

## Az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja Bronchopulmonalis dysplasia

*Készítette: A Csecsemő- és Gyermekgyógyászati Szakmai Kollégium*

**HBCS kód: P2710**

### **I. Alapvető megfontolások**

#### 1.1. Definíció

A bronchopulmonalis dysplasia (BPD) a koraszülöttség ismert következménye, mely krónikus tüdőbetegséghez vezet. A betegség újkeletű elnevezése a koraszülöttek krónikus tüdőbetegsége (CLD). A diagnózis akkor állítható fel, ha **az újszülött a 37. gesztációs hét előtt született, és ha a 28. életnapon még oxigén terápiát igényel**. Magyarországon egyelőre ezt a definíciót használjuk Szigorúbb kritérium rendszer szerint csak a 36.-ik postconceptionális héten fennálló oxigén igény esetén mondható ki a diagnózis. A szükséges respirációs és adjuváns terápia mértékének függvényében – a betegség lehet: enyhe, közepes vagy súlyos

#### 1.2. Epidemiológia

A BPD az 1750 g születési súly alatt születettek körében 20-50%-os gyakorisággal lép fel. Egyes intenzív újszülött osztályok beteganyagában a különbség igen jelentős. A megbetegedés incidenciája a csökkentő születési súllyal párhuzamosan emelkedik. 500-750 g születési súly között gyakorisága 80%, 1250-1500 g között 13% körüli.

#### 1.3. Etiológia

A kórkép létrejöttében az éretlenség, a tüdő mechanikus volumenkárosodása, a magzat intrauterin gyulladással való válaszreakciója és az oxigén toxicitás játsza a döntő szerepet.

A gépi lélegeztetés paramétereinek közül elsődlegesen volumentrauma (nem a barotrauma) játszik döntő szerepet (11) [1/a].

A volumentrauma akut tüdőkárosodást eredményez, amelynek során a tüdőerekből exudatio indul meg az alveolaris tér és interstitium felé. Az exudátumban protein (albumin), erythrocyták és egyéb sejtes elemek (leukocyták és macrophagok) találhatók.

Ezen alakelemek oxigén jelenlétében radikális gyököket és gyulladással kapcsolatos mediátorokat szintetizálva krónikus gyulladást indítanak, amelynek következményei:

- intraluminalis obstructio, mely a kislégutak részleges vagy teljes elzáródását okozhatja,
- extraluminalis obstructio, ezt a tüdőinterstitium oedemája, majd fibrozisa okozza,
- bronchogen obstructio, melyet a bronchusok izomzatának hypertóniája és fokozott tónusa okozza.

Az alveolusok és bronchiolusok ezen patológiás elváltozásai emelkedett pulmonális vascularis rezisztenciát, emelkedett jobbkamra – afterloadot és cor pulmonale eredményeznek.

## **II. Diagnózis**

### **1.1. BPD klinikai képe**

A korrekt diagnózishoz az alábbi kritériumok megléte szükséges:

- a számított 37. posztkonceptciós héten is meglévő oxigénigény,
- a BPD típusos radiológiai képe.

### **1.2. BPD radiológiai képe**

A BPD radiológiai képe és osztályozása Northway kritériumai alapján történik (1. táblázat)

<b>Stádium</b>	<b>Mellkas radiológiai képe</b>
I.	Diffuz reticulogranularis rajzolat, nem különíthető el a RDS radiológiai képétől.
II.	Diffuz fátyolozottság a szívhatárok elmosódottságával. A tüdő egyes területei atelectasiások, az interstitiumban folyadék akkumulatio figyelhető meg.
III.	Cystikus tüdőkép atelectasiákkal és emphysemás területekkel
IV.	Súlyos tüdőfibrosis, amelyhez kiterjedt emphysema és szálagos atelectasiás területek társulnak. Ezt cardiomegalia is kíséri.

1. táblázat: A bronchopulmonalis dysplasia radiológiai osztályozása Northway szerint

## **III. Kezelés**

### ***BPD kezelése***

#### **1. Kórházi kezelés**

Az igen kis súlyú koraszülöttek túlélésével növekszik a BPD incidenciája és prevalenciája. A prevencio fontos feladat. Az anyának adott szteroid RDS prophylaxis és a kíméletes lélegeztetés (HFOV, SIMV) csökkenti a BPD incidenciáját (13) [1/a].

#### **1.1. Lélegeztetési támogatás**

##### **1.1.1. Mechanikus lélegeztetés**

A pozitív nyomású lélegeztetés egyike azon faktoroknak, mely szorosan kapcsolódik a BPD patogeneziséhez (8) [I/b]. Emiatt szükséges, hogy a mechanikus ventiláció időtartamát a legrövidebbre szűkítsük.

A legalacsonyabb belégzési csúcs nyomás (PIP) szükséges, lehetőség szerint a tidal volumen monitorizálása mellett. A belégzési idő optimuma 0,3-0,5 secundum, az alkalmazott áramlási ráta (flow) optimuma 5-10 l/min közötti. A rövidebb belégzési idő és magasabb áramlási ráta a belélegzett gáz eloszlási zavarát fokozhatja (8)(Ib), míg a hosszabb belégzési idő növelheti az alveolaris ruptura rizikóját és a káros cardiovascularis következmények lehetőségét.

A kilégzési végnyomás 2 és 6 vízcmm között legyen, oly módon, hogy az oxigén saturatio 90% fölött legyen (paO<sub>2</sub> 50 Hgmm felett)(12, 13).

A betegek mechanikus ventilatorról történő leszoktatása általában akkor lehetséges, ha a beteg belégzési csúcsnyomás ( PIP) igénye alacsonyabb, mint 15-18 vízcmm, a FiO<sub>2</sub> igény alacsonyabb, mint 0,3-0,5. A leszoktatás idején a pCO<sub>2</sub> 50-60 Hgmm, esetleg kissé magasabb is lehet (2, 14).

Azon kissúlyú koraszülötteknél, akiknél a centralis légzési aktivitás gyenge aminophyllinnel és coffeinnel stimulálható a légzés a leszoktatási periódusban. Az extubatio akkor

kivitelezhető, ha a beteg képes a vérgáz szintet több órán át alacsony gépi respirációs ráta (10-15 légzés/min) mellett fenntartani.

#### 1.1.2. Oxigén terápia

A FiO<sub>2</sub> csökkentése minél előbb szükséges a géppel lélegeztetett koraszülötteknél, hogy megelőzzük az oxigén toxicitást, a pulmonalis hypertonia és cor pulmonale kialakulását.

Cél: a transzkután Hgb saturatiót 85-95% a paO<sub>2</sub>-t 50-70 Hgmm között tartani.

Extubálás után az oxigénterápiát fejbox-szal, garat- vagy maszk oxigénnel folytathatjuk.

A belélegzett gázkeverék O<sub>2</sub>-koncentrációját úgy válasszuk meg, hogy az mindig optimális legyen. Fontos tehát a gondos monitorizálás transcutan pO<sub>2</sub> monitorral vagy O<sub>2</sub>-saturatiómérővel. A vérgázanalízishez nem ajánlott az ismételt artériás vérvétel, a fájdalom és a velejáró stressz miatt.

Normális oxigéntensio fenntartásához fontos a viszonylag normális vér haemoglobin koncentráció, melyet transfúziókkal vagy rekombináns erythropoetinnel tarthatunk fenn. Fontos limitálni a vérvételek számát is az anémia elkerülésére.

Az oxigénkezelés ideje alatt néha súlyos bronchospasmus által kiváltott hypoxiás rohamokat észlelünk. Ennek megoldására ballonos O<sub>2</sub>-lélegeztetést alkalmazunk. Vegyük figyelembe azt is, hogy etetés, ébrenlét, sírás során nő az oxigén-igény.

#### 1.1.3. Folyadékterápia és diuretikumok

A túlzott folyadékbevitel, nagyfokú folyadék-gyülemhez vezethet a tüdőben. Ez a nagymennyiségű folyadék-felhalmozódás tovább csökkenti a már károsodott tüdőfunkciókat és hypoxemiához, hypercapniához és gépi lélegeztetés függőséghez vezethet. Ezért a folyadék és sóbevitelt a lehetséges minimumra kell csökkenteni, amely még lehetővé teszi a megfelelő kalórizálást és növekedést (2, 12, 14, 16) (I/b). A folyadék-megszorítás mellett is perzisztáló pulmonalis oedema esetén diuretikumok alkalmazása szükséges.

#### **Az alkalmazható diuretikumok**

Henle kacson ható diuretikum:

Furosemid, 2 mg/kg, minden második napon.

Ez a tüdő compliance gyors növelését és a rezisztencia gyors csökkenését idézi elő, de nem okoz változást a vérgáz szintben.

Krónikus használata esetén súlyos mellékhatások: hypokalemia, hyponatremia, metabolikus alkalózis, hypercalciuria nephrocalcinosisal és halláskárosodás jelentkezhetnek, a koraszülöttek osteopeniája súlyosbodik.

Distális tubuluson ható diuretikumok:

Chlorothiazid: 20 mg/kg 12 óránként

Spironolactonok (Aldacton) 5 mg/kg/nap dózisban

Hatásukra csak kisebb mértékű javulás várható, de lényegesen kevesebb a mellékhatás (2, 3).

#### 1.1.4. Bronchodilatator kezelés

A gépi lélegeztetés ideje alatt bronchodilatátorok [béta-2 receptor agonisták és/vagy antikolinerg szerek (ipratropium bromid)] alkalmazhatók [I/a], (14, 15). Megakadályozzák a bronchospasmusokat, ezáltal csökkentik a légúti rezisztenciát, segítségükkel megrövidíthető a gépi lélegeztetés ideje. Béta agonisták: isoproterenol, salbutamol, metaproterenol és isoetharine.

Anticholinerg szerek: atropin és ipratropium bromid. A cromolynnal (Intal) kiegészített bronchodilatator kezelés – gyulladáscsökkentő hatása miatt – előnyös (2, 9, 15, 17, 18, 19).

Nincs evidencia a bronchodilatátorok hosszú alkalmazására, használatát inkább a légúti obstrukciók akut jelentkezése esetén ajánlják. Extubálás után theophyllin kezelés (5 mg/kg/nap) javasolt, amelynek előnye a bronchodilatátor hatáson kívül az, hogy fokozza a légzőizomzat teljesítőképességét és javítja a ciliáris működést. A bronchodilatátor kezelés megrövidíti a gépi lélegeztetés idejét, de nem befolyásolja a mortalitást.

#### 1.1.5. Szteroid kezelés

- Szisztémás szteroid terápia

A szisztémás szteroid kezelés hatására akutan csökken a légúti ellenállás, javul a compliance és csökken az oxigénigény továbbá ezen hatások miatt a betegeket egyszerűbben és eredményesebben extubálhatjuk.

Feltételezett hatásai: növekvő surfactans és antioxidáns termelés, csökkenti a bronchospaszt, csökkenti a bronchialis oedemát és fibrosist, növeli az A vitamin státust és csökkenti a károsodott tüdő gyulladási sejtekre és mediátorokra adott válaszát (5, 6). A szisztémás szteroid kezelés hatására akutan csökken a légúti ellenállás, javul a compliance és csökken az oxigénigény továbbá ezen hatások miatt a betegeket egyszerűbben és eredményesebben extubálhatjuk.

1990-s évek végétől vált ismertté az alkalmazás nyomán jelentkező későbbi idegrendszeri károsodás, különösen azon koraszülötteknél, akiknél az első két életheten alkalmazzák.

Randomizált kontrollált vizsgálatok meta-analízise megerősítette, hogy a szteroid kezeléssel összefüggésben növekszik az idegrendszeri fejlődés károsodásának és a cerebrális bénulás rizikója, valamint a növekedésben való elmaradás. A szteroid kezelés nem csökkenti a mortalitást (14). Alkalmazásuk mellett gyakrabban észlelhető paraventricularis keringészavar és leukomalacia.

Mindezek miatt szisztémás szteroid terápia, igazolt cortizol hiányt leszámítva, legfeljebb a BPD szélsőséges eseteiben, utolsó terápiás kísérletként jön számításba. Helyette a hosszútávú, türelmes respirációs és adjuváns terápia ajánlott

#### Inhalációs szteroid terápia

A hosszú távú követés során az inhalációs szteroid terápia mellett nem észleltek idegrendszeri mellékhatásokat. Cochrane analysis szerint az inhalatív szteroid növelte az extubációs rátát a placeboval szemben, rutin használatra azonban nem ajánlják (10) [I/a].

Alkalmazása 2x50 µg/nap

Mellékhatásként itt is kialakulhat cataracta, növekedési hiba, emelkedő vérnyomás és orális candidiasis.

#### 1.1.6. Táplálás

A BPD-s újszülöttek kellő táplálása is a terápia kulcskérdése. Nem megfelelő táplálás esetén elégtelen a szomatikus növekedés, az új alveolusok kialakulása és csökken az izomerő, melyek a gépi lélegeztetés megszüntetését hátráltatják. Malnutritio fokozza a fertőzésveszélyt és oxigén-toxicitást is. Javasolt magas kalóriájú tápszerek, fehérje supplementatio, kalcium, foszfor, cink maximalizált bevitele, a megszorított folyadékbevitel mellett, mely megelőzi a kongesztív szívelégtelenség és pulmonális oedema kialakulását (4). BPD-s koraszülöttek gyakori megbetegedése az elégtelen kalciumbevitel és a diuretikumok által létrejött fokozott kalciumürítés miatt kialakult osteopenia, melyet gyakran kísér bordatörés. Ezért lényeges a húgyhajtók által modifikált sóürítéshez méretezett kalcium és foszfor és magnézium bevitel,

valamint a szérum kalcium, foszfor, alkalikus foszfatáz illetve a vizelettel ürülő Ca és P rendszeres ellenőrzése.

A tartósan parenterálisan táplált koraszülötteknél lényeges az A, E vitamin valamint nyomelemek mint: vas, réz, cink és szelénium bevitel, melyek antioxidáns szerepe mellett fontos az infekciókkal és tüdő károsodással szembeni protektív hatása. Hasonló szerepe van a sulfur tartalmú aminosavaknak, ezért igen fontos a glutathion bevitel is.

Igen fontos a betegeknél gyakran jelentkező gastrooesophagealis reflux felismerése és kezelése is, mivel ez fokozza a malnutritiót, krónikus gyulladást és tüdőkárosodást.

#### 1.1.7. Pulmonalis vasodilatátorok

BPD-s betegeknél a pulmonalis vascularis rezisztencia igen érzékeny az alveolaris pO<sub>2</sub> változásokra, ezért fontos biztosítani a beteg oxigenizációját nemcsak alváskor, hanem síráskor, etetéskor is.

E miatt történtek próbálkozások kalciumcsatorna blokkoló nifedipinnel, inhalált nitrogén oxiddal és prostacyclinnel is. De ezek tartós pozitív hatását eddig nem sikerült bizonyítani.

### ***Otthoni kezelés***

#### 1.1. Az otthoni kezelés kritériumai

1. folyamatos súlygyarapodás
2. stabil hőmérséklet kiságyban is
3. koordinált nyelés, szívás és légvétel
4. stabil cardiorespiratórikus funkció
5. szondatáplálás, esetleg a parenterális táplálás biztosítása
6. oxigén és pulze-oximéter biztosítása, szülők betanítása a használatra.
7. hazaadás előtti környezettanulmány
8. rendszeres ellenőrzés (2).

#### 1.2. Otthoni követés

A hazabocsájtó orvos feladata megszervezni - eleinte hetente, majd havonta – a betegek ellenőrzését, egy éves korig. Ez team munkát igényel (háziorvos, védőnő, szociális munkás, gyógytornász, dietetikus, neurohabilitátor, pulmonológus). Rendszeres vérnyomás monitorizálás, szemészeti és audiológiai vizsgálat is elengedhetetlen. Szükséges az elsősegélynyújtás és kórházba szállítás lehetőségének biztosítása.

#### 1.3. Védőoltások

A fertőzésveszély rizikója a koraszülötteknél a legmagasabb. Ezért védőoltásukat 2 hónapos korban kell elkezdni: diphtheria, tetanus toxoiddal, acellularis pertussissal (DTaP), valamint konjugált haemophylus influenza B típusával (HIB) és inaktívált poliovirussal (IPV). A további védőoltásokat az oltási séma szerint kell beadni. A vaccina védettséget nyújt a koraszülöttek számára és nem kell csökkenteni a dózist.

RSV prophylaxis javasolt minden 2 év alatti újszülött számára, akiknél 6 hónapos kor alatt tüdőbetegség zajlott. Ennek beadása október és április között havonta szükséges (1).

2 hónapos kor alatt javasolt a Prevenorral történő vakcináció, 6 hónapos kortól fontos az influenza védőoltás beadása is (2).

#### Idegrendszeri kimenetel

Koraszülötteknél növekszik az idegrendszeri károsodás esélye, károsodhat a motoros és kognitív funkció.

A generalizált hypotonia gyakori következménye az újszülöttkori respiratorikus betegségeknek, melyek a nagy motoros pályák károsodásának következménye. Halláskárosodás, súlyos intracranialis vérzések, nehézkes szociális beilleszkedés, szteroidok kiváltotta kortikális szürkeállomány veszteség szintén gyakori szövődmények. Az írás, olvasás és számolási képesség is gyakran károsodik, az iskolakezdés késik. Ezért időben szükséges a gyógytorna, logopédia és gyógypedagógia megkezdése.

### ***Alap ajánlások***

- Minimalizálni kell a BPD-s betegek oxigén támogatását és gépi lélegeztetését.
- Nasalis CPAP és légzési stimulátorok sikeresen gyorsíthatják a weaninget.
- Normális oxigenizáció biztosítja a növekedést és megelőzi a pulmonalis hypertoniát és cor pulmonálét.
- A folyadékmegszorítás és diuretikumok javíthatják a tüdő funkciót, de nem javítják a hosszútávú kimenetelt.
- A bronchodilatátorok csökkentik az akut periódusban a légúti rezisztenciát, de nem ajánlott tartós adásuk.
- A kortikoszteroidok hatásosan javítják a tüdőfunkciót, csökkentik az oxigén és ventilátor igényt, de neurológiai károsodáshoz vezethetnek. Ezért csak extrém esetekben javasolt használatuk.
- Pulmonális vasodilatátorok súlyos pulmonalis hypertonia esetén megakadályozhatják a cor pulmonálét.
- Optimális táplálás – bár nehezen kivitelezhető – nagyon fontos.
- BPD-s csecsemők hazaadásakor pontos ellátási tervet kell készíteni multidiscplinális szakmák bevonásával.
- Otthoni oxigénterápia csökkentheti a kórházi tartózkodás idejét és költségeit.

### ***Dokumentáció, bizonylat***

- BPD esetén kórházi ápolás dokumentumai, zárójelentés, további diagnosztikus és terápiás tervvel.
- Rendszeres gondozás esetén ambuláns lap vezetése az aktuális fizikális vizsgálat eredményeiről, a vizsgálatokról és terápiáról.

### **VI. Irodalomjegyzék**

- 1 American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn: Revised indication for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003, 112 (6 Pt 1): 1442-1446.
- 2 Bancalari E, Wilson-Costello D, Iben SC: Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in North America. Early Human Development 2005, 81: 171-179. I/A
- 3 Brion LP, Primhak RA, Abrosio-Perez I: Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with (or developing) chronic lung disease. Cochrane Database Syst. Rev. 2002, (1): CD 001817
- 4 Carver JD: Nutrition for preterm infants after hospital discharge. Adv. Pediatr. 2005, 52: 23-47.

- 5 Grier DG, Halliday HL: Corticosteroids in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin. Neonatol.* 2003, 8 (1): 83-91.
- 6 Grier DG, Halliday HL: Management of bronchopulmonary dysplasia in infants: guidelines for corticosteroid use. *Drugs* 2005, 65 (1): 15-29.
- 7 Howlett A, Ohlsson A: Inositol for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003, (4): CD 000366
- 8 Kamlin CO, Davis PG: Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004, 18 (4): CD004503.
- 9 Kassur-Siemenska B, Milewska-Bobula B, Dmenska H, Idzik M, Bauer A, Marcinski P, Dunin-Wasowicz D, Lipka B: Longitudinal study of children with bronchopulmonary dysplasia treated with disodium cromoglycate. *Med. Wieku Rozwoj.* 2003, 7 (3 Suppl 1): 343-350.
- 10 Lister P, Iles R, Shaw B, Ducharme F: Inhaled steroids for neonatal chronic lung disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2000, (3): CD002311
- 11 McCallion N, Davis P, Morley C: Volume-targeted versus pressure-limited ventilation in the neonate. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005, 20 (3): CD003666
- 12 Shaw NJ, Kotecha S: Management of infants with chronic lung disease of prematurity in the United Kingdom. *Early Human Development* 2005, 81: 165-170.
- 13 Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis P: Prophylactic nasal continuous positive airways pressure for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005, 20 (3): CD 001243
- 14 Thomas W., Speer CP: Management of infants with bronchopulmonary dysplasia in Germany. *Early Human Development* 2005, 81: 155-163.
- 15 Viscardi RM, Haday JD, Gumpfer KF, Taciak V, Campbell AB, Palmer TW: Cromolyn sodium prophylaxis inhibits pulmonary proinflammatory cytokines in infants at high risk for bronchopulmonary dysplasia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 156 (5): 1523-1529.
- 16 Von Stockhausen HB, Struve M: Effects of highly varying parenteral fluid intakes in premature and newborn infants during the first three days of life (authors' transl). *Klin. Paediatr.* 1980, 192 (6): 539-546.
- 17 Watterberg KL, Clark AR, Kelly HW, Murphy S: Delivery of aerosolized medication to intubated babies. *Pediatr. Pulmonol.* 1991, 10 (2): 136-141.
- 18 Watterberg KL, Murphy S: Failure of cromolyn sodium to reduce the incidence of bronchopulmonary dysplasia: a pilot study. *The Neonatal Cromolyn Study Group. Pediatrics* 1993, 91 (4): 803-806.
- 19 Yamamoto C, Kojima T, Sasai M, Matsuzaki S, Kobayashi Y: Disodium cromoglycate in the treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Acta Paediatr Jpn.* 1992, 34 (6): 589-591.

**A szakmai protokoll érvényessége: 2008. december 31.**