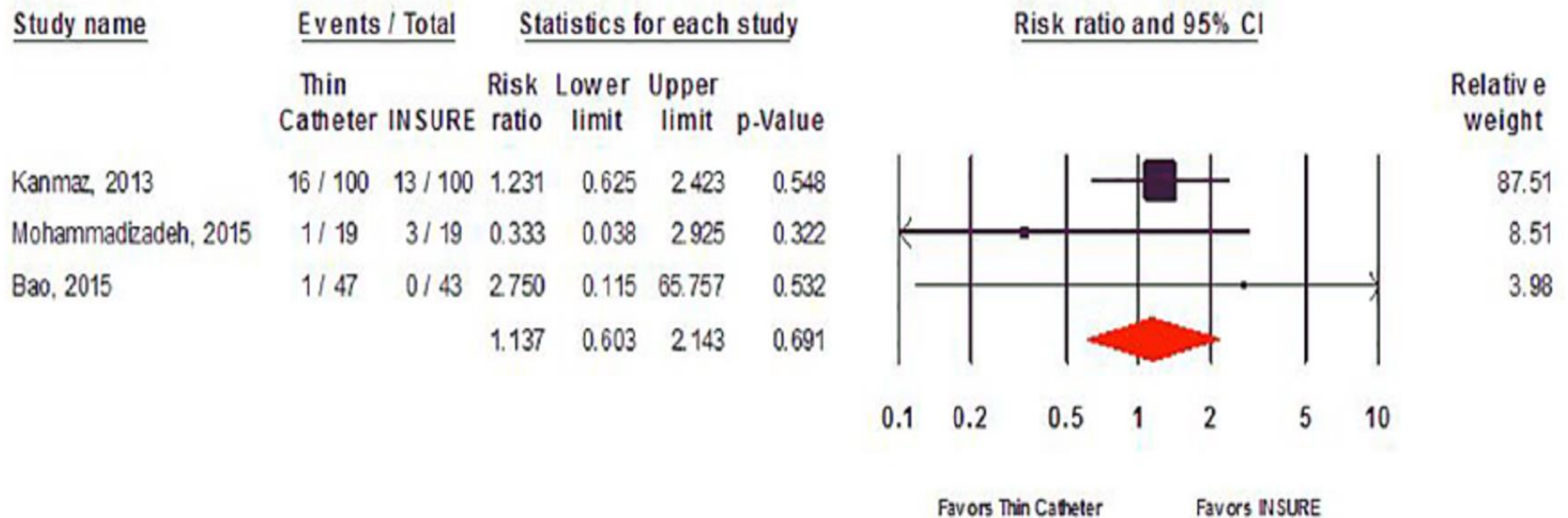
1. Nguy cơ thở máy trong 72 giờ:



2. Nguy cơ loạn sản phổi



3. Nguy cơ tử vong



Thuốc giảm đau- an thần trước bơm surfactant

- Đặt NKQ (thở máy, bơm surfactant):
acetaminophen, nhóm á phiện, thuốc giãn cơ có tác dụng ngắn
- Trong kỹ thuật LISA/MIST: sucrose, sữa mẹ
- Có bằng chứng rằng sự thở tự nhiên đóng một vai trò quan trọng trong phân phối surfactant
 - ➡ Ưc chế các nỗ lực hô hấp bằng chất gây nghiện có thể là bất lợi.

Dùng an thần trong LISA/ MIST

- Propofol for sedation during LISA in preterm infants (2017): có thể dung nạp tốt, cần NC ngẫu nhiên
- Sedation during MIST (2016): dễ dàng thực hiện khi dùng an thần, cần thông khí nhiều hơn, cần NC thêm

Archdischild-2017

Neonatology-2016

Lưu ý khi dùng surfactant

- Surfactant cải thiện thể tích phổi, cải thiện FRC và độ đàn hồi
 - Điều chỉnh thông số máy phù hợp để hạn chế: TKMP, tổn thương phổi
- Sau khi dùng surfactant: Tránh gây đỉnh tăng oxy máu bằng cách giảm nhanh FiO_2 (C).

Biến chứng dùng surfactant

- Tác nghẽn đường thở

- ➔ Xử trí: Chia nhỏ liều surfactant khi bơm, cho thở máy

- Dò khí

- ➔ Xử trí: Thông khí bằng kiểm soát thể tích, dùng kỹ thuật LISA/ MIST.

Biến chứng dùng surfactant

- Phù phổi xuất huyết
 - Xử trí: tăng PEEP hay thở máy HFO
- Nhiễm khuẩn
 - Xử trí: Hạn chế các xâm lấn, thao tác vô khuẩn

Tình hình tại Nhi Đồng 2

- Các trường hợp SHH nặng đã được đặt NKQ trước
- Các BN được hỗ trợ hô hấp chưa phù hợp
- Thời gian bơm surfactant trễ ($> 50\%$ trên 12 giờ)
- Kỹ thuật INSURE áp dụng cho BN thở CPAP
- Chưa áp dụng kỹ thuật LISA/ MIST

Kết luận

- Liệu pháp surfactant giảm tỷ lệ tử vong SS, giảm các BC hô hấp.
- Nên thực hiện ở những nơi có đầy đủ nhân- vật lực, kỹ thuật chuyên nghiệp.
- Nhằm đạt hiệu quả tối đa, cần phối hợp thêm : corticosteroid trước sinh, CPAP sớm tại phòng sinh.
- Kỹ thuật LISA có nhiều triển vọng và cần nhiều thêm RCT.

A rectangular, light brown cardboard tag with a hole on the left side, through which a black string is threaded. The tag is placed on a wooden surface, surrounded by bright green, serrated leaves of a young plant. The background is a soft-focus garden scene with more foliage and a sandy ground.

Thank
you!