

# SURFACTANT TERÁPIA

## a COVID-19 pneumónia esetén kialakult ARDS kezelésében

*Dr. Kondora Zsanett*

*Tüdőgondozó és Tüdőszűrő, Markusovszky Kórház, Szombathely*

**K**ína Wuhan tartományában 2019 végén magas morbiditású, ismeretlen eredetű, tüdőgyulladással járó megbetegedés jelentkezett, mely rapidan terjedt és 2020 márciusára pandémiává alakult át. A járványt a koronavírusok családjába tartozó, feltehetőleg zoonotopikus SARS-CoV-2 vírus váltotta ki, mely hatékonyan, cseppfertőzéssel terjedt a közeli kontaktusban levő emberek között. Domináns tünetei a láz, a dyspnoe és a száraz köhögés voltak. A primér behatolási kapu a felső légutakban található, és a betegek egy részénél a fertőzés az alsó légutak területére húzódik le. A SARS-CoV2-höz kapcsolható COVID-19 megbetegedés világszerte magas mortalitással járt. A hospitalizációt igénylő betegeknél gyakran kétoldali pneumónia, 15%-uknál ARDS alakult ki. Külföldi szaklapokban megjelent, a betegek kezelésén alapuló publikációk alapján a légutakba juttatott exogén surfactant javította a gépi lélegeztetésre szoruló páciensek túlélési és felépülési esélyeit. Cikkemben a surfactant terápia pozitív hatásaira szeretném felhívni a figyelmet.

A COVID-19 a tüdőben kezdetben diffúz alveoláris károsodást okoz, hasonlót a más virális pneumóniák esetén megfigyelhető patológiás eltérésekhez, melyeket jellegzetes angiocentrikus elváltozások követnek: súlyos endothelsérülés, microangiopathia, alveolo-

capillaris oclusio. A súlyos COVID-19 profilja klinikailag megfelel az ARDS kritériumainak, ám olyan jelentős eltéréseket mutat, mint a közel normális pulmonális compliance-szel társuló súlyos hypoxaemia.

A patogén koronavírusok (SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2) az ACE-2 receptort használják fel arra, hogy behatoljanak a sejtekbe, megfertőzzék és szétromcsolják az alveolusokban jelenlevő, surfactant termelő II-es típusú pneumocytaikat. A COVID-19 fertőzött betegekből származó biopsziás, post mortem szövettani anyagok elemzése diffúz alveoláris károsodást, proteinszivárgást, az alveoláris fal gyulladását és a II-es típusú pneumocyta károsodását mutatta ki.

Az ARDS (acute respiratory distress syndrome) hátterében az akut, diffúz tüdőkárosodás okozta légzési elégtelenség áll, amit az alveolocapillaris membrán permeabilitás fokozódása miatt kialakuló, nem szív eredetű tüdőödéma és shuntkeringés okoz. Oka leggyakrabban Gram-negatív szepszis, súlyos polytrauma, a gyomortartalom aspirációja, gyógyszer- vagy kábítószer-túladagolás, ritkábban pneumónia, toxikus anyagok inhalációja, nagyfelületű égési sérülések vagy nagy mennyiségű transzfúzió a kiváltó ok. Kialakulásának kockázata nő az életkorral és több hajlamosító tényező egyidejű fennállása esetén.

A klinikai képet a kétoldali diffúz tüdőinfiltráció, a csökkent tüdőtágulékonyság és az oxigén-refrakter artériás hypo-xaemia határozza meg. Az akut tüdőkárosodás kevésbé súlyos hypoxaemiával járó ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  200–300 Hgmm) és általában jobb kórjóslatú formája „akut tüdőkárosodás” (acute lung injury, ALI) elnevezéssel elkülöníthető a súlyos hypoxaemiával járó ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$  Hgmm) és kedvezőtlen kórjóslatú ARDS-től. Az éves incidenciát ALI esetén átlagosan 30/100 000 főre, ARDS esetén 10/100 000 főre becsülik. Az intenzív osztályokra került betegek kb. 10%-ánál észlelhető akut légzési elégtelenség és ezeknek mintegy 20%-a felel meg az ALI vagy az ARDS feltételeinek.

Az ARDS természetes lefolyását három fázis (exszudatív, proliferatív, fibrotikus) jellemzi. Az exszudatív fázis a tüdőkárosodást kiváltó betegség kezdetétől 1-3 napon belül fejlődik ki és néhány napig tart. Ezen időszak alatt károsodik az alveolocapillaris endothel és az alveoláris epithel, aminek következményeként megszűnik a folyadékot és a makromolekulákat visszatartani képes alveoláris gát. Jellemző tünet a dyspnoe gyors, felületes légzéssel és a hyperventilláció ellenére korai, oxigénrefrakter cyanosissal. Csökken a  $\text{PaO}_2$ , normális vagy alacsonyabb a  $\text{PaCO}_2$ , nő a pH. A mellkasröntgenen kétoldali, a tüdők több mint kétharmadára kiterjedő, a csúcokat és costophrenicalis szögleteket rendszerint nem érintő beszűrődések látszanak, a szív normális nagyságú és nincs pleurális folyadék. A proliferatív fázis a tüdőkárosodás után 7 napon belül kezdődik és mintegy 14 napon át tart. A betegek egy részénél már ebben a fázisban megfigyelhetők a progrediáló interstitialis gyulladás és a tüdőfibrozis, valamint az alveolocapillaris occlusio korai jelei. A patológiás elváltozások fokozódásával progrediáló restriktív ventilációs zavar, tovább csökkenő tüdőtágulékonyság, súlyosbodó hypoxaemia és pulmonális hypertonia alakul ki. Előtérbe kerülnek a hypoxaemia által kiváltott tünetek (cyanosis, tachycardia, tachypnoe, pitvarfibrilláció, dezorientáció). A hypoxaemia oxigénrefrakter és a shuntkeringés következtében alakul ki.

A betegség 3-4. hetében a betegek egy részénél előrehaladott tüdőfibrozis alakul ki súlyos restriktív ventilációs zavarral, nagyfokban csökkent tüdőtágulékonysággal és tovább növekedő légzési munkával. A nagymértékű intrapulmonális shunt-kerítés következtében extrém fokú hypoxaemia lép fel, ami a foko-

zott belégzési oxigénkoncentráció ( $\text{FiO}_2 > 50\%$ ) ellenére sem javul, és a  $\text{CO}_2$  eltávolítása sem lehetséges a hyperventilláció fokozásával. Ebben a stádiumban kialakul hypoxiával és hyperkapniával jellemzett a globális légzési elégtelenség.

Az ARDS során károsodik a tüdő surfactant termelése, csökken a mennyisége és az aktivitása. Ennek hátterében részben a surfactant és a gyulladáshoz vezető interakció és a surfactant aggregátumok képződésének gátlása, részben a II-es típusú pneumocyták vírus által indukált lízise és a hyalinmembrán képződés áll. Jellemző eltérés a radiológiai vizsgálat során a tejüveghomály és a kétoldali infiltráció, valamint a refrakter hypoxaemia.

A súlyos betegeknél látható patológiai elváltozások hasonlóak a koraszülöttek RDS-e esetén megfigyelhetőkhöz, amelyek viszont hatékonyan kezelhetők exogén surfactant adásával. *Piva és munkatársai* arra a kérdésre keresték a választ, hogy COVID-19 esetén az ARDS okozta primer és/vagy szekunder tüdőkárosodás (ventilator induced lung injury, VILI) miatt fellépő surfactant hiány kezelésére alkalmazott surfactant pótlás javítja-e a betegség klinikai kimenetelét?

Az ARDS-sel diagnosztizált betegeket két típus valamelyikébe sorolták. Az L-típusba (Low) kerültek a kezdeti stádium betegek, akiknél a tüdőcompliance közel normális volt, a ventilációs/perfúziós (VA/Q) arány pedig alacsony; a H-típusba (High) pedig azok a betegek kerültek, akiknél már előrehaladott stádiumban volt a betegség, alacsony volt tüdőcompliance-ük és jobb-bal shuntjük volt. Mindkét betegcsoportban – amennyiben a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 150$  volt – legalább 16 órán át hason fekvő helyzetet és 4-8 órán át háton fekvő helyzetet alkalmaztak.

720 mg surfactant készítményt oldottak fel összesen 150 ml fiziológiás sóoldatban, ezt 5 egyenlő, egyenként 30 ml-es részre osztották, majd bronchoszkóp segítségével juttatták be a légutakba 15 ml-es adagokban minden 2. generációs hörgőághoz. Amennyiben lehetőség nyílt rá és a beteg is tolerálta, úgy a 3. generációs hörgőkhöz is eljuttatták a folyadékot. A pácienseket a beavatkozás előtt több percen keresztül oxigenizálták ( $\text{FiO}_2 = 0,8-0,9$ ). A PEEP-et 10%-kal növelték, hogy elkerüljék a tüdősérülést. Minden adag beadása után kihúzták a bronchoskopot, és egy percen át lélegeztették a beteget. A beavatkozás vé-

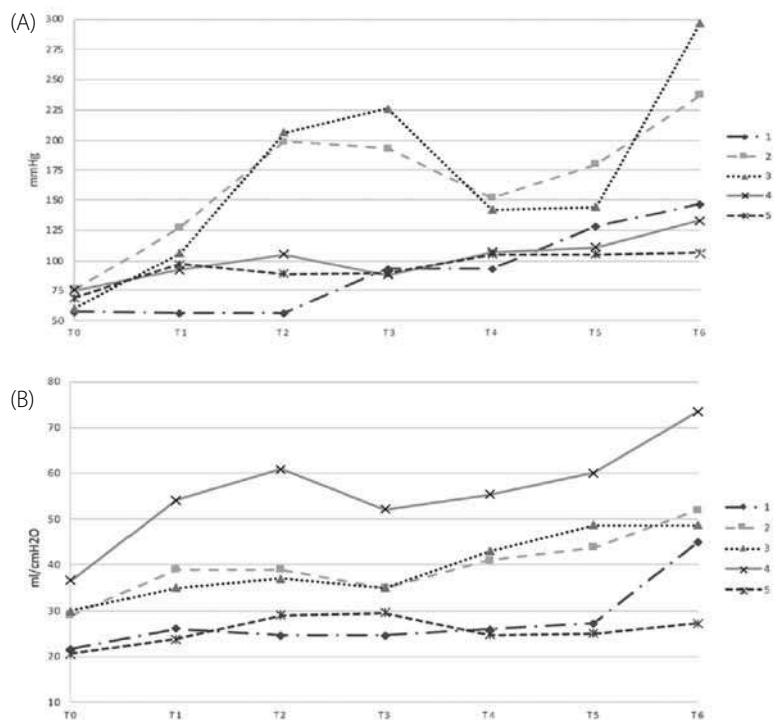
**1. ábra:**

(A) A  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  arány időbeli változása a surfactanttal kezelt öt beteg esetében a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  változás abszolút értékében kifejezve, a beadás előtti időponttól (T0) egészen a beadást követő 48 óráig (T6).

(B) A statikus compliance (Cstat) időbeli változása a surfactanttal kezelt öt beteg esetében a Cstat változás abszolút értékében kifejezve T0 időponttól T6-ig.

(Az egyes betegekhez tartozó görbék jelzése [1-5] az ábrák jobb oldalán található.)

(Forrás: Busani S, et al. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1-6.)



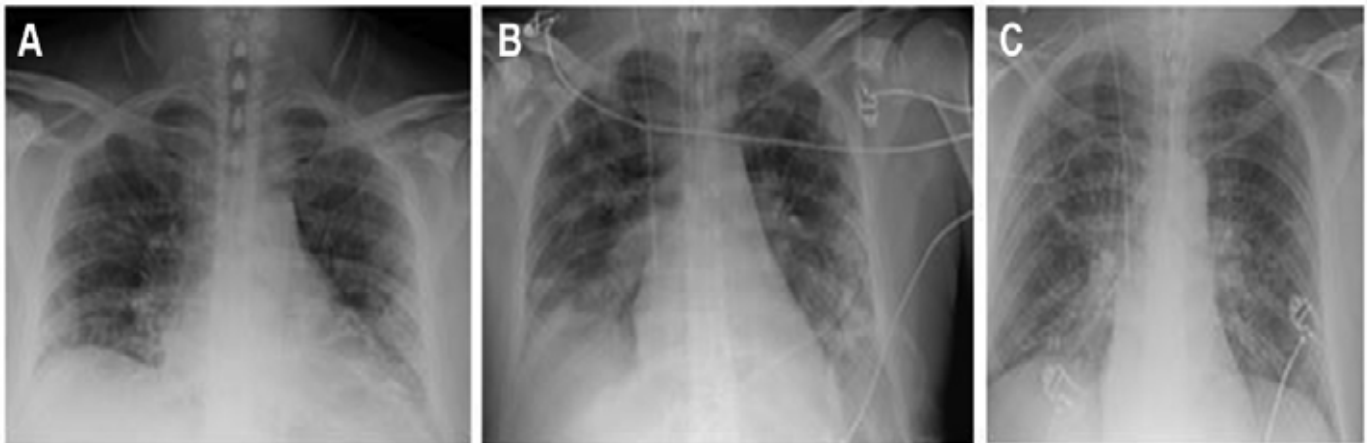
gén visszaállították a surfactant adása előtti lélegeztetési paramétereket. A betegek egyikenél sem tapasztaltak szövődményeket vagy deszaturációt a surfactant beadása alatt, valamint  $\text{PaO}_2$  csökkenést vagy  $\text{PCO}_2$  növekedést a beavatkozást követő két óraban. A vizsgálat során összesen hét H-típusú beteget kezeltek surfactanttal. Összesen 10 alkalommal történt surfactant beadás, ebből öt páciens egyszeri adagban, két páciens két külön adagban kapott 750 mg surfactant készítményt. Az alapvető lélegeztetési paraméterek nem különböztek a vizsgált és a kontroll csoport (14 fő) között.

A vizsgálat végén hat, surfactanttal kezelt (85,7%) és öt kontroll (35,7%) beteg került le a lélegeztetőgépről és hagyhatta el az intenzív osztályt. Egy kezelt (14,3%) és hat (42,9%) kontroll beteget kellett ismételtelen intubálni. Az intenzív osztályon a surfactanttal kezelt betegek közül egy (14,3%), a kontroll csoportból öt (35,7%) halt meg. A 28 napos mortalitási ráta 14,3% (1) volt a surfactanttal kezelt és 64% (9) a kontroll csoportban. A surfactant kezelést kapó betegeknél rövidebb ideig (átlagosan 17,14 napig) tartott a gépi lélegeztetés, mint a kontroll csoportban (17,42 nap).

Busani és munkatársai 2020. március 20. és április 5. között öt gépi lélegeztetett, igazoltan COVID-19 pneumóniában szenvedő beteget kezeltek surfactant készítménnyel<sup>3</sup>. A betegeknél mind a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (<100Hgmm), mind a staticus compliance alacsony volt. A készítményt 30 mg/ttkg adagban 2 ml/kg fiziológiás sóoldatban oldották fel, majd az endotracheális tubusba vezetett szívókatéter segítségével juttatták a légutakba oly módon, hogy egy-egy fél adag beadása után a beteget 5-5 percre jobb, illetve a bal oldalára fordították át.

A légzési paramétereket ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , Cstat) a beadás előtt (T0), majd azt követően 6 (T1), 12 (T2), 18 (T3), 24 (T4), 36 (T5), és 48 (T6) órával mérték meg. A beadást követően 24 órával mind az öt betegnél közel megduplázódott a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  arány, hat órával a beadást követően minden páciensnél megnőtt a Cstat (14–48%). A súlyosan hypoxaemiás, alacsony compliance-ű, COVID-19 fertőzött betegek közül négy páciens állapota javult, és egy beteg hunyt el veseelégtelenség és invazív Aspergillus miatt. A surfactant terápia alkalmazásával 80%-os 30 napos túlélési arányt sikerült elérniük.

Heching és munkatársai is leírták a tapasztalataikat egy COVID-19 fertőzött, ARDS-ben szenvedő beteg surfactant kezelése kapcsán<sup>4</sup>. A 48 éves, nemdohányzó, hyperlipidaemias, prediabeteses beteg négy napja tartó lázzal, száraz köhögéssel, dyspnoéval és tachycardiával került kórházba. Felvételekor normál vérgázértékek, a mellkasröntgenen kétoldali basalis tejüveghomály volt látható, COVID-19 tesztje pozitív lett.



2. ábra: Mellkasi röntgenfelvétel a beteg felvételekor (A) és a légzési elégtelenséget követően (B és C)  
(Forrás: Heching M, et al. *Chest* 2021; 160(1): e9-e12.)

A kezdeti azithromycin, hydrochloroquin, ceftriaxon, majd liponavir/ritonavir kezelés mellett sem javult a páciens állapota. A röntgenkép és a légzési paraméterek progressziója miatt intenzív osztályra került, ahol tocilizumab kezelés indult. Ennek ellenére tovább deszaturálódott, ezért a harmadik hospitalizációs napon intubálták, ARDS-protokollt indítottak. A gépi lélegeztetés ellenére a betegnél a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  arány tovább romlott, és a hatodik kezelési napon ECMO-ra (extracorporalis membrán oxigenizáció) került. Állapota stabil maradt, de abban további öt napon át nem történt érdemi javulás. A kezelés 11. napján öt ampulla surfactant készítményt adtak endotracheális tubusba vezetett szívókatéteren keresztül. Közvetlenül a beavatkozás után a beteget a jobb, majd a bal oldalára fordították.

A kezelés előtt a betegnél  $\text{SaO}_2$  89%-ot mértek  $\text{FiO}_2$  100%-nál,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  148, a compliance 31 ml/vízcm volt. A surfactant beadása után 18 órával a  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  arány 185-re, 36 órával később pedig 231-re nőtt, így a páciens levehetővé vált az ECMO-ról, a következő napon extubálták és nyolc nap után elbocsátották<sup>4</sup>.



A feldolgozott külföldi publikációk alapján összegzőként elmondható, hogy a COVID-19 fertőzés kapcsán kialakult ARDS során alkalmazott surfactant kezelés hatására csökken a gépi lélegeztetés időtartama, jelentősen nő a túlélési ráta (85,7%) és csökken a halálozási arány (14,3%), szemben a kontroll csoport 35,7%-os halálozásával<sup>2</sup>. A surfactanttal kezelt betegeknél alacso-

nyabb (14,3%) volt a halálozási arány, mint a kontroll csoportban (64%), a 28, illetve 30 napos túlélési arány pedig 80%-os volt a surfactanttal kezelt csoport javára. A beavatkozás után javult a páciensek oxigenizációja és pulmonális compliance-ük, továbbá csökkent a gépi lélegeztetés időtartama<sup>2</sup>.

A bronchoszkóp számára nehezen elérhető perifériás tüdőterületek kezelésére alternatívát jelenthetne a porlasztott surfactant belégzése, ami a beteget kevésbé terhelné meg, és a folyékony surfactanthez képest feltehetőleg jobb felületi eloszlást biztosítana.

Bár a külföldi szakirodalom nem bővelkedik tapasztalatokban a COVID-19 fertőzés során kialakult ARDS esetén alkalmazott surfactant kezelés kapcsán, a kiemelt irodalmi adatok véleményem szerint alátámasztják ezen terápia hatékonyságát az ARDS kezelésében. A kísérleti jellegű surfactant pótlás mellett a surfactant rutinszerű alkalmazása COVID-ARDS esetén nagyfokban javítaná a betegség lefolyásának kimenetelét és a betegek gyógyulási esélyeit. ■

#### FORRÁSOK

1. Tulassay Zsolt: A belgyógyászat alapjai 1-2. (7. átdolgozott kiadás) Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2016.
2. Piva S, DiBlasi RM, Slee AE, et al. Surfactant therapy for COVID-19 related ARDS: a retrospective case-control pilot study. *Respir Res* 2021; 22: 20. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01603-w>
3. Busani S, Dall'Ara L, Tonelli R, et al. Surfactant replacement might help recovery of low-compliance lung in severe COVID-19 pneumonia. *Ther Adv Respir Dis* 2020; 14: 1-6.
4. Heching M, Lev S, Shitenberg D, et al. Surfactant for the treatment of ARDS in a patient with COVID-19. *Chest* 2021; 160(1): e9-e12.