

Využitie exogénneho surfaktantu pri PARDS na podklade topenia alebo kontúzie pľúc

Nosál', S., Bělohlávek, T., Berčáková, I., Fedor, M., Kucianová, V.

Klinika detskej anestéziológie a intenzívnej medicíny JLF UK a UN Martin
Jesseniova lekárska fakulta UK, Martin,



Dětské polytrauma, Ostrava, 2021





Srdečný pozdrav z Martina

Deklarujem, že nemám konflikt záujmov





MUDr. Peter Gašparec
14.12.1951 - 29.11.2013

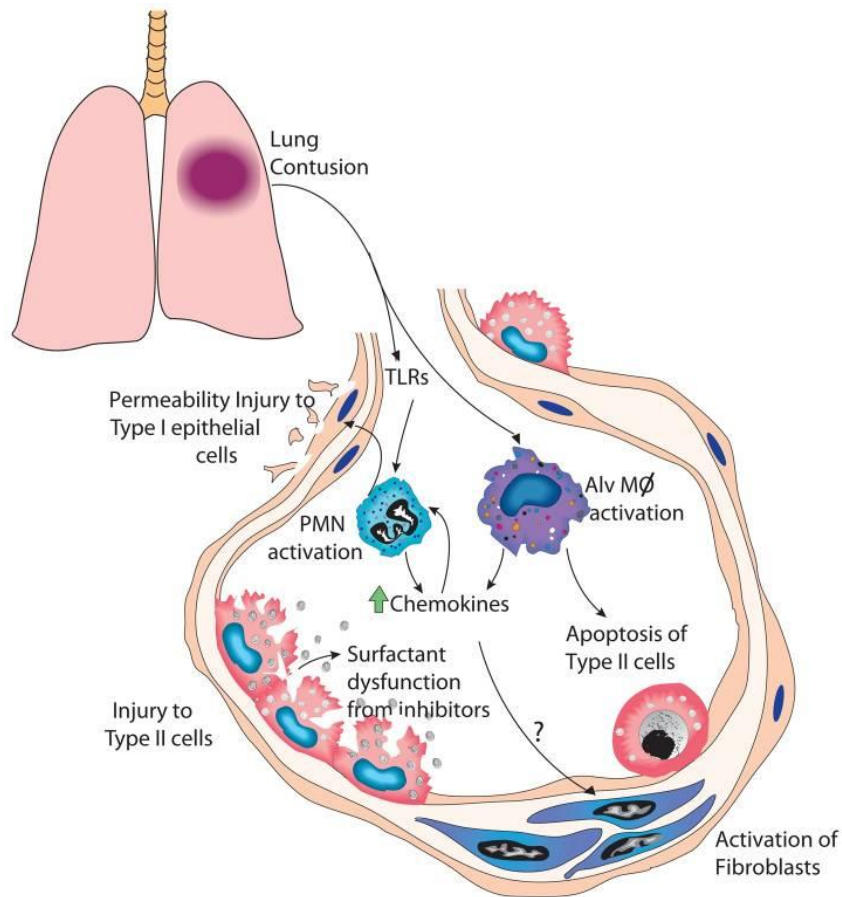
Kontúzia pľúc



- **načastejším poranením hrudníka u detí**
- 50% - bez viditeľného vonkajšieho poranenia
- na pľúcny parenchým pôsobí veľká tupá sila (tlaková trauma)
- poškodí sa kapilárna sieť dochádza k úniku tekutiny do okolitých tkanív
- ventilačno-perfúzny mismatch
- progresia edému vedie progresii PARDS

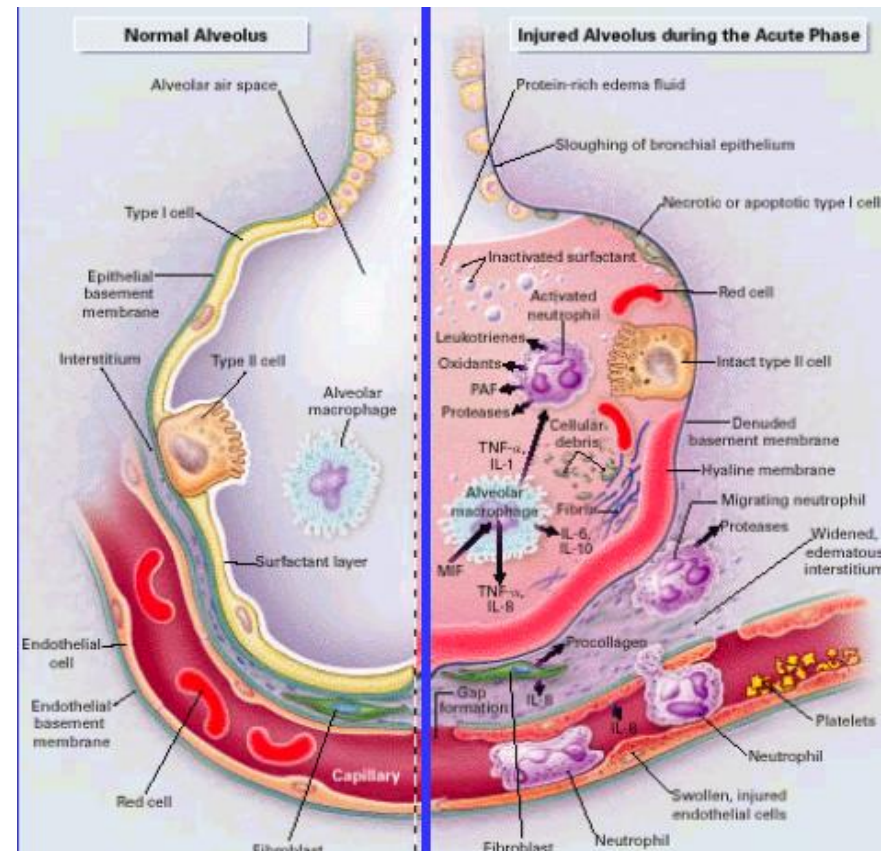
Kontúzia pľúc

- zápalové zmeny a zmeny permeability
- PARDS



Topenie/aspirácia

- zápalové zmeny a zmena permeability
- PARDS



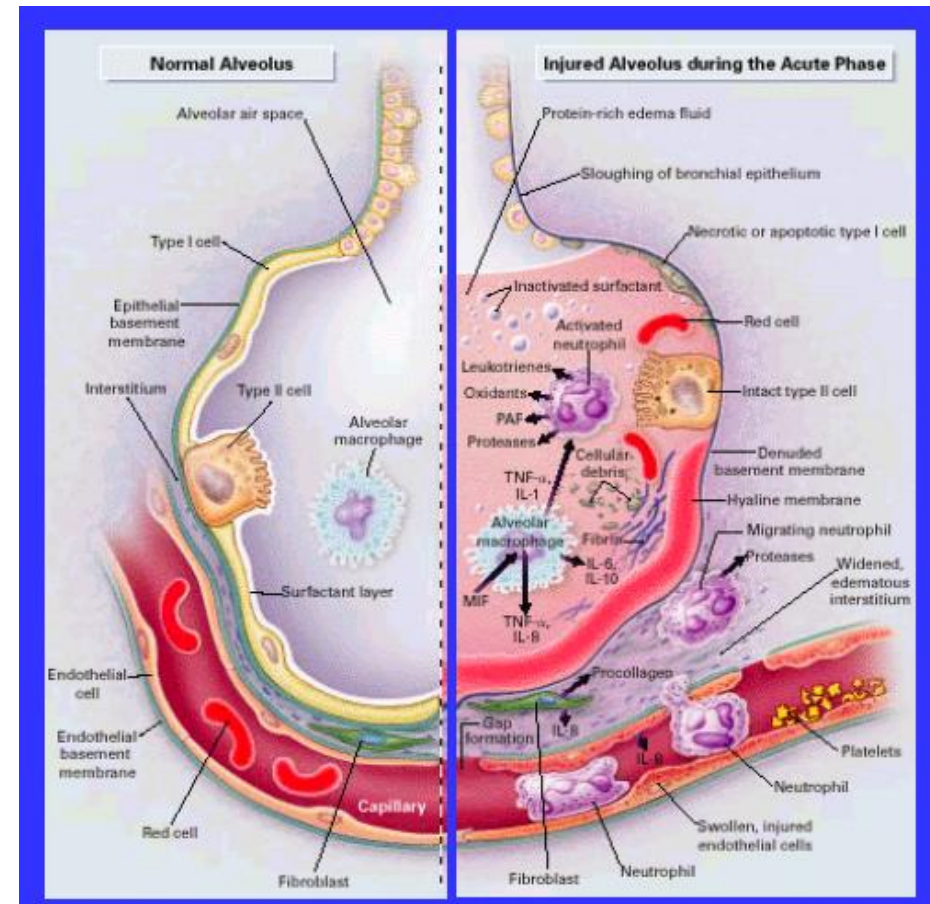
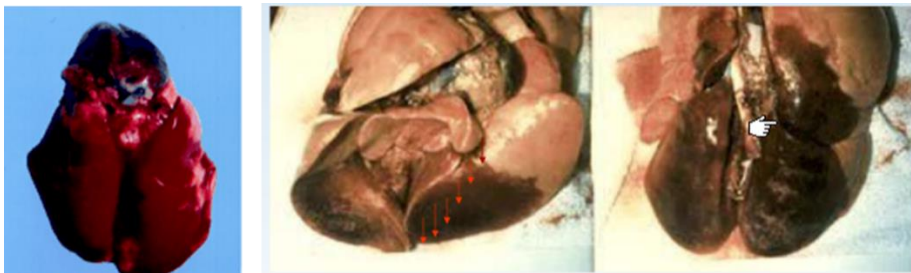
PARDS

Nízka poddajnosť pľúc

– **narušenie funkcie** endogénneho surfaktantu



- znížením tvorby
- zmenou zloženia a štruktúry
- zvýšením deaktivácie
- poruchou clearance



Priame poškodenie pľúc

- Pneumonitis
- Aspirácia, utopenie
- Trauma pľúc
- Inhalačné poškodenie
- Termické poškodenie
- iné ...

PARDS etiológia

Nepriame poškodenie pľúc

- Sepsa
- Trauma, polytrauma
- Šok
- Intoxikácie liekmi
- Kardiochirurgické výkony
- TRALI
- iné ...

priebeh PARDS

- Zápal
- Pľúcný edém
- Vyplavenie zápalových markerov

Porucha surfaktantu

- Atelekázy a hyperinfácia
- V/Q nepomer
- ↓ výmeny plynov, hypoxia

Aplikácia exogénneho surfaktantu “off label”

Obnovenie aktívneho surfaktantového povrchu

- zníženie povrchovej tenzie v alveoloch
- rovnomerná alveolárna expanzia

Obnova pľúcnych funkcií

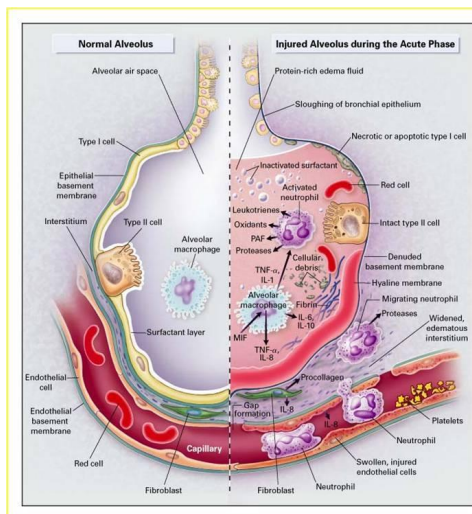
- Zníženie edému pľúc
- Úprava výmeny plynov
- Minimalizovanie poškodenia pľúc

Systémová progresia

- hypoxia
- hyperkapnia

Komplikácie

- Progresia MODS
- Fibróza pľúc
- exitus



PARDS charkterizuje poškodenie:

Skorá fáza

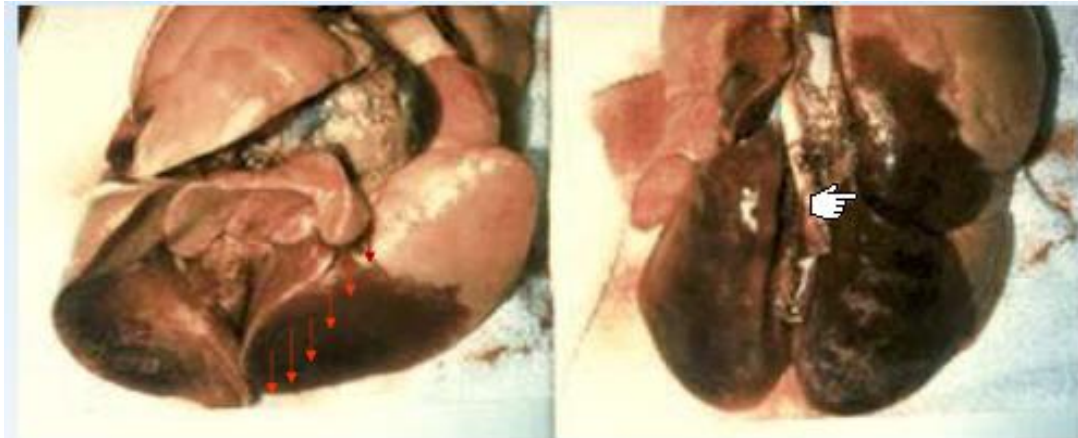
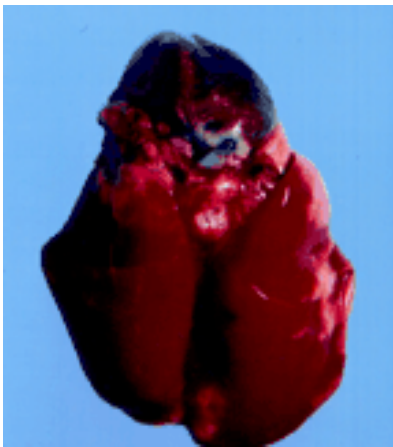
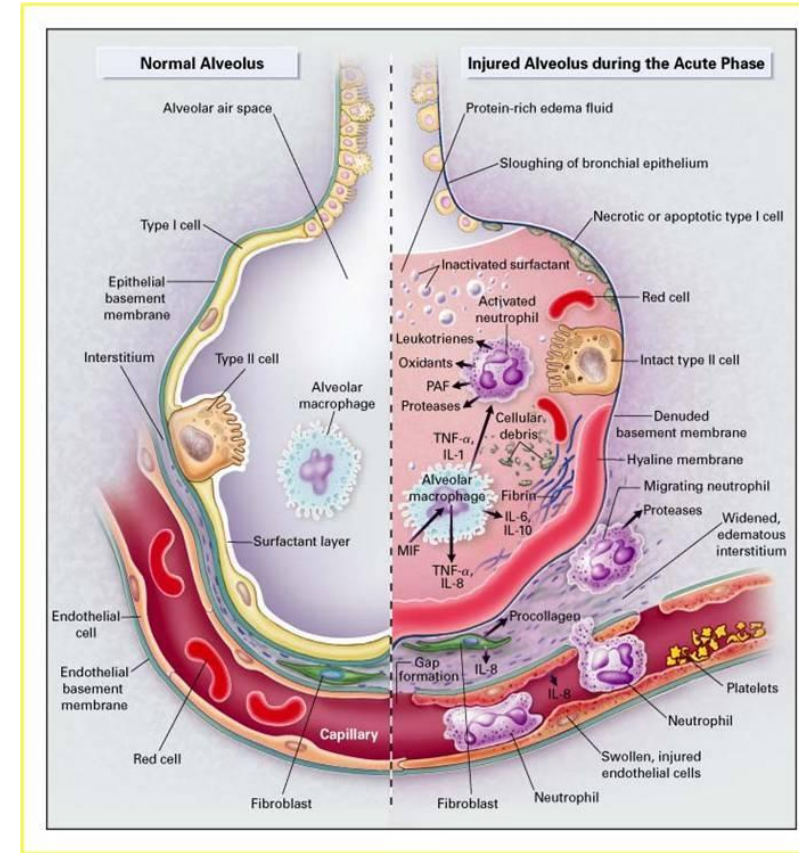
- Arteriolo-kapilárny endotel
- Alveolárny epitel – Pneumocyty I. a II. Typu
- Búrlivý zápalový proces v alveoloch

Neskorá fáza

- porucha endogénneho surfaktantu a vznik atelektáz – inhibícia, inaktivácia end.surfaktantu

Výsledok akútnej fázy

- kolaps alveolov a edém pľúc



Terapia Exogénnym Surfaktantom - „premostujúca liečba“



- ✓ Poskytuje pacientovi a lekárom čas potrebný na zvládnutie kritického stavu,
- ✓ Zlepšuje oxygenáciu a znižuje V/Q pomer,
- ✓ Umožní využiť štandardné terapeutické postupy a procedúry na liečbu hlavnej príčiny ARDS.

The effect of exogenous surfactant in patients with lung contusions and acute lung injury.

Tsangaris, I., Galiatsou, E., Kostanti, E., Nakos, G.
Intensive Care Med. 2007 May;33(5):851.

Sixteen ventilated trauma patients with severe refractory hypoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 150$ mmHg) and lung contusions.

Conclusions: Surfactant replacement was well tolerated in patients with lung contusions and severe hypoxemia and resulted in improved oxygenation and compliance.

Surfactant dysfunction in lung contusion with and without superimposed gastric aspiration in a rat model.

Raghavendran, K., et al.
Shock. 2008 Nov; 30(5): 508–517.

The results show that surfactant dysfunction is important in the pathophysiology of LC with or without concurrent gastric aspiration and provides a rationale for surfactant replacement therapy in these prevalent clinical conditions.

Acute respiratory failure (ARDS) in a young child after drowning accident: therapy with exogenous surfactant and high frequency oscillatory ventilation.

Marx, M., et al.,
Wiener Klinische Wochenschrift, 01 Jan 1995, 107(4):146-148

Treatment with exogenous surfactant and high frequency oscillatory ventilation, a well-established procedure in neonatology, was responsible for the favorable outcome. The high cost of surfactant therapy, however, is the main limiting factor for this kind of treatment in children beyond the neonatal period, but it may be the last therapeutic resort in the management of severe ARDS.

Exogénny surfaktant- cesty aplikácie?

Nebulizácia

Ien 5% surfaktantu sa dostane do alveolov



Tracheálna instilácia

Potreba vyšších dávok, necielená distribúcia

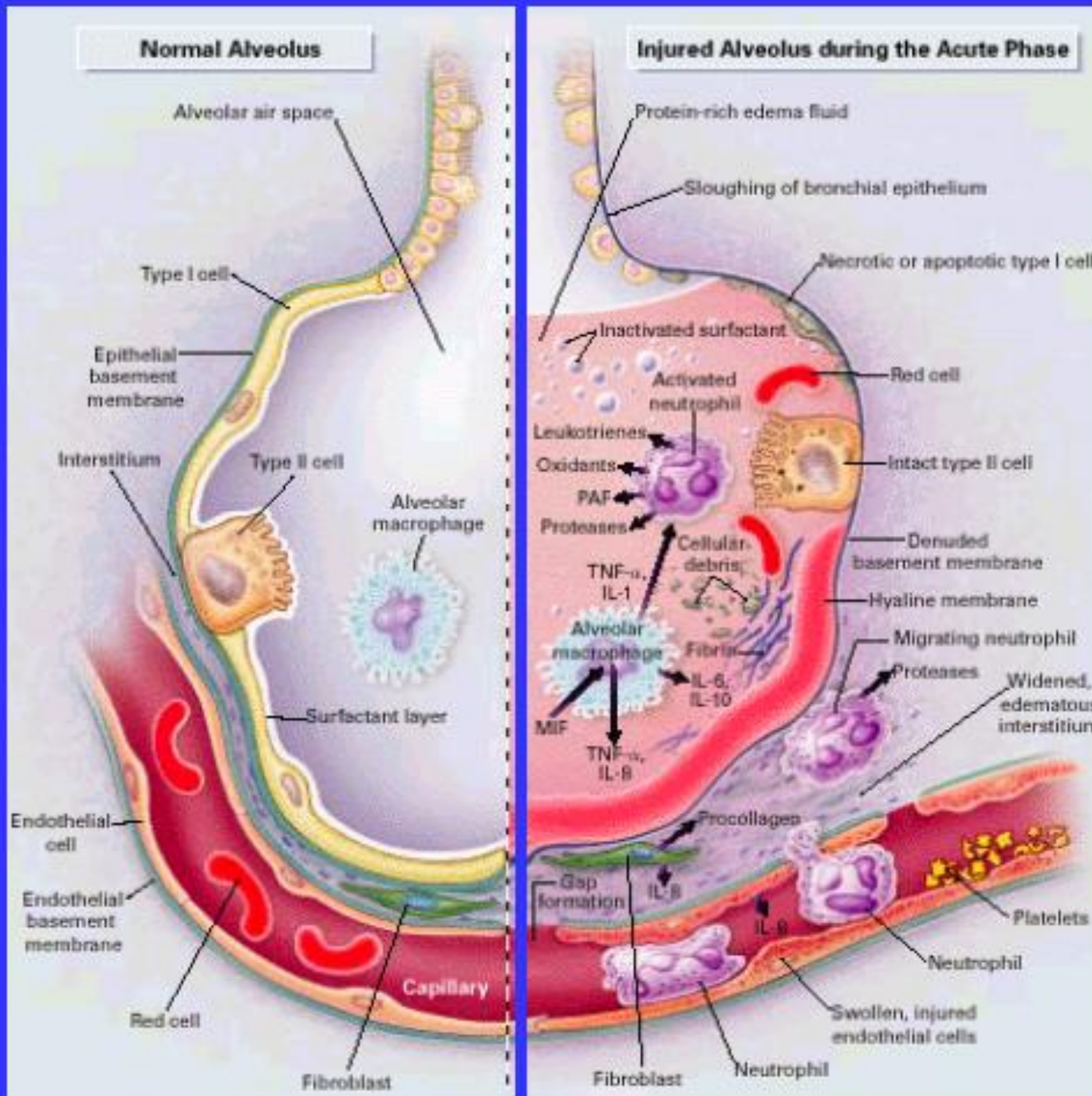


Bronchoskopicky

BAL umožní vyčistiť alveoly od inhibičných proteínov a lipáz pred vlastnou surfaktantovou terapiou.

Cielená instilácia a lepšia distribúcia



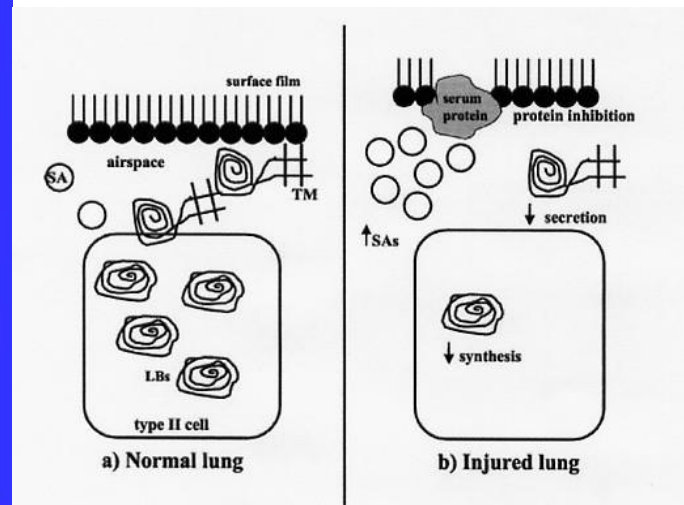


Prečo BAL?

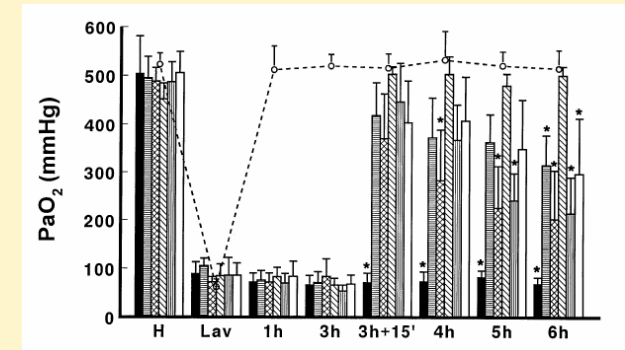
Najlepší spôsob na mechanické prepláchnutie alveolov

Odstrániť zápalové produkty z alveolov.

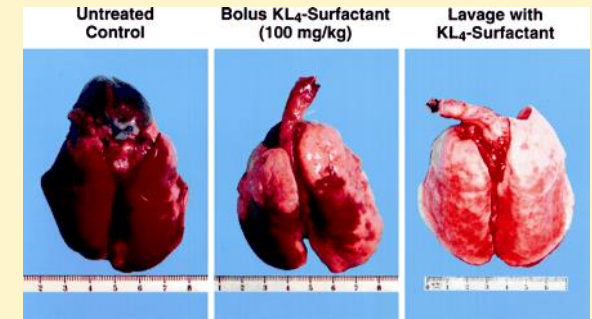
Ponechať tam malé množstvo ex.surfaktantu



Gommers, D. et al: **Bronchoalveolar lavage with a diluted surfactant suspension prior to surfactant instillation improves the effectiveness of surfactant therapy in experimental ARDS.** (Intensive Care Med, 1998, 24: 495-500)

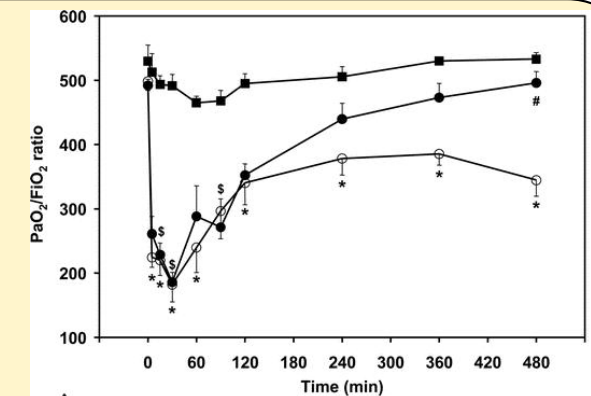


Cochrane ChD. et al: **Surfactant Lavage Treatment in a Model of Respiratory Distress Syndrome. Lavage vs bolus.** (Chest, 1999, 116, 85-86)

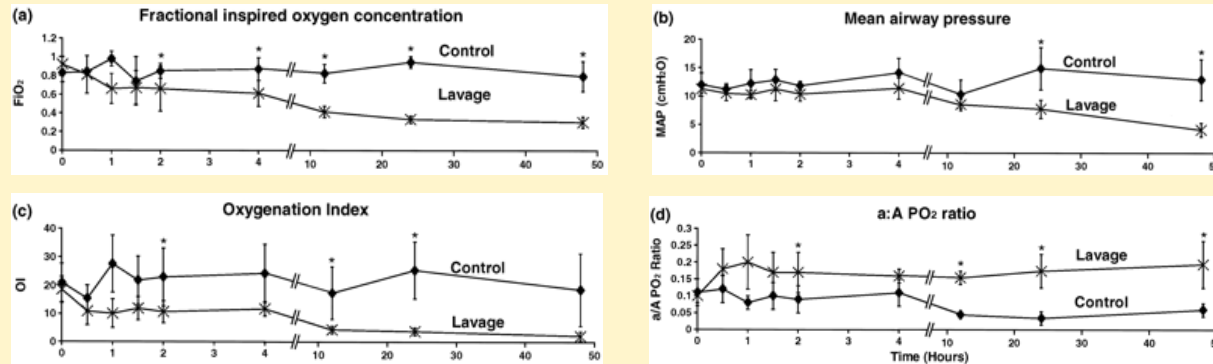


Strohmaier, W. et al: **Bilateral bronchoalveolar lavage with diluted surfactant can effectively improve lung function after experimental unilateral lung contusion in pigs.** (Crit Care Med 2005; 33: 2286–2293)

Broncoscopic BAL in piglets with ES:
25 mg/kg, concentration 5 mg/ml, dilution NS 5 ml/kg



Lam, B, Yeung, CY: **Surfactant Lavage for Meconium Aspiration Syndrome: A Pilot Study.** (Pediatrics 1999; 1014-1018)



Marraro, GA, et al: **Selective medicated (normal saline and exogenous surfactant) BAL in severe aspiration syndrome in children** (Pediatr Crit Care Med, 2007, 8, 5)

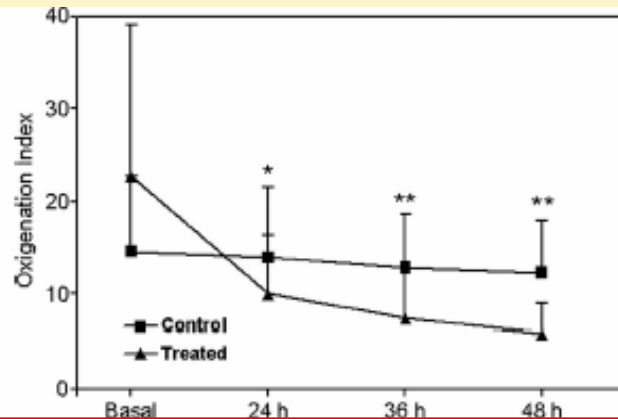


Figure 1. Oxygenation index significantly reduced starting from *24 hrs ($p = .0009$) and after **36 hrs ($p < .0001$) and **48 hrs ($p < .0001$).

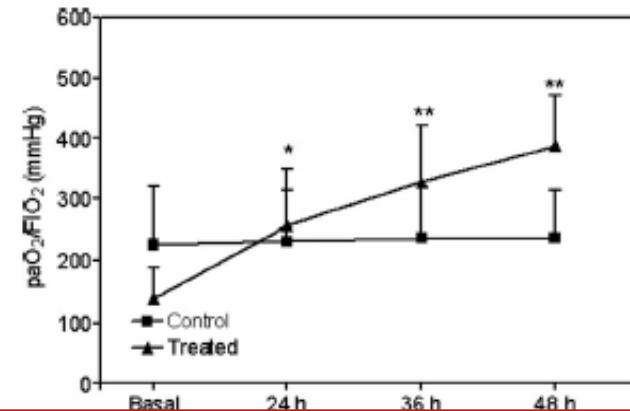


Figure 2. PaO₂/FiO₂ significantly improved starting from *24 hrs ($p = .0018$) and after **36 hrs ($p < .0001$) and **48 hrs ($p < .0001$).

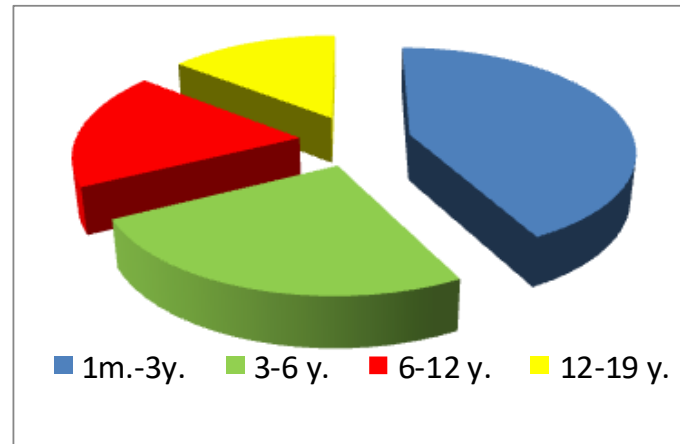
Children < 1y BFS BAL dose 240 mg ES/25 ml NS = 10 mg/ml,
 Children 1-6y BFS BAL dose 240 mg/50 ml NS = 5 mg/ml
 Children > 6y BFS BAL dose 240 mg/100ml NS = 2,4 mg/ml

1 hour after BAL - supplementation dose ES 240 mg
 1 hour after BAL - supplementation dose ES 240 mg
 1 hour after BAL - supplementation dose ES 240 mg

Analýza súboru pacientov s PARDS na našej klinike 2006 – 2020

203 detí s PARDS (liečených s exogénnym surfaktantom) – „off label“

118 chlapcov – 85 dievčat



Vek

1 mesiac - 19 rokov
(priemerný vek - **5.1 r.**)

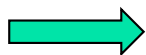
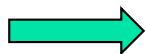
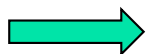
Hmotnosť

2,1 kg - 92 kg
(priemer **26.3 kg**)

Spôsoby aplikácie	N°
1. Bronchoskopická aplikácia BAL s riedeným ES + suplementačná dávka ES	51
2. Bronchoskopická aplikácia bez BAL – len podanie suplementačnej dávky riedeného ES	68
3. Aplikácia do endotracheálnej kanyly bez BAL – len podanie suplementačnej dávky riedeného ES	84

Etiológia PARDS

Etiológia	N°
Sepsa	64
Pneumonia, bronchiolitída	42
Aspirácia	27
Kontúzia pľúc	23
Topenie/utopenie	20
Šok	13
SARS, MERS, SARS-CoV-2	6
Abdominal compartment sy. (MODS)	7



Dávka

N° dávok

Timing

Cesta aplikácie

2006

100 mg/kg

2 dávky

Posledná
Terapeutická
možnosť

Podanie do
ETK

2008

50 mg/kg

2 dávky

skôr

BSK
malým objemom

2009

25 mg/kg

1 dávka

Tak rýchlo
ako sa dá

BSK
Väčším objemom

2020

----- Nový protokol aplikácie exogénneho surfaktantu

Dni na UPV

PICU dni

outcome

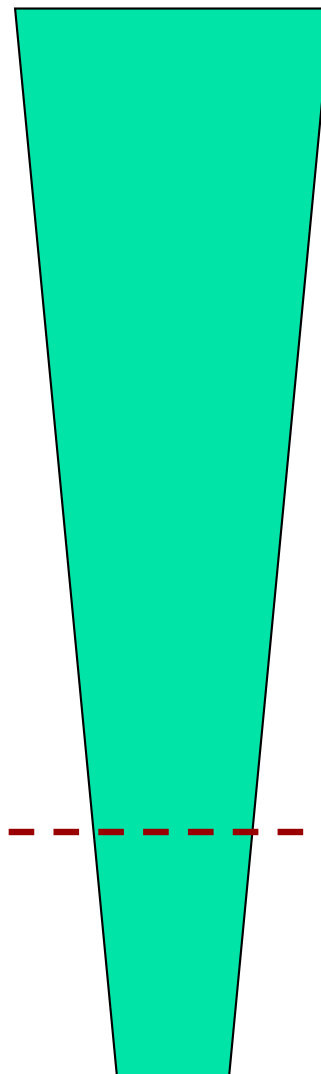
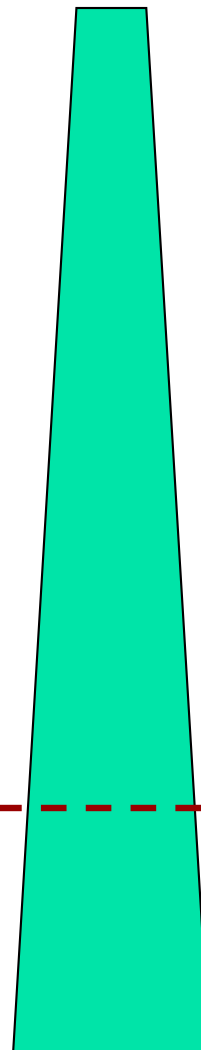
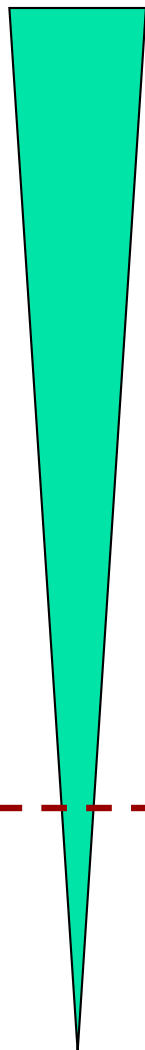
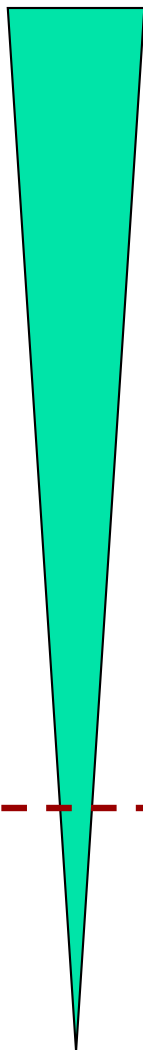
mortalita

2006

2008

2009

2020



--- Nový protokol aplikácie exogénneho surfaktantu

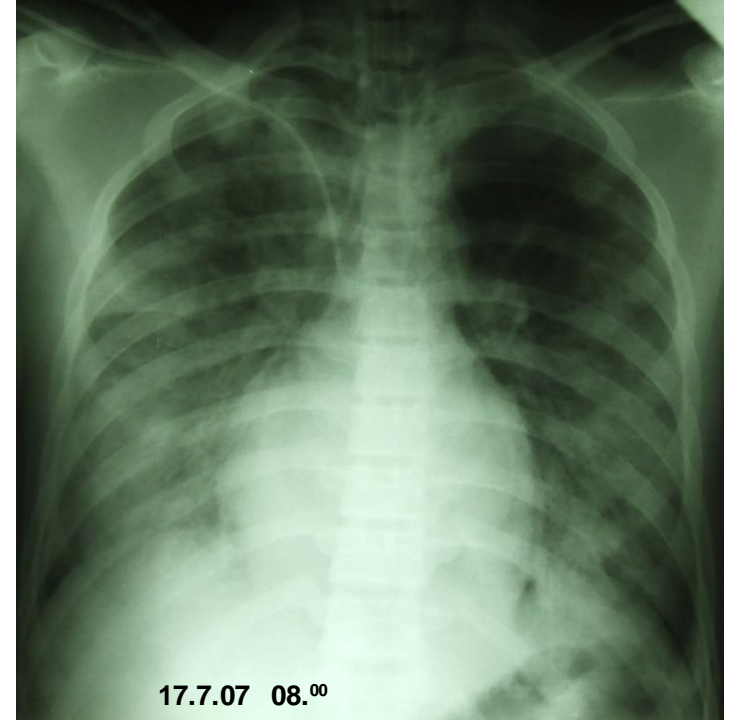
**17 r.chlapec s
PARDS**

**-utopenie,
-po BLS + PALS**

1



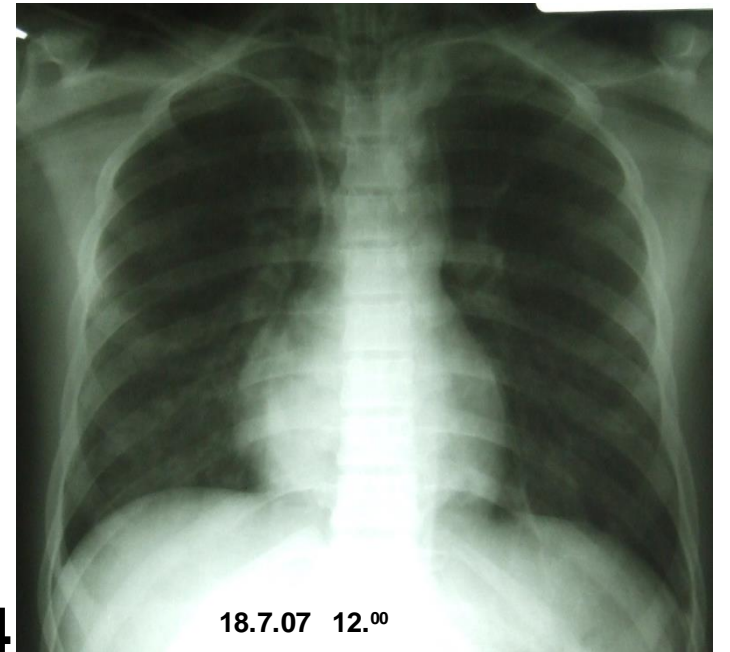
2



3

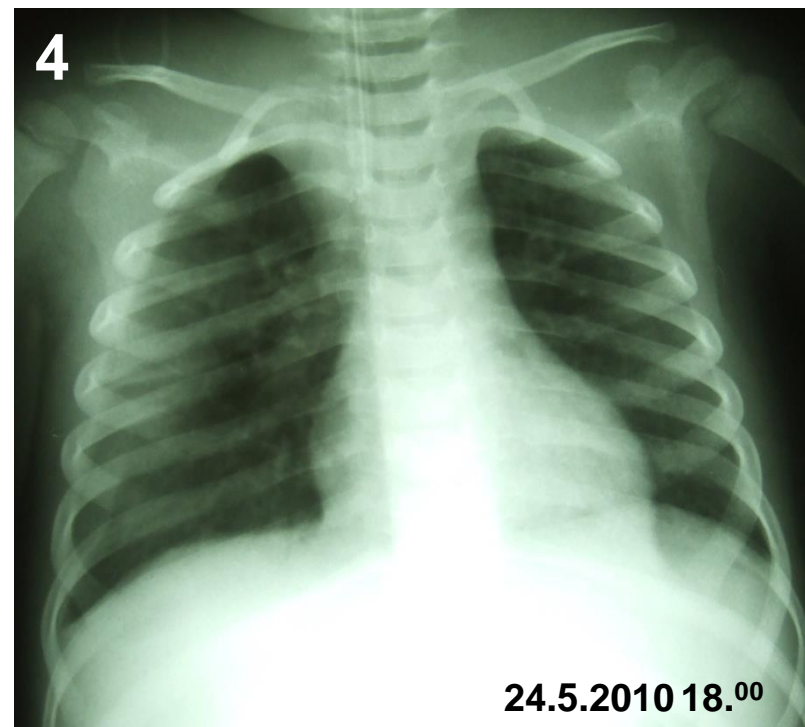
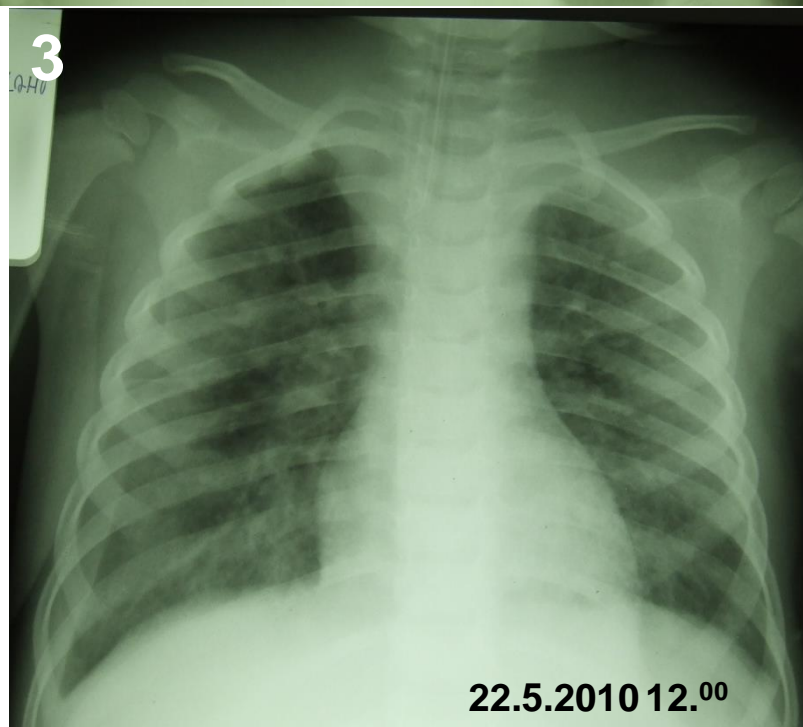
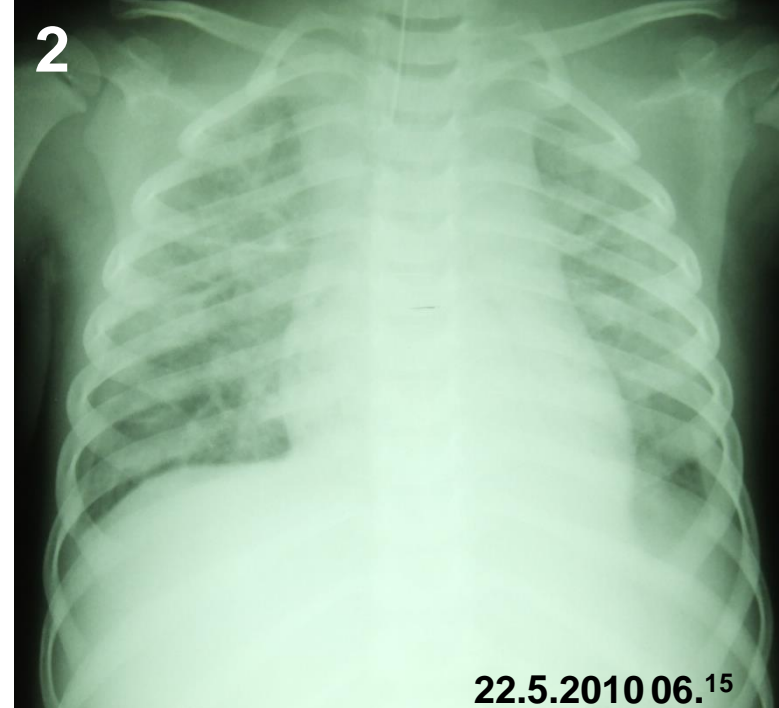
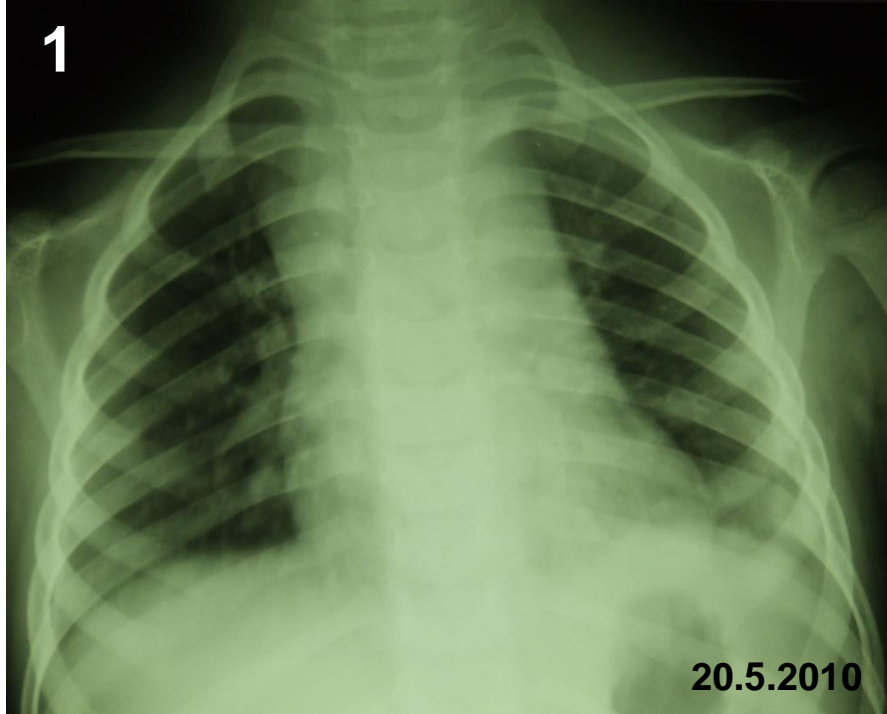


4



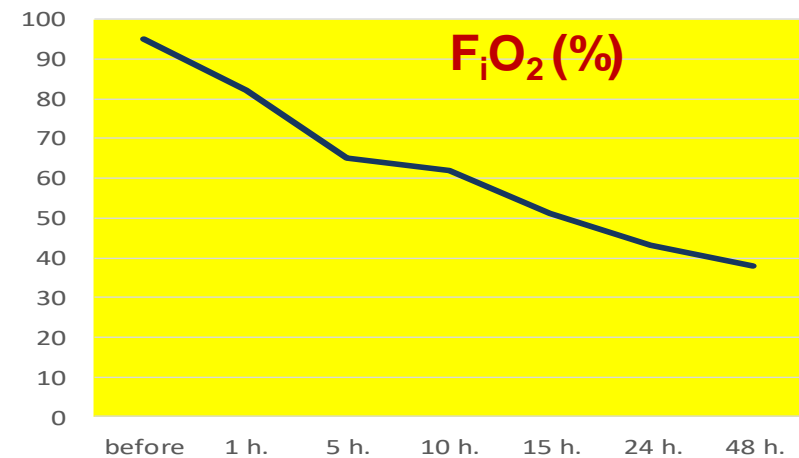
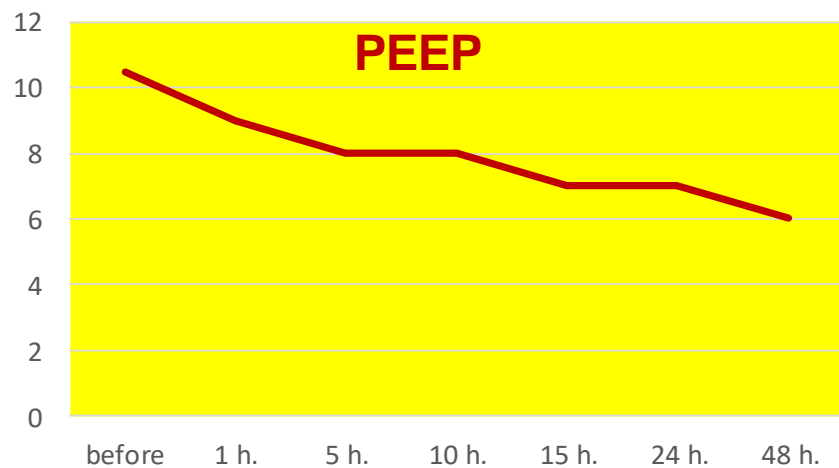
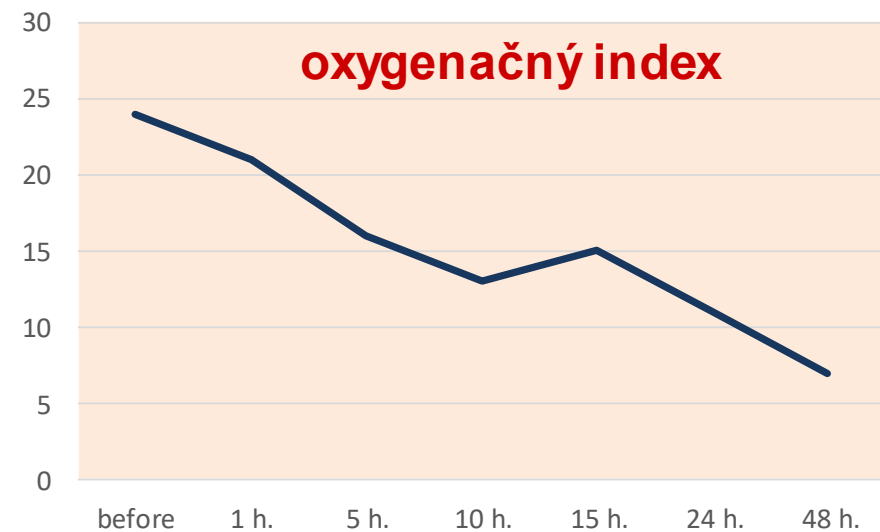
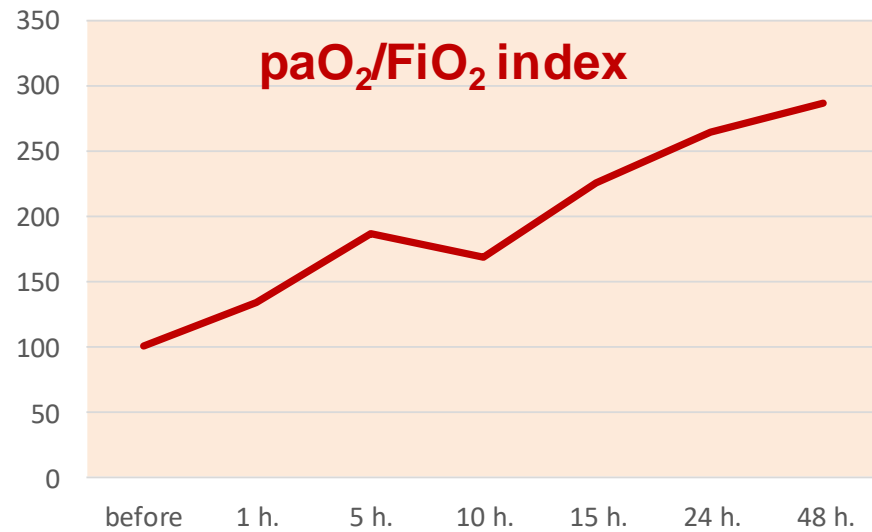
**3 r. chlapec s
PARDS**

**-Kontúzia pľúc
-autonehoda**

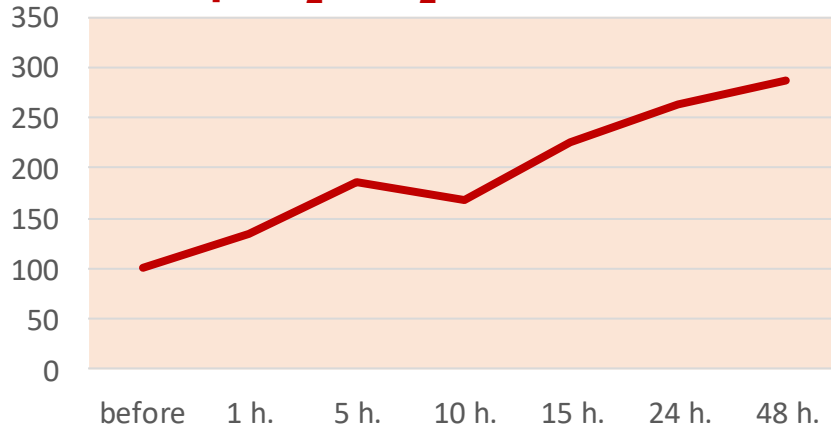


Výsledky – zmeny po aplikácii exogénneho surfaktantu

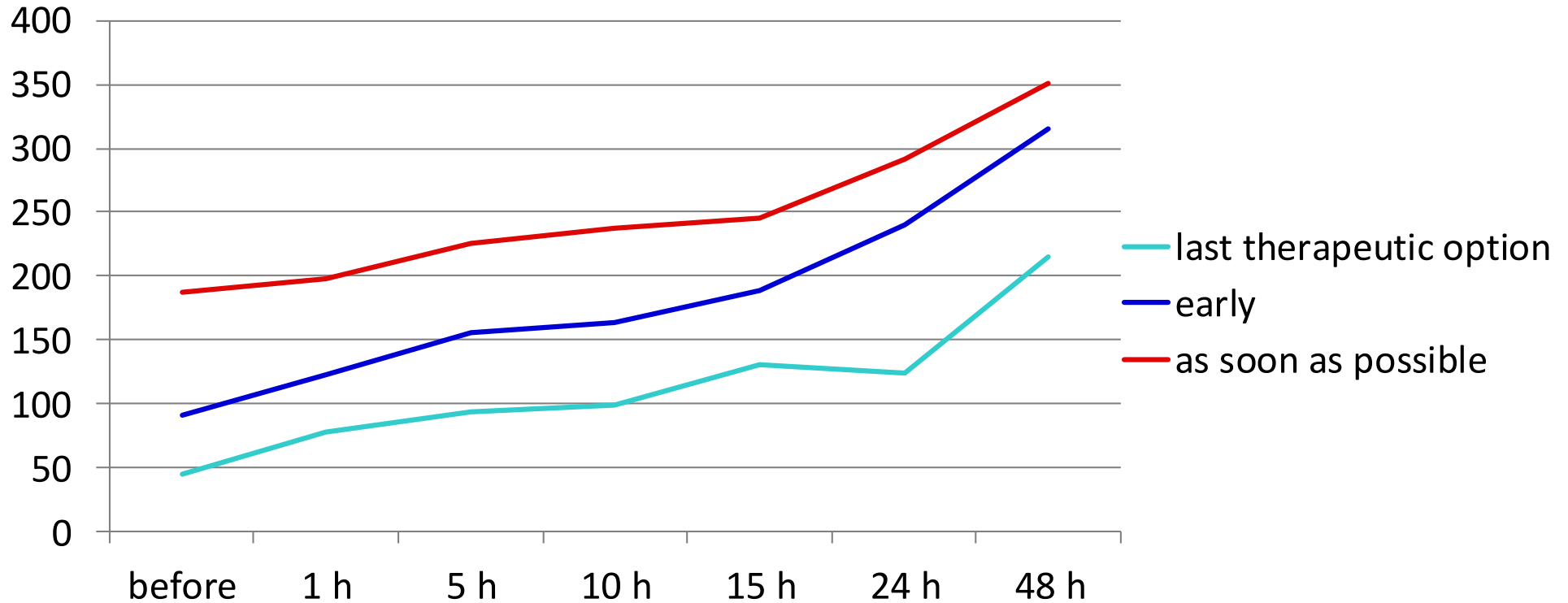
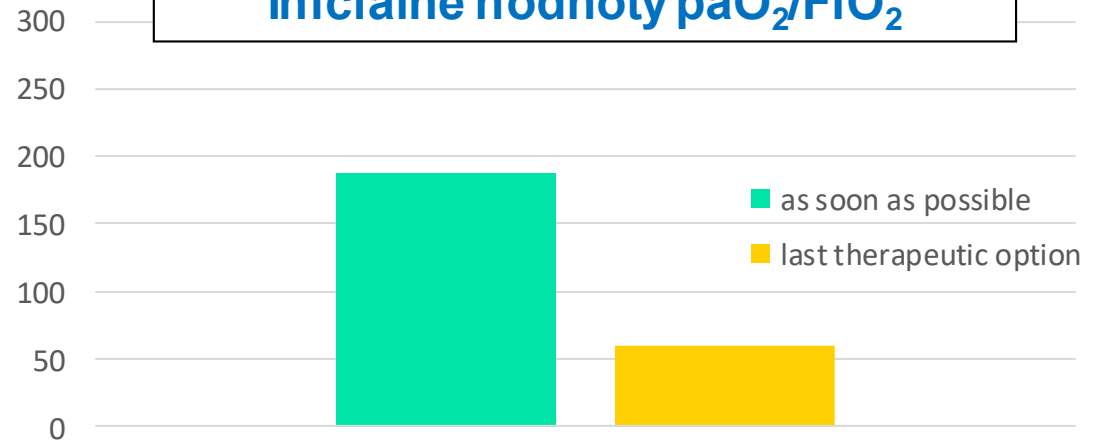
(priemerné hodnoty od všetkých pacientov)



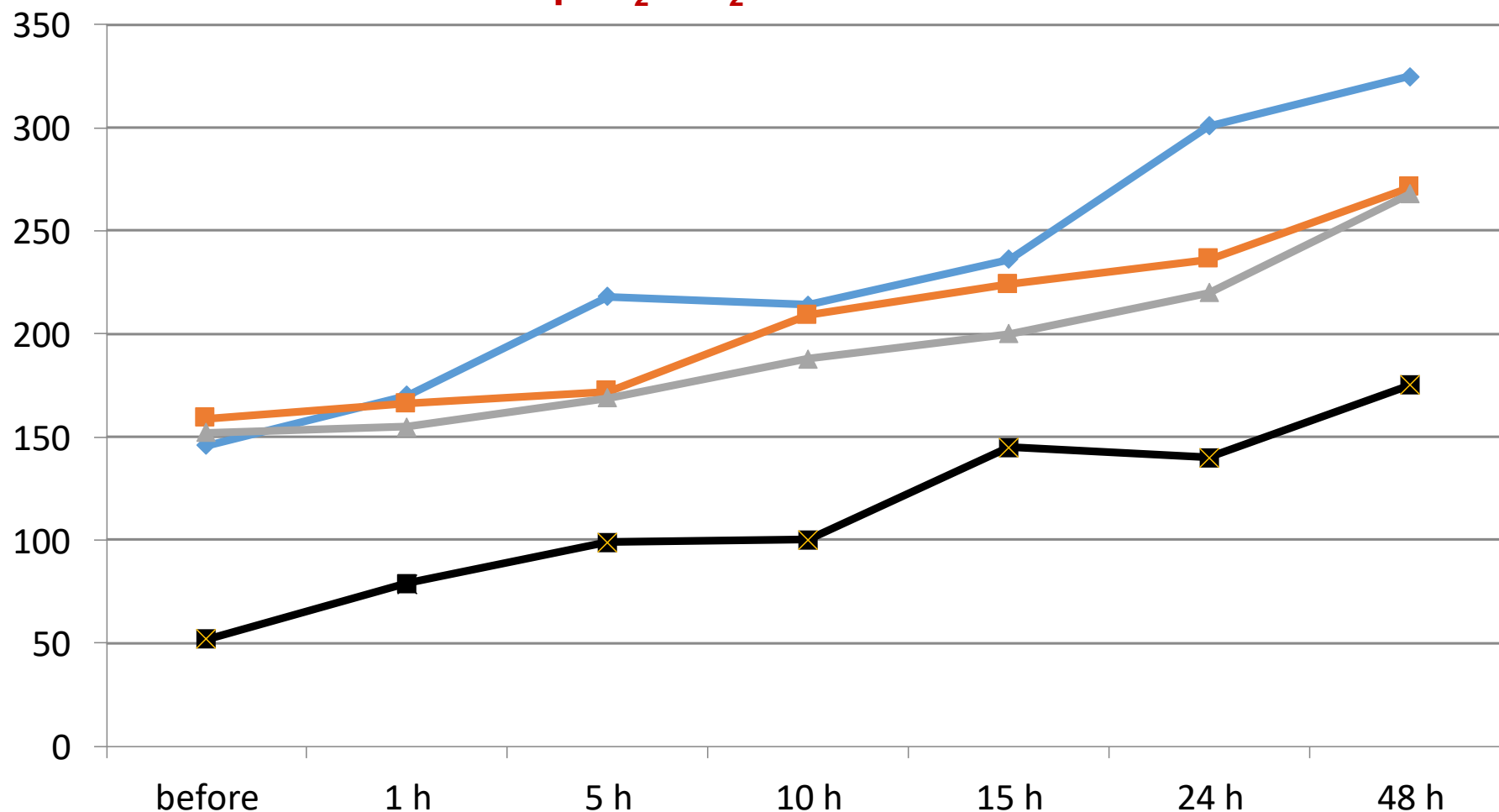
paO₂/FiO₂ index



Iniciálne hodnoty paO₂/FiO₂





paO₂/FiO₂ index



- ◆ - bronchoskopicky BAL s riedeným ES + suplementáčná dávka ES (ASAP) (N° 51)
- - bronchoskopicky bez BAL len suplementáčná dávka ES (ASAP) (N° 68)
- ▲ - aplikácia riedeného ES priamo do endotracheálnej kanyly (ASAP) (N° 75)
- - aplikácia riedeného ES priamo do endotracheálnej kanyly (the last therapeutic option) (N° 11)

Mortalita detí s PARDS

Timing podania exogénneho surfaktantu					
Posledná terapeutická možnosť		30,8%	Čo najskôr po stanovení Dg PARDS	10,3%	
					
Príčina mortality					
nonrespiračná		72%	nonrespiračná		87%
respiračná		28%	respiračná		13%

Protokol pre aplikáciu exogénneho surfaktantu priamo do endotracheálnej kanyly

deti	Celková dávka exogénneho surfaktantu	Dávka ES pre BAL	Suplementačná dávka ES	Celková dávka tekutiny na riedenie ES (max.)	Spôsob aplikácie	Počet BAL	Počet suplementačných dávok ES
do 15 kg	50 mg/kg	0	50 mg/kg	0,5 - 1,25 ml/kg	Priamo do ETK	0x	1x denne
nad 15 kg	25 mg/kg	0	25 mg/kg	0,5 - 1,25 ml/kg	Priamo do ETK	0x	1x denne

Protokol pre bronchoskopickú aplikáciu

	Celková dávka exogénneho surfaktantu	Dávka pre BAL	Suplementačná dávka	Celkový objem roztokov	Spôsob aplikácie	Počet BAL	Počet suplementácii
do15 kg	50 mg/kg	20 mg/kg	30 mg/kg	5 ml/kg	Bronchoskopom	2x	1x
nad15 kg	25 mg/kg	10 mg/kg	15 mg/kg	5 ml/kg	Bronchoskopom	2x	1x

Protokol pre deti do 15 kg (bronchoskopom)

Priame poškodenie
Pneumónia
Aspirácia
Kontúzia pľúc
Tuková embólia
Utopenie
Inhalačné poškodenie

**ARDS $OI > 15$
 $paO_2/FiO_2 < 300$**

Nepriame poškodenie
Sepsa
Ťažká trauma
Cardiopulmonálny bypass
Intoxikácia liekmi
Akútna pankreatitída
TRALI

BAL bronchoskopom

BAL –rozried' 20 mg/kg exogénneho surfaktantu do 3,75 ml/kg FR

1x BAL na pravom boku	- 1/2 objemu BAL (BSK) do pravého hlavného bronchu
1x BAL na ľavom boku	- 1/2 objemu BAL (BSK) do ľavého hlavného bronchu

SUPPLEMENTÁCIA - bronchoskopom

rozried' 30 mg/kg exogénneho surfaktantu do 1,25 ml/kg FR

1/2 objemu podaj do pravého hlavného bronchu	(bronchoskopom)
1/2 objemu podaj do ľavého hlavného bronchu	(bronchoskopom)

Ak je to možné – neodsávať DC 4 hodiny

Protokol pre deti nad 15 kg (bronchoskopom)

Priame poškodenie
Pneumónia
Aspirácia
Kontúzia pľúc
Tuková embólia
Utopenie
Inhalačné poškodenie

**ARDS $OI > 15$
 $paO_2/FiO_2 < 300$**

Nepriame poškodenie
Sepsa
Ťažká trauma
Cardiopulmonálny bypass
Intoxikácia liekmi
Akútna pankreatitída
TRALI

BAL bronchoskopom

BAL –rozried' 10 mg/kg exogénneho surfaktantu do 3,75 ml/kg FR

1x BAL na pravom boku - 1/2 objemu BAL (BSK) do pravého hlavného bronchu
1x BAL na ľavom boku - 1/2 objemu BAL (BSK) do ľavého hlavného bronchu

SUPPLEMENTÁCIA - bronchoskopom

rozried' 15 mg/kg exogénneho surfaktantu do 1,25 ml/kg FR

1/2 objemu podaj do pravého hlavného bronchu (bronchoskopom)
1/2 objemu podaj do ľavého hlavného bronchu (bronchoskopom)

Ak je to možné – neodsávať DC 4 hodiny

Maximálne do 24 hodín od začatia mechanickej ventilácie

Protokol pre deti nad 40 kg (bronchoskopom)

Priame poškodenie
Pneumónia
Aspirácia
Kontúzia pľúc
Tuková embólia
Utopenie
Inhalačné poškodenie

**ARDS $OI > 15$
 $paO_2/FiO_2 < 300$**

Nepriame poškodenie
Sepsa
Ťažká trauma
Cardiopulmonálny bypass
Intoxikácia liekmi
Akútna pankreatitída
TRALI

BAL bronchoskopom

BAL – rozried' 10 mg/kg exogénneho surfaktantu v 3,75 ml/kg FR

3x BAL na pravom boku

1x- 1/5 objemu BAL pravý apikálny bronchus (bronchoskopom)
1x- 1/5 objemu BAL pravý stredný bronchus (bronchoskopom)
1x- 1/5 objemu BAL pravý dolný bronchus (bronchoskopom)

2x BAL na ľavom boku

1x- 1/5 objemu BAL ľavý horný bronchus (bronchoskopom)
1x- 1/5 objemu BAL ľavý dolný bronchus (bronchoskopom)

SUPPLEMENTÁCIA - bronchoskopom

rozried' 15 mg/kg exogénneho surfaktantu v 1,25 ml/kg FR

1/5 objemu podaj do pravého apikálneho bronchu (bronchoskopom)
1/5 objemu podaj do pravého stredného bronchu (bronchoskopom)
1/5 objemu podaj do pravého dolného bronchu (bronchoskopom)
1/5 objemu podaj do ľavého horného bronchu (bronchoskopom)
1/5 objemu podaj do ľavého dolného bronchu (bronchoskopom)

Ak je to možné – neodsávať DC 4 hodiny

A to je krutá realita dnešných dní

