



W numerze m.in.:

DONIESIENIA ZE ŚWIATA

- Przedłużona antybiotykoterapia przewlekłych objawów związanych z boreliozą nie jest uzasadniona — *Maria Pokorska-Śpiewak*
- Sprawozdanie z 50. Kongresu ESPGHAN – zaburzenia karmienia i połykania — *Ewa Winnicka*

PRACE POGLĄDOWE

- Punkcja lędźwiowa – wskazania, technika wykonania i opieka nad pacjentem po zabiegu — *Dominika Pomorska, Monika Wanke-Rytt i wsp.*
- Gorączka i zespoły uogólnionej reakcji zapalnej — *Anna Wieteska-Klimczak, Anna Smorczewska-Kiljan i wsp.*
- Paracetamol i ibuprofen w praktyce pediatrii – porównanie wskazań do stosowania i profilu bezpieczeństwa — *Karolina Nowicka, Katarzyna Karłowicz-Bodalska i wsp.*
- Choroby okulistyczne u dzieci — *Andrzej Sawicki, Katarzyna Chibowska i wsp.*
- Wodobrzusze u dzieci — *Mikołaj Teisseyre*
- Co nowego w farmakoterapii i monitorowaniu cukrzycy w populacji wieku rozwojowego? — *Marta Wysocka-Mincewicz, Marta Baszyńska-Wilk i wsp.*
- Prebiotyki w profilaktyce alergii wg wytycznych Światowej Organizacji Alergii (WAO) — *Monika Szychta*
- Aktualne spojrzenie na preparaty wapnia jako środki wspomagające leczenie przeziębienia i alergii — *Klaudia Matysiak*
- Zespół Guillaína-Barrégo – zmienny obraz kliniczny, diagnostyka i leczenie — *Krystyna Szpura, Wojciech Służewski i wsp.*
- Torbiele mózgu u noworodków — *Dorota Lisowska-Mikołajków, Agata Mikołajków i wsp.*
- Diagnostyka obrazowa urazów nieprzypadkowych u dzieci — *Elżbieta Jurkiewicz*
- Leczenie żywieniowe indukujące remisję w chorobie Leśniowskiego-Crohna u dzieci i młodzieży — *Małgorzata Sładek*
- Powikłania leczenia żywieniowego — *Marta Sibilska, Joanna Żydak i wsp.*

Leki o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej —

Agata Bojdo, Jacek Witwicki i wsp.

- Oscylometria impulsowa – możliwości w diagnostyce czynności układu oddechowego u dzieci — *Anna Skiba, Alicja Widderska-Kurzawa i wsp.*

PRACE ORYGINALNE

- Pielęgnacja skóry noworodka i niemowlęcia — *Jerzy Szczapa*
- Acyduria 3-metyloglutakonowa – częstość występowania, interpretacja, rekomendacje — *Dariusz Rokicki, Magdalena Pajdowska i wsp.*

Leki o udowodnionej skuteczności w profilaktyce i leczeniu dysplazji oskrzelowo-płucnej

Evidence-based drug therapy in prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia

Agata Bojdo, Jacek Witwicki, Anna Kubaszewska

Oddział Neonatologii, Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej, Szpital Bielański, Warszawa

STRESZCZENIE

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD) jest uznawana za jedno z najczęstszych powikłań wcześniactwa. Częstość występowania BPD nie zmienia się pomimo poprawy opieki perinatalnej. Powszechne zastosowanie glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym, surfaktantu oraz mniej inwazyjnej wentylacji mechanicznej wpłynęły na obraz kliniczny tej choroby, której skutki mogą być długotrwałe. „Nowe” BPD ma łagodniejszy przebieg i jest skutkiem nieprawidłowego rozwoju płuc, a wykładnikiem ich nieprawidłowej funkcji jest tlenozależność. Ryzyko wystąpienia BPD jest związane z niedojrzałością, hipotrofią, predyspozycją genetyczną oraz obecnością czynników uszkodzających, takich jak wentylacja mechaniczna, infekcje i tlenoterapia. Nawracające infekcje, ograniczona tolerancja wysiłku, nieprawidłowy rozwój intelektualny i emocjonalny mogą wpływać na jakość życia pacjentów i ich rodzin przez wiele lat.

Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że glikokortykosteroidy, cytrynian kofeiny oraz witamina A mają pozytywny wpływ na częstość występowania BPD. Zastosowanie glikokortykosteroidów ułatwia skuteczną ekstubację niewydolnego oddechowo noworodka oraz zmniejsza śmiertelność i/lub tlenozależność w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego. Z uwagi na możliwość wystąpienia powikłań neurologicznych istotne jest ustalenie, kiedy, komu i w jakich dawkach należy je podać. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2017 ■ T. 14 ■ 640-646

SŁOWA KLUCZOWE: ■ DYSPLAZJA OSKRZELOWO-PŁUCNA ■ WCześNIACtwo ■ GLIKOKORTYKOSTEROIDY

ABSTRACT

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) remains the most common complication of prematurity. The rate of BPD is stable, despite advances in the medical care. Commonly used preventive measures: antenatal corticosteroids, surfactant therapy and gentler ventilation strategies changed the pathophysiology of chronic lung disease. New BPD has milder clinical course and is defined by disruption of distal lung growth. The lung function impairment is reflected in oxygen dependency. The most important risk factors for BPD are gestational age, fetal growth restriction, genetic susceptibility, mechanical ventilation, inflammation and oxygen toxicity. Long-term outcomes of BPD like recurrent infection, limited exercise tolerance and neurodevelopmental impairment have impact on quality of life of patients and their families. Steroids are proven to reduce death rate or BPD rate at 36 weeks postmenstrual age and can facilitate extubation. Unfortunately administration of steroids in neonatal period was previously reported to be associated with a higher risk of cerebral palsy. The timing, doses and indications for steroids are very important to facilitate extubation and the same time limiting side-effects. The use of caffeine and vitamin A were also suggested in prevention of BPD. **Standardy Medyczne/Pediatrics** ■ 2017 ■ T. 14 ■ 640-646

KEY WORDS: ■ BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA ■ PREMATUREITY ■ STEROIDS

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD) to jedno z najpoważniejszych i najczęstszych następstw wcześniactwa, szczególnie w grupie dzieci z bardzo małą urodzeniową masą ciała (ang. *very low birth weight*, VLBW). Pomimo poprawy opieki perinatalnej, poprawy przeżywalności i lepszych wyników leczenia dzieci skrajnie niedojrzałych częstość rozpoznawania BPD nie zmieniła się w sposób istotny. Nieustannie podejmowane są próby znalezienia metody, która pozwoliłaby zmniejszyć



GLÓWNE TEZY

- Pomimo poprawy opieki neonatologicznej czynniki ryzyka wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) w większości pozostają takie same; w niewielkim stopniu zmieniła się zapadalność. Łagodniejszy jest natomiast przebieg choroby i jej powikłania.
- Zasadniczym celem artykułu jest omówienie korzyści i powikłań stosowanych leków, a szczególnie glikokortykosteroidów, w leczeniu i profilaktyce BPD u noworodków.

szyc zapadalność na BPD. W prezentowanej pracy autorzy podjęli próbę przeanalizowania obecnej wiedzy na ten temat. Spośród opisanych metod terapeutycznych glikokortykosteroidy (GKS) są grupą leków, których działanie pozwala uzyskać szybką poprawę wydolności oddechowej. Jednocześnie wiadomo, że ich stosowanie wiąże się z ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych.

Celem artykułu jest przedstawienie obecnej wiedzy na temat skutecznych metod leczenia i profilaktyki BPD ze szczególnym uwzględnieniem roli glikokortykosteroidów.

Definicja

BPD jest rozpoznawana u niemowląt urodzonych przedwcześnie, które wymagają stosowania tlenoterapii biernej lub wentylacji przez co najmniej 28 dni. W zależności od stężenia stosowanego tlenu, rodzaju wsparcia oddechu niezbędnego w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego wyróżnia się łagodną, umiarkowaną lub ciężką postać BPD. Przewlekłe zapotrzebowanie na tlen jest prostym miernikiem ciężkości uszkodzenia płuc i pozwala przewidywać odległe skutki choroby oskrzelowo-płucnej¹. Do rozpoznania BPD nie jest konieczna ocena badania radiologicznego.

Warto zaznaczyć, że obraz kliniczny, radiologiczny i histopatologiczny tej choroby zmienił się od czasu rozpoczęcia stosowania surfaktantu. Obecnie uszkadzający proces włóknienia miąższu płuc jest mniejszy, a ich obraz radiologiczny bardziej homogeny. Dominuje zakłócony rozwój pęcherzyków prowadzący do występowania mniej licznych, większych i bardziej uproszczonych struktur pęcherzykowych. Zdezorganizowany jest również proces waskularyzacji, a powstałe w jego wyniku struktury włókniskowe mają nieprawidłową budowę, podobnie jak struktury śródmiąższu. Konsekwencją kliniczną tych zmian jest hipoksemia, pogłębiająca się w czasie wysiłku czy infekcji, hiperkapnia wynikająca z hipowentylacji lub nieprawidłowej relacji perfuzji do wentylacji oraz kompensacyjna zasadowica metaboliczna, składające się na obraz niewydolności oddechowej^{2,3}.

Epidemiologia

Częstość występowania BPD jest różna, zależna od ośrodka, i wynosi od 25 do 42% noworodków VLBW³. Może odzwierciedlać strukturę leczonych noworodków z masą ciała mniejszą niż 1500 g oraz wynikać z użytej do analizy definicji BPD. W związku z faktem, że ryzyko wystąpienia BPD jest odwrotnie proporcjonalne do dojrzałości dziecka, to im więcej jest leczonych dzieci skrajnie niedojrzałych, tym częściej rozpoznawane jest BPD. Z danych National Institute of Child Health Neonatal Research Network

wynika, że BPD jest rozpoznawana u 50% niemowląt z urodzeniową masą ciała między 501 a 750 g, 34% z masą między 751 a 1000 g, 15% z masą między 1001 a 1250 g, a tylko 7% z masą w przedziale od 1251 do 1500 g⁴. Wśród pacjentów zarejestrowanych w amerykańskiej narodowej bazie danych liczba niemowląt leczonych z powodu rozpoznanej BPD w latach 1993-2006 zmniejszyła się o 4,3%. Jednocześnie wiadomo, że wzrosły koszty leczenia i czas hospitalizacji tych dzieci⁵. Według innych raportów liczba rozpoznawanych BPD wzrosła lub nie zmieniła się. Według raportu National Institute of Child Health Neonatal Research Network w grupie 9575 niemowląt, urodzonych w latach 2003-2007 między 22. a 28. tygodniem ciąży, zapadalność na BPD nie zmieniła się w ciągu 5 lat⁶. Zmniejszyła się natomiast częstość rozpoznawanych ciężkich postaci BPD⁷. W europejskim badaniu MOSAIC z 2003 r. częstość występowania BPD wynosiła od 10,2 do 24,8%⁸. Różnice w liczbie rozpoznawanych przypadków BPD mogą wynikać z różnego jej definiowania, większej przeżywalności skrajnie niedojrzałych noworodków, a jednocześnie optymalizacji leczenia, np. stosowania mniej inwazyjnej wentylacji.

Czynniki ryzyka

Czynniki ryzyka BPD są dobrze poznane. Zalicza się do nich przede wszystkim niedojrzałość, a także stosowanie wentylacji mechanicznej, ekspozycję na wyższe od atmosferycznego stężenie tlenu, zespół zaburzeń oddychania (ang. *respiratory distress syndrome*, RDS), rozedmę płuc, przeciążenie łożyska płucnego, hipotrofię, predyspozycję genetyczną oraz proces zapalny². Niestety, możliwość przewidywania wystąpienia BPD na podstawie obecności czynników ryzyka nie jest doskonała. U 17% niemowląt niewentylowanych mechanicznie, a nawet niewymagających stosowania tlenoterapii w 14. dobie życia rozpoznawano BPD i odwrotnie – 33% noworodków wentylowanych mechanicznie lub wymagających tlenoterapii w 14. d.ż. nie rozwinęło BPD⁵. Największej troski wymagają pacjenci z ciężką postacią BPD, u których po urodzeniu stwierdzono RDS III lub IV stopnia, hipoplazję lub zapalenie płuc oraz którzy słabo reagowali na podany surfaktant. U tych niemowląt zwykle konieczna jest długa wentylacja mechaniczna wysokimi ciśnieniami i wysokim stężeniem tlenu. Często rozwijają się zespoły ucisków powietrza, wtórne infekcje, a następnie obrzęk płuc. Większość tych dzieci udaje się rozintubować, ale przez długie miesiące wymagają one stosowania tlenoterapii, z zaleceniem jej kontynuowania po wypisaniu do domu³.

Tabela 1. Dawkowanie deksametazonu w schemacie według DART

CZAS	DAWKA	CZĘSTOŚĆ
1 do 3. dnia	0,075 mg/kg m.c./dawkę	co 12 godz.
4 do 6. dnia	0,050 mg/kg m.c./dawkę	co 12 godz.
7 do 8. dnia	0,025 mg/kg m.c./dawkę	co 12 godz.
9 do 10. dnia	0,010 mg/kg m.c./dawkę	co 12 godz.

Powikłania BPD

Powikłaniem ciężkiej BPD o najpoważniejszym rokowaniu jest nadciśnienie płucne z objawami niewydolności prawokomorowej serca.

Pacjenci z rozpoznaniem BPD częściej niż porównywalna grupa dzieci bez BPD mają stwierdzoną gorszą wydolność płuc, a w jej następstwie mniejszą tolerancję wysiłku w wieku szkolnym, a nawet później. Dzieci z rozpoznaną ciężką postacią BPD w 50% przypadków wymagają rehospitalizacji w 1. roku życia, a w 36% przypadków w 2. r.ż. Przyczynami hospitalizacji są infekcje dróg oddechowych lub pogorszenie wydolności oddechowej. W kolejnych latach życia u dzieci tych częściej rozwija się astma oskrzelowa. Rozpoznanie BPD niesie za sobą ryzyko nieprawidłowego rozwoju neurologicznego. Częściej występują zaburzenia dużej i małej motoryki, słabsze możliwości poznawcze, opóźniony rozwój mowy, deficyt słuchu i wzroku oraz zwiększone ryzyko mózgowego porażenia dziecięcego. Ponadto w tej grupie chorych istnieje podwyższone ryzyko zgonu po wypisie ze szpitala^{9,10}.

Co pomaga dzieciom z BPD

1. Cytrynian kofeiny

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania kofeiny w profilaktyce bezdechów u noworodków niedojrzałych zostały dobrze poznane. Cytrynian kofeiny poprawia napęd oddechowy, kurczliwość przepony, podatność płuc. Poprzez korzystny wpływ na kurczliwość mięśni stabilizuje klatkę piersiową i poprawia funkcjonalną pojemność zalegającą, co ułatwia skuteczną ekstubację. W badaniu klinicznym z randomizacją w grupie noworodków z urodzeniową masą ciała mniejszą niż 1250 g, u których stosowano kofeinę w prewencji bezdechów, odnotowano skrócenie czasu wentylacji mechanicznej średnio o 6 dni, a także mniejszą zapadalność na BPD. W analizie *post hoc* wykazano większego stopnia skrócenie czasu wentylacji mechanicznej, gdy kofeinę włączono przed upływem 3. d.ż. aniżeli w późniejszym czasie. Ponadto stwierdzono, że kofeina poprawia przeżywalność

bez powikłań neurologicznych, w tym zmniejsza częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego w 18.-21. miesiącu wieku korygowanego^{9,11}. Zmniejszenie zapadalności na BPD, a jednocześnie częstości chirurgicznej ligacji przewodu tętniczego wykazano również w badaniu kohortowym, co wymaga jednak potwierdzenia w wieloośrodkowych badaniach klinicznych z randomizacją^{12,13}.

2. Witamina A

Witamina A odgrywa istotną rolę w zachowaniu integralności komórek oraz procesach naprawczych tkanek. Metaanaliza 7 badań z randomizacją wykazała, że domięśniowa suplementacja witaminą A w wysokich dawkach (3 razy w tygodniu po 5000 IU przez 4 tygodnie) redukuje tlenozależność w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego, ale nie wpływa na długoterminową ocenę funkcji płuc ani na rozwój neurologiczny. Wykazano niewielki wpływ witaminy A na zmniejszenie zapadalności na BPD oraz ograniczenie liczby zgonów^{14,15}. Ustalono ponadto brak wpływu jej działania na rozwój neurologiczny oceniany między 18. a 21. miesiącem wieku korygowanego¹⁴. Z uwagi na brak potwierdzonych długoterminowych skutków stosowania witaminy A i niewielki wpływ na występowanie BPD decyzję o jej zastosowaniu w profilaktyce tej choroby podejmuje klinicysta w oparciu o dostępność preparatu, lokalną zapadalność na BPD oraz akceptację bolesnego leczenia¹⁵. Dodatkowym utrudnieniem w stosowaniu witaminy A jest konieczność monitorowania jej stężenia w surowicy ze względu na możliwą toksyczność po przedawkowaniu^{2,13}.

3. Glikokortykosteroidy

Zastosowanie glikokortykosteroidów (GKS) w leczeniu i profilaktyce BPD budzi wiele kontrowersji. Leki z tej grupy (najczęściej deksametazon, betametazon, hydrokortyzon, budezonid) mają wiele korzystnych dla płuc działań. Stabilizują błony włośniczkowe, zmniejszają obrzęk płuc i skurcz mięśni gładkich oskrzeli, wzmagają syn-

tezę surfaktantu, hamują syntezę kolagenu oraz zmniejszają stan zapalny w drogach oddechowych. W konsekwencji skracają czas wentylacji mechanicznej, zmniejszają zapadalność na BPD, a w części przypadków również śmiertelność z jej powodu. Jednocześnie GKS, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach, obarczone są znanymi działaniami niepożądanymi. Należą do nich obserwowane we wczesnym okresie po zastosowaniu: perforacja przewodu pokarmowego, krwawienie z przewodu pokarmowego, nietolerancja glukozy, utrata masy ciała, wzrost ciśnienia tętniczego, kardiomiopatia przerostowa, a także większa podatność na zakażenia, zwłaszcza wywołane przez *Candida albicans*¹⁶. Zakażenia w przebiegu sterydoterapii są bardziej prawdopodobne u noworodków, u których podawanie leku z tej grupy rozpoczęto w 2. tygodniu życia, rzadziej, jeśli GKS zostały włączone w 4. t.ż.¹⁷. W związku z tym przed podaniem GKS należy wykluczyć zakażenie. Jednocześnie znany jest fakt, że profilaktyczne zastosowanie antybiotyków nie ma racjonalnego uzasadnienia. Jako prewencja powikłań w trakcie sterydoterapii obowiązuje monitorowanie stężenia glukozy, ciśnienia tętniczego, jak również ocena mięśnia sercowego w badaniu ultrasonograficznym.

W badaniach przeprowadzonych na zwierzętach z użyciem deksametazonu udowodniono, że GKS osłabiają podziały komórek w płucach i ośrodkowym układzie nerwowym (OUN). Deksametazon podany szczerom między 4. a 14. d.ż. zwiększa objętość płuc, przestrzeń powietrzną, zmniejsza powierzchnię pęcherzyków i zawartość DNA. Po zastosowaniu tego leku wykazano u zwierząt zmniejszenie wagi mózgu i zawartości DNA, a także opóźnione rozgałęzianie komórek dendrytycznych i zdeorganizowane tworzenie gleju. Istnieje związek między wystąpieniem mózgowego porażenia dziecięcego a postnatalnym stosowaniem GKS. W kohortowym badaniu australijskim porównywano w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) objętość mózgu 18-latków urodzonych przedwcześnie, którzy otrzymywali deksametazon w okresie noworodkowym, z tymi, którym nie podawano tego leku. U dzieci leczonych deksametazonem wykazano zmniejszenie objętości mózgu w 40. tygodniu wieku postkonceptyjnego oraz w wieku dorosłym¹⁸. Metaanaliza 20 badań klinicznych z randomizacją wykazała, że wczesne, tj. w 1. t.ż., podanie glikokortykosteroidów skutkuje wzrostem występowania mózgowego porażenia dziecięcego – najczęściej pod postacią spastycznej diplegii. Z drugiej strony, GKS zastosowane między 7. a 14. d.ż. ułatwiają ekstubację, zmniejszają śmiertelność w 28. d.ż. i zapadalność na BPD. Ponadto zmniejszają potrzebę wentylacji, tlenoterapii i konieczność

późnego stosowania deksametazonu. Ich wpływ na częstość występowania mózgowego porażenia dziecięcego nie jest do końca jasny⁹.

Według analizy Halliday i Ehrenkranz GKS stosowane po 7. d.ż. zmniejszają śmiertelność bez zwiększenia (w istotnym stopniu) odległych powikłań neurologicznych. Niemniej dowody na to ostatnie nie są jednoznaczne¹⁹.

Kolejna metaanaliza, obejmująca 1721 noworodków, wykazała w sposób statystycznie znamieny krótkoterminowe korzyści stosowania postnatalnych glikokortykosteroidów, tj. skrócenie czasu wentylacji oraz liczby rozpoznanych przypadków BPD, a jednocześnie zwiększenie częstości występowania mózgowego porażenia dziecięcego i tendencję (nieznamienna statystycznie) do zmniejszenia śmiertelności.

Tocząca się nadal dyskusja dotyczy stosowania deksametazonu u pacjentów zależnych od wentylacji mechanicznej o wysokich parametrach. Dokładniejsza analiza danych pozwoliła stwierdzić, że GKS stosowane u noworodków z wysokim ryzykiem (powyżej 65%) wystąpienia BPD zmniejszają śmiertelność i częstość mózgowego porażenia dziecięcego. Zastosowanie GKS u noworodków z niskim ryzykiem wystąpienia BPD zwiększa ryzyko zgonu i mózgowego porażenia dziecięcego²⁰⁻²³. Zarówno BPD, jak i sterydoterapia stosowana systemowo niezależnie od siebie są czynnikami ryzyka wystąpienia odległych, niekorzystnych skutków neurologicznych. Istotne jest zatem oszacowanie zysków i strat wynikających z zastosowania GKS w leczeniu BPD w stosunku do potencjalnych niekorzystnych następstw samej choroby. Nieustannie podejmowane są próby ustalenia optymalnej dawki, czasu podania, długości leczenia oraz grupy pacjentów, dla których korzyści z tego rodzaju terapii byłyby większe niż powikłania. Klinicysta podejmujący decyzję o włączeniu GKS u przedwcześnie urodzonego noworodka, wentylowanego mechanicznie, może oszacować ryzyko rozwoju ciężkiego BPD, korzystając np. z kalkulatora dostępnego na stronie: <https://neonatal.rti.org/>. Jest to cenna pomoc pozwalająca oszacować, czy korzyści przewyższają działania niepożądane wynikające ze stosowania GKS^{24,23}. Dodatkowo we wszystkich rekomendacjach pojawia się zalecenie informowania rodziców o możliwości wystąpienia krótko- i długoterminowych powikłań, a w związku z tym uzyskania ich świadomej zgody na zastosowanie tego rodzaju leczenia. Takie postępowanie wydaje się być uzasadnione w przypadku stosowania leku o niejednoznacznym działaniu.

Podkreśla się również, że kliniczny efekt podania GKS powinien być widoczny po 2-3 dniach leczenia. Jeśli tak się nie dzieje, należy zakończyć ste-

rydoterapię. W przeciwnej sytuacji u pacjenta reagującego na stosowanie GKS najczęściej stosuje się kurs trwający 7-10 dni. Optymalna dawka deksametazonu nie została ściśle określona. Najczęściej stosowany jest protokół DART użyty w badaniu z randomizacją. Schemat przedstawiono w Tabeli 1²⁵.

W wieloośrodkowym badaniu z randomizacją oceniano skuteczność kursu hydrokortyzonu podawanego od 1. do 10. d.ż. noworodkom urodzonym między 24. a 27. t.c. Stwierdzono zmniejszenie częstości występowania BPD w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego, skrócenie czasu wentylacji mechanicznej oraz zmniejszenie konieczności ligacji chirurgicznej przewodu tętniczego²⁶.

Podobne wyniki uzyskano w innym, wieloośrodkowym badaniu z randomizacją (PREMILOC TRIAL), w którym wykazano skuteczność małych dawek hydrokortyzonu podawanych w pierwszych 7 d.ż. w zmniejszaniu częstości stosowania tlenoterapii biernej w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego, skracaniu czasu wentylacji oraz zmniejszaniu konieczności ligacji chirurgicznej przewodu tętniczego. Ponadto zastosowanie hydrokortyzonu u noworodków urodzonych w 26.-27. t.c. zmniejsza umieralność ocenianą przed wypisem. Nie stwierdzono wczesnych powikłań stosowania hydrokortyzonu, takich jak perforacja przewodu pokarmowego. Odległe skutki uboczne, szczególnie w odniesieniu do OUN, są obecnie sprawdzane. Wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowania hydrokortyzonu w leczeniu BPD u najmniejszych dojrzałych noworodków może być podstawą do zmiany w przyszłości aktualnych rekomendacji²⁷. Poszukując bezpiecznego sposobu stosowania GKS, badano również korzyści oraz powikłania wynikające z podaży wziewnej tych leków. W badaniu NEUROSIS wykazano korzystny wpływ glikokortykosteroidów wziewnych stosowanych od 1. d.ż. na częstość występowania BPD, przy jednoczesnym wzroście umieralności w grupie leczonej w stosunku do grupy kontrolnej²⁸. Na podstawie metaanalizy opublikowanej w 2016 r. wykazano korzystny wpływ wziewnych GKS na częstość występowania BPD w 36. tygodniu wieku postkonceptyjnego. Ponad połowa noworodków pochodziła z jednego badania, w którym budezonid stosowano od 1. d.ż. do maksymalnie 32. tygodnia wieku postkonceptyjnego. Tak wczesne zastosowanie wziewnych GKS pozwoliło istotnie statystycznie zmniejszyć zapadalność na BPD oraz ograniczyło konieczność stosowania GKS systemowych jako terapii ratunkowej, przy jednoczesnym braku działań niepożądanych. We wspomnianej metaanalizie nie wykazano niekorzystnego wpływu wziewnie podawanych GKS na umieralność w badanej gru-

pie noworodków²⁹. Z pracy opublikowanej przez badaczy japońskich wynika, że flutikazon zastosowany wziewnie w dawce 50 µg od 1. do 42. d.ż. (przez pierwszych 6 t.ż.) lub do czasu ekstubacji u noworodków z grupy ryzyka zmniejsza ciężkość BPD³⁰.

Skuteczność wziewnej sterydoterapii zależy od dawki leku oraz techniki wykonywania nebulizacji²⁷. Znalezienie sposobu na dostarczanie cząstek leku do dróg oddechowych może poprawić efektywność leczenia³¹.

Wyciągając wnioski z dostępnych danych, Europejskie Towarzystwo Medycyny Perinatalnej (European Association of Perinatal Medicine, EAPM), Amerykańska Akademia Pediatrii (American Academy of Pediatrics, AAP) i Kanadyjskie Towarzystwo Pediatryczne (Canadian Pediatric Society, CPS) zdecydowały nie rekomendować rutynowego stosowania systemowych glikokortykosteroidów w leczeniu BPD.

Rekomendacje AAP opublikowane w 2010 r.³²

1. Terapia wysokimi dawkami deksametazonu (0,5 mg/kg m.c.) nie jest rekomendowana ze względu na niekorzystne odległe skutki neurologiczne.
2. Małe dawki deksametazonu (< 0,2 mg/kg m.c.) mogą ułatwić ekstubację. Konieczne są jednak dalsze badania oceniające wpływ małych dawek zarówno na przeżycie bez BPD, jak i krótko- i długoterminowe działania niepożądane. Obecnie nie ma wystarczających dowodów, by tworzyć zalecenia stosowania deksametazonu w małych dawkach.
3. Małe dawki hydrokortyzonu (1 mg/kg m.c./dobę) stosowane w pierwszych 2 t.ż. mogą zwiększyć przeżywalność bez BPD, szczególnie u niemowląt z wewnątrzmaciczną infekcją – wydaje się, że nie mają niepożądanego wpływu na rozwój neurologiczny. Niemniej jednak hydrokortyzon może zwiększać ryzyko perforacji przewodu pokarmowego, zwłaszcza jeśli stosowany jest łącznie z inhibitorami prostaglandyn. Nie ma wystarczających dowodów, by rekomendować jego stosowanie u wszystkich pacjentów.
4. Wyższe dawki hydrokortyzonu (3-6 mg/kg m.c./dzień) stosowane po 1. t.ż. nie zwiększyły przeżycia bez BPD w żadnym badaniu; nie ma dowodów uzasadniających rekomendowanie leczenia wysokimi dawkami hydrokortyzonu.

Wskazówki praktyczne: brak wystarczających dowodów do tworzenia jednoznacznych rekomendacji. Klinicysta musi sam wyważyć niekorzystne skutki samego BPD i działania niepożądane glikokortykosteroidów u każdego pacjenta indywidualnie.

U noworodka z urodzeniową masą ciała mniejszą niż 1500 g, pozostającego na wentylacji mechanicznej w 2. t.ż., występuje bardzo wysokie ryzyko rozpoznania BPD. Zastosowanie krótkiego kursu GKS w niskich dawkach, o znanych możliwych działaniach niepożądanych, w celu złagodzenia BPD powinno być uzasadnione istniejącym ryzykiem. Taka decyzja powinna być podejmowana wspólnie z rodzicami świadomymi krótko- i długoterminowych następstw⁵.

Rekomendacje CPS³³

1. Stosowanie glikokortykosteroidów (deksametazonu, hydrokortyzonu, GKS wziewnych) w 1. t.ż. w prewencji BPD nie jest rekomendowane (rekomendacja A).
2. Stosowanie wysokich dawek deksametazonu (0,5 mg/kg m.c./dzień) w prewencji lub leczeniu BPD nie jest rekomendowane (rekomendacja A).
3. Rutynowe stosowanie małych dawek deksametazonu (0,15 mg/kg m.c./dzień do 0,2 mg/kg m.c./dzień) u wszystkich niemowląt wymagających wsparcia oddechowego, po ukończeniu 7. d.ż. w prewencji lub leczeniu BPD nie jest rekomendowane (rekomendacja A).
4. Hydrokortyzon nie jest rekomendowany w leczeniu BPD (rekomendacja A).
5. Rutynowe stosowanie GKS wziewnych w prewencji BPD nie jest rekomendowane (rekomendacja A).
6. Nie jest jasne, czy korzyści z późnego stosowania deksametazonu dla niemowląt z dużym ryzykiem ciężkiego BPD lub z przedłużającą się wentylacją mechaniczną są większe niż skutki uboczne. Jeśli klinicysta, po uzyskaniu zgody rodziców, zdecyduje się leczyć niemowlę zależne od wentylacji mechanicznej, z dużym ryzykiem ciężkiego BPD lub z rozpoznaniem ciężkim BPD, małymi dawkami deksametazonu (początkowa dawka 0,15 mg/kg m.c./dzień do 0,2 mg/kg m.c./dzień), powinien je zmniejszać i odstawić po 7-10 dniach. GKS wziewne mogą być alternatywą dla deksametazonu, ale skuteczna dawka i czas trwania terapii nie są znane (rekomendacja C).
7. Potrzebne są badania z randomizacją oceniające efekty terapii małymi dawkami deksametazonu u niemowląt z dużym ryzykiem BPD oraz wpływ GKS wziewnych na przebieg choroby. Badania te powinny oceniać również odległe skutki stosowania GKS.

Rekomendacja EAPM²⁷

W celu ułatwienia ekstubacji noworodków urodzonych przedwcześnie, które wymagają stosowania wentylacji mechanicznej dłużej niż 1-2 tygodnie, należy rozważyć podanie krótkiego kursu deksametazonu w małych lub bardzo małych dawkach. ■



DO ZAPAMIĘTANIA

- Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD) to jedno z najczęstszych następstw wcześniactwa, niosące za sobą ryzyko zaburzeń rozwoju fizycznego, intelektualnego i emocjonalnego.
- Pozytywny wpływ na przebieg BPD mają glikokortykosteroidy, cytrynian kofeiny i witamina A.
- Największe znaczenie rokownicze ma zastosowanie glikokortykosteroidów, jednak z uwagi na ryzyko powikłań neurologicznych istotne jest ustalenie, kiedy, komu i w jakich dawkach należy je podać.

lek. Agata Bojdo

✉ Oddział Neonatologii
Samodzielny Publiczny Zakład Opieki Zdrowotnej,
Szpital Bielański
01-809 Warszawa, ul. Ceglowska 80

bagata@poczta.onet.pl

Autorstwo manuskryptu:

Agata Bojdo – opracowanie koncepcji badania/pracy naukowej, napisanie artykułu,

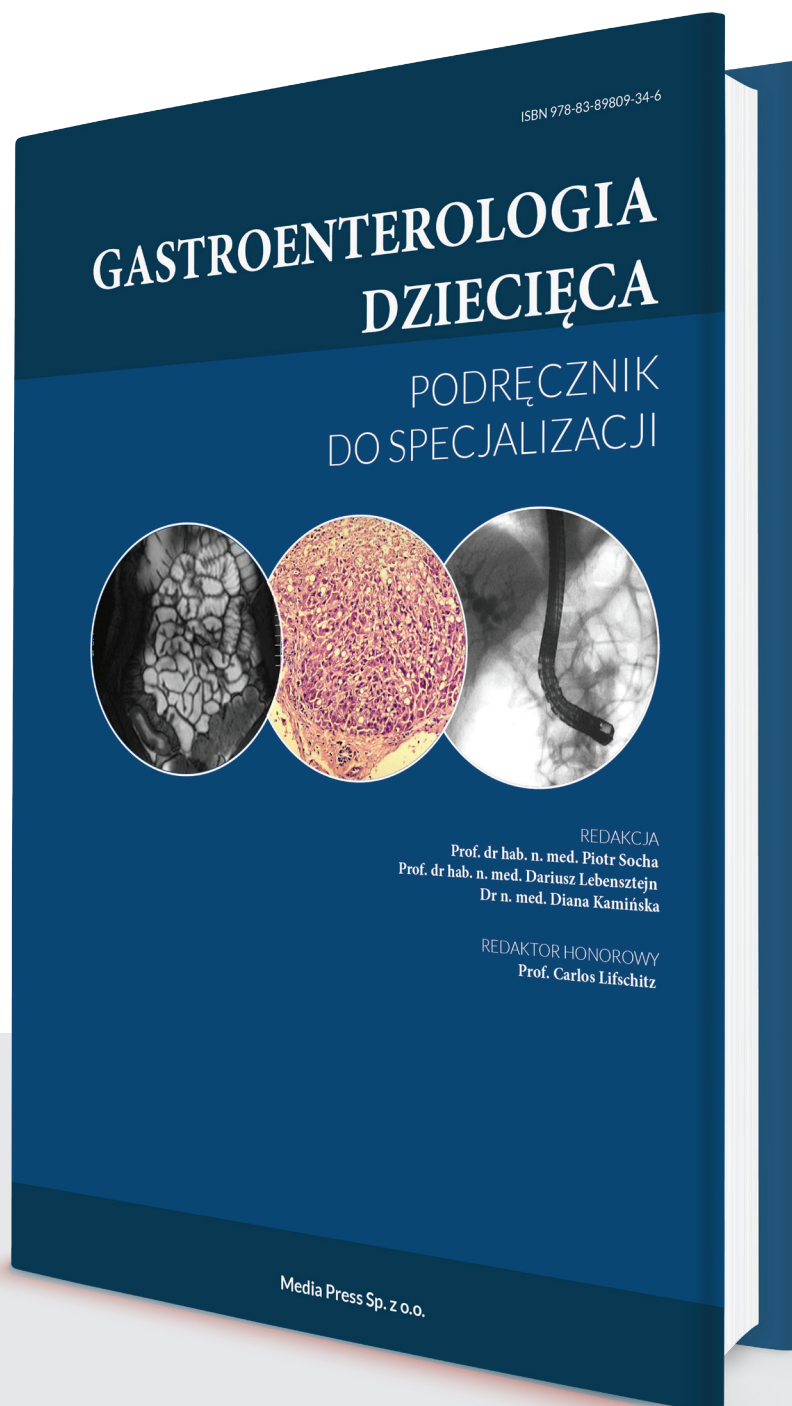
Jacek Witwicki – merytoryczna recenzja artykułu, nadzór nad ostateczną wersją artykułu,

Anna Kubaszewska – napisanie artykułu.

PIŚMIENNICTWO

1. Bancalari E. Is persistent need for supplemental oxygen a good indicator of adverse pulmonary outcome in very immature infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatol* 2014;99:254-255.
2. Gien J, Kinsella JP. Pathogenesis and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:305-313.
3. Deepak J, Bacalari E. Bronchopulmonary Dysplasia: Clinical Perspective. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2014;100:134-144.
4. Lemons JA, Bauer CR, Oh W i wsp. Very Low Birth Weight Outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 Through December 1996. *Pediatrics* 2001;107:1-8.
5. Jobe AH. The new Bronchopulmonary Dysplasia. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:167-172.
6. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF i wsp. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2010;126:443-456.
7. Stroustrup A, Trasande A. Epidemiological Characteristics and Resource Use in Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia 1993-2006. *Pediatrics* 2010;126:291-297.
8. Gortner L, Misselwitz B, Milligan D i wsp. for the members of the MOSAIC Research Group. Rates of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Neonates in Europe: Results from the MOSAIC Cohort. *Neonatology* 2011;99:112-117.
9. Schmidt B, Roberts R, Millar D i wsp. Evidence-Based Neonatal Drug Therapy for Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia in Very-Low Birth-Weight Infants. *Neonatology* 2008;93:284-287.
10. Jensen EA, Schmidt B. Epidemiology of Bronchopulmonary Dysplasia. *Clinical and Molecular Teratology* 2014;100:145-157.

- ¹¹ Schmidt B, Roberts RS, Davis P i wsp. Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. *N Engl J Med* 2006;354:2112.
- ¹² Dobson NR, Patel RM, Smith PB i wsp. Trends in caffeine use and association between clinical outcomes and timing of therapy in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2014;164:992.
- ¹³ Lyengar A, Davis JM. Drug therapy for the prevention and treatment of bronchopulmonary dysplasia. *Frontiers in Pharmacology* 2015;6:1-7.
- ¹⁴ Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short and long-term morbidity in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;8:CD000501.
- ¹⁵ Darlow BA. Vitamin A supplementation to prevent mortality and short – and long-term morbidity in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;8:CD000501.
- ¹⁶ Pera A, Byun A, Gribar S i wsp. Dexamethasone therapy and Candida sepsis in neonates less than 1250 grams. *J Perinatol* 2002;22:204-208.
- ¹⁷ Papile L, Tyson JE, Stoll BJ i wsp. A Multicenter Trial Of Two Dexamethasone Regimens In Ventilator-dependent Premature Infants. *N Engl J Med* 1998;338:1112-1119.
- ¹⁸ Cheong JLY, Burnett AC, Lee KJ i wsp. Association between Postnatal Dexamethasone for Treatment of Bronchopulmonary Dysplasia and Brain Volumes at Adolescence in Infant Born Very Preterm. *J Pediatr* 2014;164:737-743.
- ¹⁹ Doyle LW, Ehrenkrantz RA, Halliday HL i wsp. Late (> 7 days) postnatal corticosteroids for chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;1:1-132.
- ²⁰ Committee on Fetus and Newborn. Policy Statement- Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2010;126:800-808.
- ²¹ Doyle LW, Ehrenkrantz RA, Halliday HL. Dexamethasone treatment after the first week of life for bronchopulmonary dysplasia in preterm infant: a systemic review. *Neonatology* 2010;98:289-296.
- ²² Laughon MM, Langer JC, Bose CL i wsp. Prediction of Bronchopulmonary Dysplasia by Postnatal Age in Extremely Premature Infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:1715-1722.
- ²³ Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkrantz RA i wsp. Impact of Postnatal Systemic Corticosteroids on Mortality and Cerebral Palsy in Preterm Infants: Effect Modification by Risk for Chronic Lung Disease. *Pediatrics* 2005;115:655-661.
- ²⁴ Doyle LW, Halliday HL, Ehrenkrantz RA. An Update on the impact of postnatal systemic corticosteroids on mortality and cerebral palsy in preterm infants: effect modification by risk of bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 2014;165:1258-1260.
- ²⁵ Doyle LW, Dawis PG, Morley CJ i wsp. DART Study Investigators. Low-dose dexamethasone facilitates extubation among chronically ventilator dependent infants: a multicenter, international, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2006;117:75-83.
- ²⁶ Kaam A, Onland W. Randomised controlled trial: Prophylactic low-dose hydrocortisone treatment increases the rate of survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *Evid Based Med* 2016;21:177.
- ²⁷ Baud O, Maury L, Le Bail F i wsp. PREMILOC trial study group ; Effect of early low-dose hydrocortisone on survival without bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants (PREMILOC): a double-blind, placebo-controlled, multicentre, randomised trial. *Lancet* 2016;387:1827.
- ²⁸ Bassler D, Pavka R, Shinwell ES. Early Inhaled Budesonide for the Prevention of Bronchopulmonary Dysplasia. *N Engl J Med* 2015;16:373.
- ²⁹ Shinwell ES, Portnov I, Meerpohl JJ i wsp. Inhaled Corticosteroids for Bronchopulmonary Dysplasia; A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016;138.
- ³⁰ Nakamura T, Yonemoto N, Nakayama M i wsp. Early inhaled steroid use in extremely low birthweight infants a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016;101:552-556.
- ³¹ Mazela J, Polin R. Aerosol delivery to ventilated newborn infant historical challenges and new directions. *Eur J Pediatr* 2011;170:433-444.
- ³² The American Academy of Pediatrics Policy Statement: Postnatal Corticosteroids to Prevent or Treat Bronchopulmonary Dysplasia. *Pediatrics* 2010.
- ³³ Jefferies AL. Canadian Paediatrics Society, fetus and Newborn Committee; Postnatal corticosteroids to treat or prevent chronic lung disease in preterm infants. *Pediatric Child Health* 2012;17:573.
- ³⁴ Sweet DG, Carnielli V, Greisen G i wsp. European Consensus Guidelines on the Management of Neonatal Respiratory Distress Syndrome in Preterm Infants – 2013 Updates. *Neonatology* 2013;103:353-368.



Zalecany podręcznik do
PES
z pediatrii

GASTROENTEROLOGIA DZIECIĘCA

PODRĘCZNIK DO SPECJALIZACJI

„Podręcznik „Gastroenterologia dziecięca” jest lekturą zalecaną do specjalizacji, ale z pewnością będzie także przydatny pediatrom i lekarzom rodzinnym. Autorzy stworzyli dzieło prezentujące aktualny stan wiedzy w bardzo ważnej dziedzinie medycyny, stanowiące godny polecenia materiał edukacyjny.”

Prof. dr hab. n. med. Krystyna Wąsowska-Królikowska
Uniwersytet Medyczny w Łodzi

„Imponujący jest wysiłek zespołu redakcyjnego, który potrafił wyważyć proporcje między różnymi działami i ze zbioru autorских rozdziałów napisanych przez różnych specjalistów stworzył jednolity, nowoczesny podręcznik dla nowego pokolenia gastrologów dziecięcych. Mistrzostwo!”

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Radzikowski
Warszawski Uniwersytet Medyczny

www.standardy.pl/produkty

 **STANDARDY
MEDYCZNE**

Prenumerata

STANDARDY MEDYCZNE

Najbardziej aktualne i przydatne źródło
informacji niezbędnych
w praktyce lekarskiej

- Współpracujemy z największymi autorytetami naukowymi z kraju i ze świata
- Śledzimy najnowsze osiągnięcia w medycynie i standardach postępowania
- Docieramy do jak najszerzej grupy lekarzy i specjalistów

150 zł
ROCZNA
(6 numerów)

280 zł
DWULETNIA
(12 numerów)



Więcej informacji:
www.standardy.pl
tel. 22 642 09 40