

НОВИЙ ВІТЧИЗНЯНИЙ ПРЕПАРАТ ЕКЗОГЕННОГО СУРФАКТАНТА НЕОСУРФ НЕ ПОСТУПАЄТЬСЯ КУРОСУРФУ ЗА КЛІНІЧНОЮ ЕФЕКТИВНІСТЮ У ЛІКУВАННІ РЕСПІРАТОРНОГО ДИСТРЕС-СИНДРОМУ

Д.О. Добрянський¹,

О.В. Новікова²,

З.В. Салабай²,

О.Я. Децик²,

Ю.Ю. Дубровна²,

О.П. Борисюк²,

О.В. Пастернак²,

С.В. Процик²,

І.О. Іванова²,

Л.В. Бонецька²,

Г.О. Леженко³,

Н.С. Шербина³

¹Львівський національний медичний
університет імені Данила Галицького

²Львівська обласна клінічна лікарня

³Запорізький державний медичний
університет,
Запорізький міський пологовий
будинок №5

Резюме

У відкритому мультицентровому дослідженні порівнювали клінічну ефективність натуральних препаратів сурфактанта Неосурф і Куросурф у лікуванні респіраторного дистрес-синдрому (РДС) у недоношених новонароджених з терміном гестації 26—33 тижні. 90 немовлят, яких лікували Неосурфом, утворили основну групу і перебували під спостереженням. До складу контрольної групи ретроспективно увійшли 52 дітей, які отримували Куросурф у 2005—2007 рр. Поширеність більшості перинатальних чинників ризику була приблизно однаковою в обох групах. Немовлята з контрольної групи частіше народжувались за допомогою кесаревого розтину, потребували первинної реанімації і вищих концентрацій кисню (FiO₂). Достовірно менше дітей з основної групи отримали лише 1 дозу сурфактанта (49% проти 65%; p<0,05). Лікування за допомогою Куросурфу забезпечувало статистично суттєвіше зниження показників FiO₂ і середнього тиску у дихальних шляхах (СТДШ), проте площі під кривими FiO₂ і СТДШ у перші 6 годин після введення обох препаратів істотно не відрізнялись. 90% дітей в основній і 85% новонароджених у контрольній групі вижили до 7-го дня життя (p>0,05), а до моменту виписки зі стаціонара відповідні показники становили 83 і 79% (p>0,05). Групи не відрізнялись за рівнем захворюваності на бронхолегеневу дисплазію (12% в основній проти 8% в контрольній групі; p>0,05). Частота тяжких внутрішньошлункових крововиливів була вищою у немовлят, яких лікували Куросурфом (31% проти 16%; p<0,05). Тривалість штучної вентиляції легенів, кількість повторних інтубацій і тривалість лікування у відділенні інтенсивної терапії були вірогідно меншими у дітей, які отримували Неосурф. Таким чином, за кінцевою ефективністю лікування немовлят з РДС, які народилися з масою тіла 750—1750 г, емульсія Неосурф не поступається суспензії Куросурф.

Ключові слова: респіраторний дистрес-синдром, лікування, сурфактант, клінічна ефективність, недоношені новонароджені.

Розробка і впровадження сурфактантної терапії стали історичним досягненням неонатології, надали потужного поштовху її подальшому розвитку. Піонери в галузі сурфактантних досліджень довели існування сурфактанта в легенях, описали його склад, функції й унікальну роль у підтриманні стабільності альвеол. Ключем до сучасного розуміння причин і механізмів виникнення респіраторного дистрес-синдрому (РДС) — патології, яка й сьогодні залишається важливою причиною захворюваності і смертності найбільш незрілих новонароджених, — стала демонстрація дефіциту сурфактанта в легенях немовлят, які помирали від хвороби гіалінових мембран. Перші ідеї щодо можливості введення поверхнево-активних речовин у легені новонароджених було висловлено ще в 1947 р., проте подальші спроби лікування штучними сурфактантами були безуспішними [1]. Сучасна ера сурфактант-замісної терапії розпоча-

лася 30 років тому після історичної публікації першого позитивного клінічного досвіду використання препарату екзогенного сурфактанта у 10 недоношених новонароджених [2]. Відтоді ефективність і безпечність застосування кількох натуральних і штучних екзогенних сурфактантів у лікуванні та профілактиці РДС у передчасно народжених немовлят було доведено численними рандомізованими дослідженнями. Узагальнений аналіз їх результатів засвідчив, що включення сурфактант-замісної терапії до комплексу профілактичних або лікувальних заходів у недоношених новонароджених не лише дозволяє покращити функцію незрілих і/або уражених легенів, а й вірогідно зменшує частоту синдромів витоку повітря і, що найважливіше, смертність таких немовлят [1]. Подальші дослідження довели переваги профілактичного і раннього лікувального призначення сурфактантів [3, 4], а також застосування кількох

доз порівняно з однією [5]; сприяли оптимізації тактики лікування [6], обґрунтували вибір окремих препаратів [7], визначили найбільш ефективну техніку введення сурфактанта [8] і додаткові показання для його застосування [6] (табл. 1). Останні досягнення в удосконаленні сурфактантної терапії пов'язані з порівняльними дослідженнями ефективності різних натуральних сурфактантів, розробкою і клінічною апробацією нової генерації синтетичних препаратів, опрацюванням альтернативних методів введення і нових показань, а також оцінкою доцільності й особливостей профілактичного і лікувального застосування сурфактантів у поєднанні зі створенням постійного позитивного тиску в дихальних шляхах новонароджених (CPAP-терапія) [9, 10].

Незважаючи на доведену вищу ефективність натуральних сурфактантів порівняно зі старою генерацією безбілкових штучних препаратів [7], більшість порівняльних досліджень не змогли засвідчити значних переваг одних натуральних сурфактантів над іншими, насамперед, у контексті вірогідного і суттєвого з клінічної точки зору зменшення віддаленої захворюваності та смертності недоношених новонароджених з РДС [6, 9, 11]. І хоча такі широко вживані у світі препарати натуральних сурфактантів, як берактант (Сурванта), порактант альфа (Курсурф), кальфактант (Інфасурф) і бовактант (Альвеофакт) суттєво відрізняються за походженням, технологіями приготування, складом, концентраціями фосфоліпідів і білків (табл. 2), застосування будь-якого з них забезпечує вірогідне зменшення пов'язаної з РДС летальності новонароджених [7, 9, 12]. Важливо підкреслити, що на відміну від перших натуральних сурфактантів, які вивчалися у плацебо-контрольованих дослідженнях, ефективність і безпечність нових препаратів оцінювали порівняно з уже відомими сурфактантами, оскільки проведення плацебо-контрольованих досліджень стало неетичним [13, 14].

Доступність й ефективність сурфактант-замісної терапії набувають особливого значення в сучасних умовах охорони перинатального здоров'я в Україні

у зв'язку з переходом на використання нових критеріїв живонародження [15].

Метою даного дослідження стала оцінка клінічної ефективності і безпечності застосування препарату Неосурф (емульсія фосфоліпідів сурфактанта по 2 мл (50 мг) у флаконах виробництва ТОВ "Докфарм", Україна) порівняно з препаратом Курсурф (суспензія фосфоліпідів виробництва фірми "Chiesi Farmaceutici", Італія) у лікуванні РДС у недоношених новонароджених.

Неосурф — новий вітчизняний натуральний препарат сурфактанта, у виробництві якого використовується лаваж свинячих легенів. Як і інші природні сурфактанти, він містить фосфоліпідів (50 мг у 2 мл емульсії), а також специфічні білки сурфактанта SP-B і SP-C. Концентрація фосфоліпідів у Неосурфі (25 мг/мл) є такою самою, як і у відомому препараті берактант (Сурвант).

Дослідження проводилось як відкрите мультицентрове клінічне випробування із застосуванням історичного контролю на базі Львівської обласної клінічної лікарні (кафедра педіатрії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького) та Запорізького пологового будинку № 5 (кафедра шпитальної педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб Запорізького державного медичного університету). Воно виконувалося згідно з вимогами Державного фармакологічного центру МОЗ України до клінічних випробувань і було першим в історії вітчизняної неонатології масштабним дослідженням ефектив-

ності сурфактант-замісної терапії у недоношених новонароджених.

Матеріали і методи дослідження

До дослідження було включено 99 недоношених новонароджених з РДС на Львівській клінічній базі і 43 передчасно народжених немовлят у Запоріжжі. Неосурф призначали 74 дітям, які з 1.09.2007 р. по 25.11.2007 р. і з 15.02.2009 по 22.08.2009 р. були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії новонароджених Львівської обласної клінічної лікарні і відповідали критеріям включення до дослідження. У Запорізькому міському пологовому будинку у цей самий період 2007 р. Неосурфом лікували 16 новонароджених. Разом, ці 90 немовлят становили основну групу дослідження і перебували під спостереженням до моменту виписки додому або смерті.

До складу контрольної групи ввійшли 52 недоношених новонароджених з РДС (25 на Львівській базі і 27 — на Запорізькій), яких лікували препаратом екзогенного сурфактанта Курсурф протягом 2005—2007 рр. Відповідно до завдань дослідження ретроспективно були проаналізовані історії хвороби цих дітей і отримані необхідні для порівняння дані.

Критерії залучення до дослідження були такими:

- 1) маса тіла при народженні 750—1750 г і гестаційний вік 26—33 тижні включно
- 2) вік дитини < 24 години після народження
- 3) клінічні і/або рентгенологічні ознаки РДС

Таблиця 1. Висновки систематичних оглядів щодо впливу особливостей сурфактантної терапії на смертність новонароджених [10]

Особливість	Відносний ризик	95% конфіденційний інтервал	Кількість дітей, яких потрібно лікувати, щоб врятувати 1 життя	95% конфіденційний інтервал
Повторні дози проти однієї дози сурфактанта	0,63	0,39–1,02	14	7–1000
Натуральні сурфактанти проти штучних	0,86	0,76–0,9	50	2–1000
Профілактичне введення проти лікувального	0,61	0,48–0,77	20	14–50
Раннє лікувальне введення проти пізнього	0,87	0,77–0,99	33	17–1000
Застосування процедури «INSURE»*	0,38	0,08–1,81	—	—

Примітка: * — інтубація, введення сурфактанта й екстубація (як правило, з переведенням на самостійне дихання під постійним позитивним тиском).

Таблиця 2. Склад найбільш уживаних препаратів натуральних сурфактантів [12]

Препарат сурфактанта	Походження/склад	Фосфоліпідів (%)	Плазмалогени (моль%)	SP-B (мг/ммоль ФЛ)	SP-C (мг/ммоль ФЛ)
Берактант	Екстракт подрібнених бичачих легенів + ДПФХ + трипальмітин + пальмітинова кислота	84	1,5	0–1,3	1–20
Кальфактант	Лаваж бичачих легенів + ДПФХ + холестерол	95	Немає даних	5,4	8,1
Порактант альфа	Екстракт подрібнених свинячих легенів + хроматографічна фільтрація	99	3,8	2–3,7	5–11,6

Примітки: ДПФХ — дипальмітоїлфосфатидилхолін, SP-B — білок сурфактанта В, SP-C — білок сурфактанта С.

4) потреба в лікуванні з використанням методики самостійного дихання під постійним позитивним тиском [CPAP] (позитивний тиск у дихальних шляхах >4 см водн. ст. або концентрація кисню у газовій суміші [FiO₂] >40%) або штучної вентиляції легенів (ШВЛ)

5) оцінка стану новонародженого за шкалою Апгар >4 балів на 5-ій хвилині

6) відсутність артеріальної гіпотензії і значної анемії (рівень гемоглобіну крові >100 г/л)

7) відсутність синдромів витоку повітря (за клінічними і рентгенологічними даними)

8) відсутність явних клінічних ознак внутрішньоутробної інфекції, множинних уроджених аномалій розвитку, вродженої вади серця.

Техніка введення препаратів сурфактанта відповідала рекомендаціям фірм-виробників. Початкова доза Неосурфу становила 100 мг/кг, а Куросурфу — 200 мг/кг. Якщо через 6 годин після першого введення зберігалась потреба в проведенні ШВЛ з FiO₂ >30% для підтримання SpO₂ >88%, повторно вводили 100 мг/кг Неосурфу. Максимально допускалось триразове застосування препарату. Повторну дозу Куросурфу (100 мг/кг) вводили через 12 годин після першої. Стандартних критеріїв повторного введення Куросурфу не було.

Кінцевий висновок щодо ефективності терапії Неосурфом ґрунтувався на узагальненій оцінці лікувального ефекту (табл. 3). Згідно з протоколом клінічного дослідження змінну узагальненої ефективності було перетворено на бінарну за таким алгоритмом: категорії "Висока ефективність" і "Помірна ефективність" було об'єднано у категорію "Препарат ефективний", а категорію "Відсутність ефекту" було перетворено на категорію "Препарат неефективний".

Крім того, враховували порівняльну динаміку параметрів вентиляції (FiO₂ і середній тиск у дихальних шляхах [СТДШ]) упродовж 6 годин після кожного введення сурфактанта (через 1, 3 і 6 годин), а також тривалість проведення ШВЛ. Оцінювали показники смертності немовлят упродовж перших 7 днів життя і до моменту виписки з лікарні, а також частоту бронхо-легеневої дисплазії (БЛД) у скоригованому віці 36 тижнів, пневмотораксів і внутрішньошлуночкових крововиливів (ВШК).

Значущість відмінностей між групами за критерієм узагальненої ефек-

тивності (як первинним, так і перетвореним — бінарним) оцінювали за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Щоб порівняти сукупну дію кожного з препаратів на параметри вентиляції легенів, обчислювали площу під кривими залежності FiO₂ і СТДШ від часу (AUC_{FiO₂} і AUC_{СТДШ}) за допомогою метода "трапецій". Використовували стандартні методи описової статистики, категоріального і коваріаційного аналізів, а також аналіз виживання Каплан-Мейєр. Відмінність між безперервними показниками оцінювали за критерієм Стюдента (вибірки з нормальним розподілом) або тестом Манна-Уїтні (вибірки з ненормальним розподілом), а дискретні величини порівнювали за допомогою критерію χ^2 і в двобічному тесті Фішера. Усі показники вважали вірогідними за умови, що $p < 0,05$.

Безпечність застосування нового препарату оцінювали, спостерігаючи за динамікою об'єктивного стану немовлят (аускультация легенів, вимірювання температури тіла, огляд шкіри і слизових оболонок, моніторинг рівня насичення гемоглобіну киснем, визначення частоти серцевих скорочень, середнього артеріального тиску, оцінка кількості і характеру ендотрахеального секрету) і беручи до уваги результати додаткових обстежень — загальних аналізів крові та сечі, біохімічних досліджень (вміст глюкози і білірубину в сироватці крові), рентгенографії органів грудної клітки і нейросонографії.

Протокол дослідження було затверджено Центральною комісією з питань етики МОЗ України. Неосурф призначали лише після одержання письмової інформованої згоди батьків дитини.

Новонароджені, включені до дослідження, отримували стандартний, визначений протоколом дослідження комплекс заходів інтенсивної терапії, що включав дихальну підтримку, інфузійну терапію і парентеральне харчування, антибактеріальні засоби, підтримку гемодинаміки, гомеостазу тощо.

Результати та їх обговорення

Сформовані групи не відрізнялись за терміном гестації, масою тіла при народженні, частотою антенатального призна-

чення стероїдів, частотою дітей, оцінених за Апгар на 1-ій хвилині менше 4 балів, віком немовлят на момент першого введення сурфактанта, а також відсотковою кількістю новонароджених, дихальну підтримку яким розпочинали із CPAP, і загальною частотою немовлят, які потребували лікування з використанням ШВЛ (табл. 4, рис. 1). Проте діти з контрольної групи вірогідно частіше народжувалися за допомогою кесаревого розтину, потребували реанімації після народження і вищих концентрацій кисню у дихальній суміші (FiO₂) безпосередньо перед включенням до дослідження. Остання особливість вказувала на можливість тяжчого ураження легенів у новонароджених, яких лікували Куросурфом. З іншого боку, частково ретроспективний дизайн дослідження не дозволяв виключити потенційного впливу на показник FiO₂ змін у клінічній практиці, які відбулись протягом останніх років, — підхід до використання додаткового кисню був ліберальнішим у період, коли формувалась контрольна група. Водночас, відсутність відмінностей між групами за показником СТДШ і частками немовлят, яких лікували за допомогою ШВЛ і CPAP (табл. 4), ставить під сумнів значну неоднорідність сформованих груп за тяжкістю захворювання легенів. Тим не менше, наявність статистично істотної відмінності між групами за початковим показником FiO₂ було враховано під час проведення подальшого статистичного аналізу.

Загалом, відсутність відмінностей між групами за найважливішими клінічними показниками, насамперед, гестаційним віком і масою тіла при народженні, частками дітей, яких лікували з використанням CPAP і ШВЛ, і, частково, за початковими параметрами дихальної підтримки перед початком сурфактант-замісної терапії визначала можливість порівнювати ефективність застосування різних препаратів екзогенного сурфактанта у сформованих групах немовлят з використанням відповідних статистичних методів.

44 (49%) дітей з основної групи проти 34 (65%) немовлят з контрольної групи

Таблиця 3. Шкала узагальненої оцінки ефективності препарату

Категорія ефективності	Опис категорії
Висока ефективність	Зменшення FiO ₂ більше, ніж на 20% протягом 6 год. після початкового введення. Значне скорочення тривалості ШВЛ.
Помірна ефективність	Зменшення FiO ₂ менше, ніж на 20% протягом 6 год. після початкового введення. Позитивна динаміка скорочення тривалості ШВЛ.
Відсутність ефекту	Відсутня динаміка досліджуваних показників

Примітка: FiO₂ — відсоткова частка кисню у дихальній газовій суміші.

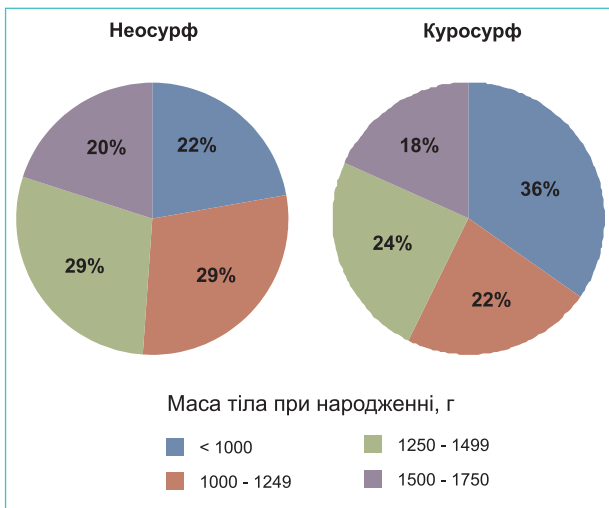


Рис. 1. Розподіл дітей, включених до дослідження, за масою тіла при народженні ($p > 0,05$).

отримали лише одну дозу сурфактанта, відповідно, 23 (26%) проти 16 (31%) отримали 2 дози і 23 (26%) проти 2 (4%) — 3 дози ($p = 0,002$). Проте ці дані, знову-таки, не можна інтерпретувати однозначно, оскільки на відміну від Неосурфу, який під час дослідження вводили за наявності чітко визначених показань, призначення повторних доз Куросурфу в більшості випадків було неможливим через його високу вартість або відсутність.

Сформовані групи істотно не відрізнялись за динамікою показників FiO_2 після введення сурфактанта. Введення обох препаратів забезпечувало достовірне і клінічно значуще ($p < 0,001$) зменшення початкового показника протягом 6 годин. Загальний градієнт зменшення FiO_2 після введення першої дози Неосурфу досягав 35% від початкового рівня і незначно відрізнявся від ефекту, що забезпечував Куросурф — 38% (рис. 2). Проте, оскільки до введення сурфактанта групи істотно відрізнялись за показником FiO_2 , то для їх порівняння за динамікою цього показника було застосовано коваріаційний аналіз, результати якого засвідчили, що зменшення FiO_2 дійсно не відрізнялось між групами впродовж перших 3 годин після введення сурфактанта, при цьому було істотно більшим у групі Куросурфу за 6 годин ($p = 0,024$).

Незважаючи на те, що введення обох сурфактантів забезпечувало достовірне і клінічно значуще ($p < 0,001$) зменшення початкового показника СТДШ протягом 6 годин, сформовані групи

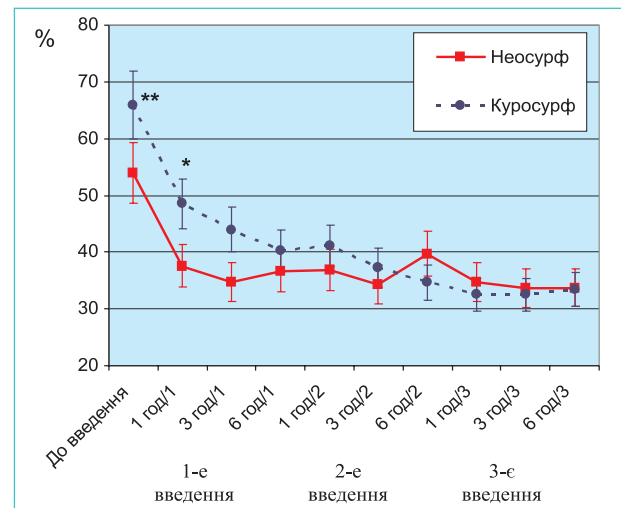


Рис. 2. Порівняльна динаміка FiO_2 через 1, 3 і 6 годин після 3 введення Неосурфу і Куросурфу (зменшення показника протягом 6 годин після першого введення статистично вірогідне в обох групах; зазначено вірогідні відмінності між групами: ** — $p < 0,0001$; * — $p < 0,05$).

істотно відрізнялись за цим показником через 1, 3 і 6 годин після введення препаратів. У контрольній групі зменшення значень середнього тиску дихальної підтримки у зазначені моменти часу було істотно більшим, ніж в основній (рис. 3).

Щоб порівняти сукупну дію препаратів на параметри вентиляції легенів (FiO_2 , СТДШ) у часі, для кожного з них було обчислено площу під кривою його залежності від часу (AUC_{FiO_2} і $AUC_{СТДШ}$) за перші шість годин після введення препарату сурфактанта. Саме такий підхід до оцінки порівняльної ефективності різних препаратів сурфактанта було застосовано у найбільш масштабному порівняльному дослідженні клінічної ефективності Куросурфу і Сурванти [16]. На підставі результатів, наведених у таблиці 5, можна зробити висновок, що основна і контрольна групи статистично істотно не відрізнялись за показниками AUC_{FiO_2} і $AUC_{СТДШ}$.

Представлені дані підтверджують попередньо висловлене нами припущення про те, що Куросурф забезпечує триваліший і надійніший ефект в плані зменшення кисневої залежності і, особливо, зниження рівня дихальної підтримки [11]. Цю особливість швидкої дії порактанта на параметри вентиляції недо-

ношених новонароджених зауважували й інші дослідники [10, 12]. Водночас, порівняльні кінцеві результати лікування немовлят в обох групах, наведені на рисунках 4—6 і в таблиці 6, не доводять клінічного значення цього ефекту.

Групи не відрізнялись за показниками виживання до 7-го дня життя і до моменту виписки зі стаціонару (рис. 4). Причиною смерті більшості пацієнтів в обох групах в перші 7 днів життя були тяжкі крововиливи у шлуночки моз-

Таблиця 4. Порівняльна характеристика новонароджених, включених до дослідження

Показник	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=52)	p
Гестаційний вік, тиж. (SD) ¹	29,19 (2,1)	29,00 (2,93)	0,26
Маса при народженні, г (SD)	1234,61 (273,01)	1266,43 (444,46)	0,51
Антенатальне призначення стероїдів, кількість випадків (%)	43 (58)	32 (62)	1,0
Кількість дітей, народжених за допомогою кесаревого розтину (%)	36 (40)	31 (60)	0,04
Кількість дітей, які вимагали реанімації після народження (%)	64 (71)	48 (92)	0,003
Кількість дітей з оцінкою за Апгар на 1 хвилині менше 4 балів (%)	18 (20)	9 (27) ²	0,9
Кількість дітей, яких лікували за допомогою ШВЛ (%)	77 (86)	45 (87)	1,0
Кількість дітей, яких до введення сурфактанту лікували за допомогою СРАР (%)	29 (32)	11 (21)	0,17
Вік на момент початку ШВЛ, год.	1,25 [0–81] ³	3 [0–96]	0,5
Вік на момент введення 1 дози, год.	7 [0,5–23]	6,25 [0,5–23,5]	0,57
СТДШ перед введенням сурфактанту, см водн. ст.	9,4 [4,0–11,6]	9,4 [6,25–16,75]	0,97
FiO_2 перед введенням сурфактанту, %	50 [21–100]	60 [28–100]	0,0004

Примітки: 1 - SD — середнє квадратичне відхилення
 2 - n = 47 (п'ятьом дітям з контрольної групи оцінку за Апгар на 1-й хвилині не проводили)
 3 - тут і далі — медіана, у дужках — мінімальне і максимальне значення.

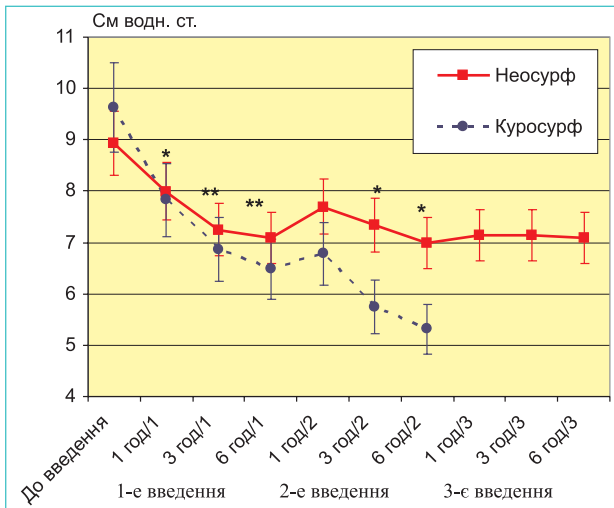


Рис. 3. Порівняльна динаміка показників СТДШ через 1, 3 і 6 годин після 3 введень Неосурфу і 2 введень Куросурфу [дані лише Львівського центру, пацієнти якого отримували максимум 2 дози Куросурфу] (зменшення показника протягом 6 годин після першого введення статистично вірогідне в обох групах; зазначено вірогідні відмінності між групами: ** — $p < 0,001$; * — $p < 0,05$).

Таблиця 5. Порівняльні показники площі під кривими FiO_2 і СТДШ в перші 6 годин після введення Неосурфу і Куросурфу

Показник	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=52)	p
AUC FiO_2 (FiO_2 – години)	201,25 [126–540]	224,5 [130,5–600]	0,13
AUC $СТДШ$ (СТДШ – години)	45,5 [25,2–66,98]	34,14 [25,18–94,75]	0,12

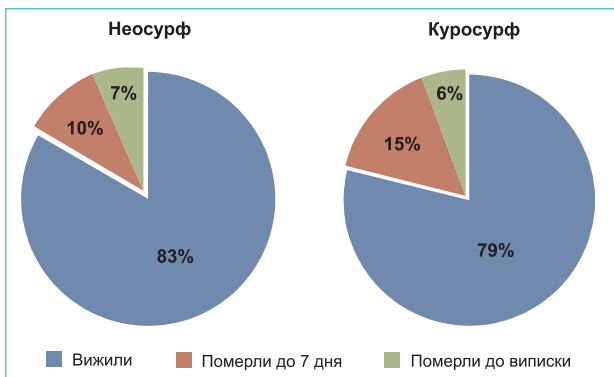


Рис. 4. Порівняльні показники виживання до 7-го дня життя і до моменту виписки зі стаціонару ($p > 0,05$).

ку. Лише двоє дітей (по одній дитині в основній і контрольній групах) померли в перші 72 години життя від РДС, незважаючи на введення препаратів сурфактанта. 6 дітей (7%) з основної групи і 3 немовлят (6%) з контрольної померли після 7-го дня життя від причин, не пов'язаних із легенеvim захворюванням.

Важливими також є результати спеціального порівняльного аналізу виживання, які свідчать, що відносно більше новонароджених залишалися живими у групі Неосурфу порівняно з контрольною групою впродовж дослідження (рис. 5). Хоча статистично вірогідних відмінностей між групами за "динамічною" часткою живих дітей немає, очевидною є відсутність будь-яких віддалених негативних ефектів, пов'язаних із застосуванням Неосурфу.

Захворюваність на БЛД і частота пневмотораксів були значно вищими в основній групі, а відсоткова кількість тяж-

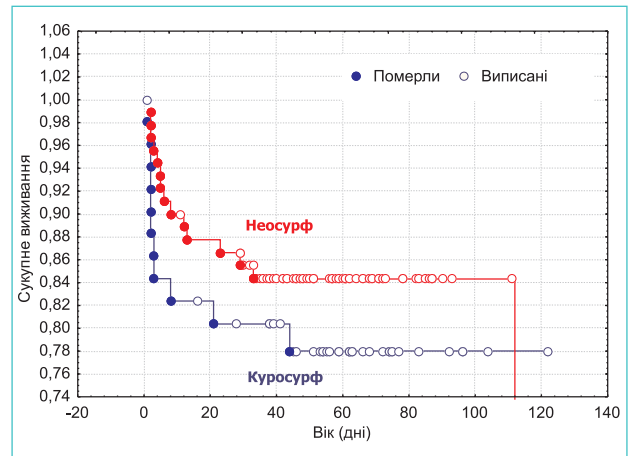


Рис. 5. Порівняльний аналіз виживання у групах (частка живих дітей від загальної кількості немовлят з урахуванням попередньо померлих і виписаних) за Каплан-Мейєр (відмінність між групами недостовірна; $p > 0,05$).

ких ВШК була значно більшою у немовлят, яких лікували Куросурфом (рис. 6). Тривалість ШВЛ, кількість повторних інтубацій і тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених були вірогідно меншими у дітей, яких лікували Неосурфом (табл. 6).

Аналіз узагальненої ефективності препаратів засвідчив, що застосування Неосурфу було ефективним у 80 новонароджених (88,89%), а введення Куросурфу супроводжувалось значним зменшенням кисневої залежності у 46 (92%) немовлят ($p = 0,51$). Таким чином, різниця між зазначеними показниками становить -3,11% з 95% довірчим інтервалом (ДІ) від -13,04% до 6,82% (Рис. 7). Отже, нижня межа 95% ДІ для різниці часток позитивних результатів (препарат ефективний), що становить -13,04, більше нижньої межі зони клінічно прийнятних відмінностей для змінної загальної ефективності (-25%).

Досліджуваний препарат Неосурф добре переносився новонародженими, незважаючи на порівняно великий об'єм однієї дози (4 мл/кг проти 2,5–1,25 мл/кг для Куросурфу). Не було відмічено жодного випадку погіршення загального стану, життєвих функцій або результатів додаткових обстежень, які можна було б пов'язати з введенням Неосурфу.

Безперечно, найважливішим недоліком цього дослідження, якого не вдалось уникнути через об'єктивні причини, було ретроспективне формування контрольної групи і, як наслідок, можливість виникнення систематичної похибки. Показання, за якими призначали Куросурф, не відрізнялись від визначених у протоколі, проте цей сурфактант, принаймні у частині випадків, вводили суб'єктивно визначеним дітям, а не всім новонародженим, стан яких відповідав критеріям включення до дослідження. Значно більший відсоток немов-

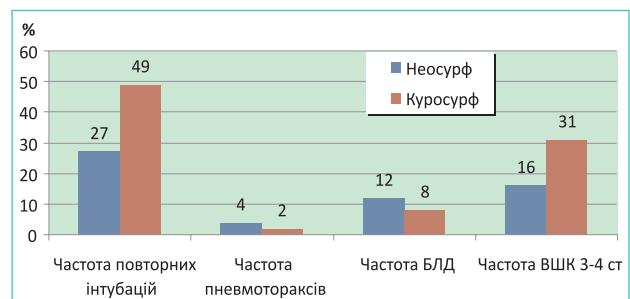


Рис. 6. Порівняльна частота повторних інтубацій трахеї і супутньої патології у групах (* — $p < 0,05$).

Таблиця 6. Порівняльні показники тривалості ШВЛ і тривалості госпіталізації немовлят

Показник	Основна група (n=90)	Контрольна група (n=52)	P
Тривалість ШВЛ, год ¹	48 [3–451] ²	120 [7,5–984]	0,004
Перебування у відділенні інтенсивної терапії новонароджених, дні ¹	8 [2–78]	13 [1–52]	0,04
Тривалість госпіталізації, дні ¹	57 [11–114]	62 [1–122]	0,27

Примітки: ¹ — для дітей, які вижили; ² — медіана, у дужках — мінімальне і максимальне значення.

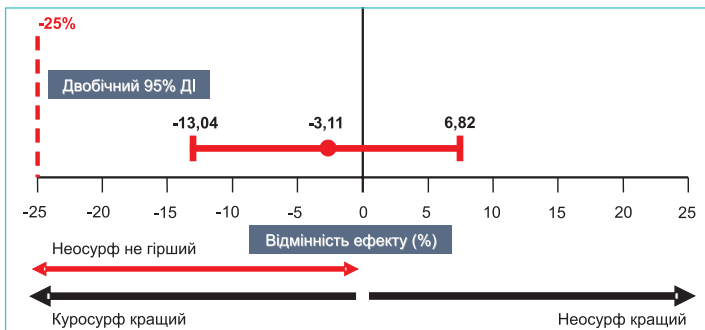


Рис. 7. Порівняння узагальненої ефективності Неосурфу і Куросурфу, що ґрунтується на довірчих інтервалах.

лят, які потребували реанімаційної допомоги після народження в контрольній групі, а також істотно вищі початковий показник FiO_2 і частота тяжких ВШК можуть вказувати на те, що діти, яких лікували Куросурфом, народжувались у тяжкому стані. Водночас, сформовані групи не відрізнялись за частотою антенатальної профілактики стероїдами, станом новонароджених відповідно до результатів оцінювання за Апгар, їхнім віком на момент уведення першої дози сурфактанта і, частково, за рівнем дихальної підтримки безпосередньо перед цим, що все-таки дозволяє ставити під сумнів наявність суттєвих відмінностей між групами за тяжкістю РДС. Динаміка досліджуваних показників дихальної підтримки, які характеризували клінічну відповідь на ведення Неосурфу, відрізнялась від темпів зменшення FiO_2 і СТДШ після застосування Куросурфу, проте це не дозволило досягти кращих кінцевих результатів лікування немовлят. Водночас, на відміну від Ramanathan et al., які порівнювали Куросурф і Сурвант, нам не вдалося продемонструвати, що площа під

кривими FiO_2 і СТДШ після введення Куросурфу є значно меншою, ніж після призначення Неосурфу.

Методологічні обмеження цього дослідження не дозволяють стверджувати, що достовірно кращі ок-

ремі клінічні показники, які характеризували новонароджених з основної групи, були пов'язані з використанням Неосурфу. Кращі результати лікування дітей Неосурфом могли бути наслідком удосконалення клінічної практики впродовж останніх 3 років (контрольна група формувалася саме за такий період) або ж результатом використання більшої кількості доз сурфактанта у новонароджених з основної групи. Не можна також виключити потенційного впливу низки інших чинників. Тим не менше, метою нашого дослідження було оцінити, чи кінцеві результати лікування недоношених новонароджених з РДС Неосурфом не будуть значно гіршими від показників, досягнутих з використанням Куросурфу. Отримані нами дані свідчать про відсутність таких відмінностей.

Висновки

1. За показником узагальненої ефективності лікування РДС у недоношених новонароджених з терміном гестації 26—33 тижні і масою тіла при народженні 750—1750 г препарат Неосурф є терапевтично еквівалентним препарату Куросурф.
2. Застосування сурфактанта Неосурф дозволяє досягти показників виживання і супутньої захворюваності зазначеної вище категорії новонароджених в ранній неонатальний період і до моменту виписки зі стаціонару, які клінічно і статистично не відрізняються від результатів, що забезпечуються лікувальним використанням препарату Куросурф.
3. За умови дотримання рекомендацій фірми-виробника введення емульсії Неосурф добре переноситься новонародженими і не супроводжується виникненням будь-яких побічних ефектів.

Література

1. Suresh G. K. Current surfactant use in premature infants / G. K. Suresh, R. F. Soll // Clin. Perinat. — 2001. — V. 28. — P. 671—694.
2. Fujiwara T. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease / T. Fujiwara, S. Chida, Y. Watabe, T. Abe // Lancet. — 1980. — V. 1 (8159). — P. 55—59.
3. Soll R. F. Prophylactic versus selective use of surfactant in preventing morbidity and mortality in preterm infants / R. F. Soll, C. J. Morley // Cochrane Database Syst. Rev. — 2001. — V. 2, CD000510.
4. Yost C. C. Early versus delayed selective surfactant treatment for neonatal respiratory distress syndrome / C. C. Yost, R. F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — V. 2, CD001456.
5. Soll R. F. Multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome / R. F. Soll // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — V. 2, CD000141.
6. Surfactant-replacement therapy for respiratory distress in the preterm and term neonate / W. A. Engle and Committee on Fetus and Newborn // Pediatrics. — 2008. — V. 121. — P. 419—432.
7. Soll R. F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome / R. F. Soll, F. Blanco // Cochrane Database Syst. Rev. — 2000. — V. 2, CD000144.
8. Valls-i-Soler A. A simplified surfactant dosing procedure in respiratory distress syndrome: the "side-hole" randomized study. Spanish Surfactant Collaborative Group / A. Valls-i-Soler, J. F. Lopez-Heredia, E. A. Gastiasoro // Acta Paediatr. — 1997. — V. 86. — P. 747—751.
9. Been J. V. What's new in surfactant? A clinical view on recent developments in Neonatology and Paediatrics / J. V. Been, L. I. Zimmermann // Eur. J. Pediatr. — 2007. — V. 166. — P. 889—899.
10. Halliday H. L. Surfactants: past, present and future / H. L. Halliday // J. Perinat. — 2008. — V. 28. — P. S47—S56.
11. Порівняльна ефективність препаратів екзогенного сурфактанту Неосурфу і Куросурфу в лікуванні респіраторного дистрес-синдрому у недоношених новонароджених / Д. О. Добрянський, Г. О. Леженко, Є. Є. Шунько [та ін.] // Україна. Здоров'я нації. — 2008. — Т. 2, № 6. — С. 204—210.
12. Ramanathan R. Animal-derived surfactants: where are we? The evidence from randomized, controlled clinical trials / R. Ramanathan // J. Perinat. — 2009. — V. 29. — P. S38—S43.
13. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (beractant) in the treatment and prevention of respiratory distress syndrome / B. T. Bloom, J. Kattwinkel, R. T. Hall [et al.] // Pediatrics. — 1997. — V. 100. — P. 31—38.
14. Bloom B. T. Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respiratory distress syndrome / B. T. Bloom, R. H. Clark // Pediatrics. — 2005. — V. 116. — P. 392—399.
15. Про затвердження Інструкції з визначення критеріїв перинатального періоду, живонародженості та мертвонародженості, Порядку реєстрації живонароджених і мертвонароджених. — Офіц. вид. — К.: М-во охорони здоров'я України, 2007. — 22 с. — (Нормативний документ Міністерства охорони здоров'я України. Наказ №179 від 29.03.2006 р.).
16. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (Curosurf) versus beractant (Survanta) in the treatment of respiratory distress syndrome in preterm infants / R. Ramanathan, M. R. Rasmussen, D. R. Gerstmann [et al.] // Am. J. Perinatol. — 2004. — V. 21. — P. 109—119.