

УДК: 618.2+616-053.31 (477)

**Р. Раманаттан¹, Дж. Дж.². Бхатия,
КЗ. Секар и ФР Эрнст⁴**

¹Медицинский Центр округа Лос-Анджелес, Университет Южной Калифорнии, Детский госпиталь округа Лос Анджелес, Лос Ан-желес, Калифорния, США; ²Отделение неонатологии, Медицинский колледж Джорджии, Университет наук о здоровье Джорджии, Огаста, Джорджия, США; ³Отделение педиатрии, Центр наук о здоровье, Университет Оклахомы, Оклахома, округ Оклахома, США и ⁴служба исследований Premier, объединение Premier healthcare alliance, Шарлотт, Северная Каролина, США

СМЕРТНОСТЬ СРЕДИ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНЫМ ДИСТРЕСС - СИНДРОМОМ ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ ПОРАКТАНТА АЛЬФА, КАЛЬФАКТАНТА ИЛИ БЕРАКТАНТА: РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: сурфактант; смертность; РДС, порактант альфа; кальфактант; берактант.

Резюме. Цель: целью данного исследования является сравнение общей внутригоспитальной смертности среди недоношенных новорожденных с респираторным дистресс синдромом (РДС), проходивших лечение порактантом альфа, кальфактантом или берактантом.

Дизайн исследования: было проведено ретроспективное групповое исследование 14 173 недоношенных новорожденных с РДС, которые получали один из трех сурфактантов с 2005 по 2009 г.г. при использовании базы данных объединения Premier. Было проведено многоуровневое, многомерное логистически-регрессивное моделирование, регулирование показателей на уровне больницы и пациентов.

Результаты: терапия кальфактантом была связана с увеличением на 49,6% вероятности смертельного исхода по сравнению с терапией порактантом альфа (вероятность успешного исхода (OR): 1,496; 95% доверительный интервал (CI): 1,014-2,209, P = 0,043). Терапия берактантом была связана с повышением уровня смертности на 37% по сравнению с терапией порактантом альфа (OR: 1,370, 95% CI: 0,996-1,885, P = 0,053). Никакой разницы в уровне смертности при применении кальфактанта и берактанта не наблюдалось (OR: 1,092, 95% CI: 0,765-1,559, P = 0,626). Заключение: лечение РДС порактантом альфа было связано с существенным снижением вероятности смертельных случаев по сравнению с лечением кальфактантом, наблюдалась выраженная динамика снижения смертности при использовании порактанта альфа по сравнению с применением берактанта.

Журнал “Перинатология”, предварительная онлайн-публикация, 1 сентября, 2011; doi:10.1038/jp.2011.125

Введение

В последнее время наблюдается тенденция увеличения рождения недоношенных детей, несмотря на значительные успехи в дородовом наблюдении, особенно в развитых странах.¹ В 2005 г. недоношенность и малый вес новорожденных (LBW < 2500 г) составили 16,5% всей детской смертности в возрасте до одного года, являясь второй основной причиной смертности среди новорожденных.² Респираторный дистресс синдром (РДС) - наиболее распространенная причина дыхательных расстройств среди недоношенных младенцев, возникает у почти 50% недоношенных новорожденных до 30 недель беременности.³

Терапия РДС сурфактантами эффективна для существенного снижения риска развития пневмоторакса, неонатальной и детской смертности.³⁻⁸ Сурфактанты животного происхождения - порактант альфа (Куросурф, Chiesi Farmaceutici SpA, Парма, Италия), кальфактант (Инфасурф. Опу, Сент-Луис, Миссури, США) и берактант (Сурванта, Abbott Nutrition, Колумбус, Огайо, США) эффективны для респираторной поддержки, уменьшения частоты развития пневмоторакса и снижают смертность по сравнению с синтетическими сурфактантами первого поколения.⁹⁻¹⁰

Девять рандомизированных контролируемых клинических исследований (RCT, randomized

controlled clinical trials)11-17 и одно ретроспективное исследование18 в которых сравниваются эти сурфактанты при проведении терапии РДС были опубликованы. Никой существенной разницы в уровне смертности не было обнаружено в четырех исследованиях, в которых сравнивали берактант и кальфактант.11-12 Из пяти исследований, в которых сравнивали берактант и порактант альфа,13-16 в одном сообщалось о существенном снижении уровня смертности при проведении терапии порактантом альфа у младенцев до ≤ 32 недель беременности.15 Кроме того, при мета-анализе сравнительных исследований смертность была значительно ниже (относительный риск: 0,57, 95% CI: 0.34-0,96, $P < 0,05$) при проведении терапии порактантом альфа по сравнению с берактантом. В единственном ретроспективном исследовании, опубликованном Clark et al.18 не обнаружили существенных различий в уровне общей смертности между пациентами, принимавшими берактант и пациентами, принимавшими кальфактант, в целом или в любых подгруппах по массе тела (МТ).

Нет опубликованных исследований, сравнивающих смертность среди недоношенных младенцев, которым проводили терапию одним из трех сурфактантов животного происхождения, доступных в США. Рандомизированные исследования, в которых смертность принимается за основной критерий, требуют большого количества наблюдений, они дорогостоящие и могут длиться несколько лет до их завершения. Сложности с проведением таких сравнительных рандомизированных клинических исследований у недоношенных детей с РДС подтверждаются преждевременным прекращением исследований, направленных на сравнение различных сурфактантных препаратов по причине смертности или развития бронхолегочной дисплазии, что приводит к неадекватной регистрации всех случаев.12

Чтобы преодолеть эти препятствия, мы использовали данные из большой базы национального госпитального реестра с целью определить были ли различия в общей смертности среди недоношенных новорожденных, которым применяли терапию порактантом альфа, кальфактантом или берактантом.

Пациенты и методы

Ретроспективный экспериментальный групповой анализ был проведен при помощи административных данных госпиталя Соединенных Штатов из базы данных Premier.19-20 База Premier является крупной базой данных госпиталей США, содержащей информацию по приблизительно 5.5 миллионам ежегодных выписок из больницы (около одной пятой части всех неотложных случаев госпитализаций в Соединенных Штатах) с описанием уровня ежедневного обследования и лечения. Данные организации Premier включали случаи госпитализации

из более 600 госпиталей, приблизительно 30 из которых — госпитали для детей или детские специализированные отделения. Эти госпитали используют базу данных для эталонного сравнения качества медицинской помощи и загруженности. Госпитали передают данные в общую базу, что подвергается проверкам качества и валидации. Кроме того, эти данные также используются государственными организациями Соединенных Штатов, такими как Управление по контролю качества продовольствия и медикаментов США (FDA) и Центрами охраны здоровья и медицинской помощи "Medicaid Services".19-20

Анализы были проведены при помощи деидентифицированных данных в соответствии с Законом о медицинском страховании и обмене идентификационными данными участвующих сторон от 1996 года (акт HIPAA). Со стороны институтского наблюдательного совета не требовалось разрешение для проведения исследования так как деидентифицированный характер базы данных не позволял исследователям идентифицировать больницы или пациентов. Исследование было разработано для сравнения общей смертности в больницах, для которых указывалось состояние пациента при выписке - «умерший» у недоношенных младенцев, которые получали терапию порактантом альфа, кальфактантом или берактантом.

Испытуемая группа

Младенцы включались в исследование, если они выписывались как стационарные больные из базы данных больниц Premier с 1 января 2005 года по 31 декабря 2009 года. Критерии принятия в исследование включали гестационный возраст 25-32 недель, массу тела в диапазоне 500-1999 г, диагноз РДС, период ≤ 2 календарных дней, когда применялась первая доза сурфактанта; при этом применялся только один из трех изучаемых сурфактантов.

Пациенты исключались из исследования в случае несоответствия показателей для любой из переменных, что планировалось априори включить в регрессионную логистическую модель, если пациенты получали больше, чем один сурфактант в течение госпитализации, в случае подтверждения пороков развития, таких как трисомия 13 или 18, анэнцефалия или дварфизм.

Информация относительно РДС, гестационного возраста при рождении, массы тела и пороков развития была получена в соответствии с Международной классификацией заболеваний, 9-й редакции, правил клинической модификации (ICD-9).

Статистический анализ

Демографические показатели пациентов и характеристики больниц были сопоставлены между терапевтическими группами при помощи χ^2 -теста для категориальных переменных. Сравнение между сурфактантами по показателям смертности было

основано на смешанной многоуровневой, многопараметрической регрессионной логистической модели. Многоуровневая структура, предназначенная для группировки младенцев в рамках госпиталей была построена по принципу случайной централизованной выборки.²¹ Кроме типа сурфактанта следующие факторы в отношении пациента были включены в модель для контроля возможного ранжирования переменных: гестационный возраст (распределяется на 2-недельные группы, от 25-26 недель до 31-32 недель), масса тела (распределяется на 250-г группы, от 500-749 г до 1750-1999 г), пол, раса, 3М.

Все пациенты ранжировались по серьезности заболевания и риску смертности в клиникостатистической группе по сравнению со всеми пациентами.²²⁻²³ Кроме того, следующие показатели на уровне госпиталя были включены как независимые переменные: территориально-статистический регион Соединенных Штатов, обслуживаемое население (городское/сельское), степень подготовки персонала (с подготовкой/без подготовки) и размер госпиталя (категоризация на основе количества коек).

Для оценки чувствительности результатов, были оценены три альтернативные модели. В первой из них, гестационный возраст при рождении был исключен из показателей из-за возможной неточности определения гестационного возраста.²⁴ Во второй модели, независимые переменные подвергались процедуре пошагового исключения (удаления из модели, если $P > 0.1$) для сокращения количества параметров и получения более стабильных оценок воздействия сурфактантов. В

третьей модели чувствительности год, в течении которого производилась выписка из больницы, был добавлен как независимая переменная для определения возможных тенденций в смертности с течением времени. Все статистические анализы были проведены при помощи SAS 9.1.3 (SAS Institute, Кэри, Северная Каролина, США).

Результаты

Всего 14.173 младенцев, выписанных из 236 госпиталей, были включены в испытываемую группу. Демографические показатели пациентов и характеристики госпиталей испытываемой группы показаны в таблице 1.

В целом неадаптированный общий уровень смертности составил 3,61% ($n = 184$) в группе, которой проводили терапию порактантом альфа, 5,95% ($n = 201$) в группе, которой проводилась терапия кальфактантом, и 4,58% ($n = 261$) в группе, которой проводили терапию берактантом. При группировке по массе тела, как показано на рисунке 1, самый низкий уровень смертности всегда наблюдался в группе, принимавшей порактант альфа, кроме категории 1250-1499 г, где пролеченные берактантом демонстрировали самый низкий уровень смертности. Уровень смертности был значительно ниже среди младенцев весом 500-749 г, которые получали порактант альфа (11,72%), чем тех, которые получали кальфактант (20,67%, $P < 0,001$) или берактант (17,39%, $P = 0,011$). В категории с массой тела 1000-1249 г. смертность была значительно выше в группе, получающей кальфактант (5,46%), чем в группах, получающих порактант альфа (2,67%, $P = 0,002$) и берактант (3,54%, $P = 0,035$).

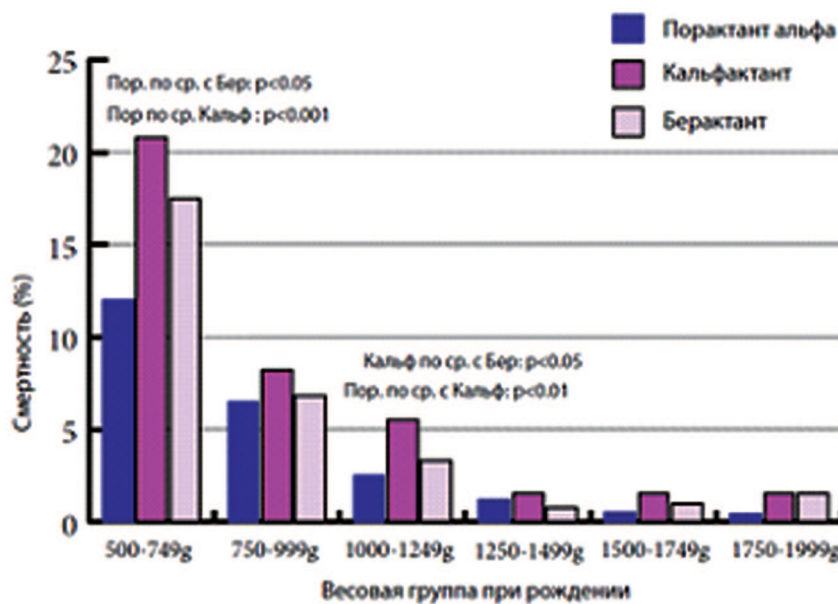


Рис.1. . Нерегулируемые уровни смертности по массе тела новорожденных среди трех групп, получающих терапию сурфактантами.

Результаты многоуровневой, многофакторной логистическо-регрессивной модели для общей смертности в больницах показаны на рисунке 2. Было обнаружено, что кальфактант демонстри-

ровал на 49,6% больше вероятность возникновения смертельных исходов, чем порактант альфа (вероятность успешного исхода (OR): 1,496,95% доверительные интервалы (CI): 1,014-2,209,

P = 0,043). Терапия берактантом была связана с повышением смертности на 37,0% по сравнению с порактантом альфа, но разница не была статистически существенной (OR: 1,370, 95% CI: 0,996-1,885, P =

0,053). Никакой разницы в уровне смертности между младенцами, получающими терапию кальфактантом и берактантом, не наблюдалось (OR: 1,092, 95% CI: 0,765-1,559, P = 0,626).

Таблица 1

Демографические показатели пациентов и характеристики больниц при лечении сурфактантами

| | Порактант альфа (П) | | Кальфактант (К) | | Берактант (Б) | | Все | | П по сравнению с К | П по сравнению с Б | К по сравнению с Б |
|--|---------------------|---------|-----------------|---------|---------------|---------|-------|---------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | п | % | п | % | п | % | п | % | | | |
| Количество пациентов согласно выписке | 5097 | (100,0) | 3378 | (100,0) | 5698 | (100,0) | 14173 | (100,0) | | | |
| Календарный год выписки | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 2005 | 653 | (12,8) | 832 | (24,3) | 1196 | (21,0) | 2681 | (18,9) | | | |
| 2006 | 918 | (18,0) | 802 | (23,7) | 1363 | (23,9) | 3083 | (21,8) | | | |
| 2007 | 1022 | (20,1) | 578 | (17,1) | 1135 | (19,9) | 2735 | (19,3) | | | |
| 2008 | 1252 | (24,6) | 558 | (16,5) | 991 | (17,4) | 2801 | (19,8) | | | |
| 2009 | 1252 | (24,6) | 608 | (18,0) | 1013 | (17,8) | 2873 | (20,3) | | | |
| Гестационный возраст | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | 0,629 |
| 25-26 недель | 1016 | (19,9) | 754 | (22,3) | 1272 | (22,3) | 3042 | (21,5) | | | |
| 27-28 недель | 1309 | (25,7) | 936 | (27,7) | 1544 | (27,7) | 3789 | (26,7) | | | |
| 29-30 недель | 1427 | (28,0) | 909 | (26,9) | 1602 | (28,1) | 3938 | (27,8) | | | |
| 31-32 недель | 1345 | (26,4) | 779 | (23,1) | 1280 | (22,5) | 3404 | (24,0) | | | |
| Вес при рождении | | | | | | | | | 0,451 | 0,002 | 0,437 |
| 500-749 г | 495 | (9,7) | 328 | (9,7) | 506 | (8,9) | 1330 | (9,4) | | | |
| 750-999 г | 1164 | (22,8) | 806 | (23,9) | 1419 | (24,9) | 3389 | (23,9) | | | |
| 100-1249 г | 1160 | (22,8) | 770 | (22,8) | 1358 | (23,8) | 3288 | (23,2) | | | |
| 1250-1499 г | 959 | (18,8) | 664 | (19,7) | 1105 | (19,4) | 2728 | (19,2) | | | |
| 1500-1749 г | 806 | (15,8) | 498 | (14,7) | 822 | (14,4) | 2126 | (15,0) | | | |
| 1750-1999 г | 513 | (10,1) | 311 | (9,2) | 488 | (8,6) | 1312 | (9,3) | | | |
| Пол | | | | | | | | | 0,475 | 0,489 | 0,179 |
| Женский | 2308 | (45,3) | 1503 | (44,5) | 2618 | (45,9) | 6429 | (45,4) | | | |
| Мужской | 2789 | (54,7) | 1875 | (55,5) | 3080 | (54,1) | 7744 | (54,6) | | | |
| Раса | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Белая | 2920 | (57,3) | 2185 | (64,7) | 2763 | (48,5) | 7868 | (55,5) | | | |
| Негроидная | 1343 | (26,3) | 866 | (25,6) | 2100 | (36,9) | 4309 | (30,4) | | | |
| Американоидная | 564 | (11,1) | 251 | (7,4) | 698 | (12,2) | 1513 | (10,7) | | | |
| Прочие | 270 | (5,3) | 76 | (2,2) | 137 | (2,4) | 483 | (3,4) | | | |
| 3M APR-DRG выраженность заболевания | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| 1 = минимальный | 47 | (0,9) | 33 | (1,0) | 46 | (0,8) | 126 | (0,9) | | | |
| 2 = средний | 561 | (11,0) | 268 | (7,9) | 418 | (7,3) | 1247 | (8,8) | | | |
| 3 = серьезный | 2436 | (47,8) | 1395 | (41,3) | 2670 | (46,9) | 6501 | (45,9) | | | |
| 4 = кстремальный | 2053 | (40,3) | 1682 | (49,8) | 2564 | (45,0) | 6299 | (44,4) | | | |
| 3M APR-DRG риск смертности | | | | | | | | | <0,001 | 0,008 | <0,001 |
| 1 = минимальный | 1401 | (27,5) | 725 | (21,5) | 1422 | (25,0) | 3548 | (25,0) | | | |
| 2 = средний | 1907 | (37,4) | 1184 | (35,1) | 2128 | (37,3) | 5219 | (36,8) | | | |
| 3 = серьезный | 1472 | (28,9) | 1218 | (36,1) | 1783 | (31,3) | 4473 | (31,8) | | | |
| 4 = кстремальный | 317 | (6,2) | 251 | (7,4) | 365 | (6,4) | 933 | (6,6) | | | |
| Территориально-статистический регион Соединенных Штатов госпиталя, проводящего терапию | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| Северо-восточный | 371 | (7,3) | 648 | (19,2) | 450 | (7,9) | 1469 | (10,4) | | | |
| Средне-западный | 808 | (15,9) | 173 | (5,1) | 899 | (15,8) | 1880 | (13,3) | | | |
| Южный | 2715 | (53,3) | 2466 | (73,0) | 3988 | (70,0) | 9169 | (64,7) | | | |
| Западный | 1203 | (23,6) | 91 | (2,7) | 361 | (6,3) | 1655 | (11,7) | | | |
| Население, обслуживаемое госпиталем | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |

| | | | | | | | | | | | |
|--|------|--------|------|--------|------|--------|-------|--------|--------|--------|--------|
| Городское | 4758 | (93,3) | 3313 | (98,1) | 5219 | (91,6) | 13290 | (93,8) | | | |
| Сельское | 339 | (6,7) | 65 | (1,9) | 479 | (8,4) | 883 | (6,2) | | | |
| Статус подготовки госпиталя, проводящего терапию | | | | | | | | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |
| С подготовкой | 3199 | (62,8) | 2281 | (67,5) | 3325 | (58,4) | 8805 | (62,1) | | | |
| Без подготовки | 1898 | (37,2) | 1097 | (32,5) | 2373 | (41,6) | 5368 | (37,9) | | | |
| Размеры госпиталя, проводящего терапию (количество коек) | | | | | | | | | <0,001 | <0,001 | <0,001 |
| <100 | 1 | (0,02) | 87 | (2,6) | 55 | (1,0) | 143 | (1,0) | | | |
| 100-299 | 698 | (13,7) | 441 | (13,1) | 824 | (14,5) | 1963 | (13,9) | | | |
| 300-499 | 2325 | (45,6) | 736 | (21,8) | 1760 | (30,9) | 4821 | (34,0) | | | |
| 500+ | 2073 | (40,7) | 2114 | (62,8) | 3059 | (53,7) | 7246 | (51,1) | | | |

Аббревиатура: 3M APR-DRG, 3 M All Patient Refined Diagnosis Related Group; Б - берактант; К- кальфактант; П - порактант альфа. Р-показатели основываются на Х2-испытании. Показатели, выделенные жирным шрифтом, статистически достоверны.

Эти результаты подтверждались поведенным анализом на достоверность результатов. Повышение вероятности смертельного исхода при приеме кальфактанта по сравнению с порактантом альфа было существенным в первых двух альтернативных моделях (повышение на 51,9%, P = 0,036 в модели, за исключением гестационного возраста, и на 56,3%, P = 0,016 в модели пошагового исключения) и несущественным в третьей модели, при учете года выписки (повышение на 35,0%, P = 0,134).

Вероятность успешного исхода (CI 95%), р-значение

1.496(1.014 - 2.209), 0.043

1.370(0.996 - 1.885), 0.053

1.192(0.765 - 1.559), 0.626

Тенденция увеличения смертности при приеме берактанта по сравнению порактантом альфа, что наблюдалась в основной модели, достигла статистической достоверности в первых двух альтернативных моделях (повышение на 38,2%, P=0,048 и 37,7%, P= 0,040, соответственно), но не достигла существенной разницы в третьей модели (повышение на 24,7%, P = 0,179). Во всех альтернативных моделях не наблюдалось никакой разницы в уровнях смертности между кальфактантом и берактантом.

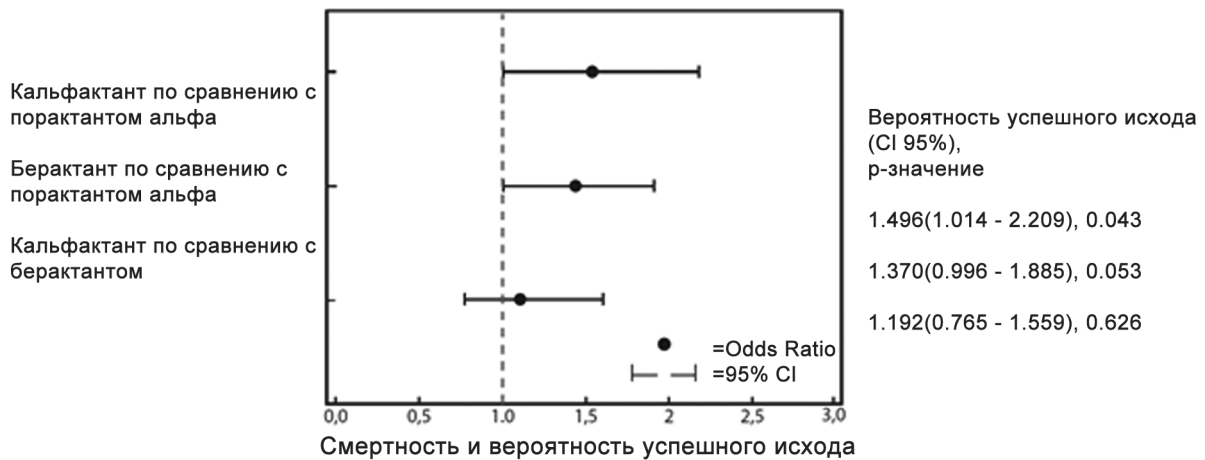


Рис.2. . Сравнение смертности среди трех групп, получающих терапию сурфактантами.

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые был проведен ретроспективный анализ общей смертности среди недоношенных младенцев с РДС, для которых проводилась терапия тремя сурфактантами животного происхождения, доступными в Соединенных Штатах, а именно, порактантом альфа, кальфактантом или берактантом. Была применена логистическая регрессионная модель, предназначенная для характеристик параметров больниц и пациентов, с целью устранения разницы в демографических показателях. Кроме того, распределение младенцев по группам в больницах было обосновано включением осно-

вного показателя данной модели исследования.

Данная модель обнаружила, что кальфактант связан со значительно большей вероятностью смертельного исхода, чем порактант альфа. Берактант был связан с несущественным повышением уровня смертности, по сравнению с порактантом альфа, и никакой разницы не наблюдалось между кальфактантом и берактантом. Результаты, полученные в общей модели исследования, также поддерживались анализами на достоверность. Альтернативные модели показали статистически существенное снижение вероятности смертельного исхода при приеме порактанта альфа по сравнению с кальфактантом и берактантом, кроме ана-

лиза, включающего год выписки, где сокращение уровня смертности при приеме порактанта альфа не достигло статистической важности. В частности, модель, которая исключала гестационный возраст, проводилась по формату которого придерживались Clark et al.¹⁸ в единственном ретроспективном сравнении кальфактанта и берактанта, опубликованном в литературе. В этом случае в качестве ключевой переменной использовали массу тела, но не гестационный возраст. Опыт показывает, что, несмотря на то, что гестационный возраст является ключевым фактором в определении исхода у недоношенных младенцев, методы его расчета являются неточными без использования ультразвукового исследования на ранних сроках в первом триместре для оценки гестационного возраста.²⁴

Неадаптированные результаты соответствовали полной модели исследования с учетом анализов на достоверность. В целом, неадаптированные уровни смертности, определенные в данном исследовании, составляли 3.61% для порактанта альфа, 4.58% для берактанта и 5.95% для кальфактанта.

Результаты этого крупного ретроспективного исследования должны интерпретироваться в контексте других подтверждений в медицинской литературе, где описываются сравнения сурфактантов животного происхождения. Можно обратить внимание на пилотное исследование с вовлечением 75 недоношенных младенцев с РДС, проведенном Speer et al.¹³, где смертность в течение 28 дней составила 3% в группе, принимающей порактант альфа в дозировке 200 мг/кг-1 и 12.5% в группе, принимающей берактант в дозировке 100 мг/кг-1; тем не менее, эта разница не достигла существенного уровня (адаптированный показатель OR: 0,23, 95% CI: 0,02-2,54, P - 0,23). В проспективном исследовании 58 младенцев с РДС Malloy et al.¹⁶ не было обнаружено существенной разницы в уровне смертности в течение 40 недель между младенцами, получающими порактант альфа и берактант (0 по сравнению с 10%, соответственно P = 0.08). Более крупное исследование, проведенное Ramanathan et al.¹⁵ с вовлечением 293 младенцев с РДС показало результаты: у новорожденных с гестационным возрастом не старше 32 недель уровень смертности составил 3% в случае 36 недель гестационного возраста в случае терапии порактантом альфа (200 мг кг-1) по сравнению с 11%, получавших берактант (100 мг кг-1) - или порактант альфа (100 мг кг-1) (P = 0,034 и P = 0,046, соответственно). В другом рандомизированном клиническом исследовании у 52 пациентов с РДС как сообщает Fujii et al.¹⁷, смертность составила 8% у группы, принимающей порактант альфа в дозировке 200 мг кг-1 по сравнению с 19% в группе, принимающей берактант в дозировке 100 мг кг-1 (P = 0,27). Все вместе эти рандомизированные, контролируемые исследования непрерывно демонстрировали преимущественно выживания при приеме порактанта альфа по сравнению с берактантом, хотя такое снижение смертности и не достигло существенного значения в большинстве исследований по причине небольшого количества выборки новорожденных. Следовательно, тенденция увеличения уровня смертности при приеме берактанта по сравнению с порактантом альфа, обнаруженная в настоящем ретроспективном исследовании, подтвердила результаты меньших рандомизированных клинических исследований, проведенных для этих двух сурфактантов.

Относительно сравнений берактанта и кальфактанта, как рандомизированные клинические исследования, так и ретро-спективные оценки не показали разницы в уровне смертности. Первое рандомизированное клиническое исследование, сравнивающее берактант и кальфактант, проведенное в 1997 году, не показало разницы в уровне смертности для этих двух сурфактантов во всех исследуемых группах.¹¹ Кроме того, Bloom et al.¹² обнаружили 10% и 11% уровни смертности у недоношенных новорожденных 36 недель, принимающих берактант и кальфактант соответственно (p ≥ 0,05). Наконец, в ретроспективном исследовании, проведенном Clark et al.¹⁸ на 5169 младенцах, никакой разницы в уровнях смертности не было обнаружено до 28 дневного возраста между кальфактантом и берактантом (OR: 1, 95% CI: 0,8-1,3). Наше исследование подтвердило отсутствие разницы в уровнях смертности между берактантом и кальфактантом в проспективных, а также ретроспективных исследованиях, опубликованных на сегодня.

Наконец, не было опубликовано никакого исследования, сравнивающего уровни смертности между порактантом альфа и кальфактантом. Следовательно, это первое прямое сравнение, доступное для этих двух сурфактантов, которое демонстрирует существенно более высокую вероятность смертельного исхода при приеме кальфактанта, чем при приеме порактанта альфа.

Наше исследование имеет определенные ограничения в результате ретроспективного анализа используемой базы данных. Среди ограничений базы данных недоступна информация относительно точной причины смерти и точная дозировка сурфактантных препаратов.

В базе данных также не хватало достоверной информации по антенатальному приему стероидов, в частности, из-за того, что стероиды могли приниматься матерью до поступления в госпиталь, поэтому таких данных в базе объединения Premier не было. Следовательно, было невозможно отрегулировать модель для этого показателя, как независимой переменной, несмотря на важность, которую имел дородовой прием стероидов для улучшения функции легких и снижения выраженности РДС, следовательно, и риска смертности. Тем не менее, в исследовании Clark et al.¹⁸ (где были доступны данные по антенатальному приему стероидов) не было обнаружено разницы в уровне смертности между группами, принимавшими стероиды и не принимавшими.

тальному приему стероидов) было приведено сравнение между сурфактантами для этой независимой переменной. Отсутствие разницы между кальфактантом и берактантом соответствовало нашим результатам исследования. Мы признаем ценность ретроспективных исследований, несмотря на их ограничения. Эта ценность заключается в возможности исследовать большие количества выборки пациентов, что обеспечивает большую ценность исследований. Это, в частности, важно в клиническом исследовании сурфактантов, когда известная эффективность лечения по результатам смертности требует большего количества примеров для определения даже небольшой, но существенной разницы, что делает рандомизированные клинические исследования часто недоступными в силу затрат и отсутствия пациентов. В качестве примера, исследование, опубликованное Bloom et al.¹² требовало набора 2080 младенцев для определения 6% разницы среди младенцев, выживших без бронхопультмональной дисплазии между терапией кальфактантом и берактантом. Тем не менее исследование было преждевременно прекращено по-сле регистрации 1361 младенцев (65,4% из целевой группы). Наконец, полученное подтверждение демонстрирует, что результаты ретроспективных исследований могут обеспечивать медикам информацию относительно эффективности лекарственных средств в условиях реального времени.²⁵

Более низкий уровень смертности наблюдался у младенцев, получающих порактант альфа, по сравнению с кальфактантом или берактантом, что побуждает искать возможное объяснение таким разным результатам для порактанта альфа и других двух сурфактантов. Наиболее вероятным объяснением может быть разница в дозировках сурфактанта, которые назначались для младенцев, внесенных в базу данных, в соответствии с их инструкциями по применению для Соединенных Штатов: 200 мг/кг-1 для порактанта альфа, 100 мг/кг-1 для берактанта и 105 мг кг-1 для калфацтанта. Порактант альфа - это единственный сурфактант, который был исследован в дозировке 200 мг/кг-1 для одномоментного введения, отличается

высокой концентрацией фосфолипидов, меньшим объемом и более низким уровнем смертности при применении. Рандомизированное клиническое исследование доказало, что порактант альфа в дозировке 200 мг/ кг-1 более эффективен чем порактант альфа в дозировке 100 мг/ кг-1 по показателям снижения уровня смертности. При применении одинаковой дозировки 100 мг/ кг-1 в качестве первоначальной дозы никакой разницы в уровне смертности не наблюдалось, несмотря на более быстрое начало действия порактанта альфа.¹⁵ По сравнению с порактантом альфа в дозировке 100 мг/ кг-1, порактант альфа в дозировке 200 мг/ кг-1 также показал более длительный период полураспада сурфактанта, снижение необходимости повторного введения сурфактанта и существенное улучшение параметров оксигенации.²⁶

Порактант альфа – это сурфактант, близкий по составу молекулярных частиц фосфатидилхолина человеческого сурфактанта и содержит 27,28 наибольшее количество полиненасыщенных жирных фосфолипидов и плазмалогенов среди прочих сурфактантов.²⁹ Эти компоненты важны для снижения вязкости и взаимодействия с поверхностно-активным протеином В для регулирования абсорбции и свойств распределения фосфолипидов.³⁰

В заключение, это крупное ретроспективное исследование недоношенных младенцев с РДС показало более низкий уровень смертности среди новорожденных, получавших порактант альфа, по сравнению с младенцами, получавшими кальфактант или берактант. Эти результаты оказались достоверными даже после урегулирования характеристик пациентов, таких как гестационный возраст и масса тела, а также после принятия во внимание характеристик госпиталя и основных показателей. Эти результаты в условиях реального времени соответствуют предыдущим рандомизированным клиническим исследованиям, а также обеспечивают дополнительные существенные результаты, которые большинство рандомизированных клинических исследований не могли предоставить из-за относительно небольшого количества набранных пациентов.

Література

1. Martin JA, Rung HC, Mathews Tj, Hoyert DL, Strobino DM, Guyer B et al. Annual summary of vital statistics: 2006. *Pediatrics* 2008; 121(4): 788-801.
2. Kung HC, Hoyert DL, Xu JQ, Murphy SL. Deaths: Final data for 2005. *National Vital Statistics Reports*. 56(10). National Center for Health Statistics: Hyattsville, MD. http://mRv.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr56/nvsr56_10.pdf, 2008 (accessed on 21 December 2010).
3. Halliday HL History of surfactant from 1980. *Biol Neonate* 2005; 87: 317-322.
4. Whitsett JA, Weaver TE. Hydrophobic surfactant proteins in lung function and disease. *A' Engl J Med* 2002; 347: 2141-2148.
5. Ballard PL, Merrill JD, Godinez MH, Troug WE, Ballard RA. Surfactant protein profile of pulmonary surfactant in premature infants. *Am Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1123-1128.
6. Minoo P, Segura L, Coalson JJ, King RJ, DeLemos RA. Alterations in surfactant protein gene expression associated with premature birth and exposure to hyperoxia. *Am J Physiol* 1991; 261: L386-L392.
7. Merrill JD, Ballard RA, Cnaan A, Hibbs AM, Godinez RI, Godinez MH et al. Dysfunction of pulmonary surfactant in chronically ventilated premature infants. *Pediatr Res* 2004; 56: 918-926.

8. Horbar JD, Wright EC, Onstad L, Members of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Decreasing mortality associated with the introduction of surfactant therapy: an observational study of neonates weighing 601-1300 grams at birth. *Pediatrics* 1993; 92: 191-196.
9. Soil RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 2: CD0014444.
10. Halliday HL. Surfactants: past, present and future. *J Perinatal* 2008; 28: S47-S56.
11. Bloom BT, Kattwinkel J, Hall RT, Delmore PM, Egan EA, Trout JR et al. Comparison of Infasurf (calf lung surfactant extract) to Survanta (Beractant) in the treatment and prevention of respirator distress syndrome. *Pediatrics* 1997; 100: 31-38.
12. Bloom BT, Clark RH. Comparison of Infasurf (calfactant) and Survanta (beractant) in the prevention and treatment of respirator distress syndrome. *Pediatrics* 2005; 116: 392-399.
13. Speer CP, Gefeller O, Groneck P, Laufkotter E, Roll C, Hanssler I et al. Randomised clinical trial of two treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995; 72: F8-13.
14. Baroutis G, Kaleyias J, Liarou T, Papatoma E, Hatzistamatiou Z, Costalos C. Comparison of three treatment regimens of natural surfactant preparations in neonatal respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 476-480.
15. Ramanathan R, Rasmussen MR, Gerstmann DR, Finer N, Sekar K, North American Study Group. A randomized, multicenter masked comparison trial of poractant alfa (curosurf) versus beractant (survanta) in the treatment of respirator distress syndrome in preterm infants. *Am J Perinatal* 2004; 21: 109-119.
16. Malloy CA, Nicoski P, Muraskas JK. A randomized trial comparing beractant and poractant treatment in neonatal respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr* 2005; 94: 779-784.
17. Fujii AM, Patel SM, Allen R, Doros G, Guo CY, Testa S. Poractant alfa and beractant treatment of very premature infants with respirator distress syndrome. *J Perinatal*. 2010; 30: 665-670.
18. Clark RH, Auten RL, Peabody J. A comparison of the outcomes of neonates treated with two different natural surfactants. *J Pediatr* 2001; 139: 828-831.
19. Premier Database. Premier healthcare alliance. Premier: Charlotte, NC. <http://www.premierinc.com/quality-safety/tools-services/prs/published-research/index.jsp> (accessed on 12 December 2010).
20. Premier Research Services. Premier healthcare alliance. Bibliography of Peer-Reviewed publications: Charlotte, NC. <http://www.premierinc.com/quality-safety/tools-services/prs/published-research/index.jsp> (accessed on 10 February 2011).
21. Clarke P. When can group level clustering be ignored? Multilevel models versus single-level models with sparse data. *Epidemiol Community Health* 2008; 62: 752-758.
22. Averill R, Goldfield N, Hughes J, MuMoon J, Gay J, Mc Cullough E et al. What are APR-DRGs? An introduction to severity of illness and risk of mortality adjustment methodology (White Paper). 3M Health Information Systems: Saltlake City, UT, 2003, <http://solutions.3m.com/3MContentRetrievalAPI/BlobServMocale=itJT&Imd=1218718280000&assetId=1180603360910&assetType=MMMImage&blobAttribute=ImageFile> (accessed on 10 February 2011).
23. Muldoon JH. Structure and performance of different DRG classification systems for neonatal medicine. *Pediatrics* 1999; 103 (1 Suppl E): 302-318.
24. Savitz DA, Terry jr JW, Dole N, Thorp Jr JM, Siega-Riz AM, Herring AH. Comparison of pregnancy dating by last menstrual period, ultrasound scanning, and their combination. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1660-1666.
25. Iglehart JK. Prioritizing comparative-effectiveness research — IOM recommendations. *N Engl J Med* 2009; 361: 325-328.
26. Cogo PE, Facco M, Simonato M, Verlato G, Rondina C, Baritussio A et al. Dosing of porcine surfactant: effect on kinetics and gas exchange in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 2009; 124: e950-e957.
27. Bernhard W, Mottaghian J, Gebert A, Gunnar AR, von der Hardt H, Poets CF. Commercial versus native surfactants. Surface activity, molecular components, and the effect of calcium. *Am Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1524-1533.
28. Blanco O, Perez-Gil J. Biochemical and pharmacological differences between preparations of exogenous natural surfactant used to treat respirator distress syndrome: role of the different components in an efficient pulmonary surfactant. *Eur J Pharmacol* 2007; 568: 1-15.
29. Riidiger M, Tolle A, Meier W, Riistow B. Naturally derived commercial surfactants differ in composition of surfactant lipids and in surface viscosity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2005; 288: L379-L383. 30. Tolle A, Meier W, Greune G, Riidiger M, Hofmann P, Riistow B. Plasmalogens reduce the viscosity of a surfactant-like phospholipid monolayer. *Chem Phys Lipids* 1999; 100: 81-87.