

Petru Stratulat, Larisa Crivceanschi, Sîsoev Victoria, Moldovan Larisa
MANAGEMENTUL ÎN TERAPIA CU SURFACTANT. SURVANTA VERSUS CUROSURF

IMSP Institutul Mamei și Copilului (director – dr. med., conf. Ș. Gațcan)
USMF “Nicolae Testemițanu”, Departamentul Pediatrie (director – dr. hab. medicină, prof. univ. N. Revenco)

SUMMARY

??

There are many clinical control randomized trials on surfactant treatment in neonates, but performing the comparative studies between different types of surfactants is difficult because of differences in dosing, preparations and way of treatment (1).

The most studied combination of natural surfactants is Curosurf versus Survanta, but still there are a lot of questionable points, like the appropriate choice of the type of surfactant, according the gestational age, birth weight and the pulmonary condition, also there are insufficient data about follow-up of respiratory and neurodevelopmental long term outcomes (19).

The availability of two types of natural surfactants in the third level NICU of Mother and Child Institute, poractant alfa (Curosurf) and beractant (Survanta), gave us the opportunity to make a comparative study.

According to the results of the study it was shown an advantage for Curosurf in comparison with Survanta, for the complications like intraventricular hemorrhage grade III- IV and pulmonary hemorrhage.

Because of the small sample there were no statistical significant differences in the rate of other complications and parameters, thus determined us to continue the study.

РЕЗЮМЕ

??

Существует множество клинических исследований по использованию сурфактанта в терапии новорожденных, но проведение сравнительных исследований разных типов сурфактанта проблематично - ввиду разности доз, объемов и различных терапевтических схем.

Наиболее изучена во множестве рандомизированных исследований комбинация натурального сурфактанта Куросурф против Сурванты но, не смотря на это, многочисленные вопросы остаются открытыми, как например: правильный выбор вида сурфактанта в зависимости от срока гестации, веса при рождении и патологии, а также наблюдения дыхательных осложнений и неврологического развития в отдаленном периоде.

Наличие в отделении неонатальной интенсивной терапии третьего уровня Института Матери и Ребенка, двух видов сурфактанта: порактант альфа (Куросурф) и берактант (Сурванта) используемых в лечении первичного дефицита сурфактанта у детей с очень низкой массой и крайне низкой массой при рождении, а также при наличии других пневмопатий, обусловило проведение сравнительного исследования.

На основании исследования было определено преимущество Куросурфа по отношению к Сурванте по постсурфактантным осложнениям, а именно: внутрижелудочковым кровоизлияниям 3-4 ст. и легочным кровотечениям.

Принимая во внимание малочисленность исследования - не было обнаружено статистически значимых различий для других осложнений и параметров, что и побудило нас продолжить исследование.

Actualitatea temei. Există multiple trialuri clinice privind terapia cu surfactant la nou-născuți, dar efectuarea studiilor comparative între diferite tipuri de surfactant este problematică din cauza dozajului diferit, volumelor și schemelor de tratament diferite (1).

Un număr diferit de surfactante naturale au fost evaluate pe parcursul ultimilor 20 ani. Acestea dife-

ră prin originea lor animalieră, compoziție, aparență, disponibilitate, posologie (doze recomandate) și cost. Studiile pe animale ne sugerează că efectul fiziologic al diferitor tipuri de surfactant natural poate fi influențat de compoziția fiecăruia (6).

Cel mai bine studiată combinație de surfactant natural este Curosurf versus Survanta în numeroase

trialuri randomizate, însă multiple întrebări rămân deschise, cum ar fi alegerea corectă a tipului de surfactant în dependență de vârsta gestațională, greutatea la naștere și patologie; de asemenea o insuficiență de date reprezintă follow-up-ul pe termen lung al sechelelor respiratorii și neurodevelopmentale (19).

O practică clară bazată pe dovezi este administrarea de surfactant cu scop profilactic copiilor ≤ 30 s.g. prezentând avantaje clare asupra riscului de hemoragie intraventriculară severă în comparație cu tratamentul SDR-ului deja stabilit. Însă, luând în considerare prețul mare al preparatelor, în unele centre se practică mai pe larg metoda de tratament precoce cu surfactant în SDR stabilit, practică acceptată și la Centrul Mamei și Copilului. Se observă însă o tendință de minimalizare a duratei până la administrarea primei doze, cu scopul de a administra cât mai precoce prima doză de surfactant.

La fel, rămâne deschisă întrebarea care tip de surfactant este mai potrivit pentru efectuarea metodei INSURE.

Surfactantul uman este compus din dipalmitoyl phosphatidylcholine (DPPC), alte lipide inclusiv phosphatidylcholine nesaturată, phosphatidylglycerol, phosphatidylinositol și lipide neutre, la fel și proteine asociate cu surfactant SP-A, SP-B, SP-C și SP-D. Acestea constituie aproximativ 10% din masa totală ce posedă diferite proprietăți ce îmbunătățesc efectul surfactantului. Surfactantul produs comercial poate fi de origine animală sau sintetică. Principala diferență structurală dintre surfactantul de origine animală (natural) și cel produs sintetic este incluziunea în componența proteinelor asociate de surfactant SP-B și SP-C într-o concentrație de 1-2%. Acest fapt oferindu-i mai multă eficacitate tipului natural de surfactant, demonstrată pe modele de animale (2). Ambele tipuri de surfactant natural și sintetic s-au arătat a fi efective în reducerea mortalității și s-mului de scurgere de aer (pneumotoracelui și emfizemului interstițial pulmonar), atunci când sunt folosite profilactic la prematurii cu risc de SDR (3, 4). Surfactantul sintetic administrat profilactic este asociat cu o creștere a riscului de hemoragie pulmonară, însă s-a dovedit scăderea riscului de mortalitate, s-mului scurgerii de aer, persistența ductului arterial, hemoragiilor peri-/și intraventriculare, displaziei bronhopulmonare la copiii prematuri cu SDR deja stabilit (5).

Speer et al. a comparat Curosurf cu Survanta într-un studiu-pilot, cu un număr de puncte finale pe termen scurt, cum ar fi oxigenarea și parametrii de ventilare (7). Deși doza inițială a Curosurfului a fost dublă față de cea a Survantei, adică 200 mg/kg, doza maximă totală a fost de 400 mg/kg pentru fiecare grup al trialului, dacă a fost necesară doza repetată. În ambele grupuri s-a observat un răspuns rapid și favorabil referitor la oxigenare și reducerea parametrilor de ventilare, însă pacienții randomizați pentru Curosurf

au avut date statistice mai înalte referitor la raportul presiunii de oxigen arterial: alveolar și un PIP și MAP mai mici în anumite perioade ale primelor 24 ore. De asemenea, s-a determinat o incidență mai joasă a complicațiilor asociate cu administrarea de Curosurf (0% versus 12,5%; $P=0.0057$) și necesitatea dozei repetate a fost mai joasă în grupul Curosurf (40,0 % versus 18,2% ; $P=0.07$). S-a observat o tendință mai bună a complicațiilor clinice în grupul Curosurf, cu o mortalitate mai joasă, incidență redusă de pneumotorax și hemoragii peri/intraventriculare severe, deși aceste diferențe nu au avut semnificație statistică, posibil din cauza numărului relativ mic de probe.

În 2003, Baroutis et al. a raportat rezultatele unui studiu efectuat, în care au fost comparate doze identice (100 mg/kg) de Alveofact, Curosurf și Survanta în SDR stabilit(8). Studiul efectuat orb viza Alveofactul și Curosurf, însă nu și pentru Survanta din cauza volumelor de administrare diferite. Copiii randomizați pentru Alveofact și Curosurf s-au aflat mai puține zile la ventilare artificială, mai puține zile au primit supliment de oxigen și au avut o durată mai mică de spitalizare în comparație cu Survanta. Nu au fost alte diferențe statistice semnificative pentru alte complicații sau sechele. De asemenea, eșantionului fiind mic, studiul a fost limitat din cauza mediei relativ mari a masei corporale la naștere (1195 g, 1233 g, 1180 g corespunzător pentru Alveofact, Curosurf și Survanta) și medii înalte a termenului de gestație (29.0, 28.7 și 29.2 s.g.).

Recent Ramanathan et al. au publicat rezultatele unui trial controlat randomizat ce a comparat Curosurf cu Survanta (9). Copiii prematuri au fost randomizați în unul din trei grupuri, care au primit o doză inițială de Curosurf (100 mg/kg), sau Curosurf (200 mg/kg) sau Survanta (100 mg/kg). Schimbările pe termen scurt ale necesităților în O_2 au fost comparate evaluând FiO_2 între 0-6 ore, prin măsurarea ariei sub curbă ($FiO_2 AUC_{0-6}$). Copiii în ambele grupuri Curosurf au prezentat necesități în oxigen semnificativ mai joase decât cei ce au primit Survanta. Adicional grupul Curosurf 200 mg/kg a necesitat mai puține doze repetate de surfactant și rata mortalității mai redusă până la 36 s.g. de vârstă postconcepțională la copiii născuți până la 32 s.g. Toate celelalte complicații și sechele au fost similare în toate trei grupuri, inclusiv incidența pneumotoraxului, hemoragiei pulmonare, PDA, enterocolitei ulceronecrotice, hemoragiilor peri-intraventriculare gr. 3/4 și displazia bronhopulmonară.

Trei din cele patru trialuri randomizate ce au comparat surfactantele naturale au comparat Curosurf cu Survanta (7,8, 9). Numai aceste două tipuri de surfactant natural licențiate sunt în prezent disponibile în Marea Britanie. Folosind metaanalza, este posibil de combinat rezultatele acestor trialuri cu scopul estimării unor diferențe între aceste două tipuri de surfactant cu o certitudine mai mare. Tabelul de mai jos reprezintă un sumar al acestor rezultate.

Există un risc mai mare de a necesita mai mult decât o singură doză la Survanta în comparație cu Curosurful. (Fig. 1).

În termeni numerici, pentru aproximativ fiecare șase copii tratați cu Curosurf, dar nu cu Survanta, un

copil va evita de a fi retrat.

De asemenea, există o tendință în reducerea mortalității cu, Curosurful în comparație cu Survanta și o tendință în reducerea scurgerii de aer în favoarea Curosurfului. (Fig. 2)

Tabelul 1.

Metaanaliza Survanta versus Curosurf

	Survanta n/N (%)	Curosurf n/N (%)	RR	95% CI
Pulmonary haemorrhage	6/133 (5%)	12/228 (5%)	0.98	0.38 – 2.54
Air leak	18/164 (11%)	15/255 (6%)	1.54	0.78 – 3.06
PDA	62/164 (38%)	102/255 (40%)	0.98	0.77 – 1.25
PIVH 3/4	14/138 (10%)	18/228 (8%)	0.98	0.65 – 2.68
CLD (36 weeks)	41/156 (26%)	74/240 (31%)	0.99	0.72 – 1.35
>1 dose	73/138 (53%)	84/228 (37%)	1.36	1.08 – 1.72
Mortality	21/156 (13%)	18/240 (8%)	1.71	0.93 – 3.14

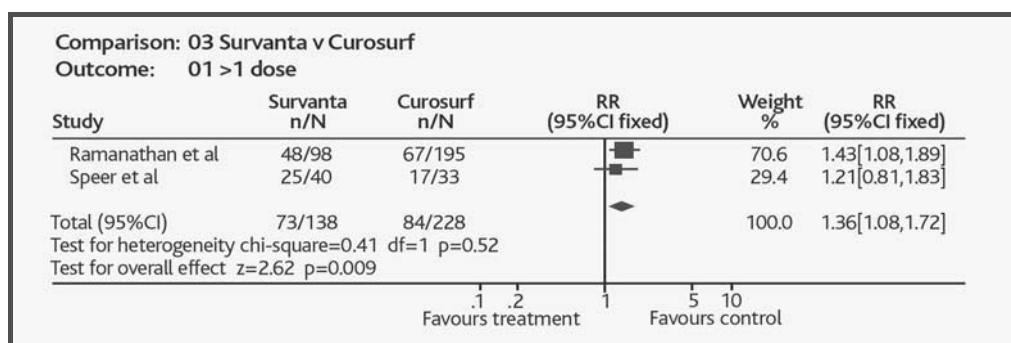


Fig. 1. Metavizualizare grafică cu rezultatele de metaanaliză pentru copiii ce au necesitat >1 doză (Survanta vs Curosurf)

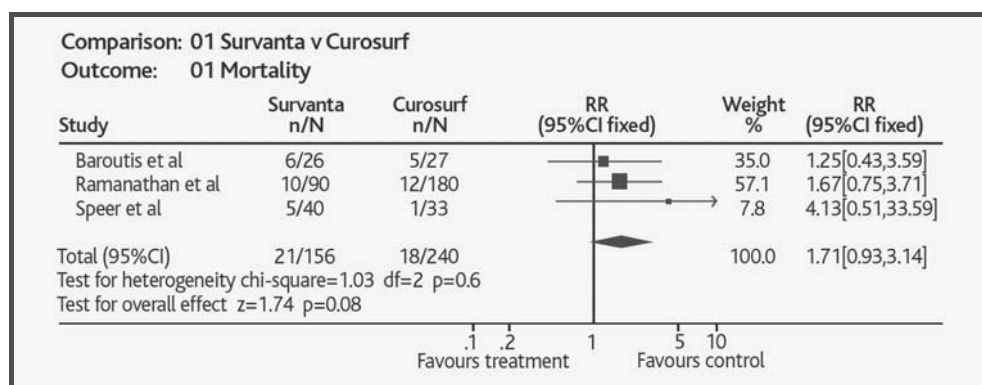


Fig. 2. Metavizualizare grafică cu rezultatele de metaanaliză a mortalității Survanta vs Curosurf

Deși s-au folosit două doze diferite de Curosurf (100mg/kg și 200 mg/kg) din trialurile ce au fost incluse în metaanaliză, doza maximă totală administrată a fost aceeași și de asemenea era egală cu doza maximă la Survanta. Doza inițială de Curosurf recoman-

dată este 100-200 mg/kg și este o practică răspândită de a administra copiilor mai mici doze mai mari (200 mg/kg), iar copiilor mai mari doze de minim 100 mg/kg de Curosurf, deci fiecare flacon deschis este în totalitate folosit.

Totuși sunt 3 limitări privind dovezile disponibile din aceste trialuri randomizate și meta-analiza rezultatelor. Vârsta de gestație și greutatea corporală a copiilor studiați în toate 4 trialuri au fost relativ mari (media vârstei de gestație ≥ 29 s.g. și masa ≥ 1150 g), astfel fiind excluși copiii cu un risc mai mare de complicații și sechele. **Prin urmare, este limitată și informația privind alegerea cea mai bună privind tipul de surfactant natural pentru copii cu masă extrem de mică la naștere. O altă limitare a studiului a fost aceea că în trei din patru trialuri, surfactantul a fost administrat numai celor cu SDR instalat, deci nu s-a administrat profilactic. Vârsta medie la momentul administrării primei doze a fost de 2,5-3 ore în două trialuri. Practica curentă bazată pe dovezi este de a folosi profilactic surfactantul (cât de precoce posibil de la naștere) la copiii cu risc de SDR, cu scopul de a reduce riscul mortalității și leziunii pulmonare (10). A treia limitare este că în nici un trial nu s-au descris sechelele pe termen lung respiratorii și neurodevelopmentale.**

La momentul actual tot mai mult apare tendința de folosire a generației noi de surfactante sintetice.

Trialurile randomizate și revirurile sistematice ne sugerează că surfactantul natural este superior față de cel sintetic (14) printr-o reducere semnificativă a riscului de pneumotorace și a mortalității neonatale. Înainte de anii 2000 existau 8 trialuri ce comparau surfactantele naturale versus cele sintetice (14) și un număr mic de trialuri ce compară diferite tipuri de surfactant natural. Totuși, nu a fost efectuată nici o metaanaliză a acestor trialuri, doar 2 rapoarte scurte (15). Există o necesitate clară a unui astfel de reviu, ceea ce a fost aprobat din rezultatele a 18 studii comparate din anul 2000. Aceste studii au putut fi adăugate cu ușurință la revirurile sistematice ale publicațiilor noi și celor existente din biblioteca Cochrane. În plus, actualmente sunt cel puțin 2 trialuri randomizate în care un nou surfactant sintetic ce conține o peptidă analogică (Surfaxin) a fost comparat cu alte surfactante existente. Acest surfactant poate fi superior surfactantului Exosurf (16) ce nu conține proteine, dar nu prea sunt dovezi că ar fi la fel de bun sau mai bun decât tipurile naturale de surfactant, în tratamentul SDR. Totuși o meta-analiză poate fi un mijloc de a determina dacă noul tip de surfactant sintetic are proprietăți mai apropiate de surfactantele naturale sau sintetice.

Au fost publicate 11 trialuri controlate randomizate, ce au comparat surfactantul natural cu cel sintetic folosit la copiii prematuri cu risc de a face SDR. Metaanaliza rezultatelor acestor trialuri a arătat o reducere a mortalității și pneumotoraxului la tipul natural de surfactant. S-a observat și un risc marginal de creștere a hemoragiilor peri-intraventriculare, dar nu a fost creștere a gradelor avansate (gr. 3 și 4) de hemoragii peri-intraventriculare. Nu s-a observat diferențe semnificative referitor la alte complicații, inclusiv displazia bronhopulmonară (11).

Generația nouă de surfactante sintetice este în evoluție, conținând fosfolipide combinate cu peptide sintetice, ce mimează întinderea repetată a reziduurilor hidrofobice cu reziduurile hidrofilice bazice intermitente. Se așteaptă curent publicarea rezultatelor trialurilor randomizate ce compară această generație nouă de surfactant sintetic (KL4- surfactant) cu tipul natural (12).

În perioada 2000-2005, au apărut tot mai multe dovezi ce pledau pentru folosirea surfactantului în scop profilactic în sala de naștere la copiii foarte prematuri, decât folosirea lui în scopuri de salvare în secțiile de terapie intensivă neonatală. O reducere a hemoragiilor intraventriculare severe a fost determinată atât în metaanaliza trialurilor pe Curosurf (17) cât și într-un trial randomizat de grup din rețeaua Vermont Oxford Neonatal (18), ce ne accentuează importanța tratamentului cât mai precoce la copiii prematuri < 30 s.g. Inițiativele de îmbunătățire a calității pot încuraja folosirea recomandărilor bazate pe dovezi în terapia cu surfactant (18).

Siguranța tratamentului cu surfactant este bine stabilită în revirurile sechelelor atât pe durată lungă precum și pe durată scurtă. În 2002, Sinn et. al. (19) a raportat o metaanaliză a sechelelor neurodevelopmentale ale copiilor cu vârsta de 1 și 2 ani ce au fost tratați randomizat cu surfactant. **Ei au ajuns la concluzia că terapia cu surfactant a crescut supraviețuirea fără o creștere corespunzătoare a morbidității la 1 și 2 ani de viață. Această concluzie este destul de promițătoare, dar raportul lui Clarkson și Choonara (20) ne reamintește că hemoragia pulmonară poate fi încă o cauză a decesului la copiii cu surfactant.** Totuși autorii au ajuns la concluzia că, deși hemoragia pulmonară este recunoscută ca efect advers al preparatului, riscul relativ este mult mai mic decât beneficiile bine documentate ale terapiei cu surfactant. Într-o metaanaliză anterioară s-a arătat că riscul crescut era în mare parte determinat de tipul sintetic de surfactant și putea fi legat și de dezvoltarea CAP (canalului arterial persistent) larg deschis (21). **Folosirea profilactică a surfactantului și managementul gentil de prevenire a CAP larg, probabil ne ajută să reducem riscul hemoragiei pulmonare.**

Tratamentul SAM (sindromului aspirației de meconiu) nu este o terapie stabilită cu surfactant. Două trialuri publicate între 2000 și 2005 ne oferă dovezi ale îmbunătățirii modeste a oxigenării și fără o scădere semnificativă a necesității de ventilare asistată atunci când este folosită terapia cu surfactant pentru tratamentul SAM. Deși teoretic atractiv, lavajul pulmonar cu surfactant, nu s-a dovedit a fi mai bun decât dozele repetate. Folosirea surfactantului în caz de SAM poate totuși reduce necesitatea în ECMO (oxigenare membranară extracorporală), dar se cer efectuate alte trialuri în continuare, până a putea fi recomandat surfactantul ca o metodă de rutină în tratamentul SAM. În ultimii ani se publică cu regularitate multiple trialuri despre terapia cu surfactant la nou-născuți, ce ne ajută să ne îmbunătățim cunoștințele despre importanța acestei terapii.

Din 29 de trialuri recente ce au studiat prematurii cu SDR și 2 cu SAM, 18 din trialurile cu SDR au efectuat studiul comparat a două sau mai multe tipuri de surfactant, cea mai frecventă comparație studiată a fost Curosurf versus Survanta. Aceste trialuri noi necesită să fie analizate prin metaanaliză într-un reviu sistematic. Zece din aceste studii au fost efectuate în SUA, trei în Marea Britanie și două în Grecia. Majoritatea acestor studii sunt trialuri de tratament, adică surfactantul era administrat când era deja stabilit diagnosticul de SDR în secția de terapie intensivă neonatală ($n=15$), un studiu a fost într-adevăr profilactic deoarece surfactantul era administrat în sala de naștere în primele 10-15 min. de viață, iar în două studii, deși surfactantul era administrat în sala de naștere aceasta se realiza între 20-30 min. după nașterea copilului.

Un studiu observațional important efectuat de către rețeaua Vermont Oxford a conchis că timpul de administrare a primei doze de surfactant după nașterea copilului prematur între 23 s.g. și 29 s.g. a scăzut din 1998 până în 2000. Totuși, mulți copii primeau în continuare tratament întârziat și tratamentul cu surfactant în sala de naștere nu era practicat de rutină în mai multe centre. Există o scădere a informației oferite de trialurile clinice randomizate cu dovezi ce promovau tratamentul profilactic cu surfactant sau curativ precoce. În consecință ceea ce se făcea de rutină în multe centre neonatale din SUA era neglija în altele ca rezultat, s-a intervenit cu un trial clinic randomizat în grup în 114 de secții de terapie intensivă neonatală din SUA. Această intervenție multidirecționată ce a inclus un feedback, reviu de dovezi, instruire de îmbunătățire a calității și un suport follow-up a schimbat viziunea și practica specialiștilor care **au promovat o practică bazată pe dovezi cu o creștere de 37% a tratamentului cu surfactant în sala de naștere. Timpul mediu de administrare a primei doze a scăzut de la 78 la 21 minute dar contrar rezultatelor unui reviu sistematic de mai înainte, acesta nu a dus la o scădere semnificativă a mortalității și pneumotoracelui. Totuși, a fost o reducere semnificativă a unei sechele importante cum ar fi hemoragia intraventriculară severă, care s-a redus de la 14% la 10% prin tratamentul precoce cu surfactant. Acest rezultat important a fost deja raportat într-o metaanaliză a trei trialuri de profilaxie versus tratamentul de salvare cu Curosurf.**

Noi am efectuat un studiu retrospectiv al fișelor de observație ale copiilor din anul 2012 cărora li s-a administrat surfactant, Curosurf sau Survanta în diferite stări patologice din secția reanimare și terapie intensivă nou-născuți de nivelul III.

Scopul studiului:

Determinarea eficacității fiecărui tip de surfactant, incidenței complicațiilor în urma administrării.

Evidențierea impactului asupra duratei spitalizării pacientului și sechelelor de lungă durată.

Influența asupra mortalității și morbidității secției.

Una din sarcinile studiului a fost determinarea schimbărilor pe termen scurt după administrarea fiecărui tip de surfactant, evaluând necesitățile de oxigen în primele 12 ore de la administrare,

Determinarea alegerii corecte a tipului de surfactant în dependență de greutatea și patologia pulmonară a pacientului.

Obiectivele studiului: de a compara aceste două preparate de surfactant natural: Curosurf versus Survanta, în vederea stabilirii unei tactici de conduită în special a copiilor cu masă foarte mică și extrem de mică la naștere.

Pacienții au fost divizați în două grupuri: pacienții care au primit Curosurf și alt grup în care au primit Survanta. Grupul Curosurf era alcătuit din 17 copii, grupul Survanta din 24 copii

Materiale și metode: fișele de observație ale copiilor din anul 2012 cărora li s-a administrat surfactant, Curosurf sau Survanta, în total 38 de fișe, unii copii fiind incluși în ambele grupuri, deoarece li s-au administrat ambele tipuri de surfactant. S-a folosit metoda de calcul Microsoft office 2007 și metoda statistică P-student.

În fiecare grup s-au luat în calcul următorii parametri: termenul de gestație, greutatea la naștere, sexul, modalitatea de naștere (vaginală sau operație cezariană), sc. Apgar, sc. Silverman, prezența sau absența cursului cu Dexametazon antenatal (incomplet/complet), asocierea RDIU.

Din anamneza maternă s-a luat în considerare durata perioadei alichidienelor mai mult de 18 ore și a preeclampsiei severe. Din datele nemijlocite a pacientului în secție s-a analizat pH-ul la internare, inițierea și durata VAP, regimul de ventilare (SIPPV, HFOV), parametrii VAP (MAP, FiO_2) și indicii de oxigenare (IO) înainte de surfactant și după administrare la 12 ore. Vârsta pacientului, când s-a administrat surfactantul, doza medie de surfactant administrată, necesitatea dozei repetate, modul de administrare (la VAP sau INSURE), durata de atingere a $FiO_2 < 25\%$, durata de aflare la CPAP nazal după extubare.

S-a determinat incidența complicațiilor postsurfactant: sindromul scurgerii de aer, hemoragia pulmonară, hemoragia intraventriculară precum și prezența sechelelor de lungă durată la momentul externării pacientului. S-a analizat și durata medie de spitalizare.

Rezultatele studiului: În studiu au fost incluși 38 de copii. Grupul Curosurf alcătuit din 17 copii, grupul Survanta 24 copii. Din numărul total de copii: 65% erau băieți și 35% fete, cu termen mediu 29 săptămâni de gestație. Masa medie la naștere în grupul Survanta a constituit 1,44 kg și 1,23 kg în grupul Curosurf. Scorul Apgar nu s-a deosebit în cele două grupuri: la primul minut a constituit 4,6 – 4,9 puncte și la 5 minute 5,9. Nașterea prin calea naturală a predominat în grupul Curosurf (53,8%), iar nașterea prin operație cezariană – în grupul Survanta (61,5%),

executată în mod urgent în majoritatea cazurilor.

Cură completă de Dexametazon antenatal au primit 61,5% de mame din grupul Survanta și respectiv 76,9% în grupul Curosurf. Lipsa tratamentului cu dexametazon antenatal a constituit 30,8% versus 15,4% respectiv pentru grupul Survanta și Curosurf.

Perioada alichidiană mai mult de 18 ore și corioamnionita au predominat în grupul Survanta (30,7% și 7,7% respectiv). RDIU a fost marcat în proporții egale, la fel și preeclampsia severă (23%) a fost atestată în ambele grupuri. Nivelul pH-ului la internare a constituit în medie 7,2 în ambele grupuri.

Tabelul 2.

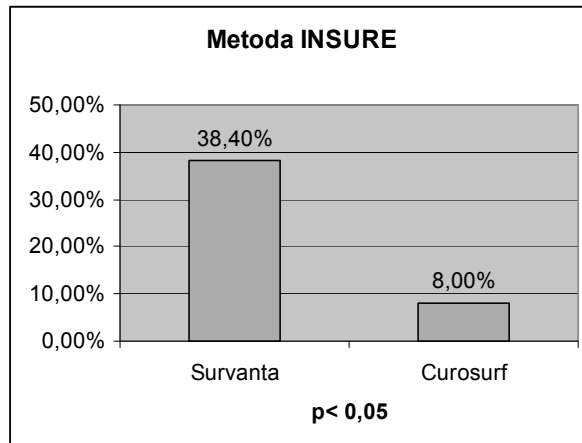
Caracteristica generală a copiilor incluși în studiu.

INDICE	SURVANTA	CUROSURF	Valoarea-p
Termen de gestație	29 săptămâni	29 săptămâni	$p > 0,05$
Masa la naștere	1,44 kg	1,23 kg	$p > 0,05$
Băieți	76,9%	53,8%	$p > 0,05$
Fete	23,1%	46,2%	$p > 0,05$
Naștere naturală	53,8%	38,5%	$p > 0,05$
Operație cezariană	46,2%	61,5%	$p > 0,05$
Scorul Apgar 1min	4,6	4,9	$p > 0,05$
5 min	5,9	5,9	$p > 0,05$
Scorul Silverman	6,1	6,9	$p > 0,05$
Perioada alichidiană >18 ore	15,3%	30,7%	$p > 0,05$
Dexametazon cură completă	61,5%	76,9%	$p > 0,05$
Lipsa curei de dexametazon	30,8%	15,4%	$p > 0,05$
Corioamnionită	0%	7,7%	$p > 0,05$
Preeclampsie severă	23%	23%	$p > 0,05$
Vârsta inițierii VAP	15,5 ore	1,3 ore	$p < 0,05$
Durata totală la VAP	65 ore	136,3 ore	$p < 0,01$
Necesitatea de re-tratament	6,7	32,7	$p < 0,05$

Diferă vârsta inițierii VAP și administrării primei doze de surfactant în două grupuri: grupul Survanta –

15,5 și 9,3 ore de viață, iar în grupul Curosurf – 1,3 și 2,4 ore de viață respectiv. Doze repetate de surfactant au fost necesare în grupul Curosurf mai des (32,7%) versus grupul Survanta (6,7%), ($p < 0,05$).

Metoda de administrare INSURE predomină în grupul Survanta (38,4%) față de 8,0 % în cel cu preparatul Curosurf ($p < 0,05$).



Efect pozitiv după administrarea primei doze de surfactant a fost evaluat conform perioadei de atingere a nivelului mai mic de $FiO_2=25\%$ la VAP, parametrii VAP după surfactant și indicele de oxigenare (IO). Astfel, s-a observat o tendință mai rapidă de atingere a $FiO_2 25\%$ în grupul Curosurf: 6,2 ore versus 30,0 ore la Survanta ($p < 0,05$).

Indicele de oxigenare după administrarea de surfactant este mai jos în grupul Curosurf: $IO= 5,6$ vs $IO= 6,0$ în grupul Survanta, ceea ce ne indică o eficacitate mai mare a Curosurfului, însă această diferență nu este statistic semnificativă ($p > 0,05$).

Timpul total al aflării la VAP de 2 ori mai mare a fost în grupul Curosurf-136,3 ore, cu predominarea metodei de HFOV (55,2 ore) în comparație cu grupul Survanta (65ore), cu predominarea metodei convenționale VAP (86,4 ore) ($p < 0,05$).

Parametrii VAP și IO până la administrarea surfactantului și după sunt redați în tabelul 3:

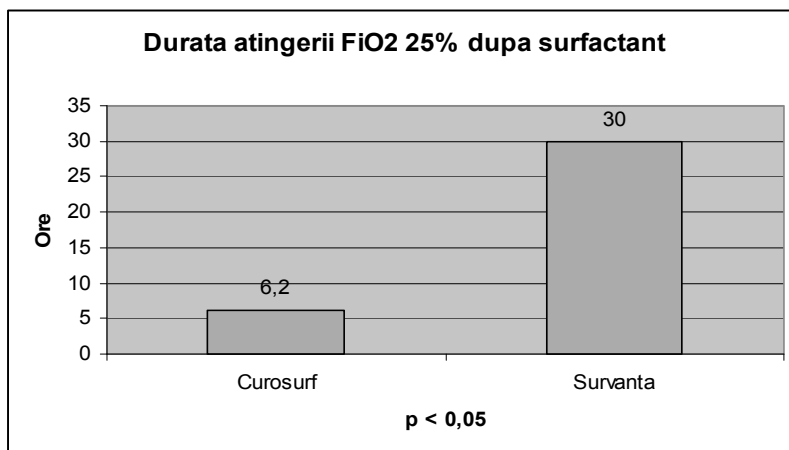


Fig.3 Durata atingerii $FiO_2 25\%$ după administrarea de surfactant.

Tabelul 3

Parametrii până la administrarea surfactantului				Parametrii după administrarea surfactantului			
	Curosurf	Survanta			Curosurf	Survanta	
MAP	8	8,75	p > 0,05	MAP	7	5,62	p > 0,05
FiO2	43,2%	52%	p > 0,05	FiO2	26,6%	32,6%	p > 0,05
pO2	34,8	32,7	p > 0,05	pO2	37,5	40,0	p > 0,05
IO	12,4	10,8	p > 0,05	IO	5,6	6,0	p > 0,05

Conform datelor din tabel, observăm că diferențe semnificative între aceste două grupuri referitor la parametrii VAP atât înainte de administrare cât și după administrarea de surfactant, nu au fost determinate. S-a depistat un indice de oxigenare mai mare înainte de surfactant la grupul Curosurf (IO= 12,4). În ambele grupuri se observă o dinamică pozitivă evidentă după administrarea de surfactant.

Incidența hemoragiilor intraventriculare gr. III s-a depistat în circa 8,3% cazuri în grupul Curosurf versus 33,0% în grupul Survanta. Hemoragia pulmonară și pneumotoraxul a survenit numai în grupul Survanta în 20,8% și 8,3% cazuri respectiv. Incidența CAP a fost de 8,3% la Survanta și 17,6% la Curosurf. Diferențe între incidența displaziei bronhopulmonare în ambele grupuri nu s-au apreciat. Durata spitalizării a fost aceeași la ambele grupuri-în jur la 38 zile. Rata mortalității alcătuiește 41% în grupul Curosurf și 45,8 % în grupul Survanta.

Tabelul 4

Complicațiile postsurfactant Curosurf vs Survanta			
	Curosurf	Survanta	
Hemoragie intra-ventriculară gr III, IV	8,3%	33%	p < 0,05
Hemoragie pulmonară	0%	20,8%	p < 0,05
Pneumotorax	0%	8,3%	p > 0,05
CAP	17,6%	8,3%	p > 0,05
Displazie bronhopulmonară	7,7%	7,7%	p > 0,05

Discuții. Disponibilitatea în secție a două tipuri de surfactant: poractant alfa (Curosurf) și beractant (Survanta) folosite în tratamentul deficienței primare de surfactant la copiii cu masa foarte mică și extrem de mică la naștere, precum și în alte pneumopatii cauzate de distrugerea secundară de surfactant, cum ar fi sindromul aspirației de meconiu, hemoragia pulmonară, pneumonia și altele, ne-a determinat să efectuăm o analiză comparată a acestor două tipuri de surfactant natural, în scopul clarificării diferitor aspecte care la moment sunt actuale în toată lumea.).

În studiul nostru diferențe semnificative între categoriile de greutate pentru fiecare tip de surfactant nu s-au determinat: masa medie pentru Survanta= 1,44 kg vs Curosurf= 1,23 kg (p > 0,05).

Până în prezent nu există recomandări bazate pe dovezi referitor la ce tip de surfactant natural este indicat la diferite grupuri de masă corporală la naștere

și/sau termen de gestație. Decizia referitor la alegerea tipului de surfactant pentru o anumită categorie de greutate este bazată în mare parte pe practica individuală a departamentului perinatal respectiv. Însă în general se observă o tendință de a folosi Survanta la copiii cu masă extrem de mică la naștere și Curosurf la copiii mai mari. Aceasta se explică prin faptul că nou-născuții cu masă extrem de mică la naștere sunt supuși unui risc înalt de a face barotraumă la o îmbunătățire rapidă (bruscă) a complianței pulmonare, efect care îl posedă Curosurful. Efectele benefice ale Survantei survin mai lent după administrare, cu o îmbunătățire a complianței pulmonare treptate, de aceea Survanta este preferată în cazul copiilor cu masă extrem de mică la naștere. Respectiv Curosurful, având un efect benefic rapid, se folosește mai pe larg la copiii cu masă > 700 g (22).

Conform mediei scorului Silverman : la Curosurf 6,9 și la Survanta 6,1 puncte, observăm aceeași sveritate SDR în ambele grupuri.

Îmbunătățirile în conduita gravidelor cu administrarea activă a curei cu Dexametazon antenatal (Curosurf 76,9% vs Survanta 61,5%) cât și folosirea CPAP precoce a dus la scăderea necesității de ventilare și intubare imediată în sala de naștere, astfel vârsta medie de inițiere VAP este de 15,5 ore în grupul Survanta și de 1,3 ore la Curosurf. Vârsta medie de administrare a surfactantului în grupul Curosurf este de 2,4 ore vs 9,3 ore în grupul Survanta, astfel vedem folosirea surfactantului cu scop de tratament a SDR deja stabilit, ceea ce este în contradicție cu recomandările bazate pe dovezi privind superioritatea folosirii profilactice (10).

La grupul Survanta observăm că administrarea primei doze de surfactant este mai precoce decât inițierea VAP, acest fapt fiind influențat de metoda de administrare INSURE, astfel inițierea VAP propriu-zise putea fi mai tardivă atunci când pe fond de administrare de surfactant prin metoda INSURE, progresau necesitățile în O₂ și semnele SDR.

Metoda de administrare INSURE predomină în grupul Survanta 38,4%, față de 8,0 % Curosurf (p < 0,05), ceea ce este puțin paradoxal, deoarece e mult mai confortabil de administrat prin metoda INSURE un preparat cu volum mai mic, cum ar fi Curosurful. Luând în considerare faptul că Survanta era un preparat nou primit în secție în anul 2012, s-a încercat testarea lui prin metoda INSURE. Copiii care au primit surfactant prin metoda INSURE, au ajuns majoritatea la ventilare artificială pulmonară. Eșantionul de studiu fiind mic-de 24 copii dintre care au primit surfactant

INSURE numai 4, nu ne putem expune obiectiv asupra eficienței acestei metode și să determinăm tipul de surfactant mai preferabil pentru această metodă. Nu există studii randomizate ce ar compara metoda INSURE de tratament SDR cu metoda de ventilare continuă după administrare. Compararea metodei INSURE profilactică nu este posibilă deoarece copii cu SDR stabilit ar prezenta o simptomatologie mult mai severă.

Eficacitatea a fost evaluată conform parametrilor VAP, au fost comparați parametrii FiO_2 , MAP până la administrarea surfactantului și după durata de atingere a concentrației FiO_2 mai mici de 25%, de asemenea s-a luat în calcul și IO (indicele de oxigenare). Diferențe semnificative referitor la parametrii VAP atât înainte de administrare cât și după administrarea de surfactant nu au fost determinate. În ambele grupuri era prezentă o dinamică pozitivă evidentă după administrarea de surfactant, cu un avantaj pentru Curosurf, statistic semnificativ referitor la durata în ore a atingerii concentrației de 25% ($p < 0,05$) după administrarea de surfactant în favoarea Curosurfului, fiind în corespundere cu datele de literatură (9).

Necesitatea de retratament (administrarea repetată) cu surfactant s-a determinat în 32,7 % în grupul Curosurf și în 6,7 % în grupul Survanta, valoarea $p < 0,05$, ce este în contradicție cu datele din literatură, în metvizualizarea grafică arătată în fig. 1 se determină un risc mai mare la Survanta, de necesitate de mai mult de 1 doză.

Durata totală la VAP a fost de două ori mai mică la grupul Survanta- 65 ore vs 136,3 pentru Curosurf ($p < 0,01$), ceea ce este în contradicție cu rezultatele studiilor randomizate internaționale, ce afirmă contrariul în favoarea Curosurfului (7, 8, 9).

Studiind incidența complicațiilor postsurfactant (tabelul 4), am observat un avantaj pentru Curosurf, statistic semnificativ ($p < 0,05$), fapt confirmat și prin trialurile randomizate controlate (7, 8, 9). Hemoragiile intraventriculare gr. III s-au depistat circa în 8,3% în grupul Curosurf versus 33% în grupul Survanta ($p < 0,05$).

Hemoragia pulmonară și pneumotoraxul au survenit numai în grupul Survanta în 20,8% și 8,3% respectiv. Statistic semnificative sunt datele pentru hemoragia pulmonară ($p < 0,05$). Aceste date sunt confirmate și de publicațiile recente de trialuri randomizate, la fel metaanaliza acestor trialuri (7,8,9).

Incidența CAP a fost de 8,3% la Survanta și de 17,6% la Curosurf. Incidența CAP mai mare în grupul Curosurf era și de așteptat știind proprietățile de îmbunătățire rapidă a complianței pulmonare, oxigenării cu o vasodilatare a vaselor pulmonare și un flux masiv de sânge circulant în circuitul mic. Datele obținute pentru CAP și scurgerea de aer (pneumotoraxul) nu sunt statistic semnificative în mare parte din cauza eșantionului mic în studiul prezentat. Datele din lite-

ratură ne arată un risc mai scăzut pentru sindromul scurgerii de aer pentru Curosurf (7,8,9).

Diferențe între incidența displaziei bronhopulmonare în ambele grupuri nu s-au depistat. Durata spitalizării a fost aceeași la ambele grupuri-în jur la 38 zile.

Rata mortalității alcătuiește 41% în grupul Curosurf și 45,8 % în grupul Survanta, ce nu este statistic semnificativ.

Concluzii:

În baza studiului efectuat s-a determinat un avantaj evident pentru Curosurf în ceea ce privește rata mai mică a complicațiilor grave, cum ar fi hemoragiile intraventriculare gr III- IV și hemoragiile pulmonare ce au un impact important în îmbunătățirea ratei mortalității.

Avantajul Survantei s-a determinat prin necesitatea mai scăzută de retratament și durata mai scurtă de ventilare artificială, ceea ce are o influență majoră asupra ratei pneumoniilor legate de ventilator și infecției nozocomiale

Luând în considerare media greutateii corporale a copiilor incluși în studiu 1,23 kg- 1, 44kg și media termenului de gestație- 29 s.g. nu ne putem expune asupra alegerii potrivite a tipului de surfactant pentru copiii cu masă extrem de mică la naștere, care în mare parte sunt din grupa de risc pentru o mortalitate și morbiditate înaltă.

O limitare importantă a studiului nostru a fost eșantionul mic, ceea ce nu ne permite să ne expunem asupra sechelelor pe termen lung. Este necesar de continuat studiul cu scopul lărgirii eșantionului și determinării incidenței statistice semnificative referitor la alte complicații: sindromul scurgerii de aer, canalul arterial persistent și displazia bronhopulmonară. De asemenea, urmează a se determina tipul de surfactant necesar pentru diferite grupuri de greutate corporală.

Bibliografie:

1. The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: A review of the evidence. **Grenville F. Fox** MBChB, MRCP, FRCPCH Consultant Neonatologist, Neonatal Unit, Guy's and St. Thomas' Hospital, London; **Uma Sothinathan** MBBS, MRCP, Specialist Registrar in Neonatology, Guy's and St. Thomas' Hospital, London.

2. **Tooley WH, Clements JA, Maramatsu K, Brown CL, Schlueter MA.** Lung function in prematurely delivered rabbits treated with a synthetic surfactant. *Am Rev Resp Dis* 1987; **136**(3): 651-56.

3. **Soll RF.** Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 1997; Issue 4. Art. No.: CD000511. DOI: 10.1002/14651858.

4. **Soll RF.** Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 1998; Issue 2. Art. No.: CD001079. DOI: 10.1002/14651858.

5. Soll RF. Synthetic surfactant for respiratory distress syndrome in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 1998, Issue 3; Art. No.: CD001149. DOI: 10.1002/14651858.
6. Hall SB, Venkitaraman AR, Whitsett JA, Holm BA, Notter RH. Importance of hydrophobic apoproteins as constituents of clinical exogenous surfactants. *Am Rev Resp Dis* 1992; **145**: 24-30. Mizuno K, Ikegami M, Chen CM, Ueda T, Jobe AH. Surfactant protein-B supplementation improves in vivo function of a modified natural surfactant.
7. *Pediatric Res* 1995; **37**: 271-76. Davis AJ, Jobe AH, Hafner D, Ikegami M. Lung function in premature lambs and rabbits treated with a recombinant SP-C surfactant. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; **157**: 553-59.
8. Speer CP, Gefeller O, Groneck P. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; **72**(1): F8-13.
9. Baroutis G, Kaleyias J, Liaron T, Papathoma E, Hatzistamatiou Z, Castalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatrics* 2003; **162**: 476-80.
10. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K and The North American Study Group. A randomised, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatology* 2004; **21**(3): 109-19.
11. Soll RF, Morley CJ. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; Issue 2. Art. No.: CD000510. DOI: 10.1002/14651858.
12. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2001; Issue 2. Art. No.: CD000144. DOI: 10.1002/14651858.
13. Revak SD, Merritt TA, Cochrane CG, Heldt GP, Alberts MS, Anderson DW, Kheiter A. Efficacy of synthetic peptide-containing surfactant in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infant rhesus monkeys. *Pediatric Res* 1996; **39**(4 Pt 1): 715-24. Cochrane CG, Revak SD, Merritt TA. The efficacy and safety of KL4-surfactant in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; **153**(1): 404-10.
14. Fujiwara T, Maeta H, Chida S, Morita T, Watabe Y, Abe T: Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 1980;i:55- 59.
15. Soll RF, Blanco F: Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; **2**: CD000144. Halliday HL: Natural vs. synthetic surfactants in neonatal respiratory distress syndrome. *Drugs* 1996; **51**: 226-237.
16. Halliday HL: History of surfactant from 1980. *Biol Neonate* 2005; **87**: 317-322. Fox GF, Sothianathan U: The choice of surfactant for treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants: a review of the evidence. *Infant* 2005; **1**: 8-12.
17. Moya FR, Gadzinowski J, Bancalari E, Salinas V, Kopelman B, Bancalari A, Kornacka MK, Merritt TA, Segal R, Schaber CJ, Tsai H, Massaro J, d'Agostino R; International Surfaxin Collaborative Group: a multicenter, randomized, masked, comparison trial of lucinactant, colfosceril palmitate, and beractant for prevention of respiratory distress syndrome among very preterm infants. *Pediatrics* 2005; **115**: 1018-1029.
18. Walti H, Paris-Llado J, Egberts J, Brand R, Bevilacqua G, Gardini F, Breart G: Prophylactic administration of porcine-derived lung surfactant is a significant factor in reducing the odds for peri-intraventricular haemorrhage in premature infants. *Biol Neonate* 2002; **81**: 182- 187
19. Horbar JD, Carpenter JH, Buzas J, Soll RF, Suresh G, Bracken MB, Leviton LC, Plsek PE, Sinclair JC: Collaborative quality improvement to promote evidence based surfactant for preterm infants: a cluster randomised trial. *BMJ* 2004; **329**: 1004-1007.
20. Sinn JKH, Ward MC, Henderson-Smart DJ: Developmental outcome of preterm infants after surfactant therapy: systematic review of randomized controlled trials. *J Paediatr Child Health* 2002; **38**: 597-600
21. Clarkson A, Choonara I: Surveillance for fatal suspected adverse drug reactions in the UK. *Arch Dis Child* 2002; **87**: 462-467.
22. Raju T, Langenberg P: Pulmonary hemorrhage and exogenous surfactant therapy: a metaanalysis. *J Pediatr* 1993; **123**: 603-610.
23. Guidelines for Surfactant Administration (Surfactant Replacement Therapy) Jonathan M. Klein, MD
24. Peer Review Status: Internally Peer Reviewed. University of Iowa Children's Hospital