

ARTICOL DE SINTEZĂ

Administrarea surfactantului la nou-născuții prematuri: sinteză narativă de literatură

Larisa Crivceanscaia^{1*}

¹Departamentul pediatrie și neonatologie, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 07.11.2016

Data acceptării pentru publicare: 06.06. 2017

Autor corespondent:

Larisa Crivceanscaia, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul pediatrie și neonatologie

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004

e-mail: crivceanscaialarisa@yahoo.com

REVIEW ARTICLE

Surfactant administration in premature newborns: narrative synthesis of literature

Larisa Crivceanscaia^{1*}

¹Department of pediatrics and neonatology, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 07.11.2016

Accepted for publication on: 06.06.2017

Corresponding author:

Larisa Crivceanscaia, PhD, assoc. prof.

Department of pediatrics and neonatology

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

165, Ștefan cel Mare și Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004

e-mail: crivceanscaialarisa@yahoo.com

Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat

Nu sunt suficient de bine sistematizate beneficiile, limitările și efectele pe termen scurt și lung ale diferitor metode invazive și noninvazive de administrare a surfactantului la nou-născuții prematuri cu sindrom de detresă respiratorie.

Ipoteza de cercetare

Metodele non-invazive de administrare a surfactantului sunt, cel puțin, tot atât de sigure și de eficiente, ca și cele invazive în tratamentul sindromului de detresă respiratorie la nou-născuții prematuri.

Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

Tehnicile de ventilare pulmonară artificială noninvazivă, aplicate nou-născuților prematuri cu sindrom de detresă respiratorie, permit utilizarea noilor tehnici de administrare a surfactantului. Tehnicile INSURE și LISA de administrare a surfactantului s-au dovedit a fi eficiente și sigure în tratamentul sindromului de detresă respiratorie acută la nou-născuții prematuri, însă eterogenitatea rezultatelor studiilor impun efectuarea de noi cercetări.

Rezumat

Introducere. Metodele de administrare a surfactantului au cunoscut, pe parcursul anilor, o evoluție, începând cu metoda invazivă INSURE, până la administrarea non-invazivă, metoda LISA. Aceasta din urmă, aplicată la nou-născuții cu termen de gestație de 28-32 de săptămâni, a demonstrat o rată înaltă de succes, cu complicații aferente ne semnificative.

What is not known, about the topic

The benefits, limits and effects of various invasive and non-invasive methods of surfactant administration in premature newborns, with respiratory distress syndrome, are insufficiently systematized.

Research hypothesis

Non-invasive methods of surfactant administration are, at least, as safe and effective as those invasive in the treatment of respiratory distress syndrome in premature newborns.

Article's added novelty on the scientific topic

Non-invasive artificial ventilatory techniques, applied to premature newborns with respiratory distress syndrome, allow the use of new surfactant techniques. INSURE and LISA, surfactant administration techniques, have been shown to be effective and safe in the treatment of acute respiratory distress syndrome in premature newborns, but the heterogeneity of study results requires further researches.

Abstract

Introduction. Methods of surfactant administration have evolved over the years, beginning with the invasive INSURE method, to non-invasive administration, the LISA method. The latter, applied to 28-32 weeks gestation newborn babies, showed a high success rate with insignificant afflictions.

Material and methods. The material was synthesized

Material și metode. Materialul a fost sintetizat în baza articolelor internaționale – studii randomizate, de cohortă, cazuri clinice ș. a. din ultimii 10 ani și din câteva articole mai vechi, pentru a elucida originea și cursul terapiei cu surfactant. În această sinteză, au intrat publicațiile accesibile în limbile română, engleză și rusă, identificate de motorul de căutare *Google Search*.

Rezultate. Majoritatea nou-născuților prematuri necesită suport respirator în perioada de adaptare extrauterină. O abordare modernă în managementul unui nou-născut prematur presupune utilizarea metodelor non-invazive de administrare a surfactantului (LISA) și de ventilare pulmonară artificială. Una din strategiile de inițiere a sintezei și de îmbunătățire a calității surfactantului este terapia antenatală cu glucocorticosteroizi. Administrarea surfactantului după naștere reduce necesitatea în oxigen și în ventilare pulmonară artificială. Folosirea precoce a nCPAP permite de a evita ventilarea pulmonară artificială și complicațiile aferente.

Concluzii. Utilizarea metodei LISA este sigură, nu implică riscuri sporite și este benefică în managementul nou-născutului prematur în vederea reducerii expunerii la ventilarea pulmonară artificială. Evitarea ventilării pulmonare artificiale diminuează răspunsul inflamator local, pulmonar și cel sistemic, cu efecte pozitive, rată de supraviețuire sporită și fără complicații majore. Această metodă poate fi ușor aplicată în practică. Totuși, limitarea cea mai importantă a metodei rămâne imposibilitatea aplicării la vârste de gestație foarte mici și la nou-născuții în stare extrem de gravă la naștere sau la internare, care necesită, neapărat, intubare orotraheală, ventilare pulmonară artificială și administrare imediată de surfactant.

Cuvinte cheie: surfactant, nou-născut prematur, LISA, INSURE.

Introducere

De-a lungul anilor, s-au utilizat diverse metode de administrare a surfactantului la nou-născuți, fiecare cu avantajele și dezavantajele ei. Ultima dintre elaborări, numită abordarea INSURE, constă în intubarea nou-născuților cu sindrom de detresă respiratorie, administrarea precoce a surfactantului, tendința de extubare precoce și continuarea suportului ventilator prin tehnici noninvazive. Sugarii care au beneficiat de metoda INSURE, au avut o durată mai redusă de ventilare pulmonară artificială și o rată mai redusă de complicații, asociate ventilării mecanice (pneumotorax, leziuni pulmonare). O evidență sistematizată a riscurilor și beneficiilor metodei INSURE pe termen lung nu a fost, deocamdată, efectuată [1, 2].

Pentru nou-născuții prematuri, cu respirație spontană patentă, a fost elaborată o altă metodă de administrare a surfactantului, numită LISA. Aceasta constă în pulverizarea intratraheală de surfactant prin intermediul unei sonde gastrice sau cateter arterial, plasat între corzile vocale ale pacientului [3-5]. Metoda LISA, aplicată la nou-născuții cu vârste de gestație de 28-32 de săptămâni, a demonstrat o rată înaltă de succes, cu complicații nesemnificative, determinate de proce-

on the basis of international articles – randomized studies, cohorts, clinical cases and others over the past 10 years and some older articles to clarify the origin and course of surfactant therapy. In this synthesis, have been included, the publications available in romanian, english and russian, identified by the *Google Search*.

Results. Most premature newborns require respiratory support, during the extrauterine adaptation period. A modern approach to the management of a premature newborn, involves the use of non-invasive methods of surfactant (LISA) and artificial pulmonary ventilation. One of the strategies for initiating synthesis and improving the quality of the surfactant is antenatal therapy with glucocorticosteroids. Administration of the surfactant after birth, reduces the need for oxygen and artificial pulmonary ventilation. Early use of nCPAP allows to avoid artificial pulmonary ventilation and related complications.

Conclusions. Using the LISA method is safe, does not involve increased risks and is beneficial in premature neonatal management to reduce exposure to artificial pulmonary ventilation. Avoiding artificial lung ventilation diminishes local, pulmonary and systemic inflammatory response with positive effects, increased survival and no major complications. This method can be easily applied in practice. However, the most important restriction of the method, remains the impossibility of applying it to very young gestation age and to babies in extremely serious condition at birth or hospitalization, which necessarily require orotracheal intubation, artificial pulmonary ventilation and immediate administration of surfactant.

Key words: surfactant, premature newborn, LISA, INSURE.

Introduction

Over the years, have been used various methods of administering the surfactant to newborns, each with its advantages and disadvantages. One from the latest elaborations, called the INSURE approach, consists of intubation of newborns with respiratory distress syndrome, early administration of surfactant, early extubation tendency and further ventilator support through non-invasive techniques. Infants who benefited from the INSURE method had a shorter duration of artificial pulmonary ventilation and a lower rate of complications, associated with mechanical ventilation (pneumothorax, pulmonary lesions). A systematic evidence of the long-term risks and benefits of the INSURE method has not been performed [1, 2].

For premature newborns with evident spontaneous breathing, has been developed another method of administration of surfactant, called LISA. It consists of intratracheal spraying of the surfactant via a gastric probe or arterial catheter, placed between the patient's vocal cords [3-5]. The LISA method, applied to newborns with gestational age of 28-32 weeks, demonstrated a high success rate, with insignificant complications, determined by the proper procedure [6]. The scientific evidence of the feasibility of the LISA method is also limited, for now.

dura propriu-zisă [6]. Evidența științifică a fezabilității metodei LISA este și ea, limitată, deocamdată.

Scopul acestei reviste de literatură a fost sistematizarea datelor contemporane referitoare la sistemul surfactant al nou-născutului, precum și la elucidarea avantajelor și dezavantajelor metodelor non-invasive, comparativ cu cele invazive de administrare a surfactantului.

Sistemul surfactant

Surfactantul reprezintă o emulsie de lipide (90%), proteine (10%), glucide și ioni. Frația de lipide este formată din fosfolipide superficial-active, dintre care circa 70% în surfactantul uman matur o reprezintă lecitina (dipalmitoil-fosfatidilcolina – DPPC) și circa 10% – fosfatidil glicerolul. Înafara acestor componente, surfactantul mai conține cantități mici de plasminogen, acizi grași nesaturați (AGNS) și colesterol. Plasminogenul și colesterolul îmbunătățesc semnificativ proprietățile tensioactive ale componentei lipidice [7, 8]. Conținutul sporit de AGNS și plasminogen în secreția traheală scade riscul de dezvoltare a bolii pulmonare cronice [7, 9].

Componentele surfactantului fetal se schimbă pe parcursul dezvoltării plămânilor. În prezent, sunt cunoscute 4 proteine specifice ale surfactantului: PS-A, PS-B, PS-C și PS-D, care se sintetizează de către pneumocitele de tip II. Ele au masă moleculară, structură, proprietăți chimice și rol fiziologic diferit în formarea mielinei tubulare intraalveolare, a peliculei superficial-active la interfața hidroaerică și în procesele de homeostază a surfactantului [7].

Surfactantul din plămâni imaturi conține o cantitate mare de fosfatidilinositol, însă o cantitate redusă de fosfatidilglicerol și un raport mic proteine/lipide, comparativ cu plămâni maturi. Din cauza deficitului de fosfatidilglicerol, surfactantul nou-născuților prematuri are o activitate tensioactivă limitată. Cantitatea de fosfatidilglicerol din componența surfactantului începe să crească abia după 35 s.g. Similară este situația referitoare la sinteza proteinelor surfactantului:

- PS-A – după 32 s.g.;
- PS-B – după 34 s.g.;
- PS-C – pe parcursul dezvoltării precoce a plămânilor;
- PS-D – în ultimul trimestru de gestație [10].

Funcțiile surfactantului

Surfactantul acoperă suprafața căilor aeriene terminale și alveolele sub forma unei pelicule. Asigură funcțiile antiatelectatică, de apărare imună locală, de clearance-ul mucociliar.

Deoarece la naștere plămâni au 25 de milioane de alveole, care conțin un volum de gaz de 25-30 ml/kg, suprafața mare de contact cu aerul extern necesită prezența unui mecanism eficient de apărare și purificare locală [7].

Funcția antiatelectatică

După naștere, plămâni își măresc semnificativ suprafața interfeței hidroaerice. Tensiunea superficială a lichidului interfeței hidroaerice tinde să micșoreze suprafața dată. În consecință, lichidul se adună în picături, iar alveolele tind să colabeze în urma interacțiunii forțelor, orientate spre axul luminal [7, 11]. Alveolele aerate sunt interconectate. Conform legii Laplace, în lipsa surfactantului, alveola cu rază mai mică va tinde să colabeze, împingând aerul în cea cu rază mai mare, deoarece tensiunea ei superficială este mai înaltă decât la al-

The purpose of this article, was to systematise contemporary data on the newborn surfactant system and to determine the advantages and disadvantages of non-invasive methods compared to invasive surfactants.

Surfactant system

Surfactant is an emulsion of lipids (90%), proteins (10%), carbohydrates and ions. The lipid fraction is composed of superficial active phospholipids, of which about 70% in the mature human surfactant is lecithin (dipalmitoylphosphatidylcholine – DPPC) and about 10% phosphatidyl glycerol. Apart from these components, the surfactant also contains small amounts of plasminogen, unsaturated fatty acids (UFA) and cholesterol. Plasminogen and cholesterol significantly improve the surfactant properties of the lipid component [7, 8]. The increased content of UFA and plasminogen in tracheal secretion, decreases the risk of developing chronic pulmonary disease [7, 9].

The components of the fetal surfactant is changing during the development of the lungs. There are currently 4 specific surfactant proteins: PS-A, PS-B, PS-C and PS-D, which are synthesized by type II pneumocytes. They have molecular mass, structure, chemical properties and a different physiological role in the formation of intra-alveolar tubular myelin, of the superficial-active film at the hydroaeric interface and in the homeostasis processes of the surfactant [7].

Surfactant, in immature lungs, contains a large amount of phosphatidylinositol, but a low amount of phosphatidylglycerol and a low protein / lipid ratio, compared to mature lungs. Because of the phosphatidylglycerol deficiency, the premature infant surfactant has limited surfactant activity. The amount of phosphatidylglycerol from surfactant starts to increase only after 35 weeks of gestation. Similar is the situation regarding the synthesis of surfactant proteins:

- PS-A – after 32 weeks of gestation;
- PS-B – after 34 weeks of gestation;
- PS-C – during the early development of the lungs;
- PS-D – in the last trimester of gestation [10].

Functions of the surfactant

The surfactant covers the surface of the terminal airways and the alveoli in the form of a film. Provides antiatelectatic functions, local immune defense, mucociliary clearance.

Because at birth, the lungs have 25 million alveoli, containing a gas volume of 25-30 ml / kg, the high surface of contact with external air, requires the presence of an effective mechanism of local defense and purification [7].

Anti-atelectasis function

After birth, the lungs significantly increase the surface of the hydroaeric interface. The surface tension of the hydroaeric interface fluid tends to diminish this surface. Consequently, the liquid gathers in drops, and the alveoli tend to collapse after the interaction of forces, directed towards the luminal axis [7, 11]. The aerated alveoli are interconnected. Under Laplace's law, in the absence of a surfactant, the smaller cell will tend to collapse, pushing the air into the larger radius, because its superficial tension is higher than at the larger alveo-

veola mai mare, la o presiune identică a aerului. Într-un final, în lipsa proprietăților de detergent ale surfactantului (detergentul reduce semnificativ tensiunea superficială), colabează și alveolele cu o rază mai mare.

Surfactantul pulmonar are o capacitate extraordinară de a micșora tensiunea superficială pe măsură ce mărimea alveolelor scade, deoarece concentrația lui sporește în timpul expirului. Când raza alveolei este foarte mică, tensiunea superficială tinde spre zero, iar presiunea necesară pentru a le menține deschise este aproape neglijabilă și acestea nu colabează.

În timpul inflației, raza alveolei crește, iar tensiunea ei superficială crește și mai repede; în consecință, presiunea în alveolele mai mari o va depăși pe cea din alveolele mai mici. Deoarece în plămân alveolele sunt interconectate, gradientul de presiune va orienta fluxul de aer în direcția alveolelor mai mici, egalând, astfel, dimensiunile lor.

Rezultatul cumulativ al alveolelor rămase deschise în timpul expirului reprezintă o relație non-lineară a presiunii și volumului. Plămânul cu surfactant suficient reține gazul în timpul expirului; din contră, lipsa surfactantului favorizează eliminarea completă a aerului din plămân. În consecință, în timpul ventilării pulmonare artificiale, trebuie aplicate presiuni de insuflare sporite pentru a redeschide alveolele colabate și a atinge același volum inspirator.

În absența unei cantități suficiente de surfactant, în plămânii nou-născutului se produce un colaps alveolar generalizat, cu supraextinderea alveolelor deschise. Pentru a redeschide alveolele colabate, este necesară o presiune de insuflare mai mare. Nou-născutul cu deficit de surfactant, pentru a respira, este impus să genereze o presiune intratoracică negativă mai mare, cu un efort respirator sporit (tiraj costal). Nou-născuții pot încerca să prevină colapsul alveolar prin intermediul stridorului (se produce, astfel, o presiune end-expiratorie intrinsecă).

Colapsul alveolar generalizat crește fracția de șunt intrapulmonar și cel de tip dreapta-stânga (prin ductul arterial patent), precum și presiunea în artera pulmonară; în asemenea condiții, schimbul de gaze nu este eficient [12].

Apărarea imună locală

Două proteine polifuncționale ale surfactantului, PS-A și PS-D, se pot determina la nivelul plămânilor și în ser. Ca o parte componentă a imunității congenitale, ele joacă un rol important în apărarea plămânilor, până la sintetizarea anticorpilor. În calitate de molecule cu funcție de tranziție de la imunitatea congenitală spre cea dobândită, ele acționează asupra celulelor dendritice (macrofagelor alveolare) și limfocitelor T, sunt implicate în neutralizarea virusurilor și bacteriilor, fungilor, celulelor necrozate sau apoptotice. Proteinele menționate sunt implicate, de asemenea, în reglarea reacțiilor alergice și inflamatorii, în eliminarea citokinelor [7, 13-16].

Clearanțul muco-ciliar

Epiteliul ciliar al căilor aeriene este tapetat cu o peliculă ce constă din lichid dens care este formată dintr-o componentă salină, cu densitate scăzută și una gel, cu densitate înaltă. După fiecare mișcare a cililor, gelul se deplasează în direcție proximală și, astfel, o parte din particulele inhalate sunt evacuate din plămâni (transport mucociliar) [7, 16, 17]. Particulele

lus, at an identical pressure of the air. Finally, in the absence of detergent properties of the surfactant (detergent significantly reduces surface tension), the alveoli with a larger radius also collapse.

The lung surfactant has an extraordinary ability to reduce surface tension as the size of the alveoli decreases, as its concentration increases during expiration. When the alveolar radius is very small, the surface tension tends to zero and the pressure required to keep them open is almost insignificant and they do not collapse.

During inflation, the radius of the alveolus increase, and its superficial tension increase even faster; consequently, the pressure in the larger alveoli will exceed that in the smaller alveoli. Because in the lung the alveoli are interconnected, the pressure gradient will direct the flow of air in the direction of the smaller alveoli, thus equalizing their dimensions.

The cumulative result of the open alveoli, during expiration, represents a non-linear relationship of pressure and volume. The sufficiently surfactant lung, retains the gas during expiration; on the contrary, lack of surfactant, favors the complete removal of air from the lung. Consequently, during artificial pulmonary ventilation, should be applied increased insufflation pressures, to reopen the collapsed alveoli and reach the same inspiratory volume.

In the absence of a sufficient amount of surfactant, a generalized alveolar collapse occurs in the lungs of the newborn, with the overexpanding of the open alveoli. To reopen the collapsed alveoli, is required a higher insufflation pressure. The newborn with a surfactant deficiency, to breathe, is forced to generate a greater negative intrathoracic pressure with increased respiratory effort (intercostal recessions). Newborns can try to prevent alveolar collapse by means of the wheezing (thus, is produced an intrinsic end-expiratory pressure).

Generalized alveolar collapse increases intrapulmonary shunt fraction and right-left shunt fraction (through the patent arterial duct) as well as pulmonary artery pressure; Under such conditions, gas exchange is not effective [12].

Immune local defense

Two polyfunctional proteins of the surfactant, PS-A and PS-D, can be determined in the lungs and in the serum. As a component part of congenital immunity, they play an important role in the defense of the lungs, up to the synthesis of antibodies. As molecules with a transition function from congenital to acquired immunity, they act on dendritic cells (alveolar macrophages) and T lymphocytes, are involved in the neutralization of viruses and bacteria, fungi, necrotic or apoptotic cells. These proteins are also involved in regulating allergic and inflammatory responses in cytokine elimination [7, 13-16].

Muco-ciliary clearance

The ciliary epithelium of the airways is taped with a dense liquid film, consisting of a low density, which is formed from a saline component, with low density and a high density gel. After each movement of the cilia, the gel moves in the proximal direction and thus some of the inhaled particles are evacuated from the lungs (mucociliary transport) [7, 16, 17]. The particles retained in the hydroaeric interface film, with the surfac-

reținute în pelicula interfeței hidroaerice, cu ajutorul surfactantului, migrează în faza lichidă, unde, parțial, sunt fagocitate de către macrofagi. Particulele, fiind transportate în profunzimea țesutului, independent de drenajul limfatic, pătrund în ganglionii limfatici și sunt prezentate limfocitelor T.

Sistemul de apărare antioxidant, încă imatur, crește susceptibilitatea nou-născuților prematuri la stresul oxidativ, generând o morbiditate specifică, ce include boala pulmonară cronică a prematurului, retinopatia prematurului și enterocolita ulcero-necrotică. De aceea, hiperoxigenarea în timpul resuscitării nou-născutului prematur în sala de naștere poate fi periculoasă. Hipotermia, infecția perinatală, imaturitatea sistemului respirator și musculatura respiratorie slab dezvoltată sunt cofactorii care impun luarea măsurilor de resuscitare [7].

Circulația alveolară a surfactantului

În timpul formării, depozitării și secreției, surfactantul se regăsește sub diferite forme fizice: mielină lamelară, tubulară și veziculară. Structura de plasă a mielinei depinde foarte mult de ionii de calciu și de proteinele surfactantului A, B, C și D. Actualmente, se efectuează cercetări clinice care se referă la legăturile dintre mutațiile de gene și homeostazia surfactantului. Mutațiile PS-C și, posibil, PS-A, conduc la formarea proteinelor cu structura anormală, cu acțiune citotoxică și la dezvoltarea maladiilor pulmonare interstițiale [7].

Preparatele de surfactant pentru utilizare clinică

Terapia cu surfactant a revoluționat îngrijirea respiratorie neonatală [18, 19, 27]. Terapia cu surfactant a fost o măsură excelentă de tratament pentru prematurii cu sindrom de detresă respiratorie, din momentul în care s-a introdus, în 1990. În cazul nou-născuților cu greutate foarte mică la naștere și marilor prematuri, s-a demonstrat o scădere semnificativă a riscului mortalității și morbidității neonatale. Terapia de substituție cu surfactant a redus incidența pneumotoraxului și hemoragiei intraventriculare, a îmbunătățit supraviețuirea nou-născuților prematuri.

Cercetarea terapiei cu surfactant a detresei respiratorii la nou-născuții prematuri abordează paradigmele surfactant natural vs. sintetic, modalităților alternative de administrare, momentului potrivit de administrare, în combinație cu diferite modalități și tehnici de ventilare pulmonară artificială [7, 10].

Surfactantul natural versus sintetic

Surfactantul natural este derivat fie din lavajul pulmonar, fie din țesutul pulmonar propriu-zis de origine bovină sau porcină. Surfactantul sintetic este un complex combinat de dipalmitoilfosfatidilcolină și alte fosfolipide, lipide neutre, lipoproteine sau alcool [10].

Studiile individuale au comparat eficacitatea și siguranța diferitor tipuri de surfactant natural în tratamentul sindromului de detresă respiratorie, cu rezultate variabile. De exemplu, *poractant-α* acționează mult mai rapid decât *beractantul*. O metaanaliză a 5 studii care a comparat *poractant-α* cu *beractant* în tratamentul copiilor prematuri cu sindrom de detresă respiratorie, nu a identificat diferențe în rezultatele primare referitoare la boala pulmonară cronică (31,5% vs. 29,9%,

migrate into the liquid phase, where they are partially phagocytosed by macrophages. The particles, transported to the depth of the tissue, independent of lymphatic drainage, penetrate into the lymph nodes and are presented to T lymphocytes.

The antioxidant defense system, still immature, increases susceptibility of premature newborns to oxidative stress, generating specific morbidity, including chronic pulmonary disease of the premature newborn, retinopathy and ulcero-necrotic enterocolitis. Therefore, hyperoxygenation during premature neonatal resuscitation in the birthplace, may be dangerous. Hypothermia, perinatal infection, immaturity of the respiratory system and poorly developed respiratory muscles are cofactors that require resuscitation [7].

Alveolar circulation of the surfactant

During formation, storage and secretion, the surfactant is found in various physical forms: laminar, tubular and vesicular myelin. The myelin mesh structure is highly dependent on calcium ions and surfactant proteins A, B, C and D. Currently, clinical researches concern to the linkage between gene mutations and surfactant homeostasis. PS-C and possibly PS-A mutations lead to the formation of abnormal proteins with cytotoxic action and the development of interstitial lung diseases [7].

Surfactant preparations for clinical use

Surfactant therapy revolutionized neonatal respiratory care [18, 19, 27]. Surfactant therapy was an excellent treatment for premature newborns with respiratory distress syndrome, since it was introduced in 1990. In the case of infants with very low birth weight and premature babies, was demonstrated a significant decrease in mortality risk and neonatal morbidity. Surfactant replacement therapy reduced the incidence of pneumothorax and intraventricular haemorrhage, improved the survival of premature newborns.

The research of surfactant therapy for respiratory distress in premature neonates, approaches the paradigm about natural surfactant vs synthetic, to alternative ways of administration, to appropriate time of administration, combined with different artificial pulmonary ventilation techniques [7, 10].

Natural versus synthetic surfactant

The natural surfactant is derived from either the lung lavage or the actual pulmonary tissue of bovine or porcine origin. Synthetic surfactant is a combined complex of dipalmitoylphosphatidylcholine and other phospholipids, neutral lipids, lipoproteins or alcohol [10].

Individual studies compared the efficacy and safety of various types of natural surfactant in the treatment of respiratory distress syndrome with variable outcomes. For example, *poractant-α* acts much faster than *beractant*. A meta-analysis of 5 studies, which compared *poractant-α* with *beractant* in the treatment of premature neonates with respiratory distress syndrome, did not identify differences in primary outcomes for chronic pulmonary disease (31.5% vs. 29.9%, RR=0.98; 95%CI=0.75 – 1.29). Instead, the same meta-analysis found a significant decrease in the mortality rate in favor

RR=0,98; 95%CI=0,75 – 1,29). În schimb, aceeași metaanaliză a constatat o descreștere semnificativă în rata mortalității în favoarea *poractant-α* (RR=0,51; 95%CI=0,3 – 0,89). Totuși, această diferență în mortalitate a fost atribuită folosirii unei doze mari de *poractant-α* (200 mg/kg), comparativ cu *beractant* (100 mg/kg) în 3 din cele 5 studii, incluse în metaanaliză. La recalcularea rezultatelor după excluderea acestor 3 studii din analiză, nu au fost constatate diferențe semnificative în mortalitate.

Calfactant are o acțiune mult mai rapidă, fără a influența incidența bolii pulmonare cronice și mortalitatea, comparativ cu *beractant*. Însă, evidențele actuale stipulează că niciun surfactant nu poate fi considerat superior asupra altuia în tratamentul sindromului de detresă respiratorie a copiilor prematuri în termenii reducerii morbidității și mortalității [7, 10].

Adaptarea perinatală a plămânilor

Adaptarea pulmonară la nou-născuții prematuri depinde de gradul de imaturitate al plămânului, de stadiul lui de dezvoltare (canaliculară sau saculară), fiind mai problematică față de cazul nou-născutului la termen, după criterii morfologice, biochimice și funcționale [7].

Există 2 cauze esențiale pentru deficitul de surfactant în perioada neonatală:

- deficitul primar intraalveolar de surfactant, ca rezultat al imaturității pulmonare sau al unui defect genetic (volum mic de surfactant endogen, biosinteză imatură a secreției de surfactant);
- deficitul secundar, prin inactivarea surfactantului, sintetizat în cantități suficiente, dar supus degradării accelerate în cazul unei suferințe pulmonare perinatale grave (asfixie, sepsis, șoc) [7].

Ambele cauze ale deficitului de surfactant pot coexista, fapt constatat în numeroase condiții clinice (hipotermie, hipotensiune, hipoxie, acidoză). Infecția pulmonară postnatală reprezintă un factor de deteriorare suplimentară [7].

Afectarea funcției pulmonare ventilatorii

Alterarea funcției pulmonare ventilatorii poate fi provocată de scăderea reabsorbției lichidului pulmonar fetal. În absența surfactantului, tensiunea superficială a lichidului pulmonar blochează căile respiratorii terminale. Ventilarea pulmonară artificială, în condițiile date, necesită presiune de insuflare crescută pentru menținerea expansiei alveolare și oxigenării adecvate. De asemenea, este indicată includerea regimurilor de presiune end-expiratorie pozitivă (PEEP) sau de presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP), precum și efectuarea manevrelor de recrutare alveolară [7, 25, 26].

Ventilarea pulmonară artificială, în condiții de deficit de surfactant, produce bule de lichid, care se mișcă înainte-înapoi, în funcție de faza ciclului respirator. Supapa hidrică creată, acționată de presiunea de insuflare sporită, favorizată de elasticitatea sporită a bronșioloanelor terminale (lipsite de cartilaj), generează fenomenul de capcană aerică (l. engl. *air trapping*). Supraextinderea epiteliului alveolar și celui bronșiolear, indusă de capcana aerică, produce leziune pulmonară acută. Supapa hidrică poate dispărea instantaneu, prin jocul de forțe; eliberarea rapidă a gazului captat distal poate produce, de asemenea,

de *poractant-α* (RR=0,51; 95% CI=0,3 – 0,89). However, this difference in mortality was attributed to the use of a high dose of *poractant-α* (200 mg/kg) compared to *beractant* (100 mg/kg) in 3 of the 5 studies, included in the meta-analysis. In the recalculation of the results, after exclusion of these 3 studies from the analysis, no significant differences in mortality were found.

Calfactant has a much faster action, without influencing the incidence of chronic pulmonary disease and mortality compared to the *beractant*. However, current evidence states that no surfactant can be considered superior to another in the treatment of respiratory distress syndrome of premature neonates in terms of reducing morbidity and mortality [7, 10].

Perinatal adaptation of the lungs

Pulmonary adaptation of premature newborns depends on the degree of immaturity of the lung, its stage of development (canalicular or sacular), being more problematic in the case of the newborn on term, according to morphological, biochemical and functional criteria [7].

There are 2 essential causes of neuronal deficiency in surfactant:

- primary intraalveolar deficiency of surfactant as a result of pulmonary immaturity or genetic defect (small volume of endogenous surfactant, immature biosynthesis of surfactant secretion);
- secondary deficiency, by inactivating the surfactant, synthesized in sufficient quantities, but subjected to accelerated degradation in the case of severe perinatal lung pathology (asphyxia, sepsis, shock) [7].

Both causes of surfactant deficiency may coexist, a fact found in many clinical conditions (hypothermia, hypotension, hypoxia, acidosis). Postnatal pulmonary infection is a further deterioration factor [7].

Impaired pulmonary ventilator function

Impaired pulmonary ventilator function may be caused by decreased reabsorption of fetal lung fluid. In the absence of the surfactant, the surface tension of the pulmonary fluid, blocks the terminal airways. Artificial pulmonary ventilation, under the given conditions, requires increased insufflation pressure to maintain adequate alveolar expansion and oxygenation. It is also advisable to include positive end-expiratory pressure (PEEP) or continuous positive airway pressure (CPAP) regimes as well as alveolar recruitment maneuvers [7, 25, 26].

Artificial pulmonary ventilation, under surfactant-deficient conditions, produces fluid bubbles that move back and forth, depending on the cycle of the respiratory cycle. The created hydric valve, driven by increased insufflation pressure, favored by the increased elasticity of terminal bronchioles (lacking cartilage), generates the air trapping phenomenon. Over-expansion of the alveolar and bronchiolar epithelium, induced by air trapping, produces acute pulmonary lesions. The hydric valve may disappear instantly, through force play; rapid release of distal captured gas can also produce epithelial lesions. Plasma proteins penetrate through the formed lesions, which, together with aggregated cell debris, form hyaline membranes that penetrate the alveoli. The surfactant prevents the forma-

leziuni epiteliale. Prin leziunile formate, pătrund proteinele plasmatică, care, împreună cu detritusul celular agregat, formează membrane hialine, ce tapetează alveolele. Surfactantul împiedică formarea dopurilor de lichid pulmonar prin reducerea tensiunii superficiale. În consecință, lichidul se întinde pe suprafața alveolară ca o peliculă și se reabsoarbe [7, 27].

Afectarea funcției de perfuzie pulmonară

Deficitul de surfactant contribuie la instalarea hipoxemiei prin hipoventilare și șuntare dreapta-stânga. Hipoxemia produce vasoconstricție pulmonară hipoxică, cu creșterea rezistențelor în teritoriul pulmonar (circulație fetală rezistentă, șuntare dreapta-stânga). Indicatorii care reflectă gradul de afectare pulmonară sunt gradientul alveolo-arterial al presiunii parțiale a oxigenului [$D_{(A-a)}O_2$] și indexul de oxigenare [P_aO_2/F_iO_2], însă ei nu reflectă uniformitatea ventilației. Administrarea de surfactant ameliorează valorile indicatorilor menționați [7].

Tulburări ale circulației surfactantului

Suferința pulmonară la nou-născuții prematur nu afectează doar biosinteza de surfactant, dar alterează și reciclarea lui. Surfactantul inactivat nu mai poate fi reciclat; de asemenea, suferă și mecanismele de captare a metaboliților surfactantului din sânge [7, 29]. În sindromul de detresă respiratorie, concentrația fosfolipidelor și PS-A în secretul traheal crește, treptat, pe parcursul primelor 72-96 de ore, fără modificări ulterioare în următoarele 4 zile; în faza de însănătoșire, concentrațiile sunt similare nou-născuților cu plămâni sănătoși [7, 30]. Sindromul de detresă respiratorie regresează doar atunci, când în alveole există o cantitate suficientă de surfactant activ, iar pătrunderea inhibitorilor lui în spațiul alveolar este oprită. Detresa respiratorie la nou-născuții la termen, în plămâni cărora există o cantitate suficientă de surfactant endogen, este de tip secundar și se poate dezvolta după un episod de asfixie sau în urma unui proces infecțios-inflamator. Hipoxia perinatală și toxinele bacteriene afectează sinteza, secreția și reciclarea surfactantului de către pneumocite. Tulburările funcționale ale surfactantului, cauzate de defecte genetice sau biologice, se întâlnesc rar și se atribuie PS-B. Mutațiile ABCA3 pot fi, de asemenea, o cauză a maladiilor grave pulmonare cronice [7, 31, 32].

Administrarea de surfactant

O ventilare alveolară omogenă, fără un risc sporit de barotrauma, este foarte dificil de asigurat în lipsa unei concentrații adecvate de surfactant, fapt ce impune administrarea lui în căile respiratorii superioare faza de inspir. Surfactantul se repartizează, ulterior, cu ajutorul fluxului de aer până la bronșiolele terminale și alveolele ventilate.

Se estimează că 50% dintre nou-născuții extrem de premauri pot fi tratați numai cu CPAP nazal, fără administrare de surfactant, însă, în acest caz, frecvența enfizemului pulmonar interstițial sau a pneumotoraxului este semnificativ mai mare (5,5% vs. 3,6% și 9,1% vs. 3,1%, respectiv, comparativ cu lotul care a primit surfactant). Frecvența bolii pulmonare cronice a fost identică pentru ambele loturi. Rezultate similare au fost obținute și în cercetări randomizate controlate efectuate la

tion of the lung fluid plugs by reducing the superficial tension. Consequently, the liquid spreads over the alveolar surface as a film and reabsorbs [7, 27].

Impaired pulmonary perfusion function

Deficiency of surfactant contributes to the installation of hypoxemia by hipoventilation and right-left shunt. Hypoxemia produces hypoxic pulmonary vasoconstriction, with increased lung resistance (persistent fetal circulation, right-left shunt). Indicators reflecting the degree of pulmonary damage are the alveolo-arterial gradient of partial oxygen pressure [$D_{(A-a)}O_2$] and the oxygenation index [P_aO_2/F_iO_2], but they do not reflect the uniformity of ventilation. The administration of surfactant improves the values of mentioned indicators [7].

Surfactant circulatory disorders

Pulmonary suffering at premature newborns does not only affect surfactant biosynthesis, but also alters its recycling. Inactivated surfactant can no longer be recycled; also suffers and mechanisms for the capture of the surfactant metabolites in the blood [7, 29]. In respiratory distress syndrome, the concentration of phospholipids and PS-A in tracheal secretion, increases gradually over the first 72-96 hours, without further changes over the next 4 days; in the recovery phase, the concentrations are similar to healthy newborns [7, 30]. Respiratory distress syndrome regresses only when there is a sufficient amount of active surfactant in the alveoli, an discontinued the penetration of its inhibitors into the alveolar space. Respiratory distress in term newborns, in the lungs of which there is a sufficient amount of endogenous surfactant, is of the secondary type and may develop after an asphyxia episode or an infectious-inflammatory process. Perinatal hypoxia and bacterial toxins affect the synthesis, secretion and recycling of surfactants by pneumocytes. Functional disorders of the surfactant, caused by genetic or biological defects, rarely occur and is PS-B attributed. ABCA3 mutations may also be a cause of chronic lung disease [7, 31, 32].

Administration of the surfactant

Homogeneous alveolar ventilation, without increased risk of barotrauma, is very difficult to assure in the absence of an adequate surfactant concentration, which requires its administration in the upper respiratory airways. The surfactant is distributed with the air flow to the terminal bronchioles and ventilated alveoli.

It is estimated that, 50% of extremely premature neonates, can only be treated with nasal CPAP, without surfactant, but in this case, the incidence of interstitial lung enfizema or pneumothorax is significantly higher (5.5% vs. 3.6% and 9.1% vs. 3.1%, respectively, compared to the group receiving the surfactant). The frequency of chronic pulmonary disease was identical for both groups. Similar results have also been obtained in randomized controlled trials, performed at premature newborn, that has a longer term. The conclusion is that surfactant treatment, should be established in all cases with increased risk of respiratory distress with the first breathing movements [7]. There are different stabilization strategies, in

prematurul mare. Concluzia este că tratamentul cu surfactant ar trebui instituit în toate cazurile cu risc sporit de detresă respiratorie, odată cu primele mișcări respiratorii [7].

Există diferite strategii de stabilizare în sala de naștere a nou-născutului cu risc crescut de dezvoltare a sindromului de detresă respiratorie [28]:

- intubare oro-traheală în sala de naștere și administrare profilactică de surfactant, cu instituirea ventilării pulmonare artificiale;
- intubare oro-traheală în sala de naștere și administrare profilactică de surfactant, fără instituirea ventilării pulmonare artificiale (strategia INSURE);
- stabilizare precoce cu ventilare nazală în regim de presiune pozitivă continuă în căile aeriene (CPAP);
- stabilizare precoce cu ventilare nazală în regim CPAP și administrare profilactică de surfactant.

Unii autori pledează în favoarea CPAP pentru a evita intubarea oro-traheală și administrarea de surfactant la nou-născuții prematuri [33-35].

Conform recomandărilor oficiale [36, 37], profilaxia sindromului de detresă respiratorie și a altor complicații respiratorii nu se limitează doar la administrarea precoce de corticosteroizi și surfactant, dar implică și o serie de măsuri în perioada perinatală. Rațională se consideră administrarea de surfactant la nou-născuții prematuri până la 27 de săptămâni de gestație și la nou-născuții prematuri, care nu au primit corticosteroizi. Nou-născuții la termen de 27-32 de săptămâni, care au primit corticosteroizi antenatal, prezintă rezultate similare cu cei tratați cu surfactant [38].

Tratamentul cu surfactant determină în 80% din cazuri ameliorarea oxigenării, creșterea volumului de aer în plămâni și distribuția lui uniformă [7, 39, 40]. Se ameliorează parametrii mecanicii respiratorii. Administrarea surfactantului în cazul sindromului de detresă respiratorie scade riscul de emfizem pulmonar interstițial, pneumotorax, pneumomediastin și reduce mortalitatea, durata de ventilare pulmonară artificială și frecvența bolii pulmonare cronice [7, 41].

În cazul nou-născuților extrem de prematuri, este mai eficientă administrarea profilactică a surfactantului, imediat după naștere; astfel, 60% dintre acești nou-născuți se vor recupera fără ventilare pulmonară invazivă [18, 45]. Surfactantul este mai eficient la administrare precoce [42-46] și atunci când necesarul de oxigen este mai mic ($FiO_2 < 45\%$) [42, 47]. Monitorizarea gazelor sanguine la nou-născuții care beneficiază de suport ventilator non-invaziv, de administrare precoce de surfactant sau în cazul în care există semne de decompensare respiratorie, este indispensabilă [42, 48].

Strategiile INSURE și LISA

O posibilă soluție a „conflictului” dintre administrarea precoce a surfactantului și a intenției de ventilare non-invazivă ar putea fi abordarea INSURE (intubare, surfactant, extubare). Nou-născuții cu sindrom de detresă respiratorie sunt electiv intubați, după care li se administrează surfactantul. Urmează extubarea rapidă și plasarea pe suport respirator non-invaziv.

Extubarea rapidă poate fi facilitată prin evitarea premedicației, prin utilizarea de medicamente sedative cu durată de

the newborn's room with, with an increased risk of developing respiratory distress syndrome [28]:

- oro-tracheal intubation in the newborn's room and prophylactic administration of the surfactant, with artificial pulmonary ventilation;
- oro-tracheal intubation in the newborn's room and prophylactic administration of surfactant, without the establishment of artificial pulmonary ventilation (INSURE strategy);
- early stabilization with nasal ventilation under continuous positive airway pressure (CPAP);
- early stabilization with nasal ventilation under CPAP regime and prophylactic administration of surfactant.

Some authors support CPAP to avoid oro-tracheal intubation and the use of surfactants at premature neonates [33-35].

According to official recommendations [36, 37], the prophylaxis of respiratory distress syndrome and other respiratory complications, is not limited to the early administration of corticosteroids and surfactants, but also involves a series of measures, during the perinatal period. Rational is the administration of surfactant to premature newborns up to 27 weeks of gestation and to premature neonates, who have not received corticosteroids. 27-32 weekly newborns who received antenatal corticosteroids, show similar results to those treated with surfactant [38].

Surfactant treatment determines in 80% cases, improvement in oxygenation, increased air volume in the lungs and uniform distribution [7, 39, 40]. Are improved the parameters of respiratory mechanics. Administration of surfactant in respiratory distress syndrome, decreases the risk of interstitial pulmonary emphysema, pneumothorax, pneumomediastin and reduces mortality, duration of artificial pulmonary ventilation and chronic pulmonary disease [7, 41].

In the case of extremely premature newborns, the prophylactic administration of the surfactant is more effective immediately after birth, so 60% of these newborns will recover without invasive pulmonary ventilation [18, 45]. Surfactant is more effective at early administration [42-46] and when oxygen demand is lower ($FiO_2 < 45\%$) [42, 47]. Monitoring of blood gases at neonates receiving non-invasive ventilatory support, early administration of surfactant, or in the case of signs of respiratory decompensation, is indispensable [42, 48].

INSURE and LISA strategies

A possible solution to the „conflict” between the early administration of the surfactant and the intention of non-invasive ventilation, could be the INSURE approach (intubation, surfactant, extubation). Newborns with respiratory distress syndrome are electively intubated, after which is administered the surfactant. After, follow the fast extubation and non-invasive respiratory support.

Rapid extubation, can be facilitated by avoiding premedication, by using short-acting sedative drugs, antagonizing the effects of opioid analgesics with naloxone. Babies, who benefited from the INSURE method, had a shorter duration of

acțiune scurtă, antagonizarea efectelor analgezicelor opioide cu naloxonă. Sugarii care au beneficiat de metoda INSURE, au avut o durată mai redusă de ventilare pulmonară artificială, mai puține pneumotoraxuri și leziuni de boală pulmonară cronică. Beneficiile pe termen lung ale metodei INSURE nu au fost, deocamdată, evaluate [42, 47].

Administrarea precoce a surfactantului în primele două ore de la naștere este benefică în terapia sindromului de detresă respiratorie [49, 50]. Utilizarea timpurie, însă indispensabilă, a ventilării pulmonare artificiale este principalul factor de risc pentru apariția bolii pulmonare cronice la nou-născuții prematuri, cu greutate mică la naștere. Pe de altă parte, administrarea repetată de surfactant și CPAP are efecte sinergice în tratamentul detresei respiratorii, precum și în reducerea incidenței bolii pulmonare cronice [50-52].

Unele studii au relevat o scădere a ratei complicațiilor, în timp ce altele au raportat că nu există diferențe semnificative în frecvența apariției pneumotoraxului și bolii pulmonare cronice, fie că se aplică strategia INSURE, fie că se utilizează ventilarea pulmonară artificială de lungă durată [49, 53-57].

Cu toate că are anumite avantaje, metoda INSURE nu este lipsită de dezavantaje: ea nu evită intubarea traheei cu ventilarea pulmonară artificială ulterioară, necesitatea sedării – toate acestea fiind asociate cu numeroase efecte adverse. Sedarea, *per se*, rămâne un subiect controversat, dacă este privită prin prisma beneficiu-dauă [10, 60].

Cu scopul evitării efectelor negative ale ventilării pulmonare artificiale, a fost elaborată o altă tehnică de administrare endotraheală a surfactantului pentru nou-născuții prematuri cu respirație spontană patentă. Aceasta constă în plasarea unei sonde gastrice sau unui cateter arterial printre corzile vocale ale nou-născutului prematur cu sindrom de detresă respiratorie, care respiră cu suport CPAP. Cu toate beneficiile evidente ale metodei, aceasta nu s-a bucurat de o mare răspândire, până când Kribbs A. și coaut. (2007) [40, 44] nu au descris o abordare similară, denumită LISA, care a demonstrat o rată de succes de cca 80%. Ulterior, prin studii randomizate, s-a demonstrat că utilizarea acestei metode a redus necesitatea instituirii ventilării pulmonare artificiale și rata bolii pulmonare cronice.

Un studiu de cohortă, efectuat pe 75 de nou-născuți prematuri, a scos în evidență faptul că metoda noninvasivă de administrare a surfactantului este la fel de eficientă ca și INSURE în evitarea ventilării pulmonare artificiale și are mai puține efecte adverse. Nou-născuții care au beneficiat de surfactant noninvasiv au avut o scădere semnificativă a necesității de ventilare pulmonară artificială în primele 72 de ore de viață, comparativ cu cei care au beneficiat de metoda INSURE (30% vs. 45%) [61]. În 36% din cazuri, administrarea non-invasivă de surfactant a fost repetată, deoarece prima doză a fost de 100 mg/kg, comparativ cu metoda INSURE (200 mg/kg, prima doză). Studiile clinice și farmacocinetice au sugerat că doza de 200 mg/kg are o durată de înjumătățire mai mare [18, 63] și un răspuns acut mai bun [18, 64].

Metoda LISA de administrare a surfactantului constă în [3, 55, 61]:

- stabilizarea nou-născutului, aplicarea de CPAP nazal, cu ajustarea fracției necesare de inspir a oxigenului;

artificial pulmonary ventilation, fewer pneumothoraxes and chronic lung disease. The long-term benefits of the INSURE method have not yet been evaluated [42, 47].

Early administration of the surfactant, during the first two hours of birth, is beneficial in the therapy of respiratory distress syndrome [49, 50]. Early, but indispensable use of artificial lung ventilation, is the main risk factor for the occurrence of chronic pulmonary disease in premature neonates with low birth weight. On the other hand, repeated administration of surfactant and CPAP regime, has synergistic effects in the treatment of respiratory distress, as well as in reducing the incidence of chronic pulmonary disease [50-52].

Some studies have shown a decrease in the rate of complications, while others have reported that there are no significant differences in the occurrence of pneumothorax and chronic pulmonary disease, either the INSURE strategy applies, or is used long-term artificial lung ventilation [49, 53-57].

Although it has certain advantages, the INSURE method is not without disadvantages: it does not avoid intubation of the trachea, with subsequent artificial pulmonary ventilation, the need for sedation – all of which are associated with numerous adverse effects. Sedation, *per se*, remains a controversial topic, if it is through benefit-damage prism [10, 60].

In order to avoid the negative effects of artificial pulmonary ventilation, has been developed another technique for the endotracheal administration of surfactant for premature neonates, with evident spontaneous breathing. It consists by placing a gastric probe or arterial catheter among the vocal cords of the premature neonate with respiratory distress syndrome, that breathes with CPAP support. With all the obvious benefits of the method, it did not enjoy a great spread until Kribbs A. and co-authors (2007) [40, 44] did not describe a similar approach, called LISA, which demonstrated a success rate of about 80%. Subsequently, randomized studies have shown that the use of this method has reduced the need for artificial pulmonary ventilation and the rate of chronic pulmonary disease.

A cohort study, performed on 75 preterm newborns, revealed that the non-invasive method of administration of surfactant is as effective as INSURE in avoiding artificial lung ventilation and has fewer side effects. Newborns, who received non-invasive surfactants, had a significant decrease in the need for artificial pulmonary ventilation during the first 72 hours of life compared to those who benefited from the INSURE method (30% vs. 45%) [61]. In 36% of cases, non-invasive administration of the surfactant was repeated, because the first dose was 100 mg / kg, compared to the INSURE method (200 mg/kg, first dose). Clinical and pharmacokinetic studies have suggested that the 200 mg/kg dose has a longer half-life [18, 63] and a better acute response [18, 64].

The LISA method, for the administration of the surfactant, consists of [3, 55, 61]:

- stabilization of the newborn, application of nasal CPAP, adjusting the required oxygen-inspired fraction;
- intravenous caffeine 20%, 20 mg/kg;
- lateral decubitus positioning of the newborn;

- administrarea intravenoasă de cafeină 20%, 20 mg/kg;
- poziționarea în decubit lateral a nou-născutului;
- la 30 minute după naștere, în trahee se introduce o sondă de alimentare (Ch04) cu ajutorul pensei Magill, sub ghidare laringoscopică directă;
- surfactantul se introduce timp de 2-5 minute, sincronizat cu inspirațiile spontane ale copilului.

Doza optimală de surfactant (100 sau 200 mg/kg) nu a fost stabilită, deocamdată.

Administrarea surfactantului prin metoda INSURE la nou-născuții care se aflau pe CPAP nazal cu $F_{iO_2} > 40\%$ vs. metoda non-invazivă, condiții similare, la care surfactantul s-a administrat rapid, timp de 30-60 de secunde, utilizând o sondă de 5 Fr, a demonstrat o rată a necesității de (re)intubare în primele 72 de ore de 45% vs. 30%, respectiv. De asemenea, în lotul cu administrarea non-invazivă a surfactantului, durata de suport respirator (CPAP și/sau ventilare pulmonară artificială) s-a micșorat semnificativ și s-a diminuat, de asemenea, rata bolii pulmonare cronice (10% vs. 20%) [66-68].

Surfactantul mai poate fi administrat intratraheal și prin nebulizare (cu jet sau ultrasonoră, timp de 20 de minute) [3, 69, 70]. Metoda este ușor adaptabilă pentru copiii extrem de prematuri, care se află pe suport respirator de tip CPAP nazal, este bine tolerată și sigură. Și prin administrarea cu nebulizatorul a surfactantului, s-a constatat reducerea riscului de intubare orotraheală în primele 72 de ore la prematurii cu sindrom de detresă respiratorie.

Un studiu mic a raportat administrarea surfactantului prin mască laringiană, comparativ cu un lot de nou-născuți prematuri, care nu au primit surfactant. Studiul dat a fost efectuat pe un lot de nou-născuți cu sindrom de detresă respiratorie de până la 72 de ore de viață, cu o greutate mai mare de 1200 g, tratați cu CPAP nazal și F_{iO_2} 30-60%. După intervenție, S_{pO_2} s-a menținut în ambele grupuri între 88-95%. În rezultat, s-a presupus că administrarea de surfactant prin mască laringiană este sigură și poate fi considerată drept o alternativă. Totuși, această metodă este mai fezabilă pentru nou-născuții cu greutatea la naștere cuprinsă între 1500-5000 g, care suferă de deficit de surfactant de cauză secundară (de exemplu, în urma aspirației de meconiu sau hipoxiei severe).

Concluzii

Utilizarea metodei LISA este sigură, nu implică riscuri sporite și este benefică în managementul nou-născutului prematur în vederea reducerii expunerii la ventilarea pulmonară artificială. Evitarea ventilării pulmonare artificiale diminuează răspunsul inflamator local, pulmonar și cel sistemic, cu efecte pozitive, rată de supraviețuire sporită și fără complicații majore. Această metodă poate fi ușor aplicată în practică. Totuși, limitarea cea mai importantă a metodei rămâne imposibilitatea aplicării la vârste de gestație foarte mici și la nou-născuții în stare extrem de gravă la naștere sau la internare, care necesită, neapărat, intubare orotraheală, ventilare pulmonară artificială și administrare imediată de surfactant.

Evidența științifică deținută în prezent, referitoare la administrarea non-invazivă a surfactantului, este promițătoare

- 30 minutes after birth, a feeding probe (Ch04) is inserted into the trachea by means of the Magill pens, under direct laryngoscopic guidance;
- the surfactant is inserted for 2-5 minutes, synchronized with the child's spontaneous inspiration.

The optimal dose of surfactant (100 or 200 mg/kg) has not yet been established.

Administration of surfactant, by the INSURE method in neonates who were on nasal CPAP with $F_{iO_2} > 40\%$ vs. the non-invasive method, similar conditions, to which the surfactant was administered rapidly for 30-60 seconds using a 5 Fr probe, demonstrated a rate of need for (re)intubation in the first 72 hours of 45% vs. 30%, respectively. Also, in the non-invasive surfactant group, the duration of respiratory support (CPAP and/or artificial pulmonary ventilation) decreased significantly and the rate of chronic pulmonary disease has diminished too (10% vs. 20%) [66-68].

The surfactant may also be administered intratracheally by nebulization (jet or ultrasonic for 20 minutes) [3, 69, 70]. The method is easily adaptable to extremely premature newborns, which are on nasal CPAP, is well tolerated and safe. And by administering with the nebulizer the surfactant, there was a reduction in the risk of orotracheal intubation in the first 72 hours at premature neonates with respiratory distress syndrome.

A small study reported the administration of the surfactant through the laryngeal mask, compared to a group of premature neonates, who did not receive the surfactant. This study was performed on a group of infants with respiratory distress syndrome of up to 72 hours of life weighing more than 1200 g, treated with nasal CPAP and 30-60% F_{iO_2} . After intervention, S_{pO_2} remained in both groups between 88-95%. As a result, the administration of surfactant through the laryngeal mask is believed to be safe and can be considered as an alternative. However, this method is more feasible for infants with a birth weight of between 1500-5000 g, which suffer from secondary cause surfactant deficiency (e.g., as a result of meconium aspiration or severe hypoxia).

Conclusions

The use of the LISA method is safe, does not involve increased risks and is beneficial in premature neonatal management to reduce exposure to artificial pulmonary ventilation. Avoiding artificial lung ventilation diminishes local, pulmonary and systemic inflammatory response with positive effects, increased survival and no major complications. This method can be easily applied in practice. However, the most important limitation of the method remains the impossibility of applying it to very young gestation age and to babies in extremely serious condition at birth or hospitalization, which necessarily require orotracheal intubation, artificial pulmonary ventilation and immediate administration of surfactant.

The current scientific evidence, regarding the non-invasive administration of the surfactant, is promising and in favor of this approach. However, the non-invasive administration of the surfactant is currently insufficiently well documented due

și în favoarea abordării date. Cu toate acestea, administrarea non-invazivă a surfactantului este, deocamdată, insuficient de bine documentată din cauza eșantioanelor reduse de studiu, heterogenității loturilor și a parametrilor de eficiență raportați. În această ordine de idei, sunt necesare studii suplimentare, multicentrice, cu o metodologie de cercetare bine pusă la punct, efectuate pe eșantioane largi de pacienți, cu parametri de rezultat relevanți și unificați.

Declarația de conflict de interes

Autorul declară lipsa conflictului de interes.

Referințe / references

- Kribbs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants. *Pediatr. Anesthes.*, 2007; 17: 364-9.
- Kanmaz H., Erdeve O., Canpolat F., Mutlu B., Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2013; 131 (2): e502-e509.
- Vento M., Cheung P., Aguar M. The first golden minutes of the extremely-low-gestational-age neonate: a gentle approach. *Neonatology*, 2009; 92: 286-98.
- Morley C., Davis P., Doyle L. *et al.* Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358: 700-8.
- Finer N., Carlo W., Walsh M. *et al.* Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362: 1970-9.
- Wyckoff M., Salhab W., Heyne R., Kendrick D., Stoll B., Laptook A. Outcome of extremely low birthweight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J. Pediatr.*, 2012; 160: 239-44.
- National Institutes of Health consensus development conference statement. August 17-18, 2000. Antenatal Corticosteroids Revisited: Repeat Courses. (www.destatis.de/jetspeed/portal/cms). Accessed on August 29, 2013.
- Whitsett J., Wert S., Weaver T. Alveolar surfactant homeostasis and the pathogenesis of pulmonary disease. *Ann. Rev. Med.*, 2010; 61: 105-19.
- Roberts D., Dalziel S. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. Review. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons (2006).
- Wright J. Host defense functions of pulmonary surfactant. *Biol. Neonate*, 2004; 85: 326-32.
- ACOG Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion no. 475. Antenatal corticosteroid therapy for fetal maturation. *Obst. Gynecol.*, 2011; 117: 422.
- Schleh C. Die Interaktion zwischen pulmonalem Surfactant und Partikeln. *Sudwestdeutscher Verlag für Hochschulschriften*, 2010; 140.
- David G. *et al.* European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants, 2013 Update. Published online: May 31, 2013. 16 p.
- Soll R, Ozek E. Prophylactic protein free synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2010: CD001079.
- Rüdiger M., Tölle A., Meier W., Rüstow B. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.*, 2005; 288: L379-L383.
- Andersson S., Pitkänen O., Janér C., Helve O. Lung fluid during postnatal transition. *Chinese Medical Journal*, 2010; 123: 2919-2923.
- Barker P., Olver R. Lung edema clearance: 20 years of progress. Invited review: clearance of lung liquid during the period. *J. Appl. Physiol.*, 2002; 93: 1542-8.
- Helve O., Pitkänen O., Janér C. *et al.* Pulmonary fluid balance in the human newborn infant. *Neonatology*, 2009; 95: 347-352.
- Onland W., de Laat M., Mol B., Offringa M. Effects of antenatal corticosteroids given prior to 26 weeks' gestation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am. J. Perinatol.*, 2011; 28: 33-44.
- Wilson S., Olver R., Walter D. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. *Resp. Physiol. Neurobiol.*, 2007; 159: 247-255.
- Robertson D. Pathology and pathophysiology of neonatal surfactant deficiency. In: Robertson B., Van Golde L., Batenburg J. (eds.). *Pulmonary Surfactant*. Amsterdam, Elsevier Science, 1984; pp. 383-418.
- Hooper S., Kitchen M., Sliew M. *et al.* Imaging lung aeration and liquid clearance at birth using phase contrast X-ray imaging. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2009; 36: 117-125
- EuroNeoStat: General report for very low birth weight infants. Data from 2003 to 2007. <http://www.euroneostat.org>.
- Saugstad O., Hansen T., Rønnestad A., Nakstad B., Tølløfsrud P. Novel mutations in the gene encoding ATP binding cassette protein member A3 (ABCA3) resulting in fatal neonatal lung disease. *Acta Paediatr.*, 2007; 96: 185-90.
- Hooper S., Kitchen M., Sliew M. *et al.* Imaging lung aeration and liquid clearance at birth using phase contrast X-ray imaging. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 2009; 36: 117-125
- Hallman M., Peltoniemi O., Kari A. Enhancing functional maturity before preterm birth. *Neonatology*, 2010; 97: 373-378
- Hawkes C., Ryan C., Dempsey E. Comparison of the T-piece resuscitator with other neonatal manual ventilation devices: a qualitative review. *Resuscitation*, 2012; 83: 797-802.
- Chelly N., Mouhieddine-Gueddiche O.-B., Barlier-Mur A.-M., Chailley-Heu B., Bourbon J. Keratinocyte growth factor enhances maturation of fetal rat lung type II cells. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.*, 1999; 20: 423-431.
- Chelly N., Henrion A., Pintier C., Chailley-Heu B., Bourbon J. Role of keratinocyte growth factor in the control of surfactant synthesis by fetal lung mesenchyme. *Endocrinology*, 2001; 142: 1814-19.
- Dani C., Bertini G., Pezzati M. *et al.* Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks gestation. *Pediatrics*, 2004; 113: e560-e563.

31. Moretti C., Papoff P., Giannini L. *et al.* Surfactant and non invasive ventilation. *Pediatr. Med. Chir.*, 2005; 27 (5): 26-9.
32. Reininger A., Khalak R., Kendig J. *et al.* Surfactant administration by transient intubation in infants 29 to 35 weeks' gestation with respiratory distress syndrome decreases the likelihood of later mechanical ventilation: a randomized controlled trial. *J. Perinatol.*, 2005; 25 (11): 703-8.
33. Bohlin K., Jonsson B., Gustafsson A. *et al.* Continuous positive airway pressure and surfactant. *Neonatology*, 2008; 93 (4): 309-15.
34. Parmigiani S. Non-invasive surfactant administration in newborn babies. *Infant*, 2011; 7 (4): 112-115.
35. Jobe A. The new bronchopulmonary dysplasia. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2011; 23: 167-72.
36. Mercado-Deane M., Burton E. *et al.* Swallowing dysfunction in infants less than 1 year of age. *Pediatr. Radiol.*, 2001; 6: 423-28.
37. Niemarkt H. *et al.* Effects of less-invasive surfactant administration on oxygenation, pulmonary surfactant distribution, and lung compliance in spontaneously breathing preterm lambs. *Pediatric Research*, 2014; 76 (2): 166-170.
38. Vento M. Noninvasive respiratory support in the delivery room: introduction. *Neoreviews*, 2012; 13 (6): e334-e335.
39. Jobe A. Pharmacology review: why surfactant works for respiratory distress syndrome. *Neoreviews*, 2006; 7 (2): e95-e106.
40. Kribbs A. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants. *Pediatr. Anesthes.*, 2007; 17: 364-9.
41. Cogo P., Facco M., Simonato M. *et al.* Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics*, 2009; 124: e950-e957.
42. Singh N., Hawley K., Viswanathan K. Efficacy of porcine vs. bovine surfactants for preterm newborns with respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics*, 2011; 128: e1588-e1595.
43. Guttentag S., Foster C. Update in surfactant therapy. *Neoreviews*, 2011; 12 (11): e625-e634.
44. Kribs A., Pillekamp F., Hünseler C., Vierzig A., Roth B. Early administration of surfactant in spontaneous breathing with nCPAP: feasibility and outcome in extremely premature infants (postmenstrual age <27 weeks). *Paediatr. Anaesth.*, 2007; 17 (4): 364-369.
45. Kanmaz H., Erdevi O., Canpolat F., Mutlu B., Dilmen U. Surfactant administration via thin catheter during spontaneous breathing: randomized controlled trial. *Pediatrics*, 2013; 131 (2): e502-e509.
46. Aguar M., Cernada M., Brugada M., Gimeno A., Gutierrez A., Vento M. Instillation of surfactant by tracheal catheterization with an orogastric tube versus standard INSURE technique: a prospective observational study. *Acta Paediatr.*, 2014; 103 (6): e229-33.
47. Mazela J., Merritt T., Finer N. Aerosolized surfactants. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2007; 19 (2): 155-162.
48. Hummler H. Non-invasive intermittent mandatory ventilation in preterm infants with respiratory distress syndrome immediately after extubation: a controlled study on synchronized non-invasive mechanical ventilation and review of the literature. Universität Ulm. 76 p.
49. Kirpalani H. *et al.* A trial comparing noninvasive ventilation strategies in preterm infants. *The New England Journal of Medicine*, 2013; 611-620.
50. Mehler K. *et al.* Outcome of extremely low gestational age newborns after introduction of a revised protocol to assist preterm infants in their transition to extrauterine life. *Acta Paediatrica*, 2012; 101: 1232-1239.
51. Neubauer A., Voss W., Kattner E. Outcome of extremely low birth weight survivors at school age: the influence of perinatal parameters on neurodevelopment. *Eur. J. Pediatr.*, 2008; 167: 87-95.
52. Marlow N., Hennessy E., Bracewell M., Wolke D. Motor and executive function at 6 years of age after extremely preterm birth. *Pediatrics*, 2007; 120: 793-804.
53. Wyckoff M., Salhab W., Heyne R., Kendrick D., Stoll B., Laptook A. Outcome of extremely low birthweight infants who received delivery room cardiopulmonary resuscitation. *J. Pediatr.*, 2012; 160: 239-44.
54. Jobe A. Transition/adaptation in the delivery room and less RDS: "Don't just do something, stand there!". *J. Pediatr.*, 2005; 147: 284-6.
55. O'Donnell C. Resuscitation of extremely preterm and/or low-birth-weight infants – time to call it? *Neonatology*, 2008; 93: 295-301.
56. Pohlandt F. Frühgeburt an der Grenze der Lebensfähigkeit des Kindes. *Z. Geburtshilfe Neonatol.*, 2008; 212 (3): 109-13.
57. Sweet D., Carnielli V., Greisen G., Hallman M., Ozek E., Plavka R. *et al.* European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants – 2010 update. *Neonatology*, 2010; 97: 402-17.
58. Thomas C., Meinzen-Derr J., Hoath S., Narendran V. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants ventilated with continuous positive airway pressure vs. mechanical ventilation. *Indian J. Pediatr.*, 2012; 79: 218-23.
59. Fuchs H. *et al.* Techniques and devices to improve noninvasive ventilation in the delivery room. *Neo Reviews*, 2012; 13 (6): 353-363.
60. Pas A., Davis P., Hooper S., Morley C. From liquid to air: breathing after birth. *J. Pediatr.*, 2008; 152 (5): 607-611.
61. Pas A., Walther F. A randomized, controlled trial of delivery room respiratory management in very preterm infants. *Pediatrics*, 2007; 120 (2): 322-329.
62. Morley C., Davis P., Doyle L., Brion L., Hascoet J., Carlin J.; COIN Trial Investigators. Nasal CPAP or intubation at birth for very preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2008; 358 (7): 700-708.
63. Finer N., Carlo W., Walsh M. *et al.* SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N. Engl. J. Med.*, 2010; 362 (21): 1970-1979.
64. Badiie Z. *et al.* Noninvasive positive pressure ventilation or conventional mechanical ventilation for neonatal continuous positive airway pressure failure. *International Journal of Preventive Medicine*, 2014; 5 (8): 1045-1053.
65. Diblasi R. Nasal continuous positive airway pressure (CPAP) for the respiratory care of the newborn infant. *Respir. Care*, 2009; 54: 1209-35.
66. Davis P., Morley C., Owen L. Non-invasive respiratory support of preterm neonates with respiratory distress: Continuous positive airway pressure and nasal intermittent positive pressure ventilation. *Semin. Fetal Neonatal Med.*, 2009; 14: 14-20.
67. Lemyre B., Davis P., de Paoli A. Nasal intermittent positive pressure ventilation (NIPPV) versus nasal continuous positive airway pressure (NCPAP) for apnea of prematurity. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2002; 1: CD002272.
68. Poets C. Interventions for apnoea of prematurity: a personal view. *Acta Paediatr.*, 2010; 99: 172-7.