

## EVALUAREA EFICIENȚEI ADMINISTRĂRII PRECOCE A SURFACTANTULUI ÎN SINDROMUL DE DETRESĂ RESPIRATORIE IDIOPATICĂ A NOU NĂSCUTULUI

### THE EVALUATION OF EARLY SURFACTANT REPLACEMENT THERAPY EFFICIENCY IN NEONATAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

S. Andreica<sup>1</sup>, Antonia Popescu<sup>1</sup>, Corina Corpodean<sup>2</sup>, Gabriela Vasile<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj Napoca

<sup>2</sup>Secția Neonatologie, Clinica Obstetrică Ginecologie I, Cluj Napoca

#### Abstract:

Studies indicated that the surfactant replacement therapy is more effective if the lung injuries are not present.

Objective: to evaluate if early surfactant replacement therapy decreases the duration of both oxygen administration and mechanical ventilation and also improve the surviving rate.

Method. This is a retrospective study analysing the respiratory therapy in our unit between 1999 and 2005. The 1st group (study group) consists of 15 patients who received surfactant during the first 2 hours of life (early administration). The 2nd group consists of 22 patients who received surfactant after the first 2 hours of life.

Results. The average gestational age and birth weight were 29 weeks and 1252 grams (1st group) respective 29.09 weeks and 1280 grams (2nd group). Mean duration of oxygen administration was  $8.7 \pm 2.41$  days for the 1st group and  $9.77 \pm 3.11$  days for the 2nd group ( $t = -0.25$ ,  $p > 0.05$ ). Mean duration of mechanical ventilation was  $2.89 \pm 2.22$  days for the 1st group and  $1.97 \pm 1.79$  days for the 2nd group ( $t = 1.16$ ,  $p > 0.05$ ). The surviving rate was better in the 1st group but without statistic difference ( $p = 0.549$ ).

Conclusion: the early surfactant replacement therapy had improved the surviving rate but without statistic difference. We need a more extensive study for more relevant statistic results.

Although animals can ingest large amounts of nitrates in feed and water, however, nitrate and nitrite content of meat and eggs is very low. This is explained by the fact that nitrates are absorbed inside the small intestine easily pass into the bloodstream and are excreted through the kidneys. If herbivorous ruminant animals, most of the existing nitrates in feed is used as feedstock for nitrogenous organic substances by organisms that inhabit their stomachs.

A small amount of nitrates can secrete the milk. In general concentration does not exceed 40-50 mg / litter.

**Key-words:** RDS, respiratory distress syndrome, surfactant, early replacement therapy

#### Ipoteza de lucru

În sindromul de detresă respiratorie idiopatică a nou născutului (SDRI), ca urmare a deficitului de surfactant și a colabării alveolare, leziunile tisulare pulmonare se constituie în primele 2-3 ore după naștere. În cazul administrării curative a surfactantului, este dorit ca aceasta să se facă într-un interval cât mai scurt după naștere pentru a nu permite constituirea unor leziuni pulmonare severe [3,5].

Procedura de administrare este una complexă și presupune anumite riscuri iar pe de altă parte această medicație presupune costuri importante. Având în vedere aceste aspecte, nu este întotdeauna ușor să fie selectați pacienții care au o nevoie reală de surfactant evitând astfel expunerea altor pacienți la riscuri nejustificate și cheltuieli inutile.

#### Obiective

În acest studiu se compară eficiența administrării surfactantului la pacienții cu SDRI în primele 2 ore de la naștere (administrare precoce) față de administrarea acestuia după 2 ore postnatal (administrare tardivă). Severitatea SDRI a fost evaluată pe baza necesarului de oxigen imediat după naștere. Eficiența administrării precoce a surfactantului a fost evaluată urmărind: durata ventilației cu presiune pozitivă (IMV), necesarul de oxigen ( $F_{iO_2}$ ) la 12 și 24 ore după administrarea surfactantului, durata oxigenoterapiei, incidența hemoragiei cerebrale, mortalitatea și supraviețuirea.

#### Material și metodă

*Eșantionul de studiu*

Populația țintă: pacienți diagnosticați cu

detresă respiratorie prin deficit de surfactant (SDRI) la care s-a administrat surfactant.

Populația disponibilă: nou născuți în perioada ianuarie 1999 – decembrie 2005 la Spitalul Clinic Județean Cluj, Clinica Obstetrică Ginecologie I Cluj Napoca, diagnosticați cu SDRI și care au beneficiat de terapie cu surfactant. Diagnosticul de SDRI s-a pus pe baza tabloului clinic și a modificărilor radiologice. S-a administrat surfactant folosindu-se preparatele: Survanta (200mg/8ml), iar din anul 2005 a fost disponibil Curosurf (180mg/1.5ml).

Au beneficiat de terapie cu surfactant pacienții cu diagnostic de SDRI care:

- au necesitat suport respirator și necesarul de oxigen (FiO<sub>2</sub>) a fost mai mare de 40%
- au avut o greutate la naștere mai mică de 1250g, indiferent de valoarea FiO<sub>2</sub>

Decizia administrării surfactantului și alegerea momentului de administrare au aparținut medicului curant și a depins, de asemenea și de momentul internării pe Secția de Terapie Intensivă unde a avut loc studiul.

Criteriile de includere în eșantionul caz au fost: pacienți cu diagnostic de SDRI, terapie cu surfactant în primele 2 ore de la naștere.

Criteriile de includere în eșantionul martor au fost: pacienți cu diagnostic de SDRI, terapie cu surfactant după 2 ore de la naștere.

Criteriile de excludere au fost: pacienți la care s-a administrat surfactant înaintea confirmării diagnosticului de SDRI, pacienți la care s-a administrat surfactant având o altă afecțiune decât SDRI (ex. sindrom de aspirație meconială, pneumonie congenitală).

#### *Metoda de prelucrare a datelor și sumarizarea rezultatelor*

Este un studiu retrospectiv pentru perioada ianuarie 1999 – decembrie 2001 și prospectiv pentru perioada ianuarie 2002 – decembrie 2005. Datele au fost obținute din foile de observație ale pacienților cu SDRI precum și din fișele de urmărire întocmite în perioada ianuarie 2002 – decembrie 2005.

Analiza statistică a constat în: medii aritmetice și deviații standard, comparațiile au fost efectuate folosind testul Student (eșantioane perechi pentru date care urmează o distribuție normală) și testul Mann-Whitney (pentru compararea eșantioanelor perechi pentru date

care nu urmează o distribuție normală). S-a efectuat de asemenea, testul de supraviețuire log-rank și regresia cox pentru semnificația modelului.

#### **Rezultate**

Folosind criteriile menționate s-au format 2 loturi:

- Lotul 1 – cuprinde 15 pacienți cu SDRI la care s-a administrat surfactant în primele 2 ore de la naștere
- Lotul 2 – cuprinde 22 pacienți cu SDRI la care s-a administrat surfactant la mai mult de 2 ore de la naștere

Greutatea la naștere medie pentru pacienții lotului 1 a fost de 1252g iar pentru lotul 2 de 1280g. Vârsta gestațională (VG) medie pentru lotul 1 a fost de 29 săptămâni, iar pentru lotul 2 de 29.09 săptămâni (tabel 1). Testul Student pentru medii nu a evidențiat diferențe semnificative ( $t = -0.09$ ,  $p > 0.05$  pentru greutatea la naștere și  $t = -0.18$ ,  $p > 0.05$  pentru VG).

	Greutatea medie la naștere (g)	VG medie (săptămâni)
Lotul 1	1252±491.16	29.00±1.85
Lotul 2	1280±426.83	29.09±3.47

*Tabel 1. – Greutatea medie la naștere și VG medie pentru cele 2 loturi*

În lotul 1 au fost incluși 10 (67%) pacienți de sex feminin și 5 (33%) pacienți de sex masculin. În lotul 2 au fost incluși 8 (38%) pacienți de sex feminin și 13 (62%) pacienți de sex masculin.

La internare s-a evaluat necesarul de oxigen mediu pentru cele 2 loturi pentru a aprecia severitatea SDRI. Pentru lotul 1 s-a obținut un FiO<sub>2</sub> mediu de 57.5±19.38%, iar pentru lotul 2 valoarea a fost de 51.38±12.34% ( $t = 1.08$ ,  $p > 0.05$ ).

În lotul 1 au necesitat ventilație mecanică (IMV) 13 (86.66%) pacienți, iar în lotul 2 aceasta a fost necesară la 17 (77.27%) pacienți. Restul pacienților din cele 2 loturi au beneficiat de oxigenoterapie în flux liber sau CPAP.

Timpu mediu scurs de la naștere până la inițierea ventilației mecanice a fost de 2.83±2.22 ore la lotul 1 și 14.22±1.79 ore la lotul 2. În ambele loturi au fost câte 3 pacienți la care s-a inițiat IMV după administrarea surfactantului.

În lotul 2 au fost incluși 7 pacienți la care s-a inițiat IMV în primele 2 ore după naștere.

S-a calculat o valoare medie a presiunii inspiratorii (PIP) setată ventilatorului la inițierea IMV pentru cele 2 loturi. Pentru lotul 1 valoarea medie PIP a fost de  $23.76 \pm 6.90$  cmH<sub>2</sub>O, iar pentru lotul 2, aceasta a fost de  $20.23 \pm 4.40$  cmH<sub>2</sub>O ( $t = 1.61$ ,  $p = 0.12 > 0.05$ ).

Timpul mediu scurs de la naștere până la administrarea surfactantului a fost de 1.4 ore la lotul 1 și de 12.18 ore la lotul 2. Folosind testul neparametric Mann-Whitney U test a rezultat  $p < 0.05$ .

Necesarul mediu de oxigen (FiO<sub>2</sub>), anterior administrării surfactantului la pacienții lotului 1 a fost de  $73.23 \pm 23.27\%$ , iar pentru pacienții lotului 2 acesta a fost de  $66.70 \pm 24.14\%$  ( $t = 0.77$ ,  $p > 0.05$ ).

La 12 ore după administrarea surfactantului s-a notat din nou necesarul de oxigen și au rezultat următoarele valori medii:  $54.2 \pm 19.13\%$  pentru lotul 1 și  $51.28 \pm 19.71\%$  pentru lotul 2 ( $t = 0.44$ ,  $p = 0.66 > 0.05$ ).

S-a urmărit durata IMV la pacienții lotului 1 obținându-se un timp mediu de  $2.89 \pm 2.22$  zile, față de  $1.97 \pm 1.79$  zile reprezentând durata medie a IMV la pacienții lotului 2 ( $t = 1.16$ ,  $p > 0.05$ ). Dacă ne referim doar la pacienții care au supraviețuit, obținem o durată medie de  $3.75 \pm 2.64$  zile la pacienții lotului 1 și  $1.5 \pm 1.04$  zile la pacienții lotului 2 ( $t = 1.96$ ,  $p = 0.04 < 0.05$ ).

Durata medie a oxigenoterapiei a fost de  $8.7 \pm 2.41$  zile la pacienții lotului 1 și de  $9.77 \pm 3.11$  zile la pacienții lotului 2 ( $t = -0.25$ ,  $p > 0.05$ ). Durata oxigenoterapiei la pacienții care au supraviețuit a fost evaluată folosind testul neparametric Mann-Whitney U test rezultând diferențe nesemnificative,  $p = 0.46$ .

În lotul 1 au fost prezenți 6 pacienți care au decedat, mortalitatea fiind de 40%, iar în lotul 2 au fost 12 pacienți care au decedat, reprezentând 54.54%; chi pătrat cu corecție Yates 0.29,  $p = 0.59$ .

### Supraviețuirea

S-a evaluat supraviețuirea pacienților pentru fiecare lot folosindu-se testul log-rank și regresia cox. În lotul 1 au supraviețuit 9 (60%) pacienți, iar în lotul 2 au supraviețuit 10 (45.5%) pacienți.

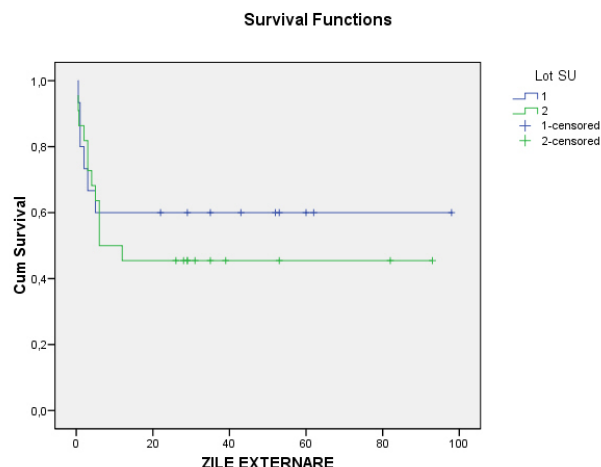


Figura 1. Supraviețuirea pentru lotul 1 (albastru) și lotul 2 (verde)

Supraviețuirea a fost mai bună pentru lotul 1, însă fără a exista o diferență semnificativă statistic (chi pătrat 0.36,  $p = 0.549$ ).

### Discuții

Există mai multe tipuri de preparate care conțin surfactant și variate moduri de administrare a acestora.

Preparatele folosite în acest studiu sunt de origine bovină (Survanta, Abbot) și de origine porcină (Curosurf, Chiesi). Ambele preparate și-au dovedit eficiența în reducerea mortalității la pacienții cu SDRI. Multe studii au demonstrat o eficiență similară a celor 2 produse atât pe termen scurt în ce privește reducerea parametrilor de ventilație mecanică, precum și prin creșterea supraviețuirii. Ambele produse s-au dovedit mai eficiente în comparație cu preparatele sintetice [1, 4, 6].

Strategia de administrare influențează și ea eficiența terapiei cu surfactant. Cea mai eficientă modalitate de administrare s-a dovedit a fi cea profilactică, adică în primele 15 minute de la naștere. Doar un grup relativ restrâns de pacienți poate beneficia de terapia profilactică pentru a justifica o manoperă invazivă și costurile care sunt implicate. Terapia curativă, care presupune administrarea surfactantului după confirmarea radiologică a SDRI, se poate face precoce sau tardiv. Termenul de administrare precoce se referă la administrarea surfactantului anterior apariției leziunilor pulmonare. Nu există un consens asupra duratei de timp de la naștere până la apariția leziunilor pulmonare, însă se consideră că acestea apar în

primele 2-3 ore de viață (există studii care menționează apariția acestora de la primele respirații) [2, 3, 5].

În studiul efectuat s-a considerat ca administrare curativă precoce administrarea surfactantului în primele 2 ore de viață.

S-a urmărit dacă pacienții celor 2 loturi au prezentat grade similare de maturizare și nu s-au constatat diferențe semnificative statistic, greutatea la naștere având o medie de 1250g iar VG de 29 săptămâni. Au existat diferențe în ce privește distribuția în funcție de sex, în lotul 1 predominând fetele iar în lotul 2 băieții.

Severitatea SDRI a fost apreciată prin măsurarea necesarului de oxigen la internare și s-a constatat că FiO<sub>2</sub> mediu pentru lotul 1 a fost mai mare decât pentru lotul 2, însă fără a exista diferențe semnificative statistic. Se poate considera că pacienții celor 2 loturi au prezentat SDRI având în ansamblu o severitate similară. Acest fapt este susținut și de proporția apropiată a pacienților care au necesitat IMV (86.66% pentru lotul 1 și 77.27% pentru lotul 2), precum și de valoarea medie a PIP setată la inițierea IMV.

Chiar dacă pacienții celor 2 loturi au avut forme de SDRI cu severitate similară, pacienții lotului 1 au beneficiat de terapia cu surfactant semnificativ mai precoce decât pacienții lotului 2. O explicație pentru decizia de administrare mai tardivă este evoluția mai lentă spre agravare a SDRI la pacienții lotului 2, fapt evidențiat de necesarul de oxigen anterior administrării surfactantului. Timpul mediu scurs de la naștere până la administrarea surfactantului pentru lotul 2 a fost de 12.18 ore, iar FiO<sub>2</sub> mediu la acel moment a fost de 66.70%. Această valoare este mai mică decât cea înregistrată la pacienții lotului 1 (73.23%), în medie la 1.4 ore de la naștere, când s-a administrat surfactantul.

Durata IMV a fost mai mică la pacienții lotului 2 decât la pacienții lotului 1 (fără a exista diferențe semnificative statistic). Acest fapt poate fi explicat fie prin evaluarea eronată a severității afecțiunii respiratorii, existând în acest lot pacienți cu forme mai ușoare de boală fie prin inițierea tardivă a suportului respirator, fapt susținut de proporția mai mare de pacienți care au decedat ca urmare a suferinței respiratorii în lotul 2.

La pacienții ambelor loturi, administrarea de surfactant s-a dovedit eficientă prin posibilitatea de a reduce concentrația oxigenului administrat la 12 ore de la administrarea surfactantului. Evaluând efectele pe termen lung ale terapiei cu surfactant s-a urmărit durata oxigenoterapiei, iar aceasta a fost mai lungă la pacienții lotului 2, însă fără a exista diferențe semnificative față de pacienții lotului 1. Considerăm că această constatare susține ideea unei severități similare a SDRI dar care a avut o evoluție diferită în principal datorită atitudinii terapeutice.

În ce privește mortalitatea aceasta a fost mai mică la lotul 1, cu administrare precoce a surfactantului. Diferența procentuală a fost importantă, 40% pentru lotul 1 față de 54.54% pentru lotul 2, însă calculul statistic nu a relevat diferențe semnificative. Acest rezultat ne îndreptățește să considerăm că pe viitor, formarea unor loturi mai mari de studiu ar putea să aducă informații mai valoroase statistic.

Studiului realizat, care analizează perioada de început a administrării de surfactant în secția noastră, aduce important informații care vor sta la baza îmbunătățirii terapiei respiratorii la pacienții cu SDRI.

### Concluzii

1. Administrarea precoce de surfactant a îmbunătățit supraviețuirea pacienților cu SDRI și a redus durata oxigenoterapiei, însă nu s-au constatat diferențe semnificative față de pacienții la care administrarea surfactantului s-a efectuat mai tardiv.

2. Având în vedere datele din literatură, propunerea de administrare precoce a surfactantului rămâne o metodă de urmat, dar care probabil se va dovedi mai eficientă în cadrul unui studiu propriu mai amplu.

### Bibliografie

- [1] Baroutis G, Kaleyias J, Lairou T et al – Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome, Eur J Pediatr, 2003, 162:476-480;
- [2] Egberts J, Brand R, Walti H et al – Mortality, severe respiratory distress syndrome and chronic lung disease of the newborn are reduced after prophylactic than rather after therapeutic

- administration of the surfactant Curosurf, Pediatrics, 1997, 100:e4;
- [3] Goldsmith J.P, Karotkin H.E: Asisted Ventilation of the Neonate, W.B. Saunders Company, Fourth Edition, 2003: 167-85
- [4] Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstamann DR, Finer N, Sekar K, The North American Study Group – A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome. Am J Perinatol 2004 Apr; 21(3): 109-19
- [5] Taeusch H.W, Ballard A.R. „Avery’s Diseases of the Newborn”, 8th Edition, W.B. Saunders, 2004: 541-602
- [6] Yost CC, Soll RF: Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. Cochrane Database Syst Rev 2000, 2: CD001456