

Nove smjernice u liječenju respiratornog distres sindroma

Lukač, Iva

Master's thesis / Diplomski rad

2015

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:769415>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Iva Lukač

**Nove smjernice u liječenju respiratornog
distres sindroma**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2015.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za neonatologiju i intenzivno liječenje
Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc.dr.sc. Ruže Grizelj, dr.med. i
predan je na ocjenu u akademskoj godini 2014./2015.

Popis kratica korištenih u radu i objašnjenja

BHS-B	beta hemolitički streptokok grupe B
BPD	bronhopulmonalna displazija
FDA	od engl. <i>Food and drug administration</i>
FRC	funkcionalni rezidualni kapacitet
nCPAP	od engl. <i>nasal continuous positive airway pressure</i> , nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima
RDS	respiratorni distres sindrom
SŽS	središnji živčani sustav
SP	proteini surfaktanta

Sadržaj

Sažetak	I
Summary	II
1. Uvod	1
2. RDS kroz povijest.....	1
3. Epidemiologija.....	2
4. Rizični i zaštitni čimbenici	3
5. Razvoj pluća	4
5.1. Embrionalni i pseduglandularni period	4
5.2. Kanalikularni period.....	4
5.3. Sakularni period	4
5.4. Surfaktant	6
5.4.1. Surfaktant nedonoščadi	7
6. Patogeneza.....	8
7. Klinička prezentacija bolesti.....	10
7.1. Prirodni tijek bolesti	10
7.2. Komplikacije	11
7.2.1. Ekstrapulmonalni prodor zraka	11
7.2.2. Intraalveolarno/intrapulmonalno krvarenje	11
8. Dijagnoza.....	13
9. Diferencijalna dijagnoza.....	14
10. Liječenje	15
10.1. Prevencija	15
10.2. Liječenje surfaktantom i mehanička ventilacija	16
10.3. Nove smjernice u liječenju RDS-a	18
11. Zaključak	21
12. Zahvala	22
13. Literatura	23
14. Životopis.....	26

Sažetak

Novе smjernice u liječenju respiratornog distres sindroma

Iva Lukač

Respiratorni distres sindrom (RDS) je klinički sindrom kojeg karakterizira respiratorno zatajenje nastalo interakcijom strukturne nezrelosti pluća i manjka i nezrelosti plućnog surfaktanta u prijevremeno rođene djece. Naziva se i hiposurfaktozom, a nekada su je nazivali i hijalinomembranskom bolešću zbog njezine patoanatomske slike.

Dijagnoza RDS-a temelji se na prisustvu kliničkih znakova kao što su tahipneja, dispneja, aktivacija pomoćne dišne muskulature, stenjanje i centralna cijanoza, radiološkog nalaza srca i pluća na kojem se vidi retikulogranularni crtež, slika mliječnog stakla s aerobronhogramom te analize plinova u krvi.

Razvojem neonatalne medicine posljednjih desetljeća značajno je smanjena smrtnost zbog RDS-a. Prenatalna primjena kortikosteroida dokazano ubrzava sazrijevanje pluća te sprječava nastanak bolesti. Prema najnovijim smjericama terapijska strategija temelji se na neinvazivnom liječenju primjenom nCPAP-a odmah nakon rođenja. Takav način liječenja dokazano je bolji od dosadašnjeg zlatnog standarda koji je podrazumijevao endotrahealnu intubaciju, profilaktičku ili selektivnu primjenu surfaktanta te mehaničku ventilaciju.

Ključne riječi: respiratorni distres sindrom (RDS), surfaktant, nazalni kontinuirani pozitivni tlak u dišnim putovima (nCPAP)

Summary

New guidelines in treatment of respiratory distress syndrome

Iva Lukač

Respiratory distress syndrome (RDS), formerly known as hyaline membrane disease, occurs in incompletely developed lungs and is, therefore, primarily a disease of preterm neonates. Immature lungs are functionally deficient in mature surfactant.

Lung atelectasis leads to ventilation-perfusion disorder, hypoxia, and eventual respiratory failure in the untreated infant who has RDS. A preterm infant must have clinical signs of respiratory distress, which are tachypnea, nasal flaring, chest wall retractions, expiratory grunting and central cyanosis, and a classic chest radiograph that shows diffuse atelectasis and the classic „ground glass“ appearance of the lung fields, to be diagnosed with RDS.

Antenatal steroids are believed to decrease the incidence of RDS by accelerating maturation of the fetal lung. Surfactant replacement therapy has been approved for use since 1990 and has been successful in decreasing rates of RDS. In general, prophylactic use of surfactant is recommended over rescue treatment in infants at high risk for developing RDS. The push toward use of less invasive ventilation strategies in the treatment of the RDS has led to several trials of nasal continuous positive airway pressure (CPAP). The most current evidence supports the strategy of early CPAP, initiated at birth, with rescue surfactant therapy if indicated. That strategy appears to be superior to prophylactic intubation, surfactant administration and ventilation in preterm infants.

Key words: respiratory distress syndrome (RDS), surfactant, nasal continuous positive airway pressure (nCPAP)

1. Uvod

Respiratorni distress sindrom (RDS) nastaje primarno u nedonoščadi, prije nego pluća dosegnu dostatan stupanj zrelosti i prije nego započne sinteza i sekrecija dovoljne količine surfaktanta neophodne za normalan postnatalni život. Posljednjih je godina ostvaren značajan napredak u razumijevanju patofiziologije bolesti što je rezultiralo razvojem novih strategija liječenja koje su značajno umanjile smrtnost ali i poboljšale neoboljele nedonoščadi. (Warren & Anderson 2009)

2. RDS kroz povijest

Događaj koji je potaknuo lavinu istraživanja koja su rezultirala uspješnim liječenjem RDS-a bila je smrt četvrtog djeteta američkog predsjednika Johna F. Kennedyja. Patric Bouvier Kennedy rođen je 1963. god. hitnim carskim rezom u 34. tjednu gestacije s rodnom masom od 2110 g. U drugom danu života umro je zbog RDS-a. U tadašnje vrijeme nije bilo neonatalnih respiratora i smrtni ishod zbog RDS-a bio je uglavnom neizbježan.

Iako je uzrok bolesti definiran četiri godine ranije, kada su američki pedijatri Avery i Mead otkrili da u plućima nedonoščadi umrle zbog RDS-a nedostaje surfaktant, uspješno eksperimentalno liječenje tj. supstitucija surfaktanta provedena je tek 1970. godine (Enhoring & Robertson 1972).

Dugogodišnja klinička istraživanja u području respiratornih bolesti nedonoščadi kulminirala su 1990. god. konačnim odobrenjem kliničke primjene surfaktanta u liječenju RDS-a.

nCPAP-u kakav se danas koristi prethodio je jednostavni aparat sastavljen od maske, crijeva, izvora kisika i priključka punjenog vodom, kojeg je još davne 1914. godine koristio Nijemac Von Tiegel. Gregory sa suradnicima je 1971. godine prvi put uspješno upotrijebio CPAP u liječenju nedonoščadi s RDS-om (DiBlasi 2009). Tada je po prvi puta uočen zapanjujući učinak CPAP-a, jer je smanjena smrtnost s 35-55% na 15-20%. (Dunn 1974)

3. Epidemiologija

Udio prijevremenih porođaja ovisi o rasi, etničkoj skupini, podneblju i zemlji, no u prosjeku iznosi 5-15% svih porođaja. U Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb učestalost prijevremena rađanja godinama je oko 8-10%, uz blagi porast u ratnom i poratnom razdoblju. Smatra se da je bar 70% smrti djece u ranom neonatalnom razdoblju i 75% pobola novorođenčadi izravno uzrokovano prijevremenim porođajem. (Kuvačić i sur. 2009)

Novorođenačka hiposurfaktoza još je i danas, unatoč dostupnim mogućnostima prevencije i liječenja, važan uzrok pobola i smrtnosti nedonoščadi. 1-2% od sveukupnog broja novorođenčadi obolijeva od RDS-a.

Rizik obolijevanja od RDS-a je obrnuto proporcionalan s gestacijskom dobi i porođajnom masom što je prikazano u tablicama 1 i 2.

Tablica 1. Učestalost RDS-a s obzirom na gestacijsku dob, prema Waren & Anderson 2009

Gestacijska dob	Učestalost RDS-a
< 28. Tjedana	60-80%
28.-34. Tjedna	15-30%
> 34. Tjedna	5%

Tablica 2. Učestalost RDS-a s obzirom na porođajnu težinu

Porođajna težina	Učestalost RDS-a
501-650 g	70%
501-1500 g	42%
751-1000 g	54%
1251-1500 g	22%

4. Rizični i zaštitni čimbenici

Osim nezrelosti, postoje i drugi rizični čimbenici za nastanak RDS-a:

- muški spol,
- višeploidne trudnoće,
- gestacijski dijabetes - hiperinzulinemija inhibira sintezu surfaktanta
- hipotermija,
- elektivni carski rez - izostanak fiziološke hipersekrecije steroida
- perinatalna asfiksija - hipoksemična inaktivacija i oštećenje pneumocita tipa II
- pozitivna obiteljska anamneza za RDS - nasljedni defekt u sintezi SP i ABCA3 transportera koji sudjeluje u sintezi surfaktanta

Rjeđe nastaje u rođenih nakon dugocureće plodove vode (Warren & Anderson 2009) i korioamnionitisa (Cuna & Carlo 2015), u novorođenčadi s intrauterinim zastojem u rastu, trudnoća kompliciranih preeklampsijom, eklampsijom i hipertenzijom te majki ovisnicama o narkoticima (Mardešić i sur. 2003).

Uzrok češćeg nastanka RDS-a u muške djece i višeploidnih trudnoća nije poznat.

5. Razvoj pluća

5.1. Embrionalni i pseudoglandularni period

Embrionalna osnova pluća nastaje oko 5. tjedna gestacije odvajanjem od prednjeg crijeva u obliku dišnog divertikuluma. Iz njega započinje grananje u dva glavna bronhalna ogranka koji čine osnovu za desni i lijevi glavni bronh, a daljnjim grananjem nastaju sekundarni bronhi; tri na desnoj i dva na lijevoj strani. Na kraju pseudoglandularnog perioda (8.-16. tjedan gestacije) dovršena je dihotomna podjela provodnih dišnih putova do približno 25.000 terminalnih bronhiola.

5.2. Kanalikularni period

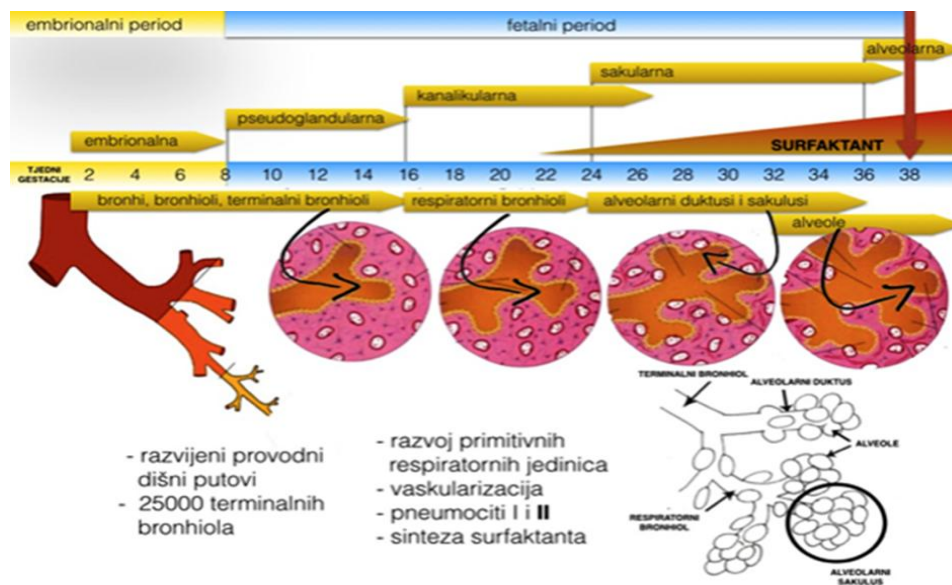
U kanalikularnom periodu (17.-27.tj) dolazi do promjena koje su preduvjet za izmjenu plinova i ekstrasuterini život. Oblikuju se respiratorni bronhioli i primitivne respiratorne jedinice, formira se potencijalna alveolo-kapilarna membrana i počinje sinteza surfaktanta u pneumocitima tipa II (22. tj.). Od 20. tjedna u mezenhimu oko dišnih puteva bujaju kapilare. Postupnim stanjivanjem mezenhima smanjuje se difuzijski put između kapilara i respiracijskog epitela što stvara osnovu za kasniju izmjenu plinova. Istodobno se ukupna površina pluća eksponencijalno povećava.

5.3. Sakularni period

Tijekom sakularne faze dozrijevaju pneumociti tipa II, nastupa daljnje povećanje dišnih putova i stanjenje buduće alveo-kapilarne membrane. Respiratorni dio bronhopulmonalnog stabla razvija se s formacijom alveolarnih sakulusa na krajevima respiratornih bronhiola koji se septiraju nastankom primarnih septa, i koji se dalje progresivno dijele sekundarnom septacijom u manje podjedinice.

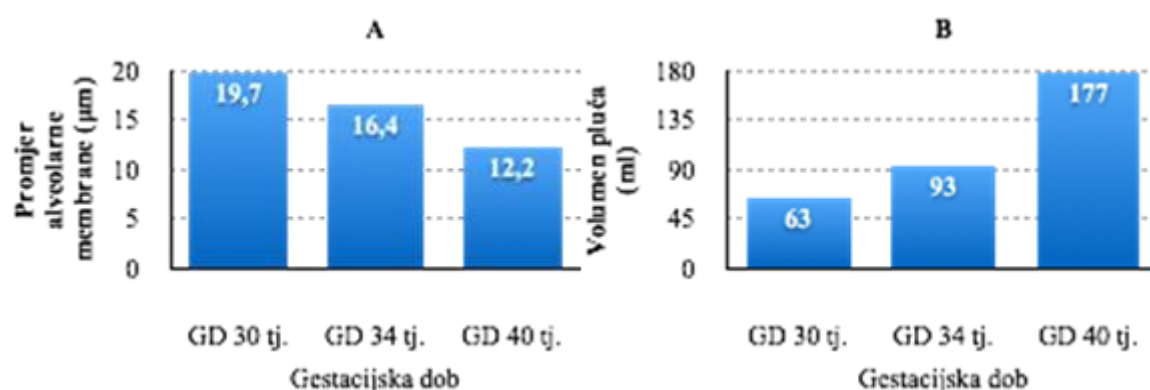
Sekundarna septacija, tj. alveolarizacija, počinje oko 32. tjedna gestacije – formiraju se alveole, stanjuje se alveolarni zid, proliferiraju sve stanice pa tako i pneumociti tipa II.

Ukupni rezultat je zrelo pluće velike površine i minimalne difuzijske udaljenosti za izmjenu plinova. Iako u pojedine djece alveolarno razdoblje počinje već u 32. tjednu, uniformno je prisutno u 36. tjednu gestacije. (Slika 1)



Slika 1. Shematski prikaz razvoja pluća tijekom embrionalnog i fetalnog razdoblja

Iako je ekstrauterini život moguć već na samom početku sakularnog perioda, ukupna površina za izmjenu plinova je mala, a difuzijski put za izmjenu plinova velik u odnosu na tjelesnu masu i metaboličke potrebe organizma (Slika 2).

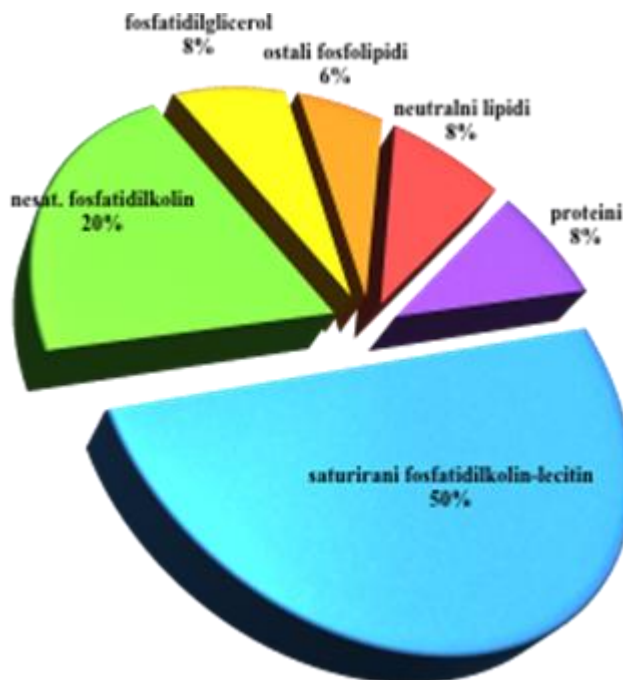


Slika 2. Grafički prikaz smanjenja difuzijske udaljenosti (A) i povećanja volumena pluća (B) sazrijevanjem

5.4. Surfaktant

Surfaktant je makroagregat visoko organiziranih lipida (90%) i bjelančevina (10%) s biološkom funkcijom smanjivanja površinske napetosti između zraka i tekućine na alveolarnoj površini. Površinska napetost nastaje zbog međusobnog privlačenja molekula vode koja u tankom sloju priliježe uz alveolarnu stijenku. Fosfolipidi surfaktanta se svojom hidrofilnom glavom umeću između molekula vode na površini alveole, prekidaju jake vodikove veze te na taj način smanjuju površinsku napetost i sprječavaju kolaps alveola na kraju izdisaja. Najzastupljeniji fosfolipid, fosfatidilkolin (lecitin) najodgovorniji je za redukciju površinske napetosti. Proteini surfaktanta (SP): SP-A, SP-B, SP-C, SP-D igraju važnu ulogu u strukturi, djelovanju i metabolizmu samog surfaktanta. Hidrofobni SP (SP-B i SP-C) su esencijalne komponente alveolarnog surfaktanta koje omogućavaju prijanjanje, stabilnost i širenje surfaktanta po površini alveole. (Kopelman & Matthew 1995)

Sastav surfaktanta prikazan je na slici 3.



Slika 3. Sastav surfaktanta, prema Jobe 2006

Surfaktant se sintetizira u Golgijevom aparatu i zrnatom endoplazmatskom retikulumu pneumocita tipa II, a pohranjuje se unutar intracitoplazmatskih organela tzv. lamelarnih tjelešaca (Stevens & Sinkin 2007). Nakon što egzocitozom biva izbačen iz lamelarnog tjelešca na površinu alveole, veći dio reciklira, endocitozom ponovno ulazi u pneumocit i koristi se u resintezi novog surfaktanta (Jobe 2006). Fosfolipidi surfaktanta se na taj način iskoriste desetak puta.

Iako je surfaktant prisutan u visokim koncentracijama u fetalnim plućima već u 20. tj. gestacije, u amnijskoj se tekućini pojavljuje između 28. i 32. tjedna, a zrele razine doseže tek iza 35. tjedna gestacije.

5.4.1. Surfaktant nedonoščadi

Osim što se u plućima nedonoščadi nalazi u manjoj koncentraciji, surfaktant nedonoščadi pokazuje i strukturnu i funkcionalnu nezrelost.

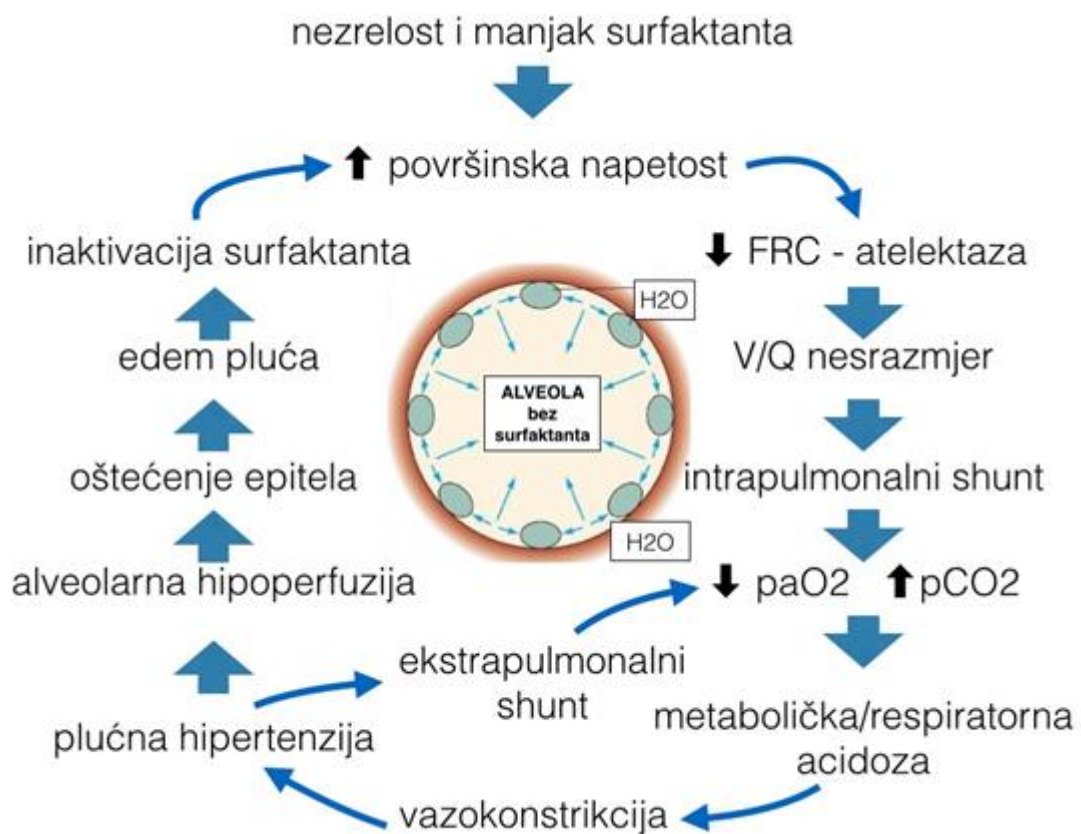
U donošene novorođenčadi u plućima se nalazi u ukupnoj količini od približno 100 mg/kg, dok je u nedonoščadi prisutan u deseterostruko manjim količinama, otprilike 10 mg/kg. (Kopelman & Matthew 1995)

Sastavom ima manji udio zasićenog fosfatidilkolina u odnosu na ukupni fosfatidilkolin, kao i manje fosfatidilglicerola te proteina u odnosu na lipide.

Zbog promijenjenog sastava manja mu je učinkovitost u smanjenju površinske napetosti, a podložan je i bržoj inaktivaciji u situacijama intraalveolarnog edema koji nastaje u sklopu razvoja RDS-a.

6. Patogeneza

Kvantitativni i kvalitativni deficit surfaktanta uzrok je povećane površinske napetosti i nestabilnosti alveola koje su zbog toga sklonije kolabiranju. Da bi se spriječio kolaps alveole u ekspiriju potrebno je primijeniti veći negativni intrapleuralni tlak. Zbog neokoštalog prsnog koša i manje rezerve energije za disanje na terenu smanjene rastegljivosti pluća, u nedonoščadi vrlo brzo nastaju difuzne atelektaze. Funkcionalni rezidualni kapacitet (FRC) je smanjen ili ga nema, dolazi do nesrazmjera ventilacije i perfuzije i krv prolazi kroz neventilirane dijelove pluća, nastaje desno-lijevi intrapulmonalni šant, hipoksemija, hiperkapnija te respiracijska acidoza. Hipoksemija i acidoza dovode do plućne vazokonstrikcije i plućne hipertenzije. Vazokonstrikcija plućne vaskulature s jedne strane dovodi do hipoperfuzije alveola i oštećenja alveolokapilarnog integriteta, dok je s druge strane uzrokom nastanka i ekstrapulmonalnog desno-lijevog šanta. Venska krv skreće u sistemnu cirkulaciju kroz otvoreni arterijski duktus i foramen ovale što dodatno produbljuje hipoksemiju i hiperkapniju. Istovremeno, u hipoksičnim uvjetima slabi i funkcija miokarda zbog čega nastaje sistemska arterijska hipotenzija. Zbog hipotenzije i hipoksemije metabolizam prelazi iz aerobnog u anaerobni, nakuplja se laktat, što pogoršava acidozu na račun metaboličke komponente i perpetuira plućnu hipertenziju. Zbog povećane propusnosti alveolarno-kapilarne membrane dolazi do eksudacije proteina plazme u alveole koji inaktiviraju ionako malu količinu surfaktanta koji se nalazi intralaveolarno. Time je zatvoren začarani krug RDS-a (Slika 4).



Slika 4. Patogeneza RDS-a

7. Klinička prezentacija bolesti

Simptomi nastaju nakon tzv. *honeymoon perioda*, tj. asimptomatskog intervala različito dugog trajanja nakon poroda (od jednog do nekoliko sati). Prvi je simptom površno i ubrzano disanje frekvencije od 60-100/min. Ponekad se čak i u prividno mirnom periodu može zabilježiti blaža tahipneja. Auskultacijski nalazimo difuzno oslabljeno disanje ili fine krepitacije na kraju inspirija. Povišeni negativni intrapleuralni tlak na terenu smanjene rastegljivosti pluća i neokoštalog prsnog koša dovodi do inspiratornih retrakcija međurebrenih prostora, sternuma i ksifoida, rebrenih lukova, juguluma i supraklavikularnih jama, a u ekstremnim slučajevima tijekom inspirija dolazi do kolapsa velikog dijela neokoštalog prsnog koša uz istovremeno izbočenje abdomena (tzv. fenomen ljuljačke). Uz to se vidi ritmičko širenje nosnica, klimanje glavicom zbog aktivacije pomoćne respiratorne muskulature, a ominozan znak prijeteće respiracijske insuficijencije je tiho stenjanje. Taj zvuk nastaje pri izdisaju uz poluzatvoreni glotis i označava pokušaj djeteta da povećanjem tlaka u dišnim putovima spriječi kolaps alveola na kraju ekspirija. U početku dijete može biti ružičasto, no s progresijom hipoksemije postaje cijanotično; prvo na ekstremitetima, poslije po cijelom tijelu. U ranoj fazi bolesti dijete reagira na podražaje mimikom ili motorikom, kasnije sve manje, pa na kraju leži potpuno apatično, zaokupljeno samo borbom za zrak.

Zbog povećane vaskularne propusnosti javljaju se edemi na dorzumima šaka i stopala.

7.1. Prirodni tijek bolesti

Prirodni tijek bolesti ima dva smjera. Samo u malobrojne djece, pogotovo one zrelije, bolest ide putem samoizliječenja. Nakon što dosegne vrhunac za jedan do dva dana, počinje se smanjivati frekvencija i povećavati dubina disanja, prestaje cijanoza i ovisnost o davanju kisika. Nakon tjedan dana ta djeca obično više nemaju respiratornih teškoća. Vrijeme do oporavka (3 dana) odgovara vremenu koje je potrebno od početka sinteze do otpuštanja surfaktanta na površinu alveole. (Mardešić i sur. 2003)

U većine nedonoščadi opće stanje i cijanoza se progresivno pogoršavaju s postupnim zatajenjem periferne cirkulacije. Zbog periferne vazokonstrukcije koža postaje sivobljeda, dijete je oligurično i edematozno (edemi na hrptu dlanova i tabana). S vremenom se javlja iscrpljenost, apneje postaju sve češće i dugotrajnije. Između epizoda apneje obično više i nema tahipneje i stenjanja, nego je disanje usporeno, agonalno uz maksimalan angažman pomoćne dišne muskulature. Zbog hipoksije i ishemije mozga moguća je pojava i konvulzija. Smrt zbog zatajenja disanja obično nastupa između trećeg i šestog dana života.

7.2. Komplikacije

7.2.1. Ekstrapulmonalni prodor zraka

Pneumotoraks nastaje zbog primjene prekomjernih volumena (volutrauma) i/ili tlakova prodisavanja (barotrauma) u bolesnika liječenih mehaničkom ventilacijom ili neinvazivnom, nazalnom primjenom kontinuirano pozitivnog tlaka u dišne putove (nCPAP). Svako iznenadno kliničko pogoršanje trebalo bi pobuditi sumnju na pneumotoraks, pogotovo u djece na umjetnoj ventilaciji. Klinički se pojava pneumotoraksa očituje padom respiratorne frekvencije, bradikardijom, hipotenzijom i hipoksemijom. U ekstremnim slučajevima zrak može prodrijeti i u medijastinum, perikard i potkožno tkivo (pneumomedijastinum, pneumoperikard, subkutani emfizem). Auskultacijski je disanje na zahvaćenoj strani oslabljeno ili nečujno. Za postavljanje dijagnoze potrebno je učiniti RTG snimku pluća. Stanje zahtjeva hitnu kiruršku drenažu zahvaćene šupljine.

7.2.2. Intraalveolarno/intrapulmonalno krvarenje

U određenog broja bolesnika, neposredno nakon primjene surfaktanta može doći do intraalveolarnog/intrapulmonalnog krvarenja. Smatra se da tome pogoduje naglo smanjenje plućnog arterijskog tlaka tj. naglo povećanje plućnog protoka kroz otvoreni duktus Botalli, koje u konačnici rezultira hemoragičnim intraalveolarnim edemom pluća. Dodatni rizični

čimbenici za nastanak ove komplikacije su sepsa i koagulopatija. Plućna hemoragija se klinički prezentira naglim nastankom hipoksemije, hiperkapnije, hipotenzije i bradikardije u nedonoščeta sa sukrvavim trahealnim aspiratom ili naviranjem čiste krvi iz endotrahealnog tubusa. Liječenje je potporno, a osim mehaničke ventilacije uključuje i transfuziju krvi, primjenu inotropa, korekciju koagulopatije i po potrebi antibiotike.

8. Dijagnoza

Dijagnoza RDS-a postavlja se na temelju kliničke slike, rentgenograma pluća i srca te analize plinova u krvi.

RTG snimka pluća uobičajeni je dio početne obrade svakoga novorođenčeta s respiratornim smetnjama. Karakteristični radiološki znakovi RDS-a su: smanjeni volumen pluća, retikulogranularni crtež - slika mliječnog stakla te aerobronhogram. Aerobronhogram nastaje zbog prisustva zraka u provodnim dišnim putovima koji postaje vidljiv na pozadini difuzno smanjene plućne prozračnosti. U uznapredovaloj fazi pluća je potpuno bezzračno i daje sjenu mekih česti koja se stapa sa sjenom mekih česti mediastinuma i jetre (Slika 5).



Slika 5. RTG snimka RDS-a, arhiv Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb

U plinskoj analizi arterijske krvi djeteta s RDS-om nalazimo hipoksemiju, hiperkapniju i respiracijsku acidozu. U slučajevima teške hipoksemije i tkivne hipoksije metabolizam iz aerobnog prelazi u anaerobni, te zbog laktacidemije dolazi do dodatnog zakiseljavanja organizma i nastanka metaboličke komponente acidoze.

9. Diferencijalna dijagnoza

Unatoč činjenici da je RDS daleko najčešći uzrok respiratornog poremećaja u nedonoščadi, potrebno je razmotriti i druge moguće uzroke nabrojene u tablici 3.

Tablica 3 Diferencijalna dijagnoza RDS-a, prema Warren & Anderson 2009

Opstrukcija gornjih dišnih putova	atrezija hoana, nazalna stenoza, laringealna stenoza ili atrezija, rascjep nepca, traheobronhalna stenoza, Pierre-Robinov sindrom
Druge plućne bolesti	aspiracija, pneumonija, pneumotoraks, pneumomediastinum, primarna plućna hipertenzija, plućno krvarenje, cistična fibroza, traheozofagealna fistula, pleuralni izljev, plućni intersticijski emfizem
Srčane bolesti	kongenitalne srčane greške s cijanozom, kongenitalne srčane greške bez cijanoze, aritmije, kardiomiopatije, pneumoperikard
Poremećaji metabolizma	hipoglikemija, metaboličke bolesti, dijete majke dijabetičarke
Dijafragmalni uzroci	hernija, paraliza
Neuromuskularne bolesti	oštećenja SŽS-a, bolesti neuromuskularne spojnice, meningitis, hipoksično-ishemička encefalopatija, opstruktivni hidrocefalus
Infekcije	sepsa, pneumonija (posebice BHS-B)
Vaskularni uzroci	anemija, policitemija, abnormalni hemoglobin
Razni uzroci	asfiksija, acidoza, hipo/hipertermija, hipo/hipernatremija, deformacije prsnog koša, intratorakalne mase/ tumori

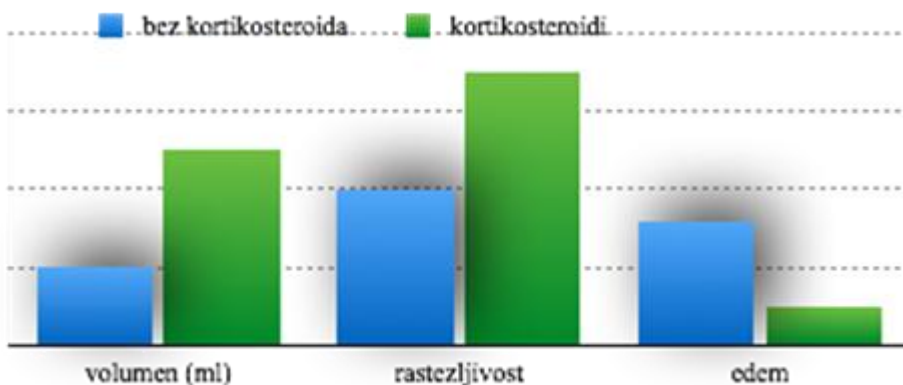
10. Liječenje

Liječenje RDS-a potrebno je planirati prenatalno. Trudnice kojima prijete prijevremeni porođaj trebale bi biti upućene u tercijarne centre zdravstvene skrbi (tzv. transport in utero), koji su prikladno opremljeni za najsuvremenije liječenje RDS-a.

10.1. Prevencija

Sprječavanje prijevremenog poroda najučinkovitiji je način prevencije RDS-a. U tu je svrhu trudnicama s prijevremenom rupturom plodovih ovoja i prijetećim prijevremenim porođajem potrebno započeti antibiotsko liječenje eritromicinom koje dokazano sprječava prijevremeni porod.

Između 24. i 34. tj. gestacije potrebno je primijeniti kortikosteroide. U skandinavskim zemljama kortikosteroide je primilo više od 90% trudnica koje su rodile prije 33. tjedna gestacije (Bohlin i sur. 2008). Tokoliza, iako dokazano ne sprječava prijevremeni porod nakon prijevremene rupture plodovih ovoja i nema značajnog učinka na neonatalni ishod, može se iskoristiti kao terapija s ciljem „kupovanja“ vremena. Naime, odgađanjem porođaja za >48 sati omogućuje se bolje djelovanje primjenjenih kortikosteroida i transport majke u tercijarne centre zdravstvene skrbi. Danas su najčešće primjenjivani tokolitici indometacin i magnezijev sulfat (Cuna & Carlo 2015), a od kortikosteroida se primjenjuju dvije doze betametazona od 12 mg ili 4 doze deksametazona od 6 mg (Kuvačić i sur. 2009). Kortikosteroidi djeluju na način da potiču strukturnu maturaciju pluća tj. povećavaju volumen i rastezljivost pluća te na taj način omogućuju bolju postnatalnu ventilaciju i izmjenu plinova. Kortikosteroidi primijenjeni prenatalno utječu i na integritet alveolarno-kapilarne membrane te smanjuju vjerojatnost nastanka plućnog edema i sekundarne inaktivacije surfaktanta (Slika 6).



Slika 6 Utjecaj prenatalne primjene kortikosteroida na volumen, rastezljivost i edem pluća u odnosu na kontrolnu skupinu

Betametazon je učinkovitiji u prevenciji RDS-a, a izgleda da u odnosu na deksametazon smanjuje rizik i od nastanka periventrikularne leukomalacije (Roberts & Dalziel 2006, Baud i sur. 1999). Ako od prve aplikacije kortikosteroida do porođaja prođe više od 7 dana, od terapije nema koristi. U takvim situacijama moguće je ponoviti terapiju. Zbog opasnosti od nastanka intrauterinog zastoja rasta i smanjenja opsega glave (Crowther & Harding 2007) opetovano primjenjivanje kortikosteroida opravdano je samo u sklopu randomiziranih kliničkih istraživanja (Jobe 2006). Kortikosteroidi ubrzanjem sazrijevanja fetalnih pluća smanjuju pojavnost RDS-a za 40% i ukupnu neonatalnu smrtnost za 23% (Roberts & Dalziel 2006). Djeluju i na smanjenje incidencije intracerebralnog krvarenja za 46%, nekrotizirajućeg enterokolitisa i rane sepse. Poznat je aditivni učinak prenatalnih kortikosteroida i surfaktanta.

10.2. Liječenje surfaktantom i mehanička ventilacija

Primjena surfaktanta jedno je od najvećih postignuća u neonatalnoj skrbi koje je pridonijelo drastičnom smanjenju mortaliteta djece s RDS-om. Kako bi se odredila optimalna terapijska strategija (uključujući tip i dozu surfaktanta, optimalno vrijeme i način primjene) do danas su provedena brojna istraživanja. Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) je 1990. godine odobrila korištenje surfaktanta u liječenju RDS-a (Stevens & Sinkin 2007). Njegovi pozitivni

učinci vidljivi su već unutar sat vremena od primjene (Stevens & Sinkin 2007, Engle 2008). Nadomjesna terapija surfaktantom smanjuje smrtnost, nastanak pneumotoraksa, plućnog intersticijskog emfizema i intraventrikularnog krvarenja u nedonoščadi (Engle 2008).

Postoje dva glavna tipa surfaktanta – prirodni i sintetski. Sintetski ne sadrži za surfaktant specifične proteine, dok ih prirodni sadržava i on se dobiva iz goveđih i svinjskih pluća. Prirodni surfaktant dokazano je učinkovitiji od sintetskog u smanjenju smrtnosti i nastanku pneumotoraksa (Soll & Blanco 2001). Predstavnik nove generacije sintetskog surfaktanta, lucinaktant, 2012. godine odobren je od strane FDA. Njegova primjena ima jednakovrijedne učinke kao i liječenje prirodnim surfaktantom (Pfister i sur. 2007).

Način primjene surfaktanta može biti različit. Surfaktant se može primijeniti u bolusu kroz endotrahealni tubus, nakon čega slijedi kraći ili dulji period mehaničke ventilacije, nakon koje, ukoliko je dugotrajna može nastati ozljeda pluća uz brojne komplikacije poput sindroma prodora zraka izvan dišnih putova te bronhopulmonalne displazije (BPD). Posebna tehnika INSURE (INtubate-SURfactant-Extubate) kojom se nakon primjene surfaktanta kroz endotrahealni tubus isti odmah odstranjuje, dokazano smanjuje potrebu i trajanje mehaničke ventilacije kao i njezine posljedice (ekstrapulmonalni prodor zraka, BPD) u odnosu na kasnu selektivnu primjenu surfaktanta (Stevens i sur. 2007, Rojas i sur. 2009). INSURE postupak uobičajeno traje 4-6 minuta (Bohlin i sur. 2008). Postoji i tzv. MIST terapija (Minimal Invasive Surfactant Therapy) prilikom čega se surfaktant putem katetera aplicira direktno u traheju pod kontrolom laringoskopa.

Surfaktant se može davati profilaktički i selektivno. Profilaktički se surfaktant neselektivno primjenjuje svojoj nedonoščadi neposredno po porodu tj. unutar 10-30 minuta nakon rođenja, dok se kod selektivne primjene on daje samo onima s kliničkom slikom RDS-a. Selektivna terapija surfaktantom se s obzirom na vrijeme primjene može podijeliti na ranu (1-2 sata nakon rođenja) i kasnu (više od dva sata nakon rođenja). Glavni nedostatak profilaktičke primjene surfaktanta je u prevelikom broju nepotrebno liječenih tj. onih koji ne bi razvili RDS. Ukoliko se primjenjuje, surfaktant je najbolje aplicirati rano u tijeku bolesti (rana selektivna primjena) jer u usporedbi s odgođenom primjenom (kasna selektivna primjena) ima bolji učinak i smanjuje incidenciju plućnog oštećenja tj. nastanak pneumotoraksa, intersticijskog emfizema i BPD-a te smanjuje mortalitet (Stevens i sur. 2007; Bahadue & Soll 2012).

10.3. Nove smjernice u liječenju RDS-a

CPAP je u novorođenčadi po prvi puta primjenio Gregory sa suradnicama 1971. godine. Kasnih sedamdesetih godina korištenje CPAP-a palo je u zaborav zbog sve većeg korištenja mehaničke ventilacije. No unatoč tomu, skandinavske su zemlje ipak očuvale tradiciju rane primjene CPAP-a (Bohlin i sur. 2008). Kasnih osamdesetih Danci bilježe uspješno liječenje nedonoščadi jako niske porođajne težine koristeći samo CPAP (Kamper i sur. 1993).

Nekoliko je načina neinvazivne primjene CPAP-a: preko nosnih nastavaka (Slika 7), nazofaringealnog tubusa ili maske.



Slika 7. Primjena nCPAP-a nosnim nastavcima.
Iz arhiva Zavoda za neonatologiju i intenzivno liječenje KBC-a Zagreb.

CPAP se kao neinvazivna metoda može primijeniti već vrlo rano, u najnezrelije djece već u rađaoni. CPAP omogućuje održavanje pozitivnog tlaka u alveolama na kraju ekspirija što sprječava kolaps alveola, stabilizira neokoštali prsni koš, održava FRC i omogućuje kontinuiranu izmjenu plinova.

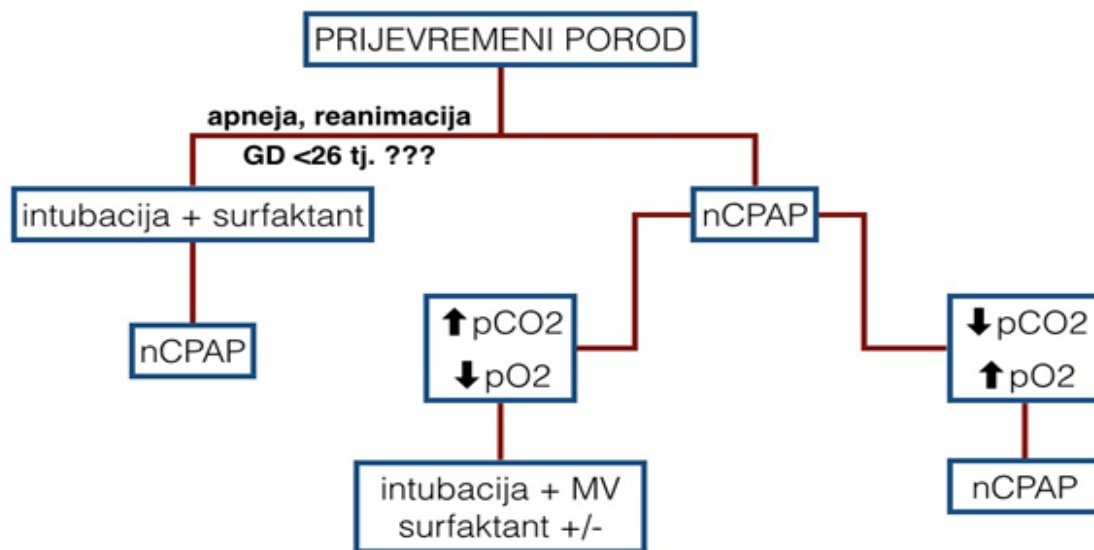
Većina nedonoščadi rađa se s malom, ali inicijalno dostatnom količinom surfaktanta za relativno normalnu ventilaciju. Tome u prilog govori činjenica da simptomi RDS-a nastaju tek nakon asimptomatskog perioda nakon poroda (vrijeme od poroda do pojave prvih

simptoma bolesti). Oštećenje pluća nakon poroda dovodi do intraalveolarnog edema i sekundarne inaktivacije surfaktanta te kliničke slike RDS-a. Oštećenje može nastati bilo zbog atelektotraume uslijed odgađanja neinvazivne potpore nCPAP-om i/ili volutraume/barotraume mehaničke ventilacije. Rana primjena nCPAP-a sprječava nastanak RDS-a ili ublažava kliničku sliku, čak i u najnezrelije nedonoščadi. Danas je dovoljno dokaza koji potvrđuju da je liječenje metodom nCPAP-a jednakovrijedna terapijska alternativa supstitucijskoj primjeni surfaktanta.

To je potkrijepljeno i rezultatima eksperimentalnih istraživanja na životinjama u kojima je primjena nCPAP-a spriječila nastanak RDS-a u preterminske mladunčadi koja je imala 25 puta manju zalihu endogenog surfaktanta (Mulrooney i sur. 2005).

U tzv. SUPPORT istraživanju (Surfactant, Positive pressure and Pulse Oximetry Randomized Trial) koje je provedeno na 1316 nedonoščadi gestacijske dobi 24.-27. tjedana dokazano je da rana primjena nCPAP-a neposredno nakon rođenja značajno smanjuje smrtnost ekstremno nezrele nedonoščadi gestacijske dobi 24-25 tjedna u odnosu na profilaktičku primjenu surfaktanta (RR 0.74, 95% CI 0.57-0.98, $p=0.03$), a u svih je uočen trend smanjenja smrtnosti i nastanka BPD-a (RR 0.91, 95% CI 0.83-1.01, $p=0.07$) (Finer i sur. 2010).

Usprkos činjenici da je primjena nCPAP-a neposredno nakon rođenja sigurna i u najmanju ruku jednakovrijedna dosadašnjem zlatnom standardu u liječenju (intubacija, rana primjena surfaktanta te mehanička ventilacija), nije ga zamijenila u potpunosti. I dalje postoji potreba za mehaničkom ventilacijom kod djece na nCPAP-u u sljedećim indikacijama: $FiO_2 >50-70\%$ do postignuća željene saturacije, $PaCO_2 >65\text{mmHg}$ te hemodinamska nestabilnost (loša perfuzija, hipotenzija) (Finer i sur. 2010). Ukoliko je neizbježna, mehaničku ventilaciju potrebno je prilagoditi na način da se što je više moguće umanjiti potencijalno oštećenje pluća.



Polin RA, Waldemar AC and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Surfactant Replacement Therapy for Preterm and Term Neonates With Respiratory Distress. *Pediatr* 2014;133(1):156-63.

Slika 8. Algoritam liječenja RDS-a prema novim smjernicama

11. Zaključak

Otkako se koriste manje invazivne tehnike poput nCPAP-a i selektivne primjene surfaktanta, zabilježen je drastičan pad mortaliteta te razvoja bronhopulmonalne displazije u nedonoščadi oboljele od RDS-a. Dokazi govore u prilog rane primjene nCPAP-a uz selektivnu primjenu surfaktanta ukoliko je potrebno. Strategija liječenja nCPAP-om superiorna je dosadašnjem uvriježenom načinu liječenja. Unatoč obećavajućim rezultatima i dalje je potrebno pratiti bolesnike kako bi se ustanovili dugoročni učinci na njihovo zdravlje.

12. Zahvala

Od srca zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Ruži Grizelj, dr.med. koja mi je pristala biti mentorica, ustupila mi svu potrebnu literaturu te mi sa mnogo razumijevanja i strpljenja pomogla pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem i svim prijateljima i kolegama koji su mi sa raznim korisnim informacijama olakšali pisanje ovog rada.

I na kraju neizmjereno hvala mojoj dragoj obitelji na ogromnoj podršci i pruženoj bezuvjetnoj ljubavi tokom cijelog mog studija pa tako i prilikom izrade ovoga rada, a posebna hvala mojoj voljenoj sestri Ani koja je probdjela noći i noći dajući mi korisne savjete pri pisanju moga diplomskog rada.

13. Literatura

- Bahadue FL, Soll R (2012), Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*;11:CD001456
- Baud O, Foix-L'Hélias L, Kaminski M i sur. (1999), Antenatal glucocorticoid treatment and cystic periventricular leukomalacia in very premature infants. *N Engl J Med.*;341:1190-1196
- Bohlin K, Henckel E, Blennow M (2008), International perspectives: Surfactant without assisted ventilation: The Scandinavian Perspective. *NeoReviews* 9;e555-e561
- Crowther CA, Harding JE (2007), Repeat doses of prenatal corticosteroids for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory disease. *Cochrane Database Syst Rev.*;3:CD003935
- Cuna A, Carlo WA (2015), Respiratory distress syndrome. In: Polin&Yoder Workbook in Practical Neonatology
- Dawson JA, Davis PG, O'Donnell CP, Kamlin CO, Morley CJ (2007), Pulse oximetry for monitoring infants in the delivery room: a review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*; 92:F4-F7
- DiBlasi RM (2009), Nasal CPAP for the respiratory care of the newborn infant. *Respiratory care* 54(9):1209-1235
- Dunn PM (1974), Respiratory distress syndrome. Continuous positive airway pressure (CPAP) using the Gregory box. *Proc R Soc Med*; 67:245-247
- Engle WA (2008), Committee on fetus and newborn. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate. *Pediatrics*;121:419-432

- Enhörning G, Robertson B (1972), Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheo deposition of surfactant. *Pediatrics*; 50:58-66
- Finer NN, Carlo WA, Walsh MC i suradnici (2010), SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Schriver NICHD Neonatal Research Network. Early CPAP versus surfactant in extremely preterm infants. *N Engl J Med*; 362(21):1970-1979
- Jobe AH (2006), Why surfactant works for respiratory distress syndrome. *NeoReviews* 7:e95-e106
- Kamper J, Wulff K, Larsen C, Lindequist S. (1993), Early treatment with nasal continuous positive airway pressure in very low-birth-weight infants. *Acta Paediatr.*;82:193-197
- Kopelman AE, Matthew OP (1995), Common respiratory disorders of the newborn. *Pediatr. Rev.*;16:209-217
- Kuvačić I, Kurjak A, Đelmiš J i suradnici (2009), Fiziologija i patologija plodove vode, Fetalna maturacija. *Porodništvo*, Zagreb, Medicinska naklada
- Mardešić D i suradnici (2003) *Pedijatrija*. Zagreb, Školska knjiga
- Mulrooney N, Champion Z, Moss TJ, Nitsos I, Ikegami M, Jobe AH (2005), Surfactant and physiologic response of preterm lamb to continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*; 171:488-493
- Pfister RH, Soll RF, Wiswell T (2007), Protein containing synthetic surfactant versus animal derived surfactant extract for the prevention and treatment of respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.*;4:CD006069
- Roberts D, Dalziel D 2006, Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst.Rev.*;3:CD004454

- Rojas MA, Lozano JM, Rojas MX i suradnici (2009), Colombian Neonatal Research Network. Very early surfactant without mandatory ventilation in premature infants treated with early continuous positive airway pressure: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*; 123(1):137-142
- Soll RF, Blanco F (2001), Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*;2:CD000144
- Stevens TP, Sinkin RA (2007), Surfactant replacement therapy. *Chest*;131:1577-1582
- Warren JB, Anderson JDM (2009), Core Concepts: Respiratory distress syndrome. *NeoReviews*; 10:e351-e361

14. Životopis

Rođena sam 9. svibnja 1990. u Murskoj Soboti, u Sloveniji.

Završila sam dvojezičnu osnovnu (Dvojezična osnovna šola 1 Lendava / 1.szám Lendvai Kétnyelvű Általános Iskola) i srednju školu (Dvojezična srednja šola Lendava / Kétnyelvű Középiskola, Lendva) u Lendavi, Slovenija, gdje sam živjela 19 godina. Tu sam i položila državnu maturu sa odličnim uspjehom.

Nakon toga sam 2009. godine upisala Medicinski fakultet u Zagrebu.

Svih šest godina bila sam redoviti student, a u akademskoj godini 2014./2015. i demonstrator na Katedri za pedijatriju na odjelu kardiologije. Za vrijeme fakulteta bila sam aktivna članica Studentske sekcije za pedijatriju, a u akademskoj godini 2014./2015. postala sam i voditeljica iste.

14 godina trenirala sam badminton i bila stalna članica slovenske badmintonske reprezentacije, te bila višestruka državna prvakinja. Za vrijeme fakulteta bila sam tri puta zaredom prvakinja na sveučilišnom prvenstvu u badmintonu u pojedinačnoj, a četiri puta zaredom u ekipnoj konkurenciji. A u akademskoj godini 2014./2015. osvojila sam srebrnu medalju na sveučilišnom prvenstvu u badmintonu u pojedinačnoj konkurenciji, zlatnu u ekipnoj konkurenciji, te brončanu medalju u pojedinačnoj konkurenciji na sveučilišnom prvenstvu u bowlingu.

Od stranih jezika govorim engleski, slovenski, mađarski i njemački, a razumijem i španjolski.

U slobodno vrijeme volim se baviti sportom, družiti se s prijateljima te pročitati neku dobru knjigu.