

## SOUBORNÝ REFERÁT

**Surfaktant – využití u dospělých pacientů****Romportl D., Hodek A., Krečmerová M., Pelichovská M., Cvachovec K.**

Anesteziologicko-resuscitační klinika 2. LF UK a Fakultní nemocnice v Motole, Praha

**Souhrn**

Surfaktant je komplexní povrchově aktivní substance, skládající se z lipidů a proteinů, lemující povrch terminálních bronchiolů a alveolů savčích plic. Zajišťuje základní biofyzikální a imunologické funkce umožňující normální funkci plicní tkáně. Při řadě patologických procesů dochází k postižení surfaktantu, a tím i k poruše plicních funkcí. Tento fakt je znám přibližně 50 let a téměř tak dlouho se datuje snaha vědců o výrobu a využití léků na bázi přírodního či syntetického surfaktantu. Indikace podání surfaktantu jsou zatím stanoveny a všeobecně akceptovány pouze u novorozenců. U dospělých pacientů jsou největší zkušenosti s jeho podáním u ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome), nicméně s velmi rozporuplnými výsledky. V poslední době se objevují nové, užší indikace k užití surfaktantu s prvními dílčími úspěchy.

**Klíčová slova:** surfaktant – ARDS**Abstract****Surfactant – use in adult patients**

Surfactant is a complex surface-active substance, consisting of lipids and proteins, which lines the surface of terminal bronchioles and alveoli of mammalian lungs. It is responsible for maintaining essential biophysical and immunological functions of the lungs. Surfactant impairment is common in many pathological situations, leading to deterioration of pulmonary function. These facts have been known for about 50 years and since then we have been trying to develop effective treatment based on a natural or synthetic surfactant. In clinical practice, the use of surfactant has been well established only in newborns. In adults, the greatest experience with surfactant treatment has been gained in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS), the results however, being controversial. Recently new, narrower indications for surfactant use have emerged, bringing the first promising results.

**Key words:** surfactant – ARDS*Anest. intenziv. Med., 17, 2006, č. 3, s. 176–180.***Historie**

První výzkumy úlohy povrchového napětí při expanzi plic zahájil na izolované plíci von Neerdaard na konci 20. let minulého století. V roce 1947 Gruenwald popsal roli povrchového napětí v rezistenci novorozeneckých plic při jejich provzdušnění. Bylo zahájeno bližší zkoumání surfaktantu, jeho složení a funkcí v plicní biomechanice. V roce 1955 Pattle a Clements publikovali práci zabývající se významem surfaktantu pro stabilitu plic v průběhu dechového cyklu. O čtyři roky později byl Averym a Meadem dán do jasné spojitosti RDS (Respiratory Distress Syndrom) s deficitem surfaktantu. Základní složky surfaktantu byly popsány v letech 1962–1972 (DPPC – dipalmitoylfosfatidylcholin; základní proteiny SP A – SP D). K prvnímu pokusu o klinické využití surfaktantu došlo v roce 1964. Robillard se neúspěšně pokusil podat novorozencům s RDS inhalačně syntetický DPPC. Důvodem selhání byl fakt, že se tato substance rozpouštěla až při teplotě 41 °C, kdežto při tělesné teplotě měla podobu gelu, který se nedistribuoval

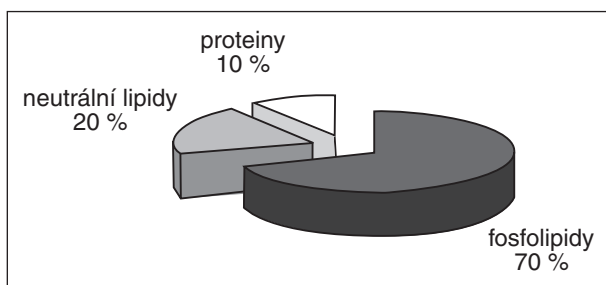
homogenně a alveoly měly dále tendenci ke kolapsu. V roce 1972 Enhoering a Robertson podali úspěšně surfaktant nezralým mláďatům králíků. V roce 1980 ho Fujiwara poprvé úspěšně klinicky využil u nezralých novorozenců s RDS. Použit byl modifikovaný hovězí surfaktant. V dalších letech byla publikována řada úspěšných prací zabývajících se podáním surfaktantu. Byly stanoveny jasné indikace a jeho aplikace je dnes již standardní léčbou RDS [1, 2].

V posledních zhruba 20 letech jsou intenzivně zkoumány možnosti využití surfaktantu v léčbě dospělých pacientů s respiračním selháním nejrůznější etiologie.

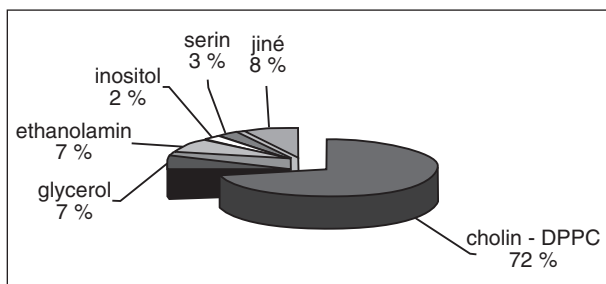
**Složení a funkce**

Surfaktant je lipoproteinový komplex skládající se z 10 % proteinů a 90 % lipidů (obr. 1). Neutrální lipidy jsou zastoupeny 10–20 %, zbytek tvoří fosfolipidy. Z nich zhruba 80 % je tvořeno fosfatidylcholinem, 10 procent fosfatidylglycerolem a zbylých 10 % se sklá-

dá z množství dalších fosfolipidů včetně cholesterolu (obr. 2). Kolem 60 % fosfatidylcholinu je reprezentováno dipalmitoylfosfatidylcholinem (DPPC). Dále jsou identifikovány 4 základní apoproteiny SP-A až SP-D. SP-A a SP-D jsou hydrofilní s vysokou molekulovou hmotností v řádu desítek kDa, SP-B a SP-C jsou hydrofobní s nízkou molekulovou hmotností několika kDa. Jednotlivé proteiny se od sebe navzájem liší i svou funkcí [3, 6].



Obr. 1. Složení surfaktantu

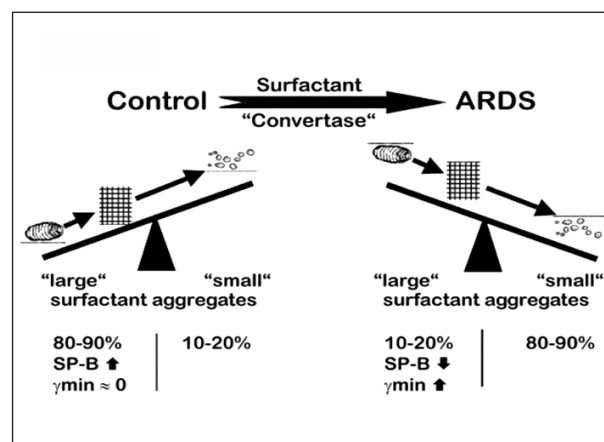


Obr. 2. Zastoupení fosfolipidů v surfaktantu

SP-A má regulační funkci v řízení sekrece a recyklace surfaktantu, v přeměně na tubulární myelin a stimuluje imunitní systém závislý na makrofázích. SP-B má základní roli ve formování fosfolipidové vrstvy [4]. SP-C je na rozdíl od SP-D významný pro udržení základních biofyzikálních vlastností surfaktantu a pro jeho ochranu před inhibicí sérovými proteiny [4]. SP-D má zřejmě význam pro regulaci homeostázy a současně má také imunitní funkci. Jako jediný protein se nachází rozpuštěný ve vodní složce surfaktantu. Zbylé proteiny nacházíme převážně ve spojení s lipidy. Stěžejní složky pro udržení biofyzikálních vlastností surfaktantu jsou DPPC, fosfatidylglycerol, SP-B, SP-C a ionty kalcia. Umožňují snížení povrchového napětí ze  $70 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$  typického pro běžné rozhraní voda-vzduch na hodnoty měřené v alveolech, které jsou  $0-1 \text{ mN} \cdot \text{m}^{-1}$ .

K produkci jednotlivých složek dochází v pneumocytech II. typu, Clarových buňkách v bronchiolích a v buňkách podslizničních žlázek. Kolem 80 % surfaktantu je recyklováno v pneumocytech II typu, 20 % se ztrácí při dýchání, rozpadne se, nebo je pohlceno makrofágy. Asi 50–90 % surfaktantu se nachází ve formě tzv. velkých agregátů s vysokým obsahem SP-B. Tyto mají vysokou povrchovou aktivitu. Zbytek je ve formě malých agregátů. Při poškození plic přímými či

nepřímými inzulty dochází ke konverzi velkých agregátů na malé a k významnému zhoršení základních vlastností surfaktantu (obr. 3).



Obr. 3. Konverze velkých agregátů

Mezi nejdůležitější funkce surfaktantu patří prevence kolapsu alveolů a terminálních bronchiolů snížením povrchového napětí až k nulovým hodnotám, ochrana před vznikem alveolárního edému a zlepšení funkce mukociliárního eskalátoru. Mají i důležité imunologické a imunomodulační funkce (inhibice TNF, IL-1, IL-6, neutralizace volných radikálů a superoxidů, podíl na stimulaci fagocytózy, opsonizaci, likvidaci bakteriálních toxinů). Z uvedeného výčtu funkcí vyplývá, že surfaktant se podílí na udržení dostatečné funkční reziduální kapacity plic (FRC), na snižování dechové práce a na ochraně před rozvojem ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrom) a VILI (Ventilator Induced Lung Injury).

## Surfaktant u ARDS

První práce zachycující významné poškození funkcí surfaktantu u ARDS byla publikována v roce 1979 [5]. Od té doby se zmíněné problematice věnovalo velké množství publikací, přesto jsou výsledky aplikace surfaktantu u rozvinutého ARDS dosti skličující.

U pacientů s ARDS dochází k sekundárnímu poškození surfaktantu, a to ze stejné základní příčiny, která způsobuje rozvoj respirační insuficience. Můžeme sem zahrnout např. pneumonii, trauma, sepsi, těžké bronchiální astma, cystickou fibrózu, transplantaci plic či neadekvátní umělou plicní ventilaci. Poškození základních funkcí surfaktantu je způsobeno [3]:

- zvýšenou inhibicí,
- zvýšenou degradací,
- poruchami syntézy a recyklace.

Inhibice je důsledkem úniku plazmatických proteinů (především albuminu, hemoglobinu, fibrinogenu a fibrinu) do alveolů. Potom dochází k inkorporaci složek surfaktantu do fibrinové matrix, k posunu k prokoagulační aktivitě a ke snížení fibrinolytické aktivity

v alveolech, což vše vede ke snížení množství fosfolipidů, SP-B a SP-C a významnému zhoršení plicních funkcí.

Na degradaci surfaktantu se podílejí proteázy uvolňované z granulocytů, fosfolipázy a kyslíkové radikály spolu se superoxidy.

K poruchám syntézy a recyklace dochází v důsledku postižení metabolismu pneumocytů II. typu. Současně jsou velké agregáty částečně konvertovány na malé agregáty a degradovány zánětlivými mediátory.

Všechny zmíněné procesy vedou ke zvýšení povrchového napětí přes 15–20 mN · m<sup>-1</sup>, ke snížení poddajnosti, zhoršení poměru V/Q, rozvoji intersticiálního a alveolárního edému a zvýšenému riziku infekce. Z výše uvedených skutečností plyne, že plicní dysfunkce je úzce svázána s dysfunkcí surfaktantu a naopak.

### Typy léků na bázi surfaktantu

Dosud byla vyrobena řada léků na bázi surfaktantu. Je možno je rozdělit do dvou skupin:

1. Extrakty ze zvířecích či kadaverózních plicních tkání:
  - z vepřové plicní tkáně (Curosurf),
  - z hovězí plicní tkáně (Alveofact, Survanta),
  - z kadaverózní plicní tkáně (Infasurf).
2. Syntetické látky:
  - Exosurf – obsahuje fosfolipidy, neobsahuje SP-B a SP-C,
  - Venticute – obsahuje SP-C, fosfolipidy a palmitát,
  - Surfaxin – obsahuje syntetický peptid KL<sub>4</sub>, DPPC, POPG (palmitoyl-oleoyl fosfatidylglycerol) a kyselinu palmitovou.

### Aplikace surfaktantu

V současné době máme tři možnosti aplikace surfaktantu, a to nebulizaci, bolusové podání do trachey a instilaci při bronchoskopické alveolární laváži (BAL). Každá z nich má své výhody i nevýhody. Nebulizace umožňuje šetrné podání s pravidelnou distribucí, nicméně podávání je pomalé, významnou roli hraje inaktivace podávané látky a účinnost je velmi nízká, jen kolem 5–10% [6]. Bolusové podání do trachey je charakterizováno rychlostí, velkou dávkou, rychlou odpovědí, zároveň však také nepravidelnou distribucí, stimulací vagových reflexů a možností obstrukce. Nejpoužívanější je v současné době zřejmě bronchoskopická aplikace, která umožňuje cílené podání nižších dávek látky do distálních plicních partií s následným odsátím lavážové tekutiny. Odsáté množství se pohybuje mezi 33–50 % objemu podané dávky, účinnost je tudíž významně vyšší než u jiných postupů [9, 17]. Nevýhodou je delší trvání procedury, derecruitment při bronchoskopii a nutnost alespoň základních znalostí této techniky.

### Zkušenosti s podáním surfaktantu u ARDS

V současnosti existuje řada preklinických studií, několik malých pilotních klinických studií a dvě roz-

sáhlé studie [6, 19] provedené na stovkách pacientů, které se zabývají touto problematikou. Většina z nich naznačuje, že exogenní surfaktant může být přínosem v léčbě ARDS [7, 17, 18]. Výsledky klinických studií jsou však značně nehomogenní. Jen čtyři zkoumaly mortalitu, jedna 30denní přežití, čtyři studie se pak zabývaly výskytem komplikací a aktivitou surfaktantu zjišťovanou bronchoalveolární laváží. Všechny práce sledovaly změnu parametrů výměny plynů v plicích.

Signifikantně nižší mortalita ve skupině pacientů léčených surfaktantem byla zjištěna jen v jedné studii, navíc byla závislá na dávce [7].

Zlepšení parametrů výměny plynů však nastalo ve všech studiích, s výjimkou jediné.

Ve čtyřech studiích sledujících aktivitu surfaktantu došlo vždy k jejímu signifikantnímu zvýšení v prvních desítkách hodin po aplikaci, nicméně již po 120 hodinách nebyl exogenní surfaktant v lavážové tekutině detekován [9].

Ke statisticky signifikantnímu zlepšení všech sledovaných parametrů (výměny plynů, trvání UPV, délky pobytu na JIP, doby hospitalizace), vyjma mortality, došlo pouze v jedné studii provedené na pacientech dětského věku [8].

Jednotlivé práce sledovaly oběhové, ventilační i mechanické komplikace. Kromě poklesu PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> po provedení BAL [9], přičemž během 6 hodin se upravily a následně významně zlepšily hodnoty, nebyly pozorovány žádné další problémy při podání surfaktantu.

V případě největší dvojité slepé, placebem kontrolované studie zahrnující 725 pacientů [6] nebyl zjištěn žádný přínos této léčby, nicméně je zde několik faktorů zpochybňujících validitu této práce. Byla aplikována syntetická látka postrádající apoproteiny, extrémně náchylná k inaktivaci, což bylo prokázáno jak v pokusech na zvířatech, tak při léčbě novorozeneckého RDS. Jako způsob podání byla použita nebulizace s již zmiňovanou velmi nízkou účinností.

Nejnovější rozsáhlá, multicentrická, dvojitě slepá, randomizovaná studie byla provedena na 448 pacientech [19]. Pacientům s ARDS byla transtracheálně podávána látka obsahující rekombinantní protein C, fosfolipidy a palmitát. U pacientů léčených kromě standardní léčby ARDS i podáním této látky byl prokázán pozitivní vliv na oxygenaci, avšak bez vlivu na dobu umělé plicní ventilace a mortalitu.

### Výhledy do budoucna

Cílem by měla být změna dosavadního přístupu k užití surfaktantu u dospělých pacientů. Dosud byl tento lék podáván spíše jako *ultimum refugium* u pacientů s již rozvinutou těžkou respirační insuficíencí, respektive ARDS nejrůznější etiologie, ve velmi vysokých dávkách a ne vždy byly dodržovány zásady protektivní ventilace [10].

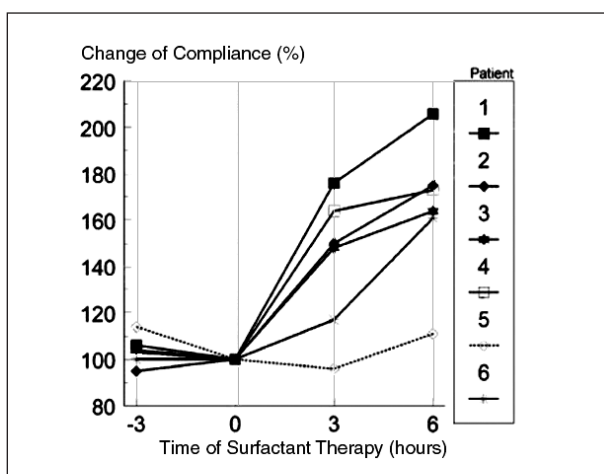
Bylo by velmi žádoucí, a to i z ekonomických důvodů, jasně identifikovat skupiny pacientů s konkrétními příčinami plicní dysfunkce, které mohou profitovat

z časného podání významně nižších dávek surfaktantu.

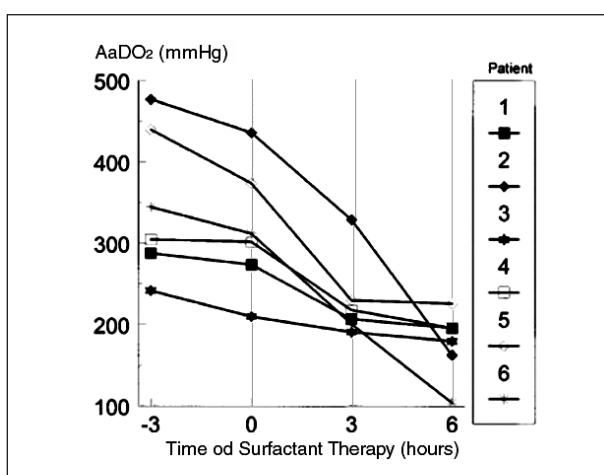
Mezi tyto příčiny pravděpodobně patří:

- transplantace plic,
- alveolitida a bronchiolitida,
- kontuze plic,
- aspirace,
- eventuálně protrahovaná selektivní plicní ventilace.

V literatuře se v posledních letech začínají objevovat zmínky o úspěšné léčbě respirační insuficience způsobené výše uvedenými příčinami časným podáním surfaktantu. Objevují se taktéž úvahy o podání surfaktantu u pacientů s rozvojem respirační insuficience po transplantaci kostní dřeně, kde se mortalita pohybuje kolem 90 %.



**Obr. 4.** Změny plicní poddajnosti po podání surfaktantu u pacientů s reperfučním postižením po transplantaci plic (Převzato: Struber, M. et al. Surfactant replacement in reperfusion injury after clinical lung transplantation. *Intensive care Medicine*, 1999, 8, p. 862–864.)



**Obr. 5.** Změny alveoloarteriální diference  $O_2$  po podání surfaktantu u pacientů s reperfučním postižením po transplantaci plic (Převzato: Struber, M. et al. Surfactant replacement in reperfusion injury after clinical lung transplantation. *Intensive care Medicine*, 1999, 8, p. 862–864.)

Aplikace surfaktantu při projevech reperfučního edému po transplantaci plic byla vyzkoušena na základě prací popisujících alteraci složení a aktivity surfaktantu u transplantovaných plic [11, 12]. Práce Strubera [13] dokumentuje tuto léčbu u 6 pacientů podstoupivších transplantaci plic či srdce a plic s následným reperfučním edémem. I přes zřejmě ne zcela optimální podání kontinuální nebulizací došlo k jednoznačnému zlepšení plicní poddajnosti a alveoloarteriální diference  $O_2$  (obr. 4, 5). Všichni léčení pacienti přežili a byli propuštěni z nemocnice. Délka umělé plicní ventilace a pobytu na JIP nebyla u skupiny s reperfučním edémem léčeným surfaktantem a u skupiny bez klinicky zjevného reperfučního postižení odlišná. Je možné, že vhodné podání surfaktantu by v této indikaci v některých případech umožnilo vyhnout se použití mimotělní membránové oxygenace (ECMO) s její relativně vysokou incidencí komplikací a ekonomickou náročností.

Další zajímavá práce se zabývá léčbou pediatrických pacientů s bronchiolitidou způsobenou RSV (respirační syncytiální virus) [14]. Pacienti byli rozděleni na skupinu léčenou surfaktantem s intratracheální aplikací a skupinu kontrolní se standardní léčbou. Jednoznačně se prokázalo zkrácení UPV, pobytu na JIP a zlepšení ventilačních parametrů i plicní poddajnosti ve skupině pacientů léčených surfaktantem. Hodnocení mortality nebylo možné, neboť žádný z pacientů nezemřel.

Podání surfaktantu u pacientů s kontuzí plic se věnuje např. tým W. Strohmayera z Ludwig Boltzmann Institute for Experimental and Clinical Traumatology ve Vídni. Indikací k podání jsou známky kontuze plic nalezené na CT či při bronchoskopii a aplikace je prováděna metodou BAL ihned po provedení neodkladných operačních výkonů a připojení pacienta na klinický ventilátor. Jsou zde podávány poměrně nízké dávky s koncentrací 5–1 mg/ml a množství do 5 ml/kg těl. hmot. Často jsou také užívány rozdílné koncentrace pro podání do oblasti kontuze a do primárně nepostížených plicních oblastí.

## Závěr

Je možno říci, že dosavadní podání surfaktantu u pacientů s ARDS nespĺnilo očekávání do něj vkládané na základě zkušeností s léčbou novorozeneckého RDS. Společným jmenovatelem těchto studií je jednak značná heterogenita v typu použitého surfaktantu, ve způsobu aplikace, věku pacientů, ventilační strategii a v etiologii ARDS, jednak velmi vysoké použité dávky. Navíc byl surfaktant aplikován poměrně pozdě, již při známkách rozvinutého ARDS. Dále při použití mortality jako primárního „end-point“ je hodnocení velmi složité, neboť většina pacientů se sekundárním ARDS umírá na multiorgánové selhání a sepsi a nikoliv na respirační selhání. Nepřesvědčivé výsledky mohou pak být jedním z důsledků výše

zmíněných faktorů. Dalším velmi důležitým faktem je rozdíl mezi novorozeneckým RDS a ARDS. Novorozenecký RDS je charakterizován primárním deficitem surfaktantu v důsledku jeho nedostatečné tvorby bez významně zvýšené inhibice [20]. Proto podání exogenního surfaktantu bývá úspěšné. U ARDS hraje stěžejní roli, jak již bylo uvedeno výše, extrémně zvýšená inhibice, degradace a poruchy recyklace a tvorby surfaktantu. To je další z možných příčin relativního neúspěchu léčby ARDS podáváním exogenního surfaktantu.

Můžeme konstatovat, že surfaktant – i přes nepřesvědčivé výsledky v léčbě ARDS – je velmi pravděpodobně perspektivní lék v přesně vymezených indikacích. Bude však třeba dalších studií, které by tento předpoklad potvrdily či vyvrátily a také stanovily přesná indikační kritéria, načasování podání a nevhodnější dávky a koncentrace.

## Literatura

1. **Jobe, A. H.** Pulmonary surfactant therapy. *N. Engl. J. Med.*, 1993, 328, p. 861–868.
2. **Soll, R. F.** *Clinical trials of surfactant therapy in the newborn.* In Robertson, B., Taeusch, H. W. (edit.) *Surfactant Therapy for Lung Disease.* New York : Marcel Dekker 1995, p. 407–442.
3. **Gunther, A. et al.** Surfactant alteration and replacement in acute respiratory distress syndrome. Review: available online <http://respiratory-research.com/content/2/6/353>.
4. **Whitsett, J. A.** Hydrophobic Surfactant protein in lung function and disease. *N. Engl. J. Med.*, 2002, 347, p. 2141–2148.
5. **Petty, T. L.** Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1979, 75, p. 571–574.
6. **Anzueto, A. et al.** Aerosolized surfactant in adults with sepsis-induced acute respiratory distress syndrome. Exosurf Acute Respiratory Distress Syndrome Sepsis Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 1996, 334, p. 1417–1421.
7. **Gregory, T. J. et al.** Bovine surfactant therapy for patients with acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155, p. 1309–1315.
8. **Willson, D. F. et al.** Instillation of calf lung surfactant extract is beneficial in pediatric acute hypoxemic respiratory failure. Members of the Mid-Atlantic Pediatric Critical Care Network. *Crit. Care Med.*, 1999, 27, p. 188–195.
9. **Wiswell, T. E. et al.** Bronchopulmonary segmental lavage with Surfaxin (KL4-Surfactant) for acute respiratory distress syndrome. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1999, 160, p. 1188–1195.
10. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 342, 2000, p. 1301–1308.
11. **Veldhuizen, R. A. W. et al.** Alteration in pulmonary surfactant composition and activity after experimental lung transplantation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 1993, 148, p. 208–215.
12. **Hohlfeld, J. M. et al.** Pulmonary surfactant activity is impaired in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1998, 158, p. 706–712.
13. **Struber, M. et al.** Surfactant replacement in reperfusion injury after clinical lung transplantation. *Intensive Care Med.*, 1999, 25, p. 862–864.
14. **Luchetti, M. et al.** Multicenter, randomized, controlled study of porcine surfactant in severe respiratory syncytial virus-induced respiratory failure. *Pediatr. Crit. Care Med.*, 2002, 3, p. 261–268.
15. **Creuwels, L. A., van Golde, L. M., Haagsman, H. P.** The pulmonary surfactant system: biochemical and clinical aspects. *Lung*, 1997, 175, p. 1–39.
16. **Griese, M.** Pulmonary surfactant in health and human lung diseases: state of the art. *Eur. Respir. J.*, 1999, 13, p. 1455–1476.
17. **Spragg, R. C. et al.** Acute Effects of a single dose of porcine surfactant on patients with adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 1994, 105, p. 195–202.
18. **Walmrath, D. et al.** Bronchoscopic administration of bovine natural surfactant in ARDS and septic shock: impact on gas exchange and haemodynamics. *Eur. Respir. J.*, 2002, 19, p. 805–810.
19. **Spragg, R. C. et al.** Effect of recombinant surfactant protein C-based surfactant on the acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 2004, 351, p. 884–892.
20. **Ainsworth, S. B.** Pathophysiology of Neonatal Respiratory Distress Syndrome: Implications of Early Treatment Strategy. *Treat. Respir. Med.*, 2005, 4, p. 423–437.

Došlo 22. 2. 2006.

Přijato 6. 4. 2006.

Adresa pro korespondenci:  
MUDr. Dan Romportl  
KAR FN v Motole  
V Úvalu 84  
150 00 Praha 5  
e-mail: dan.romportl@seznam.cz