

Surfactant
trong điều trị và phòng ngừa hội chứng
suy hô hấp ở trẻ sơ sinh non tháng,
kính nghiệm thực tế tại BV Từ Dũ

PGS TS Ngô Minh Xuân
Chủ tịch Hội CS và SS, Tp. HCM

Các bệnh lý Suy hô hấp sơ sinh hay gặp:

- ▶ Bệnh màng trong (Hội chứng SHH (RDS))
- ▶ Thở nhanh thoáng qua
- ▶ Viêm phổi / nhiễm trùng
- ▶ Hội chứng hít phân su
- ▶ Tràn khí màng phổi
- ▶ Cao áp phổi
- ▶ Bệnh phổi mạn (CLD)

Các bệnh phổi trong thời kỳ sơ sinh

Triệu chứng:

- ▶ Thở nhanh > 60 l/ phút
- ▶ Tím (khí trời)
- ▶ Phập phồng cánh mũi
- ▶ Co kéo lồng ngực
- ▶ Rên thở ra

Các bệnh phổi ...

Nguyên nhân tại phổi

Hay gặp

Bệnh màng trong
Thở nhanh thoáng qua
hấp trên
Hít phân su
Viêm phổi
Tràn khí màng phổi
thoát vị hoành

Hiếm gặp

Giảm sản phổi
Tắc nghẽn đường hô
U phổi
Xuất huyết phổi
Dị tật bẩm sinh:

Các bệnh phổi ...

Nguyên nhân ngoài phổi

Hay gặp

Tồn tại tuần hoàn bào thai
Tim bẩm sinh
XH não
Đa hồng cầu
Hạ đường huyết
Hạ thân nhiệt
Toan máu

Hiếm gặp

Phù não
Do thuốc
Do thần kinh cơ
Do tủy sống
Bệnh chuyển hóa

Các bệnh phổi ...

Khám bệnh kỹ

Nguyên nhân tại phổi hay ngoài phổi?

- ▶ Nếu tổng trạng tốt và không tím: Quan sát trẻ trong lồng ấp, kiểm tra nhịp thở và nhịp tim
 - ▶ Nếu có tím: : Quan sát trẻ trong lồng ấp, thở O₂, Chụp Xquang tim phổi
- Đặt thông động mạch rốn/ ĐM ngoại biên nếu FiO₂ > 0,40
Tầm soát nhiễm trùng
(Tính toán shunt P -T)

Bệnh phổi sơ sinh

Hội chứng Suy hô hấp (RDS)

- Thiếu Surfactant và surfactant chưa trưởng thành
- Độ đàn hồi phổi tăng từ 10-20%
- Giảm tưới máu (50-60%)
- Tăng shunt P - T (30-60%)
- Giảm thể tích phổi
- Tăng công thở



7

Hội chứng Suy hô hấp cấp (RDS) Bệnh màng trong

- 0.5 - 1.0% tổng số sinh
- Tuổi thai càng nhỏ thì bệnh càng cao
(GA < 28 tuần: 60%)
- Là yếu tố quan trọng nhất gây tử vong và bệnh tật sơ sinh



8

Hội chứng suy hô hấp (RDS)

- Thiếu hụt surfactant là chất làm tăng sức căng bề mặt (ST) ở mặt phân cách chất lỏng-không khí → xẹp phế nang vào cuối kỳ thở ra
- Đòi hỏi sự hỗ trợ để phòng ngừa xẹp phế nang và duy trì dung tích cận chức năng (FRC) vào cuối kỳ thở ra



9

Hội chứng suy hô hấp cấp

Triệu chứng:

- Thở nhanh > 60 l/ phút
- Rên thở ra
- Co kéo (hõm ức, liên sườn, dưới sườn)
- Tím với khí trời
- Kéo dài > 24 giờ



10

Hội chứng suy hô hấp cấp

Diễn tiến tự nhiên của HCSHH cấp

- Tối đa sau 24 -36 h
- Thờ tự phát với khí trời nếu không có biến chứng
- Nghiêm trọng tại thời điểm 3-5 ngày do mở ống ĐM



11

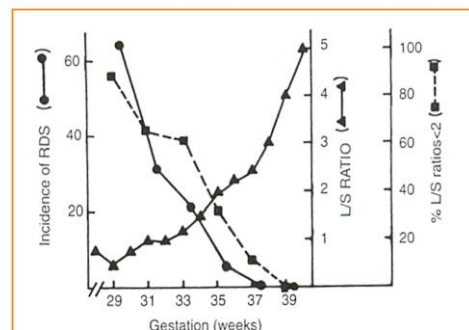


Fig. 29.16 Incidence of RDS at different gestations compared to L:S ratios. Reproduced with permission from Farrell and Avery.³¹²



12

Hội chứng suy hô hấp cấp

Chẩn đoán phân biệt:

- ▶ Viêm phổi/ NT huyết
- ▶ Thở nhanh thoáng qua
- ▶ Tim bẩm sinh
- ▶ TK màng phổi
- ▶ Cao áp phổi nguyên phát



13

Hội chứng suy hô hấp cấp

Điều trị:

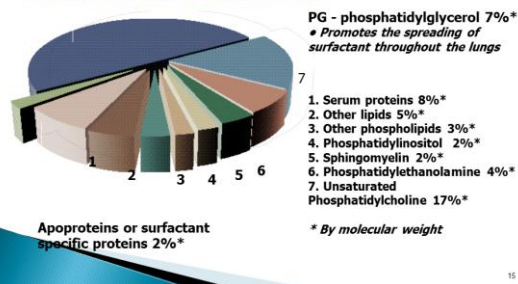
- ▶ Giảm tỉ lệ sinh non
- ▶ Điều trị corticoid tiền sản trước 24 h trước sinh non làm giảm 50% tỉ lệ SHH và giảm 40% tỉ lệ TV
- ▶ Surfactant liệu pháp làm giảm TV/ giảm bệnh phổi mạn (30-40%)
- ▶ Điều trị thông thường: Oxygen, máy thở, cân bằng nước điện giải, dinh dưỡng. Kháng sinh



14

Thành phần Surfactant

DPPC - dipalmitoylphosphatidylcholine 50%*
Reduces alveolar surface tension

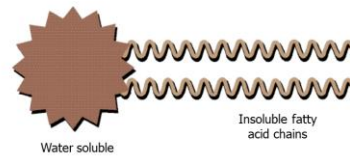


Apoproteins or surfactant specific proteins 2%*

15

DPPC

- Dipalmitoyl phosphatidylcholine



16

Surfactant proteins

- SpA: Bảo vệ vật chủ, myelin ống
- SpD : Hoạt tính miễn dịch
- SpB & SpC : Lan rộng và bám



17

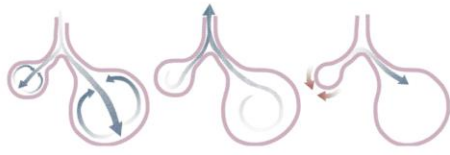
Đặc tính của surfactant

- Bám dính nhanh
- Trải rộng hiệu quả
- Giảm sức căng bề mặt



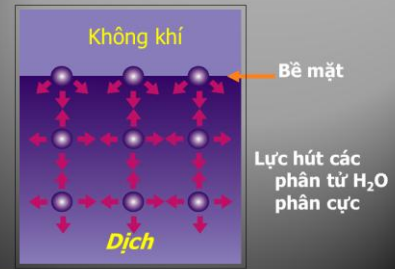
18

Phế nang giống như các bong bóng



19

Sức căng bề mặt



20

Định luật Laplaces



$$P = \frac{2t}{r}$$

Trong đó:

P = Áp suất

t = Sức căng bề mặt

r = Bán kính

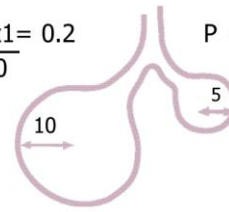


21

Các phế nang thông nối nhau

$$P = \frac{2 \times 1}{10} = 0.2$$

$$P = \frac{2 \times 1}{5} = 0.4$$



22

Kích thích phóng thích

■ Không khí vào phổi khi hít vào

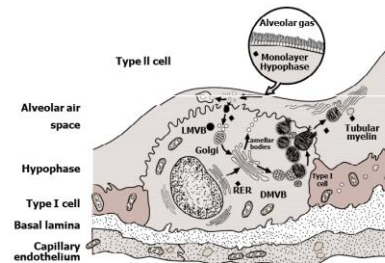
■ Kích thích của hệ Adrenergic

● Prostaglandins

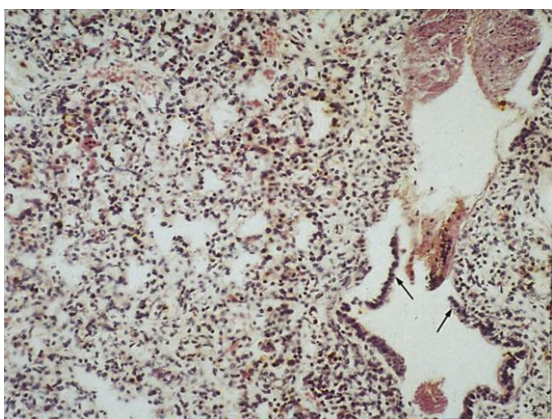
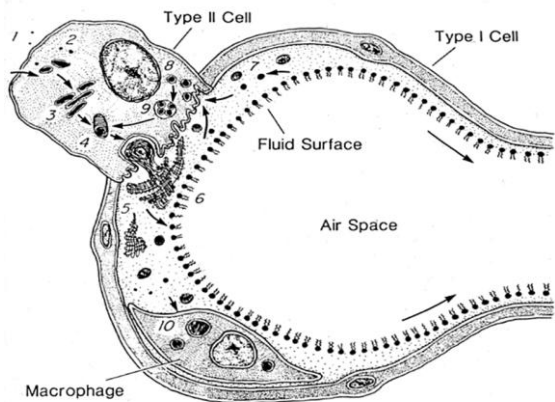


23

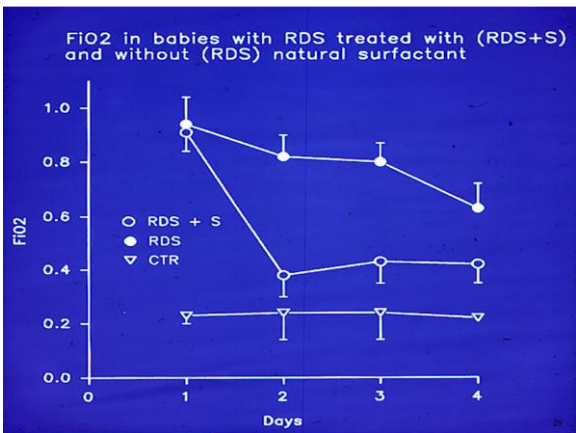
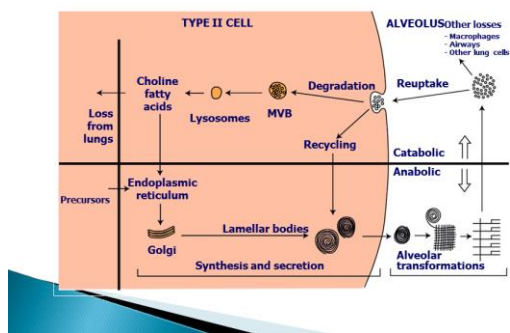
Sản xuất và phóng thích



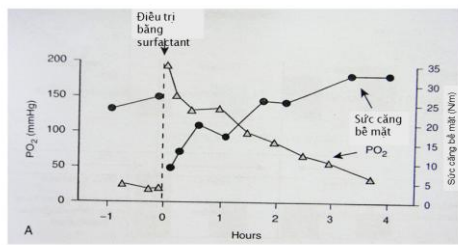
24



Chu trình Surfactant

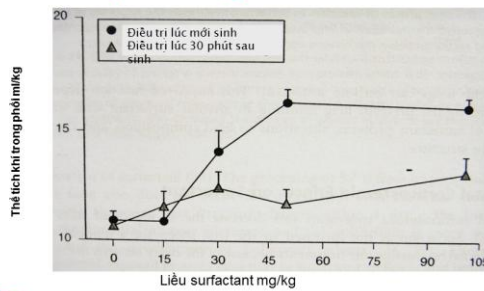


Mối quan hệ giữa pO2 và sức căng bề mặt sau khi điều trị cứu con đẻ non bằng surfactant



Ikegami M, Jobe A, Glatz T. Am J Respir Crit Care Med 2005

Điều trị thở dễ non lúc mới sinh và sau 30 phút thông khí



Seidner SR, Ikegami M, Yamada T. và cộng sự. Am J Respir Crit Care Med 1995

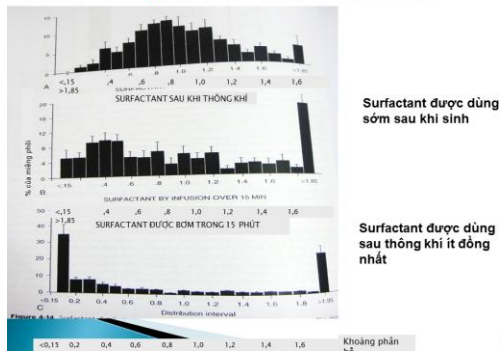
31

Thể tích phân bố

- ▶ Ổn định trẻ sơ sinh trong vòng 5-10 phút
- ▶ Dùng surfactant nếu có nguy cơ bị hội chứng suy hô hấp (RDS), tuổi thai < 28 tuần/ trọng lượng lúc sinh cực thấp (ELBW)
- ▶ Dùng surfactant càng sớm càng tốt
- ▶ Sự phân bố đồng nhất hơn khi được dùng lúc mới sinh và surfactant sẽ pha trộn với dịch trong phổi của thai và trọng lực không phải là một yếu tố ảnh hưởng.
- ▶ Trọng lực sẽ ảnh hưởng đến sự phân bố nếu - khi được dùng sau 15 phút - phân phối phồng lên sẽ nhận được surfactant nhiều nhất ở liều đầu tiên và các liều sau đó
- ▶ Tăng áp lực, tốc độ và oxy nếu bệnh nhân giải bão hòa vì surfactant được dùng nhanh

32

Thể tích phân bố của surfactant

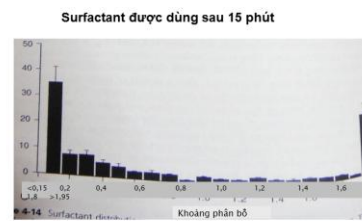


Surfactant được dùng sớm sau khi sinh

Surfactant được dùng sau thông khí ít đồng nhất

33

Thể tích phân bố



Jobe A. và cộng sự, J. Clin Invest 1984

34

Các yếu tố làm thay đổi chức năng của surfactant

- ▶ Bất hoạt - thông thường do tổn thương phổi
- ▶ Hoạt hóa - do tương tác của phổi với surfactant
- ▶ Steroid trước khi sinh
 - Tăng hoạt hóa
 - Giảm ức chế
 - Cải thiện đường cong đáp ứng liều lượng đối với surfactant
- ▶ Tăng tuổi thai
 - Tăng thể tích khí trong phổi
 - Phổi ít dễ dàng bị tổn thương
 - Surfactant nội sinh ít nhạy cảm hơn với sự bất hoạt
 - Hoạt hóa nhiều hơn về Surfactant điều trị

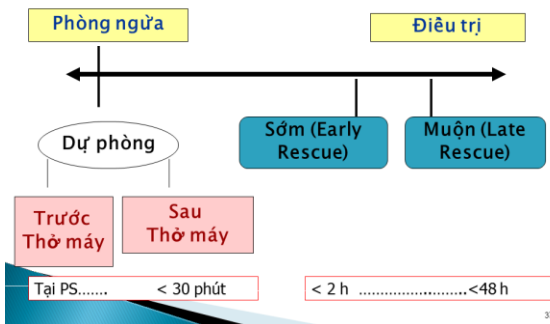
35

Cơ chế ức chế surfactant

- Ức chế chức năng của surfactant / hình thành lớp màng mỏng
- ▶ Giảm Surfactant protein B (SP-B) và Surfactant protein C (SP-C)
 - ▶ Thoái biến surfactant- protease lipase, oxy hóa
 - ▶ Cạnh tranh bề mặt - protein huyết tương, Hb, các chất khác

36

Chiến lược điều trị Surfactant /RDS



Surfactant dự phòng

So sánh với placebo

Tổng hợp Tự nhiên

NNT: number needed to treat

Tử vong SS	14	14
TV hoặc bệnh phổi mạn	Không ích lợi	10
TK màng phổi	20	7
Khí phế thũng gian kẽ	16	5
ROP	Không ích lợi	Không ích lợi

NNH: number needed to harm

PDA	20	Không khác biệt
XH phổi	33	Không khác biệt
XH não thất (IVH)		Không khác biệt

Không khác biệt

Prophylaxis works

Natural works better !!



Nên điều trị sớm hay muộn?

Sớm (<2 h tuổi)

- ▶ ↓ TKMP
 - NNT : 20
- ▶ ↓ Khí phế thũng gian kẽ
 - NNT : 16
- ▶ ↓ TVSS
 - NNT : 33
- ▶ ↓ Bệnh phổi mạn
 - NNT : 33

Càng sớm càng tốt

NNT (Number needed to treat): số bệnh nhân cần điều trị



Điều trị surfactant tổng hợp so với placebo

- ◻ ↓ TVSS
 - NNT : 20
- ◻ ↓ TV hoặc Loạn sản PQP
 - NNT : 16
- ◻ ↓ TKMP & Khí phế thũng gian kẽ
 - NNT : 11 & 8 theo thứ tự
- ◻ ↓ Còn Ống ĐM & XHN Thất
 - NNT : 17 & 25 theo thứ tự

Điều trị surfactant tổng hợp có hiệu quả



Điều trị Surfactant tự nhiên so với placebo

- ▶ ↓ TKMP
 - NNT : 6
- TVSS
- TKMP
- Loạn sản PQP
- XH não thất
- Còn ống ĐM

... Surfactant thiên nhiên có hiệu quả rất tốt...

Bột Surfactant tự nhiên 0 Bột placebo



Dùng surfactant sớm cùng thông khí ngắn so với surfactant chọn lọc và thông khí cơ học ở trẻ non tháng /RDS

- Ít nhu cầu phải thở máy hơn
- Tỷ lệ bị Loạn sản PQP thấp hơn
- Ít bị Tràn khí hơn



Surfactant tự nhiên và nhân tạo

- ▶ Cả 2 loại surfactants đều có hiệu quả trong điều trị dự phòng và cấp cứu /RDS
- ▶ Surfactant tự nhiên có cải thiện sớm hơn
 - Trong đòi hỏi hỗ trợ HH
 - Ít TKMP hơn
 - Tử vong ít hơn
- ▶ Surfactants tự nhiên được chọn nhiều hơn



Các chế phẩm surfactant

	Beractant Survanta	Poractant Curosurf	Colfosceril palmitate Exosurf	Neosurf
Nguồn	Phôi bò	Phôi heo	T/ hợp	Dịch bò
Dự phòng	Yes	No	Yes	Yes
Điều trị	Yes	Yes	Yes	Yes
Liều khởi đầu	4 cc/kg	2.5 cc/kg	5cc/kg	5 cc/kg
Lọ thuốc	4 / 8 ml	1.5 ml	5 ml	3 / 5 ml
Bảo quản	2-8 C	2-8 C	2-8 C	- 10C
Liều tối đa	4	3	2	3
Chuẩn bị	Làm ấm ở phòng 10 phút	chờ 30 phút		Làm ấm chậm ở nhiệt độ phòng

Lồng ghép điều trị surfactant với CPAP (INSURE)

- ▶ Giảm nhu cầu thở máy
- ▶ Giảm nhu cầu surfactant
- ▶ Nguy cơ tương đối với loạn sản PQP là 0.51* (95% CI 0.26 to 0.99)

Hiệu quả hơn trong điều trị RDS



Liều surfactant ?

- ▶ Tùỵ vào:
 - ✓ Thời điểm dùng surfactant (Dự phòng, Điều trị sớm hay muộn)
 - ✓ Tỷ lệ dùng corticoid tiền sản

100-200
mg/kg

- ▶ Tùỵ loại surfactant

Tiêu chuẩn lặp lại liều điều trị

- Lặp lại liều điều trị cần được xem xét nếu:
- Cần nhu cầu oxy kéo dài và dai dẳng $\geq 30\%$
 - Không giảm được nhu cầu Oxy > 6 hr
 - Cần đặt nội khí quản sau 12 giờ tính từ liều surfactant cuối
 - a/A ratio < 0.22

LỢI ÍCH SURFACTAN

- Giảm tỉ lệ/ Độ nặng của SHH
- Tăng tỉ lệ trẻ SHH sống sót
- Giảm nhu cầu oxygen
- Giảm hỗ trợ thở máy
- Giảm tràn khí màng phổi
- Giảm tỉ lệ/ Độ nặng của bệnh phổi mạn



Surfactant dự phòng (CHO TRẺ DƯỚI 28 TUẦN THAI)

- Giảm nguy cơ tràn khí màng phổi, Khí phế thũng vùng gian kẽ phổi
- Làm giảm tử vong
- Giảm hậu quả kết hợp của loạn sản phế quản phổi hoặc Tử vong



DỰ PHÒNG HAY CẤP CỨU ? (Prophylactic or rescue surfactant)

DỰ PHÒNG

- ☐ ↓ TV SS (NNT =20)
- ☐ ↓ TV hoặc Loạn sản PQP (NNT =25)
- ☐ ↓ TKMP (NNT =50)
- ☐ ↓ Khí phế thũng gian kẽ (PIE) (NNT =33)



Hướng dẫn về thời gian dùng surfactant

- ▶ Dùng surfactant dự phòng có khả năng sẽ dẫn đến nhiều trẻ sơ sinh được dùng hơn là cần thiết, có nguy cơ về đặt ống nội khí quản và chi phí tài chính
- ▶ Dùng surfactant sớm cho các nhóm sơ sinh có nguy cơ cao nên được chọn lọc dựa trên cơ sở tuổi thai (ví dụ < 28 tuần, trọng lượng lúc sinh cực thấp), các yếu tố ở người mẹ, nhu cầu hỗ trợ hô hấp sau sinh

51

Điều trị RDS 2012: NIPPV + Surfactant

< 28 tuần thai	29-31 tuần thai	≥ 32 tuần
NIPPV trong phòng sanh, điều trị sớm (<30') trong phòng sanh or NICU with 200 mg/kg	Dùng sớm NIPPV Surfactant nếu đặt NKQ cho hồi sức	Quan sát CPAP/NIPPV nếu suy HH
Rút NKQ chuyển qua NIPPV càng sớm càng tốt (> 24 wk). •Bắt đầu Caffeine	Điều trị sớm 100-200 mg/kg if FiO ₂ > 0.30 ± . (X qphổi thấy mờ) •Bắt đầu Caffeine	Điều trị bơm 100 mg/kg if FiO ₂ > 0.40 ± X q phổi thấy mờ •Caffeine nếu có triệu chứng
Liều nhắc lại: FiO ₂ > 0.35 Dùng sớm: 2-12 giờ từ liều đầu tiên	Liều nhắc lại: FiO ₂ > 0.4 Dùng sớm: 12 giờ sau liều đầu tiên	Liều nhắc lại: FiO ₂ > 0.45 Dùng sớm: 12 giờ từ liều đầu tiên

52

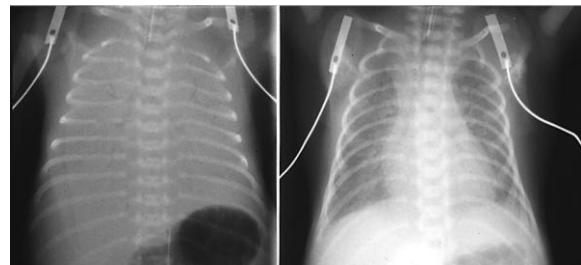
Caffeine dùng cho ngưng thở khi sinh non (CAP) Trial BW 500-1250g, [n=2006]

	Caffeine (1006)	Placebo (1000)	OR (95% CI)
TV	5.2 %	5.5 %	0.96 (0.64, 1.44)
Tổn thương não	13 %	14.3 %	0.97 (0.74, 1.28)
Còn ống ĐM đtri nội khoa	29.3 %	38.1 %	0.67 (0.54, 0.82)
Cột ống ĐM	4.5 %	12.6 %	0.29 (0.20, 0.43)
LSPQP	36.3%	46.9 %	0.64 (0.52, 0.78)

Caffeine giảm còn ÔĐM và LSPQP

Trước Surfactant

1 giờ sau bơm Surfactant

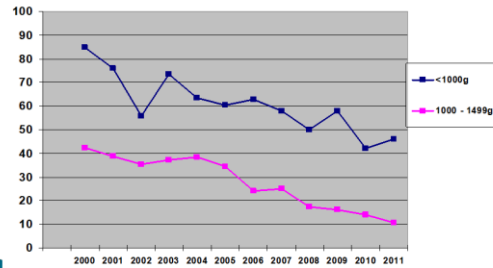


54

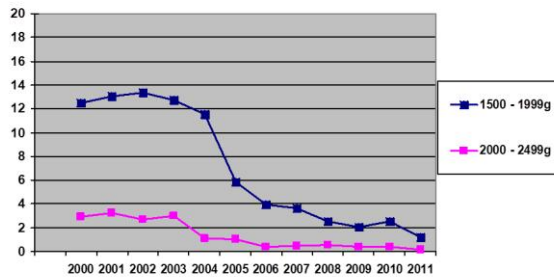
**TỈ LỆ TỬ VONG SƠ SINH TẠI KHOA SƠ SINH
BV TỪ ĐŨ TỪ 2000 ĐẾN 2011**

CN (g)	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011
< 1000	84,84	75,94	55,75	73,39	63,47	60,34	62,88	58,06	43,88	58	42	46
1000 – 1499	42,36	38,87	35,45	37,34	38,27	34,35	24,15	24,85	15,35	16,26	14,05	10,54
1500 – 1999	12,46	13,05	13,35	12,72	11,52	5,86	3,92	3,62	2,56	2,09	2,52	1,16
2000 – 2499	12,96	3,22	2,67	3,03	1,08	1,03	0,39	0,44	0,47	0,37	0,37	0,18
≥ 2500	1,7	1,48	1,3	1,00	0,66	0,65	0,31	0,21	0,23	0,22	0,08	0,12
TV chung	7,7	5,4	5,1	5,2	4,2	3,5	3,45	3,47	1,87	1,82	1,3	1,24

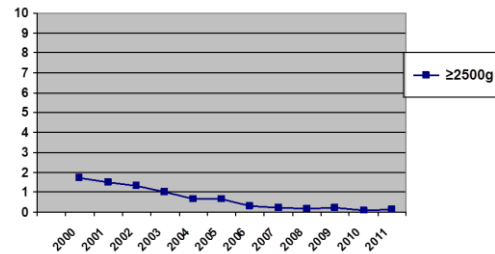
**Tử vong sơ sinh ở nhóm nhẹ cân
(<1000g và 1000 – 1500g)**



**Tử vong sơ sinh ở nhóm nhẹ cân
(1500g đến 1999g và 2000 – 2499g)**



**Tử vong sơ sinh
nhóm CN lúc sinh từ 2500 g**



TỈ LỆ TỬ VONG SƠ SINH TỪ 2007-2011

CN lúc sinh (g)	TV SS 2007	TVSS 2008	TVSS 2009	TVSS 2010	TVSS 2011
< 1000 g	58,06 %	50 %	58%	42%	46
1000 – 1499	24,85 %	17,24 %	16,26%	14,05%	10,54
1500 – 1999	3,62 %	2,51 %	2,09 %	2,52%	1,16
2000 – 2499	0,44 %	0,56 %	0,37 %	0,37%	0,18
≥ 2500 g	0,21 %	0,18 %	0,22 %	0,08%	0,12
Tỉ lệ TV chung	3,47%	1,87 %	1,82 %	1,3%	1,24

