

## RAPORT ANALIZY STATYSTYCZNEJ

### Charakterystyka kliniczna związana z korzystną reakcją na surfaktant u wcześniaków w wieku ciążowym $\geq 34$ tyg. – badanie obserwacyjne

Numer wersji i data protokołu:	Wersja 1.0 22.08.2022
Numer protokołu:	CHI-PL-CUR-04 (LARSEN)
Sponsor:	Chiesi Poland Sp. z o.o. Al. Jerozolimskie 134 02-305 Warszawa, Polska +48 22 620 14 21 info-pl@chiesi.com
Przedstawiciel sponsora:	Lek. Roman Hożejowski Starszy Doradca Medyczny +48 725 995 000 r.hozejowski@chiesi.com
CRO odpowiedzialne za zarządzanie projektem	BioStat Sp. z o.o. ul. Kowalczyka 17 44-207 Rybnik, Poland
CRO Project Manager:	Patrycja Skrobek +48 530 714 118 pskrobek@biostat.com.pl
Statystyk badania	Aleksandra Żyłka azyłka@biostat.com.pl  Martyna Szczyrba mszczyrba@biostat.com.pl
Data management i statystyka	BioStat Sp. z o.o. ul. Kowalczyka 17 44-207 Rybnik, Poland  Marian Płaszczycza +48 666 069 834 mplaszczycza@biostat.com.pl

	Aleksandra Żyłka azyłka@biostat.com.pl
--	---

## Podpisy

Autor: Statystyk, Biostat Sp. z o. o.  
Martyna Szczyrba

---

Data, podpis

Autor: Statystyk, Biostat Sp. z o. o.  
Aleksandra Żyłka

---

Data, podpis

Autor: Head of Data Management and Statistics, Biostat Sp. z o. o.  
Marian Płaszczyca

---

Data, podpis

Zatwierdził: Przedstawiciel Sponsora, Chiesi Sp. z o. o.  
Roman Hożejowski

---

Data, podpis

## Spis treści

Spis treści .....	4
Wykaz skrótów .....	6
1. Wstęp .....	7
2. Przegląd protokołu .....	7
2.1. Cele badania .....	7
2.1.1. Cele pierwszorzędowe .....	7
2.1.2. Cele drugorzędowe .....	7
2.2. Punkty końcowe .....	7
2.2.1. Punkty pierwszorzędowe .....	7
2.2.2. Punkty drugorzędowe .....	7
2.3. Projekt badania .....	8
2.3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia .....	8
2.3.2. Szacowana liczebność próby .....	8
3. Ogólne aspekty analizy statystycznej .....	8
3.1. Populacje .....	8
4. Specyfikacja analiz statystycznych .....	9
4.1. Ogólne .....	9
4.2. Zmienne wywiedzione .....	9
4.2.1. Obliczenie dnia badania .....	9
4.2.2. Dawka surfaktantu .....	9
4.2.3. Wskaźnik oksygenacji .....	9
4.3. Rezygnacje pacjentów oraz braki danych .....	9
5. Oprogramowanie statystyczne .....	10
6. Wyniki badania .....	10
6.1. Dyspozycja pacjentów, dane demograficzne i pozostałe charakterystyki podstawowe 10	
6.1.1. Dyspozycja pacjentów .....	10
6.1.2. Dane demograficzne oraz pozostałe charakterystyki podstawowe .....	12
6.2. Analiza punktów końcowych badania .....	14
6.2.1. Punkty pierwszorzędowe .....	14
6.2.2. Punkty drugorzędowe .....	29
6.2.3. Analiza eksploracyjna .....	41

7. Analiza bezpieczeństwa .....	43
8. Podsumowanie.....	43

## Wykaz skrótów

ADR	Niepożądane działanie leku
AE	Zdarzenie niepożądane
CI	Przedział ufności (ang. Confidence Interval)
CRO	Organizacja prowadząca badanie kliniczne na zlecenie
FAS	Populacja pełnej analizy (ang. Full Analysis Set)
ICC	Współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (ang. Intraclass correlation coefficient - ICC)
NA	Brak danych (ang. Not Available)
SD	Odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
SOP	Standardowe procedury operacyjne
eCRF	elektroniczna Karta obserwacji klinicznej (ang. electronic Case Report Form)
OITN	Oddział Intensywnej Terapii Neonatologicznej
SF	Surfaktant
ZZO	Zespół Zaburzeń Oddychania

## 1. Wstęp

Niniejszy raport statystyczny podsumowuje analizy przeprowadzone dla badania charakterystyki klinicznej związanej z korzystną reakcją na surfaktant u wcześniaków w wieku ciążowym  $\geq 34$  tyg. – badanie obserwacyjne (akronim: LARSEN, wersja protokołu 1.0 z dnia 22 sierpnia 2022 r.) na podstawie Planu Analizy Statystycznej (z ang. SAP – Statistical Analysis Plan) w wersji 1.0 z dnia 22.08.2022. Analizy i raportowanie wyników są zgodne z zasadami określonymi w wytycznych ICH, w tym przypadku ICH Topic E3 i ICH Topic E9, zapewniając zgodność ze standardami branżowymi dla raportów z badań klinicznych.

## 2. Przegląd protokołu

### 2.1. Cele badania

#### 2.1.1. Cele pierwszorzędowe

Głównym celem badania było określenie czynników, które warunkowały wystąpienie dobrej odpowiedzi na podanie surfaktantu (poprawa wskaźnika  $SpO_2/FiO_2$  o min. 50% po 6h od podania leku) u wcześniaków w wieku ciążowym  $\geq 34$  tyg.

#### 2.1.2. Cele drugorzędowe

Najważniejszym celem drugorzędowym było określenie procentowego rozkładu współistniejących problemów płucnych w badanej grupie. Celem drugorzędowym było także określenie:

- wskaźników odpowiedzi na leczenie w zależności od współistniejących problemów płucnych,
- charakterystyki klinicznej wcześniaków  $\geq 34$  tyg. leczonych surfaktantem,
- stanu oksygenacji ustrojowej, przy którym zdecydowano o podaniu surfaktantu.

### 2.2. Punkty końcowe

#### 2.2.1. Punkty pierwszorzędowe

Pierwszorzędowym punktem końcowym było obserwowanie zmian wskaźnika oksygenacji ustrojowej ( $SpO_2/FiO_2$ ) po podaniu surfaktantu. „Dobra odpowiedź na surfaktant” zdefiniowana była jako co najmniej 50-procentowy wzrost  $SpO_2/FiO_2$  po 6 godzinach od podania surfaktantu. Taka poprawa  $SpO_2/FiO_2$  musiała utrzymywać się po 24 i 48 godzinach od podania surfaktantu, aby można ją było uznać za odpowiedź „trwałą”; w przeciwnym razie odpowiedź na leczenie uważane było za „przejściowe”.

#### 2.2.2. Punkty drugorzędowe

Punktami drugorzędowymi badania było określenie:

- współistniejących problemów płucnych
- czasu trwania hospitalizacji,
- umieralności,
- całkowitego czasu trwania wentylacji,
- powikłań wcześniactwa.

Wyodrębniony został także punkt końcowy w zakresie bezpieczeństwa, obejmujący wystąpienie niepożądanego zdarzenia (ZN) /niepożądanego działania produktu leczniczego (NDL) związanego ze stosowaniem produktu leczniczego Curosurf.

## 2.3. Projekt badania

Niniejsze badanie było prospektywnym, wielośrodkowym badaniem interwencyjnym; zbierane były w ramach niego dane dotyczące leczenia tzw. późnych wcześniaków ( $\geq 34$  tyg. w.c. i  $<37$  tyg. w.c.) z ZZO (Zespół Zaburzeń Oddychania), z wykorzystaniem rutynowych, nieeksperymentalnych metod leczniczych, w skład których wchodziło wsparcie oddechowe oraz podanie egzogenego surfaktantu.

Dokumentowano stan noworodka po urodzeniu na sali porodowej, szczegóły dotyczące leczenia surfaktantem, a także zmiany oksygenacji systemowej po podaniu surfaktantu. Podsumowanie wyników leczenia następowało w momencie wypisu ze szpitala, przeniesienia do innego oddziału/szpitala bądź zgonu.

Do badania włączono 350 noworodków, których danych zbierano w 35 ośrodkach (OITN-ów III stopnia referencji).

Ponieważ decyzje terapeutyczne dotyczące zastosowania niezbędnego wsparcia oddechowego, podania surfaktantu, bądź konieczności wykonania intubacji dotchawiczej i rozpoczęcia wentylacji inwazyjnej odzwierciedlały standardową strategię postępowania w OITN, szczegółowy protokół postępowania nie został określony w protokole badania.

### 2.3.1. Kryteria włączenia i wyłączenia

Pacjentami włączonymi do badania były późne wcześniaki, z rozpoznaniem ZZO lub zagrożone ZZO. Ponadto, aby pacjent mógł zostać włączony do badania, lekarz prowadzący musiał zdecydować o konieczności podania surfaktantu. Z kolei o niewłączeniu pacjenta do badania decydowały wady wrodzone układu oddechowego i hemodynamiczne istotne wady wrodzone serca.

### 2.3.2. Szacowana liczebność próby

W badaniu planowano zebranie obserwacji u 250 pacjentów. Wyliczono odsetek pacjentów, dla których można spodziewać się osiągnięcia pierwszorzędowego punktu końcowego, przy określonej liczebności, za pomocą metody *bootstrap*. Dla próby 250 pacjentów odsetek ten jest przewidziano jako 69,9% (95% CI: 64,3 – 74,9%). Po analizie interim przeprowadzonej po zebraniu obserwacji 205 pacjentów wyliczono, że aby w badaniu uzyskać pierwotnie zakładaną precyzję oszacowania odsetka dobrych odpowiedzi, należy zwiększyć liczebność próby do 350 pacjentów. Komisja Bioetyczna decyzją z dnia 30 stycznia 2024 zaaprobowwała zwiększenie liczebności.

## 3. Ogólne aspekty analizy statystycznej

### 3.1. Populacje

W niniejszym badaniu rozpatrywana była następująca populacja:



- **Populacja pełnej analizy (ang. Full Analysis Set – FAS):** Uwzględniono w niej wszystkich pacjentów spełniających kryteria włączenia i nieuwzględniających jednocześnie kryteriów wyłączenia. Dane tej populacji wykorzystano do analizy cech demograficznych i danych wyjściowych badania.

## 4. Specyfikacja analiz statystycznych

### 4.1. Ogólne

Poziom istotności statystycznej ustalono na 0,05. Wartości  $p \geq 0,001$  były podawane z dokładnością do trzech miejsc po przecinku, natomiast wartości  $p < 0,001$  były podawane jako „<0,001”. Średnie, odchylenia standardowe i inne statystyki były podawane z dokładnością do jednego miejsca po przecinku. Szacowane parametry, nie w tej samej skali co surowe obserwacje (np. współczynniki regresji czy iloraz szans), były podawane z dokładnością do trzech cyfr znaczących.

### 4.2. Zmienne wywiedzione

#### 4.2.1. Obliczenie dnia badania

Dzień 1 (data referencyjna) był dniem urodzenia dziecka. Daty podane w zestawieniach danych były przedstawione jako dni badania, obliczane w następujący sposób: Jeśli data była późniejsza niż data referencyjna, dzień badania = data - data referencyjna + 1. Jeśli data była wcześniejsza niż data referencyjna, dzień badania = data - data referencyjna. Dzień badania 0 nie istniał.

#### 4.2.2. Dawka surfaktantu

Dawka została obliczona zgodnie z formułą:

$$\text{Poraktant alfa [mg/kg m.c.]} = \text{poraktant alfa [ml]} * 80 \text{ [mg/ml]} / (\text{masa ciała [g]}/1000)$$

Dodatkowo, na potrzeby analiz i prezentacji danych dotyczących parametru FiO<sub>2</sub>, w przypadku pacjentów, którzy nie otrzymywali wsparcia oddechowego, przyjęto wartość FiO<sub>2</sub> na poziomie 0,21.

#### 4.2.3. Wskaźnik oksygenacji

Wskaźnik oksygenacji ustrojowej (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) po podaniu surfaktantu został obliczony jako:

$$\text{Wskaźnik oksygenacji} = \text{wysycenie krwi tlenem} / \text{frakcja wdychanego tlenu}$$

Był on monitorowany przed podaniem surfaktantu oraz 1, 6, 24 i 48 godzin po podaniu surfaktantu.

### 4.3. Rezygnacje pacjentów oraz braki danych

W przypadku pacjentów, którzy nie zakwalifikowali się do udziału w badaniu, zebrano informacje dotyczące powodów wykluczenia oraz daty wizyty. Takie przypadki traktowano jako niepowodzenia w fazie przesiewowej. Wszystkie wycofania z badania były raportowane wraz z podaniem przyczyny oraz ostatniej odbytej wizyty.

Analizy przeprowadzono na podstawie danych rzeczywistych, zebranych podczas badania, bez zastosowania metod imputacji brakujących wartości.

## 5. Oprogramowanie statystyczne

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu oprogramowania R (wersja 4.4.1).

## 6. Wyniki badania

### 6.1. Dyspozycja pacjentów, dane demograficzne i pozostałe charakterystyki podstawowe

#### 6.1.1. Dyspozycja pacjentów

Badanie zostało przeprowadzone w ośrodkach na terenie Polski, w okresie od 11 lutego 2023 r. (pierwsze wprowadzone dane dla uczestnika: OS31-01) do 21 sierpnia 2024 r. (ostatni wypis do domu - pacjent OS22-01).

Spośród 351 noworodków, których dane zarejestrowano podczas pierwszej wizyty, jedno dziecko (OS45-10) zostało wykluczone z badania z powodu niespełnienia pierwszego kryterium włączenia. Pozostałych 350 uczestników przypisano do populacji pełnej analizy (FAS). Choć badanie ukończyło 348 pacjentów, udało się uzyskać pełne informacje o zakończeniu hospitalizacji dla wszystkich uczestników. W zdecydowanej większości przypadków (323 pacjentów, co stanowi 92,3% populacji FAS) powodem zakończenia hospitalizacji był wypis do domu. U 24 dzieci przyczyną było przeniesienie do innego ośrodka, natomiast u trzech pacjentów odnotowano zgon.

Tabela 1. Dyspozycja uczestników badania (Wszyscy pacjenci)

Dyspozycja	Ogółem N=351
<b>Wizyta I</b>	351
<b>Populacja pełnej analizy (FAS) [1]</b>	350 (99,7%)
<b>Ukończyło badanie [2]</b>	348 (99,1%)
<b>Zrezygnowało z udziału w badaniu</b>	2 (0,6%)
<b>Powód zakończenia hospitalizacji [3]</b>	
Wypis do domu	323 (92,3%)
Przeniesienie do innego ośrodka	24 (6,9%)
Zgon pacjenta	3 (0,9%)

Notatka:

Noworodek oznaczony numerem OS45-10 urodził się w 33. tygodniu ciąży, co spowodowało niespełnienie pierwszego kryterium włączenia do badania. Mimo to badacz kontynuował dokumentację jego stanu podczas kolejnych wizyt. Z uwagi na to, że noworodek nie został zakwalifikowany do badania, nie był on jednak uwzględniany w statystykach dotyczących dalszej dyspozycji pacjentów.

Przypisy:

Procent dla wartości kategorycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrągleń.

[1] Wszyscy pacjenci spełniający kryteria wejścia do badania.

[2] Wszyscy pacjenci, którzy zakwalifikowali się do badania i odbyli w pełni ostatnią wizytę.

[3] Odsetki obliczone w oparciu o liczbę pacjentów należących do populacji FAS.

Źródło: Tabela 14.1.1. Dyspozycja uczestników badania (Wszyscy pacjenci), Listing 16.2.1.1. Dyspozycja uczestników badania.

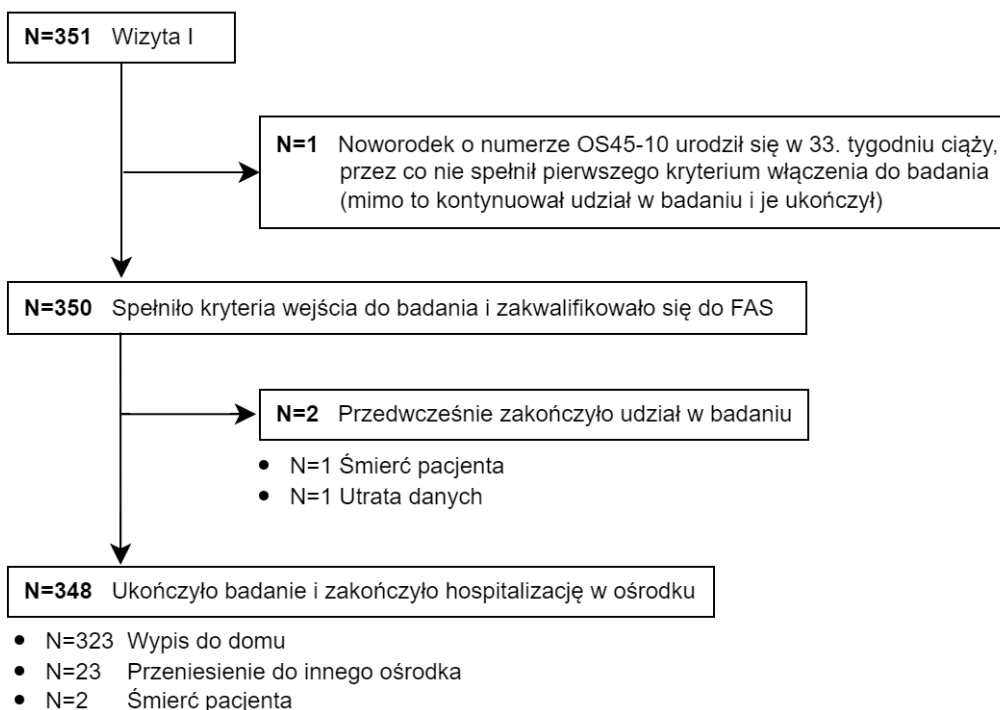
Wygenerowano 2024-10-25 08:06:00 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

#### Listing 1. Powody przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu

ID pacjenta	Powód przedwczesnego zakończenia udziału w badaniu
-------------	--

OS38-09	Brak możliwości uzupełnienia danych pacjenta ze względu na utratę danych.
OS51-11	Pacjent został przekazany na III stopień referencyjny (Instytutu CZMP w Łodzi) z powodu ciężkiego, pogarszającego się stanu. Tam zmarł w dniu 01.12.2023r Postawiono następujące rozpoznania: I89.0; P94.2; P28.5

Źródło: Listing 16.2.1.1. Dyspozycja uczestników badania.



### Rycina 1. Dyspozycja uczestników (Wszyscy pacjenci)

Źródło: Listing 16.2.1.1. Dyspozycja uczestników badania.

Wygenerowano 2024-10-22 na danych pobranych 2024-09-24.

W pierwszej wizycie uczestniczyło 351 pacjentów, z czego najwięcej, bo 22 (6,3%), pochodziło z ośrodka OS26. W wizytach II i III wzięło udział 348 pacjentów z populacji FAS (nie uwzględniając pacjenta OS45-10, który mimo włączenia i ukończenia badania nie spełniał kryterium włączenia, ponieważ urodził się w 33. tygodniu ciąży – pacjent ten nie był włączony do populacji FAS).

### Tabela 2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wizyty			Ogółem N=351
Wizyta I (Dzień urodzenia)			351 (100,0%)
Kod	Ośrodek	Miasto	
OS01	Wojewódzki Specjalistyczny Szpital im. M. Pirogowa	Łódź	2 (0,6%)
OS03	Zespół Zakładów Opieki Zdrowotnej	Ostrów Wlkp.	20 (5,7%)
OS05	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny	Bielsko-Biała	11 (3,1%)
OS06	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Fryderyka Chopina	Rzeszów	9 (2,6%)
OS10	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 4	Lublin	17 (4,8%)
OS11	Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku	Gdańsk	13 (3,7%)
OS13	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. J. Korczaka; Oddz. Neonatologiczny	Słupsk	4 (1,1%)

Wizyty			Ogółem N=351
OS17	COPERNICUS – Podmiot Leczniczy Sp. z o.o.	Gdańsk	17 (4,8%)
OS22	Instytut Matki i Dziecka	Warszawa	2 (0,6%)
OS23	Szpital Specjalistyczny im. Falkiewicza	Wrocław	5 (1,4%)
OS26	Szpital Kliniczny im. Księżnej Anny Mazowieckiej	Warszawa	22 (6,3%)
OS28	Szpital Wojewódzki Nr 2 im. Św. Jadwigi Królowej	Rzeszów	2 (0,6%)
OS31	Uniwersytecki Szpital Kliniczny	Wrocław	9 (2,6%)
OS33	Samodzielny Publiczny Szpital Wojewódzki	Gorzów Wlkp.	15 (4,3%)
OS36	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 2	Szczecin	4 (1,1%)
OS38	Szpital Położniczo-Ginekologiczny UJASTEK	Kraków	12 (3,4%)
OS40	Uniwersyteckie Centrum Zdrowia Kobiety i Noworodka WUM	Warszawa	5 (1,4%)
OS41	Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny Nr 1	Lublin	7 (2,0%)
OS42	Szpital Św. Rodziny	Poznań	11 (3,1%)
OS43	Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Olsztynie	Olsztyn	4 (1,1%)
OS45	Szpital Specjalistyczny PRO-FAMILIA	Rzeszów	12 (3,4%)
OS51	Szpital Prywatny SALVE	Łódź	17 (4,8%)
OS54	Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Zakład Opieki Zdrowotnej "ZDROJE"	Szczecin	17 (4,8%)
OS56	Szpital Uniwersytecki nr 2 im dr. Jana Biziela	Bydgoszcz	16 (4,6%)
OS58	Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny (O/N I)	Poznań	10 (2,8%)
OS63	Uniwersytecki Szpital Dziecięcy	Kraków	19 (5,4%)
OS64	O/K Neonatologii Szpitala Uniwersyteckiego CMUJ	Kraków	5 (1,4%)
OS65	Świętokrzyskie Centrum Matki i Noworodka	Kielce	8 (2,3%)
OS66	Ginekologiczno-Położniczy Szpital Kliniczny (O/N II)	Poznań	7 (2,0%)
OS68	Centrum Ginekologii	Opole	7 (2,0%)
OS75	Szpital Morski im. PCK	Gdynia	1 (0,3%)
OS77	Szpital Ginekologiczno-Położniczy im. Rafała Czerwiakowskiego	Kraków	17 (4,8%)
OS80	Szpital Położniczo-Ginekologiczny MEDIKOR w Nowym Sączu	Nowy Sącz	4 (1,1%)
OS82	Pleszewskie Centrum Medyczne w Pleszewie Sp. z o.o	Pleszew	14 (4,0%)
OS83	Szpital Wielospecjalistyczny Sp. Z o.o	Gliwice	6 (1,7%)
<b>Wizyta II (Pobyt w Oddziale Intensywnej Terapii)</b>			348 (99,1%)
<b>Wizyta III (Zakończenie hospitalizacji)</b>			348 (99,1%)

Przypisy:

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli.

Źródła: Tabela 14.1.2. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci), Listing 16.2.1.2. Liczba pacjentów przebywająca w danym ośrodku (Wszyscy pacjenci), Listing 16.2.1.3. Uczestnictwo w wizytach (Wszyscy pacjenci)

Wygenerowano 2024-10-02 09:02:53 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

## 6.1.2. Dane demograficzne oraz pozostałe charakterystyki podstawowe

Tabela 3 przedstawia dane demograficzne pacjentów wraz z ich charakterystykami wyjściowymi. Większość badanych noworodków (64% populacji FAS) było płci męskiej. Mediana wieku ciążowego wynosiła 35,6 (Q1 – Q3: 34,6 – 36,5) tygodnia, a 74,9% pacjentów została urodzona poprzez cesarskie cięcie. Większość pacjentów (88,3%) nie pochodziło z ciąży wielopłodowej.

Średnia masa ciała wynosiła 2694,4 (+/- 530,6) gram, a długość ciała 50,6 (+/- 3,4) cm. Pacjenci w skali APGAR osiągnęli średnio 8,4 (+/- 1,6) punktów.

Tabela 3. Dane demograficzne i charakterystyki wyjściowe (FAS)

Parametr	Ogółem N=350
<b>Płeć</b>	
Kobieta	126 (36,0%)
Mężczyzna	224 (64,0%)
<b>Wiek ciążowy [tygodnie]</b>	
N	350
średnia (SD)	35,8 (1,6)
mediana (Q1 - Q3)	35,6 (34,6 - 36,5)
min - max	34,0 - 41,1
<b>Sposób urodzenia</b>	
Siłami natury	88 (25,1%)
Cesarskie cięcie	262 (74,9%)
<b>Ciąża wielopłodowa</b>	
Tak	41 (11,7%)
Nie	309 (88,3%)
<b>Urodzeniowa masa ciała [g]</b>	
N	350
średnia (SD)	2556,7 (449,1)
mediana (Q1 - Q3)	2510,0 (2260,0 - 2810,0)
min - max	1480,0 - 5080,0
<b>Punkty APGAR 5 min. po porodzie</b>	
N	350
średnia (SD)	8,4 (1,6)
mediana (Q1 - Q3)	9,0 (8,0 - 10,0)
min - max	1,0 - 10,0

Przypisy:

Procent dla wartości kategorycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrągleń.

Źródło: Tabela 14.1.3 Dane demograficzne i charakterystyki wyjściowe (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne i podstawowe uczestników (FAS)

Wygenerowano 2024-10-02 08:46:13 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Podczas wywiadu okołoporodowego najczęściej zgłaszanym problemem było przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej, które dotyczyło 72 matek. Cukrzyca ciążowa została odnotowana u 54 matek. Hipotrofia wewnątrzmaciczna wystąpiła w 28 przypadkach, a zapalenie błon płodowych dotknęło 7 kobiet. Prenatalną kortykosteroidoterapię stosowano natomiast u 70 kobiet (

Tabela 4).

**Tabela 4. Wywiad okołoporodowy (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej (pPPROM)	72 (20,6%)
Kortykosteroidoterapia prenatalna	70 (20,0%)
Cukrzyca ciężarnych u matki	54 (15,4%)
Hipotrofia wewnątrzmaciczna (FGR)	28 (8,0%)
Zapalenie błon płodowych (chorioamnionitis)	7 (2,0%)

Przypis:

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrąglenia.

Źródło: Tabela 14.1.4. Wywiad okołoporodowy (FAS), Listing 16.2.4.2. Wywiad okołoporodowy (FAS)

Wygenerowano 2024-10-10 08:29:23 w R ver. 4.4.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Najczęstszym współistniejącym problemem płucnym było wrodzone zapalenie płuc, które dotyczyło 118 dzieci (33,7%) oraz przetrwałe nadciśnienie płucne u 27 noworodków (7,7%). Natomiast pozostałe współistniejące problemy płucne wystąpiły u mniej niż 5% populacji FAS i zostały opisane w Tabela 5.

**Tabela 5. Współistniejące problemy płucne (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
Wrodzone zapalenie płuc	118 (33,7%)
Przetrwałe nadciśnienie płucne noworodka (PPHN)	27 (7,7%)
Przemijający szybki oddech noworodka (TTN)	16 (4,6%)
Zespół ucieczki powietrza	15 (4,3%)
Zespół aspiracji smółki (MAS)	9 (2,6%)
Krwotok płucny	7 (2,0%)

Przypisy:

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Ze względu na możliwość podania więcej niż jednej przyczyny odsetki mogą nie sumować się do 100%.

Źródło: Tabela 14.1.5. Ostatecznie rozpoznana przyczyna niewydolności oddechowej, z powodu której podano surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.4. Przyczyny niewydolności oddechowej (FAS).

Wygenerowano 2024-10-10 12:02:53 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

## 6.2. Analiza punktów końcowych badania

### 6.2.1. Punkty pierwszorzędowe

Tabela 6 przedstawia szczegółowe informacje dotyczące podania pierwszej dawki surfaktantu wśród uczestników badania. W 97,1% przypadków przed podaniem leku wykonano badania obrazowe płuc. Badanie ultrasonograficzne przeprowadzono u 205 noworodków (58,7%), zdjęcie rentgenowskie wykonano u 71 dzieci (20,3%), a oba badania zrealizowano u 63 noworodków (18,1%).

Wszystkim pacjentom podano poraktant alfa. Mediana czasu podania surfaktantu od momentu urodzenia wyniosła 8,2 godziny (Q1 – Q3: 3,5 - 24,9 godziny). Największy odsetek dzieci otrzymał surfaktant w przedziałach czasowych od 2 do 6 godzin oraz po 24 godzinach od urodzenia, wynosząc odpowiednio 28,4% (N=99) i 26,9% (N=94). Mediana dawki surfaktantu wyniosła 182 mg/kg masy ciała, przy czym najczęściej stosowaną metodą jego podania była nieinwazyjna technika LISA, która została wykorzystana u 148 noworodków (42,4%). Warto również zaznaczyć, że podanie surfaktantu u noworodka poddanego wentylacji mechanicznej odnotowano u 99 dzieci, co stanowiło 28,4% badanej populacji.

**Tabela 6. Charakterystyka sposobu leczenia (FAS)**

Parametr / kategoria	Ogółem, N=350
<b>Czy przed podaniem surfaktantu wykonano badania obrazowe płuc?</b>	
Tak	339 (97,1%)
Nie	10 (2,9%)
brak danych	1
<b>Które z badań zostały przeprowadzone[1]?</b>	
USG	205 (58,7%)
RTG	71 (20,3%)
USG + RTG	63 (18,1%)
nie dotyczy	11
<b>Nazwa produktu leczniczego</b>	
Poraktant alfa	350 (100,0%)
<b>Czas podania surfaktantu od urodzenia [godz.]</b>	
N	349
średnia (SD)	15,0 (15,2)
mediana (Q1 – Q3)	8,2 (3,5 - 24,9)
min-max	0,2 - 100,4
brak danych	1
<b>Czas podania surfaktantu od urodzenia</b>	
< 15 min	0 (0,0%)
15 min – 2 godz.	46 (13,2%)
2 godz. – 6 godz.	99 (28,4%)
6 godz. – 12 godz.	51 (14,6%)
12 godz. – 24 godz.	59 (16,9%)
> 24 godz.	94 (26,9%)
brak danych	1
<b>Pierwsza dawka surfaktantu [mg/kg m.c.]</b>	
N	349
średnia (SD)	167,3 (42,8)
mediana (Q1 – Q3)	181,8 (150,0 - 197,8)
min-max	40,7 - 274,7
brak danych	1



Parametr / kategoria	Ogółem, N=350
<b>Sposób podania pierwszej dawki surfaktantu</b>	
LISA	148 (42,4%)
INSURE	100 (28,7%)
Intubacja/Surfaktant/Wentylacja mechaniczna	99 (28,4%)
SALSA	2 (0,6%)
brak danych	1

Przypisy:

[1] Pacjenci, którzy mieli wykonane zarówno badanie obrazowe USG jak i RTG zostali wliczeni do grupy "USG + RTG", ale nie uwzględniono ich w poszczególnych grupach "USG" ani "RTG".

Notatka:

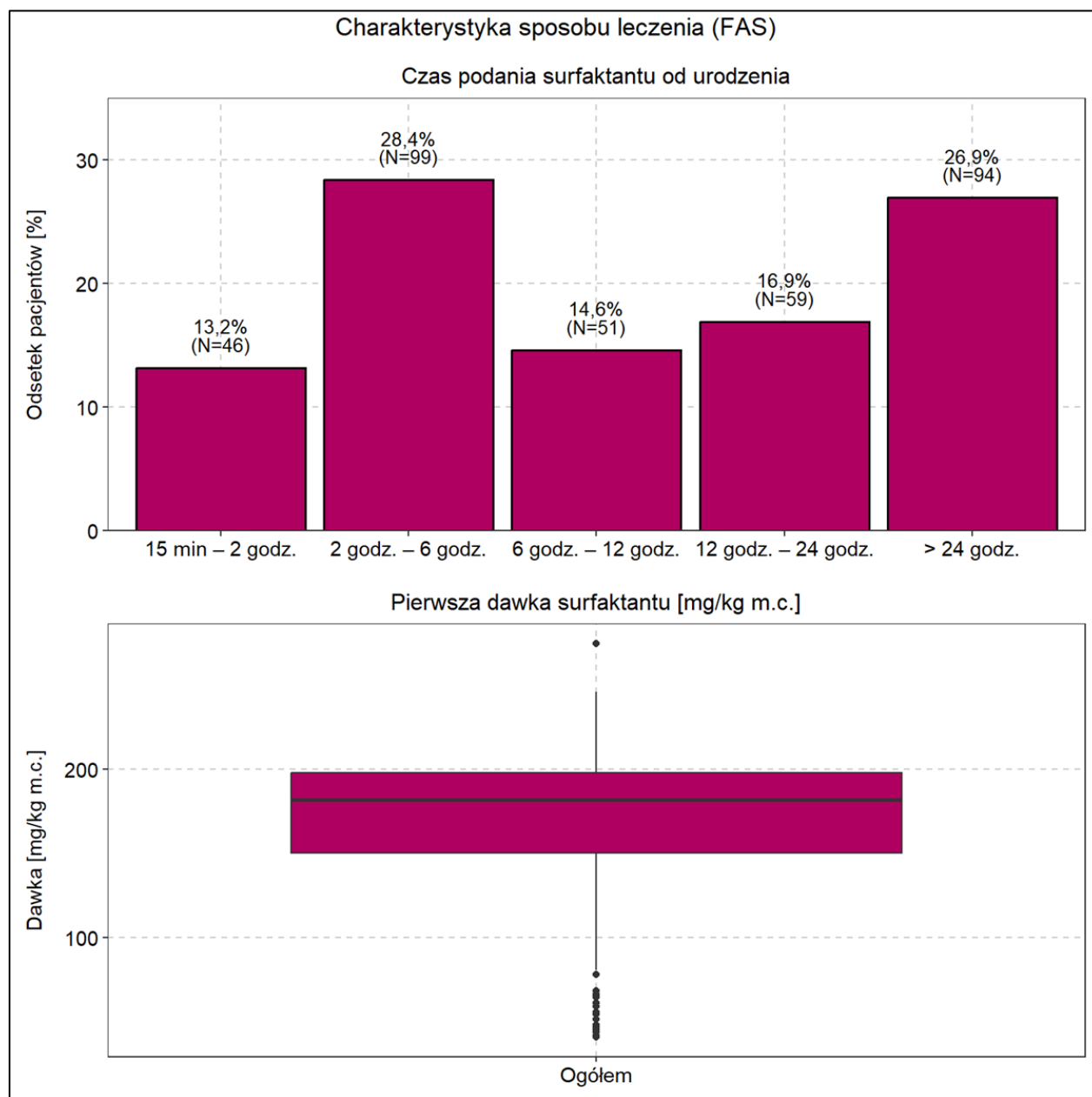
Testy post-hoc (chi-kwadrat) zostały przeprowadzone dla poszczególnych parametrów danej zmiennej w przypadku, gdy parametrów było więcej niż dwa lub gdy dla porównania między grupami minimum dwóch parametrów wynik testu był istotny statystycznie (p-value <0,05).

"Nie dotyczy" przypisano parametrom, dla których liczność pacjentów przynajmniej w jednej grupie była nie większa od 5.

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrąglenia.

Źródło: Tabela 14.2.1.1. Charakterystyka sposobu leczenia (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-22 12:07:49 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.



Rycina 2. Charakterystyka sposobu leczenia (FAS)

Źródło: Rycina 14.2.1.1. Charakterystyka sposobu leczenia (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS)  
Wygenerowano 28-10-2024 15:43:06 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Wartość  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu wynosiła średnio 0,47 (+/- 0,18). Po podaniu surfaktantu obserwowano stopniowy spadek tego parametru, który ostatecznie osiągnął średnią wartość 0,27 (+/- 0,10) po 48 godzinach od aplikacji leku.

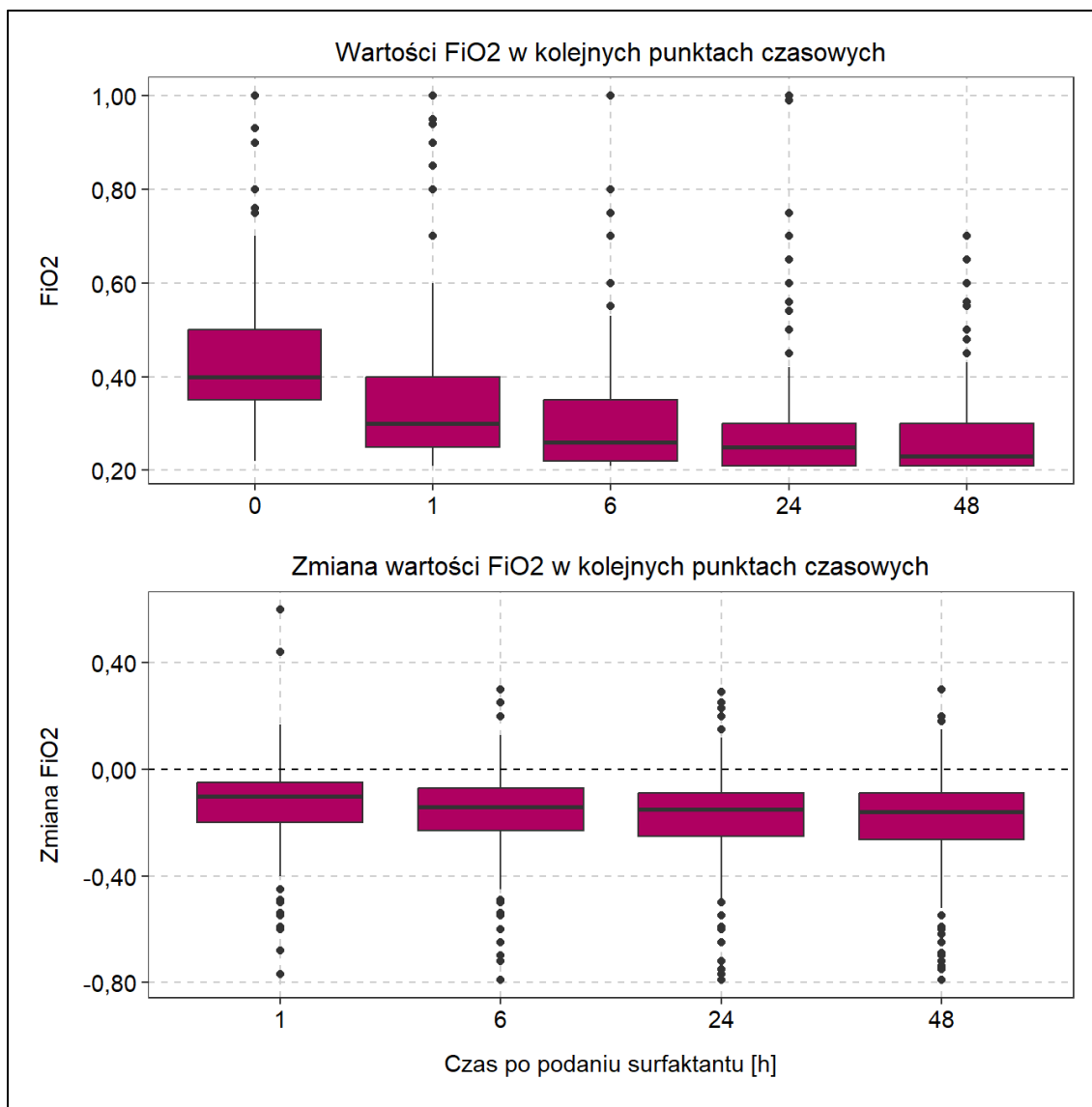
Tabela 7. Wartości FiO2 w kolejnych punktach czasowych (FAS)

Parametr	Ogółem, N=350
<b>FiO2 przed SF</b>	
N	349
średnia (SD)	0,47 (0,18)
mediana (Q1 - Q3)	0,40 (0,35 - 0,50)
min - max	0,22 - 1,00
<b>FiO2 - 1h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	0,34 (0,16)
mediana (Q1 - Q3)	0,30 (0,25 - 0,40)
min - max	0,21 - 1,00
<b>FiO2 - zmiana po 1h</b>	
N	349
średnia (SD)	-0,13 (0,14)
mediana (Q1 - Q3)	-0,10 (-0,20; -0,05)
min - max	-0,77 - 0,60
<b>FiO2 - 6h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	0,31 (0,13)
mediana (Q1 - Q3)	0,26 (0,22 - 0,35)
min - max	0,21 - 1,00
<b>FiO2 - zmiana po 6h</b>	
N	349
średnia (SD)	-0,16 (0,15)
mediana (Q1 - Q3)	-0,14 (-0,23; -0,07)
min - max	-0,79 - 0,30
<b>FiO2 - 24h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	0,29 (0,12)
mediana (Q1 - Q3)	0,25 (0,21 - 0,30)
min - max	0,21 - 1,00
<b>FiO2 - zmiana po 24h</b>	
N	349
średnia (SD)	-0,18 (0,18)
mediana (Q1 - Q3)	-0,15 (-0,25; -0,09)
min - max	-0,79 - 0,29
<b>FiO2 - 48h po podaniu SF</b>	
N	343
średnia (SD)	0,27 (0,10)
mediana (Q1 - Q3)	0,23 (0,21 - 0,30)

Parametr	Ogółem, N=350
min - max	0,21 - 0,70
<b>FiO2 - zmiana po 48h</b>	
N	343
średnia (SD)	-0,20 (0,18)
mediana (Q1 - Q3)	-0,16 (-0,26; -0,09)
min - max	-0,79 - 0,30

Źródło: Tabela 14.2.1.2.A. Wartości FiO2 w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 22-10-2024 14:49:33 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.



**Rycina 3. Wartości FiO2 w kolejnych punktach czasowych (FAS)**

Źródło: Rycina 14.2.1.2.A. Wartości FiO2 w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 29-10-2024 08:22:50 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Podanie surfaktantu znacząco poprawiło saturację u dzieci, co ilustrują uzyskane wartości. Początkowe wartości SpO<sub>2</sub> wynosiły średnio 89,35 (+/- 9,53)%, natomiast po 48 godzinach od podania surfaktantu wzrosły do 96,18 (+/- 2,57)%.

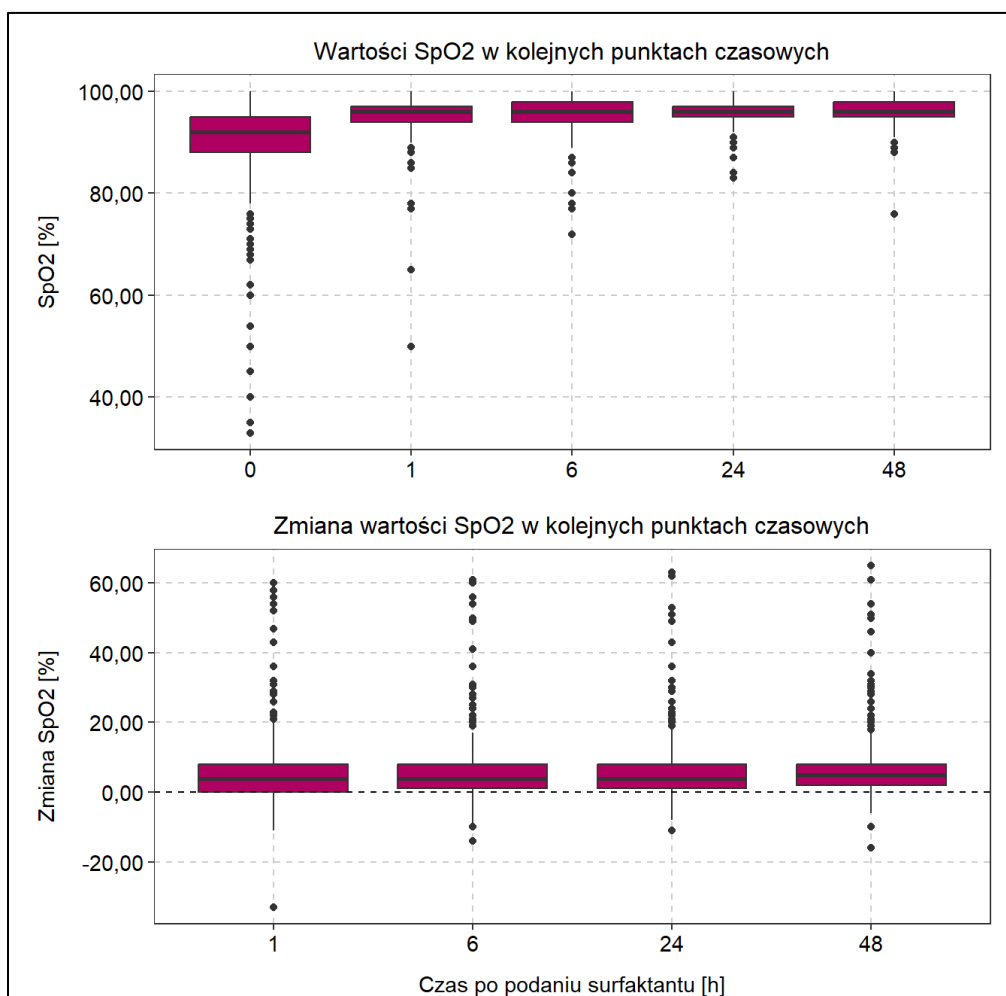
**Tabela 8. Wartości SpO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
<b>SpO<sub>2</sub> przed SF</b>	
N	349
średnia (SD)	89,35 (9,53)
mediana (Q1 - Q3)	92,00 (88,00 - 95,00)
min - max	33,00 - 100,00
<b>SpO<sub>2</sub> - 1h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	95,13 (4,21)
mediana (Q1 - Q3)	96,00 (94,00 - 97,00)
min - max	50,00 - 100,00
<b>SpO<sub>2</sub> - zmiana po 1h</b>	
N	349
średnia (SD)	5,79 (9,86)
mediana (Q1 - Q3)	4,00 (0,00 - 8,00)
min - max	-33,00 - 60,00
<b>SpO<sub>2</sub> - 6h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	95,51 (3,40)
mediana (Q1 - Q3)	96,00 (94,00 - 98,00)
min - max	72,00 - 100,00
<b>SpO<sub>2</sub> - zmiana po 6h</b>	
N	349
średnia (SD)	6,17 (9,67)
mediana (Q1 - Q3)	4,00 (1,00 - 8,00)
min - max	-14,00 - 61,00
<b>SpO<sub>2</sub> - 24h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	95,78 (2,47)
mediana (Q1 - Q3)	96,00 (95,00 - 97,00)
min - max	83,00 - 100,00
<b>SpO<sub>2</sub> - zmiana po 24h</b>	
N	349
średnia (SD)	6,43 (9,69)
mediana (Q1 - Q3)	4,00 (1,00 - 8,00)

Parametr	Ogółem, N=350
min - max	-11,00 - 63,00
<b>SpO<sub>2</sub> - 48h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	96,18 (2,57)
mediana (Q1 - Q3)	96,00 (95,00 - 98,00)
min - max	76,00 - 100,00
<b>SpO<sub>2</sub> - zmiana po 48h</b>	
N	349
średnia (SD)	6,83 (9,67)
mediana (Q1 - Q3)	5,00 (2,00 - 8,00)
min - max	-16,00 - 65,00

Źródło: Tabela 14.2.1.2.B. Wartości SpO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 22-10-2024 14:49:33 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.



**Rycina 4. Wartości SpO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS)**

Źródło: Rycina 14.2.1.2.B. Wartości SpO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 29-10-2024 08:22:50 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Średnia wartość wskaźnika  $SpO_2/FiO_2$  przed podaniem surfaktantu wynosiła 215,07 (+/- 74,01). Już po pierwszej godzinie od podania odnotowano znaczny wzrost do 317,40 (+/- 97,82). W kolejnych punktach czasowych wartości te dalej rosły, osiągając ostatecznie 382,73 (+/- 92,49).

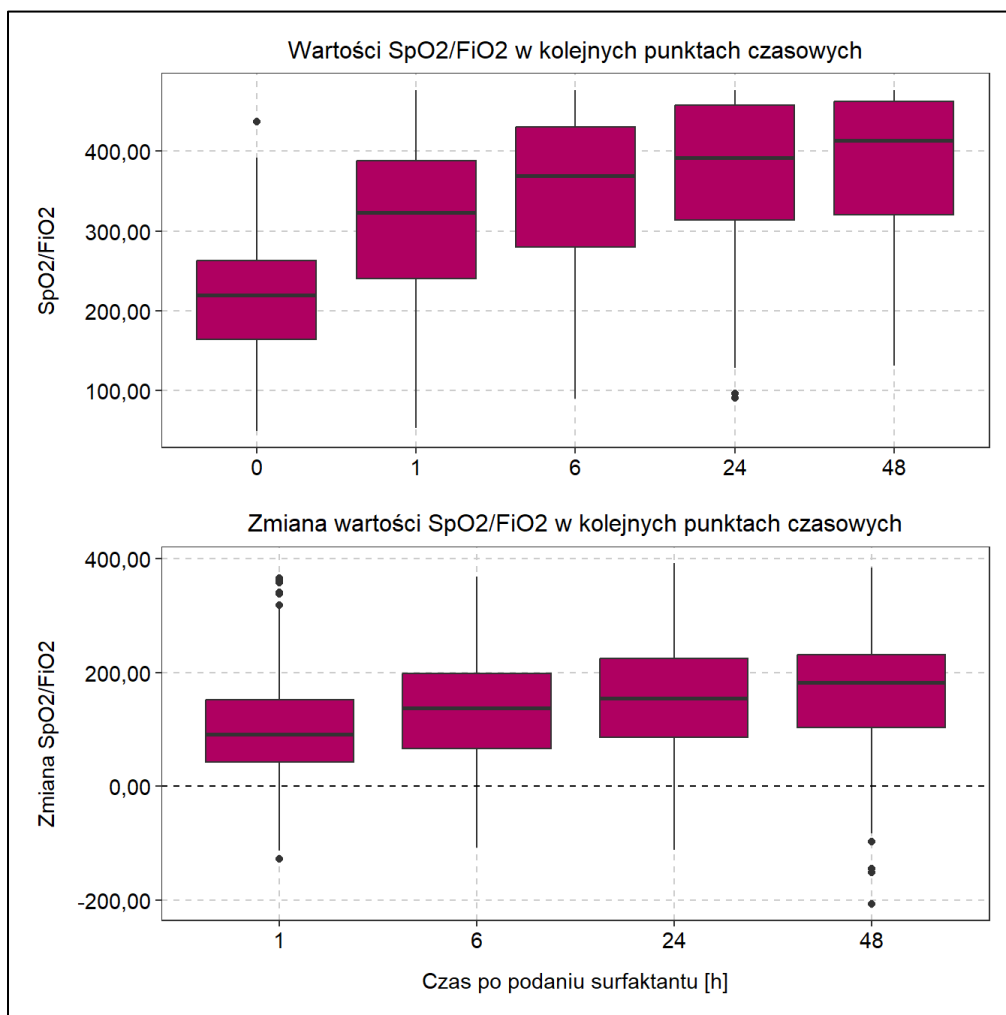
**Tabela 9. Wartości  $SpO_2/FiO_2$  w kolejnych punktach czasowych (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> przed SF</b>	
N	349
średnia (SD)	215,07 (74,01)
mediana (Q1 - Q3)	220,00 (164,00 - 262,86)
min - max	50,00 - 436,36
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - 1h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	317,40 (97,82)
mediana (Q1 - Q3)	323,33 (240,00 - 388,00)
min - max	53,19 - 476,19
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - zmiana po 1h</b>	
N	349
średnia (SD)	102,34 (86,42)
mediana (Q1 - Q3)	90,83 (42,35 - 152,10)
min - max	-127,00 - 364,94
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - 6h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	348,00 (97,81)
mediana (Q1 - Q3)	369,23 (280,00 - 430,43)
min - max	90,00 - 476,19
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - zmiana po 6h</b>	
N	349
średnia (SD)	132,93 (92,50)
mediana (Q1 - Q3)	137,14 (66,19 - 197,68)
min - max	-108,00 - 368,20
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - 24h po podaniu SF</b>	
N	349
średnia (SD)	369,80 (95,76)
mediana (Q1 - Q3)	392,00 (313,33 - 457,14)
min - max	91,00 - 476,19
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - zmiana po 24h</b>	
N	349
średnia (SD)	154,74 (97,19)
mediana (Q1 - Q3)	155,00 (86,67 - 224,35)

Parametr	Ogółem, N=350
min - max	-111,43 - 391,67
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - 48h po podaniu SF</b>	
N	343
średnia (SD)	382,73 (92,49)
mediana (Q1 - Q3)	413,04 (320,00 - 461,90)
min - max	131,43 - 476,19
<b>SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - zmiana po 48h</b>	
N	343
średnia (SD)	167,18 (99,43)
mediana (Q1 - Q3)	182,86 (103,75 - 231,45)
min - max	-206,36 - 384,19

Źródło: Tabela 14.2.1.2.C. Wartości SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 22-10-2024 14:49:33 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.



Rycina 5. Wartości SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> w kolejnych punktach czasowych (FAS)



Źródło: Rycina 14.2.1.2.C. Wartości  $SpO_2/FiO_2$  w kolejnych punktach czasowych (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 31-10-2024 10:07:14 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Dobrą odpowiedź na surfaktant, zdefiniowaną jako co najmniej 50% poprawę wskaźnika  $SpO_2/FiO_2$  po 6 godzinach od podania, zaobserwowano u 210 dzieci (60,2% populacji FAS). Wartości graniczne 95% przedziału ufności dla proporcji wystąpień poprawy wynoszą od 55,0% do 65,2%.

**Tabela 10. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
<b>Dobra odpowiedź na surfaktant (&gt;=50% poprawa <math>SpO_2/FiO_2</math> po 6 h od podania surfaktantu)</b>	
Tak	210 (60,2%)
Nie	139 (39,8%)
Brak danych	1
95% przedział ufności dla proporcji wystąpień poprawy [1]	55,0 - 65,2%

Dobra odpowiedź na surfaktant zdefiniowana jest jako co najmniej 50-procentowy wzrost  $SpO_2/FiO_2$  (wskaźnika oksygenacji ustrojowej) po 6 godzinach od podania surfaktantu.

Przypisy:

[1] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

Źródło: Tabela 14.2.1.5. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 07-10-2024 13:24:35 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Tabela 15 zestawia modele jednoczynnikowe, celem których jest objaśnienie dobrej odpowiedzi na podanie surfaktantu. Istotność statystyczną wykazano dla dwóch zmiennych: procentowej wartości  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu oraz intubacji jako sposobu jego podania. Wyniki pokazują, że wzrost  $FiO_2$  o jeden punkt procentowy wiąże się ze zwiększeniem szansy na dobrą odpowiedź o 0,9% (OR=1,009). Dodatkowo, intubacja jako droga podania surfaktantu istotnie zwiększa prawdopodobieństwo dobrej odpowiedzi o 14,2% (OR=1,142).

**Tabela 11. Modele jednoczynnikowe objaśniające dobrą odpowiedź na surfaktant w zależności od wystąpienia podanych zmiennych (FAS)**

Zmienna	OR	LCI	UCI	Wartość p
Płeć: męczyzna	0,961	0,864	1,070	0,470
Wiek ciążowy [tygodnie]	0,995	0,963	1,028	0,769
Urodzeniowa masa ciała [100 g]	1,001	0,991	1,010	0,903
APGAR5	0,984	0,952	1,016	0,319
Sposób urodzenia: siłami natury	0,965	0,856	1,087	0,554
Steroidoterapia prenatalna	0,963	0,847	1,095	0,564
Chorioamnionitis	0,838	0,581	1,210	0,346
Hipotrofia wewnątrzmaciczna	0,968	0,801	1,170	0,734
Cukrzyca ciężarnych	1,104	0,958	1,272	0,174
pPROM	0,927	0,817	1,053	0,244
Sposób podania: LISA	0,910	0,820	1,009	0,075
Sposób podania: INSURE	0,998	0,890	1,118	0,967

Zmienna	OR	LCI	UCI	Wartość p
Sposób podania: INTUBACJA	1,142	1,020	1,279	<b>0,022</b>
FiO2 [%]	1,009	1,007	1,012	<b>&lt;0,001</b>
Dawka surfaktantu [10 mg/kg m.c]	1,000	0,988	1,012	0,936
Zespół zaburzeń oddychania (ZZO)	1,100	0,962	1,257	0,164
Zespół ucieczki powietrza	0,868	0,674	1,119	0,276
Przemijający szybki oddech noworodka (TTN)	0,899	0,703	1,150	0,396
Wrodzone zapalenie płuc	1,039	0,932	1,159	0,490
Zespół aspiracji smółki (MAS)	1,069	0,772	1,479	0,688
Przetrwale nadciśnienie płucne noworodka (PPHN)	0,951	0,784	1,153	0,611
Krwotok płucny	0,724	0,502	1,044	0,085
Tylko wrodzone zapalenie płuc	0,912	0,757	1,099	0,333
Tylko ZZO	0,999	0,901	1,107	0,979

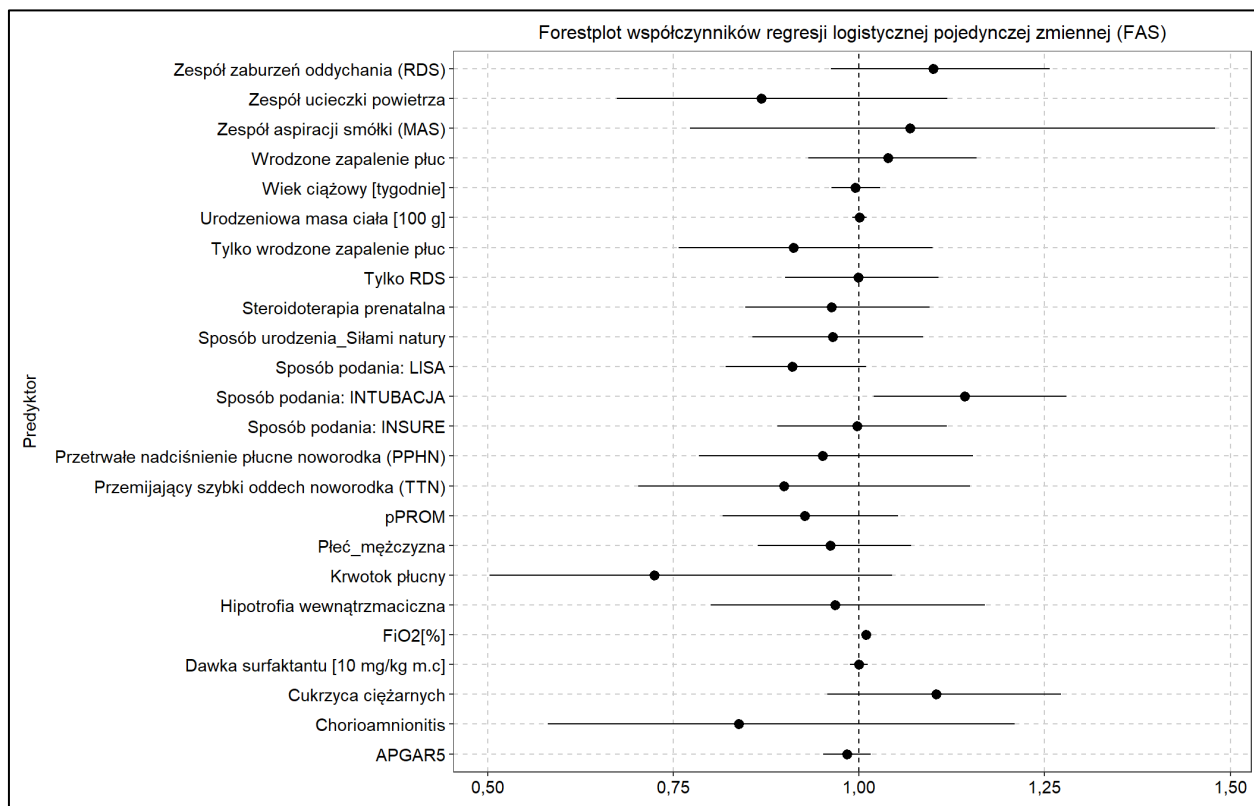
Przypisy:

OR = Odds ratio, LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności.

FiO2 odnosi się do wartości zmierzonych przed podaniem surfaktantu.

Źródło: Tabela 14.2.1.6. Modele jednoczynnikowe objaśniające dobrą odpowiedź na surfaktant w zależności od wystąpienia podanych zmiennych (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), 14.2.4.2. Wywiad okołoporodowy (FAS)

Wygenerowano 2024-10-10 14:58:30 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.



Rycina 6. Modele jednoczynnikowe objaśniające dobrą odpowiedź na surfaktant w zależności od wystąpienia podanych zmiennych (FAS)

Źródło: Rycina 14.2.1.6. Modele jednoczynnikowe objaśniające dobrą odpowiedź na surfaktant w zależności od wystąpienia podanych zmiennych (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), 14.2.4.2. Wywiad okoporodowy (FAS)

Wygenerowano 10-10-2024 15:19:40 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystyki krzywych ROC dla modeli jednoczynnikowych, obejmujących zmienne takie jak: wiek ciążowy, urodzeniowa masa ciała, wynik w skali APGAR 5 minut po urodzeniu, dawka surfaktantu oraz procentowa wartość  $FiO_2$ . Parametry AUC, PPV (pozytywna wartość predykcyjna) oraz NPV (negatywna wartość predykcyjna) wskazują na niską wartość predykcyjną modeli dla wieku ciążowego oraz urodzeniowej masy ciała. Model oparty na wyniku APGAR wykazuje umiarkowaną wartość prognostyczną, choć z tendencją do generowania fałszywie pozytywnych wyników. Model dawki surfaktantu nie wnosi wartości predykcyjnej. Jedynie model oparty na procentowej wartości  $FiO_2$  wykazuje wyraźny potencjał predykcyjny, co potwierdza wartość AUC powyżej 0,7, a także wysokie wartości czułości, swoistości, PPV i NPV. Wzmacnia to jego wiarygodność w przewidywaniu zarówno pozytywnych, jak i negatywnych wyników.

**Tabela 12. Charakterystyka krzywych ROC dla modeli jednoczynnikowych (dla każdego z modeli liczbę wierszy ograniczono do pięciu dla czytelności) (FAS)**

Zmienna	AUC	95% CI (DeLong)	Czułość	Swoistość	PPV	NPV	Punkt odcięcia
Wiek ciążowy	0,491	0,429-0,553	0,54	0,51	0,62	0,42	35,50
	0,491	0,429-0,553	0,50	0,53	0,62	0,41	35,64
	0,491	0,429-0,553	0,02	0,99	0,83	0,40	40,22
	0,491	0,429-0,553	0,01	1,00	1,00	0,40	40,78
	0,491	0,429-0,553	0,55	0,46	0,61	0,41	35,36
Urodzeniowa masa ciała [100 g]	0,522	0,460-0,585	0,63	0,47	0,64	0,46	25,05
	0,522	0,460-0,585	0,57	0,52	0,64	0,44	25,95
	0,522	0,460-0,585	0,61	0,47	0,64	0,45	25,15
	0,522	0,460-0,585	0,58	0,51	0,64	0,44	25,85
	0,522	0,460-0,585	0,58	0,50	0,64	0,44	25,70
APGAR5	0,465	0,404-0,525	0,99	0,02	0,60	0,50	3,50
	0,465	0,404-0,525	1,00	0,01	0,60	1,00	1,50
	0,465	0,404-0,525	1,00	0,01	0,60	0,50	2,50
Dawka surfaktantu [10 mg kg m.c.]	0,493	0,430-0,555	0,86	0,19	0,62	0,47	11,99
	0,493	0,430-0,555	0,86	0,19	0,61	0,46	12,06
	0,493	0,430-0,555	0,86	0,18	0,61	0,46	11,90
	0,493	0,430-0,555	0,84	0,20	0,61	0,45	12,76
	0,493	0,430-0,555	0,85	0,19	0,61	0,46	12,15
$FiO_2$ [%]	0,760	0,707-0,813	0,84	0,60	0,76	0,72	37,50
	0,760	0,707-0,813	0,83	0,60	0,76	0,71	38,50
	0,760	0,707-0,813	0,83	0,60	0,76	0,70	39,50
	0,760	0,707-0,813	0,85	0,58	0,75	0,72	36,50
	0,760	0,707-0,813	0,85	0,56	0,75	0,72	35,50

Przypisy:

OR = Odds ratio, LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności. NaN, Inf = brak możliwości wyznaczenia.

Źródło: Tabela 14.2.1.7. Charakterystyka krzywych ROC dla modeli jednoczynnikowych (dla każdego z modeli liczbę wierszy ograniczono do pięciu dla czytelności) (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), 14.1.4. Wywiad okołoporodowy (FAS)

Wygenerowano 2024-10-02 08:11:23 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

W przedstawionym poniżej modelu wieloczynnikowym zmienna  $FiO_2$  wykazuje wysoką istotność statystyczną ( $p < 0,001$ ), co oznacza, że wzrost  $FiO_2$  o jeden procent zwiększa prawdopodobieństwo uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie o 8,4% ( $OR=1,084$ ). Podobnie, zmienna reprezentująca wystąpienie krwotoku płucnego jest istotna statystycznie ( $p=0,001$ ), wskazując, że u pacjentów z tą dolegliwością prawdopodobieństwo pozytywnej odpowiedzi na leczenie spada aż o 98% ( $OR=0,020$ ). Dla zmiennej opisującej wystąpienie zespołu zaburzeń oddychania, wyniki sugerują, że pacjenci z ZZO mają około 2,7 razy większe szanse na uzyskanie dobrej odpowiedzi ( $OR=2,684$ ,  $p=0,006$ ). Dwie pozostałe zmienne - wystąpienie cukrzycy ciężarnych oraz zespołu ucieczki powietrza - nie osiągnęły istotności statystycznej, ale ich zachowanie w modelu poprawia jego zdolność predykcyjną (w oparciu o wartość Akaike Information Criterion – AIC).

**Tabela 13. Wieloczynnikowy model regresji logistycznej wystąpienia korzystnej odpowiedzi wygenerowany metodą regresji krokowej postępującej (FAS)**

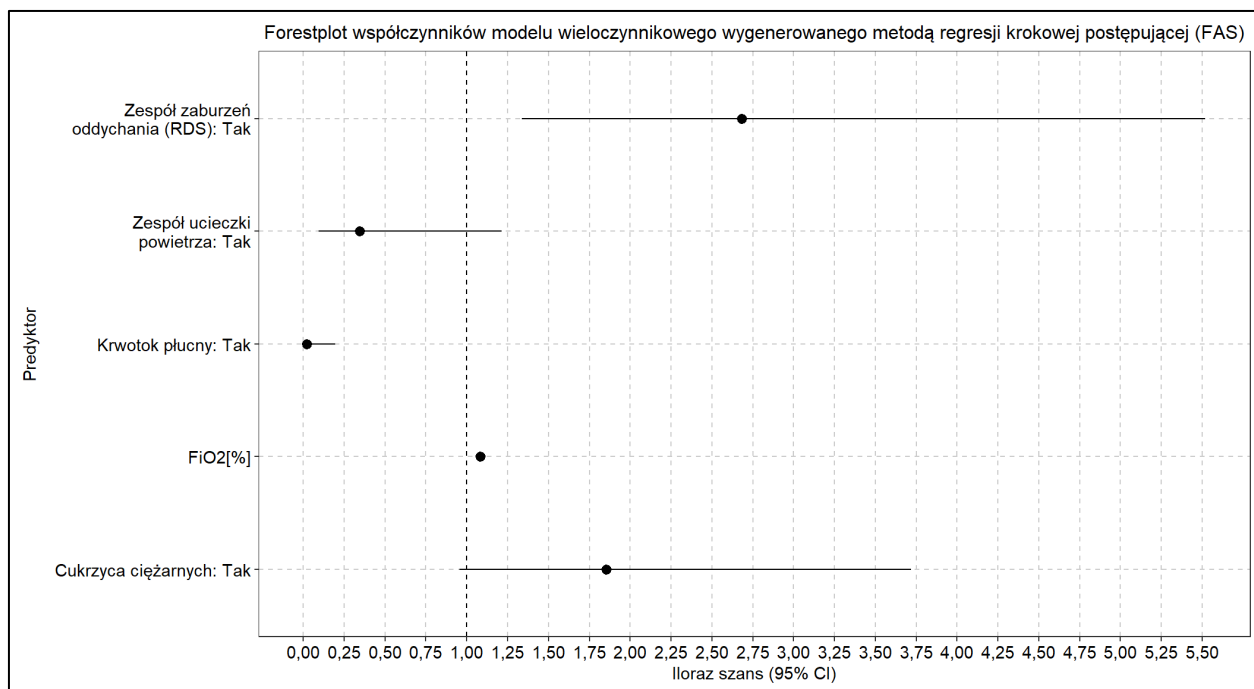
Zmienna	Współczynnik	OR	LCI	UCI	Wartość p
$FiO_2$ [%]	0,080	1,084	1,059	1,112	<0,001
Krwotok płucny: Tak	-3,926	0,020	0,002	0,195	0,001
Zespół zaburzeń oddychania (ZZO): Tak	0,987	2,684	1,336	5,518	0,006
Cukrzyca ciężarnych: Tak	0,618	1,855	0,955	3,718	0,073
Zespół ucieczki powietrza: Tak	-1,071	0,343	0,092	1,214	0,098

Przypisy:

OR = Odds ratio, LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności.

Źródło: Tabela 14.2.1.8. Wieloczynnikowy model regresji logistycznej wystąpienia korzystnej odpowiedzi wygenerowany metodą regresji krokowej postępującej (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS)

Wygenerowano 2024-10-10 11:21:09 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.



**Rycina 7. Model wieloczynnikowy wygenerowany metodą regresji krokowej postępującej (FAS)**

Źródło: Rycina 14.2.1.8. Model wieloczynnikowy wygenerowany metodą regresji krokowej postępującej (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS)  
Wygenerowano 10-10-2024 11:41:17 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Tabela 14 reprezentuje ocenę wpływu poszczególnych chorób na zmianę wartości  $FiO_2$  w porównaniu do wartości sprzed podania surfaktantu.

Dla pacjentów z zespołem zaburzeń oddychania (ZZO), współczynnik wynosi -0,022 przy istotności  $p=0,102$ . Efekt jest ujemny, a wynik nie jest statystycznie istotny, więc wskazana choroba może nie mieć znaczącego wpływu na zmianę  $FiO_2$  w porównaniu do pacjentów, u których ZZO nie wystąpił.

W przypadku zespołu ucieczki powietrza zaobserwowano istotny dodatni wpływ na  $FiO_2$  (współczynnik= 0,061,  $p= 0,003$ ), co oznacza, że obecność tego schorzenia powoduje, że spadek  $FiO_2$  jest wolniejszy.

Przemijający szybki oddech noworodka (TTN) wpływa na obniżenie  $FiO_2$ , z wartością współczynnika -0,036 ( $p= 0,075$ ), bliską istotności, co sugeruje możliwość wpływu.

Wrodzone zapalenie płuc oraz zespół aspiracji smółki (MAS) nie wykazały statystycznie istotnych wpływów na zmianę  $FiO_2$  (kolejno  $p=0,467$ ,  $p= 0,504$ ), co sugeruje brak znaczącego związku tych chorób z wartością  $FiO_2$  w badanej populacji.

Z kolei przetrwałe nadciśnienie płucne noworodka (PPHN) wywarło istotny dodatni wpływ na  $FiO_2$  (współczynnik= 0,106 przy  $p < 0,001$ ), co oznacza, że rozpoznanie tej choroby wiązało się ze znacząco wolniejszym spadkiem wartości  $FiO_2$  w trakcie leczenia pacjentów.

W przypadku krwotoku płucnego współczynnik wynosił 0,059 przy  $p= 0,056$ , co wskazuje na wynik bliski istotności. Efekt ten może sugerować zwiększenie  $FiO_2$ , jednak nie jest to pewne przez brak statystycznego potwierdzenia.

Tabela 14. Model efektów mieszanych dla zmian FiO<sub>2</sub> w zależności od współistniejących problemów płucnych (FAS)

Zmienna	Współczynnik	Błąd standardowy	Wartość t	Wartość p	95% CI
Wyraz wolny	0,276	0,116	2,381	0,018	0,051; 0,501
Zespół zaburzeń oddychania ZZO	-0,022	0,014	-1,640	0,102	-0,048; 0,004
Zespół ucieczki powietrza	0,061	0,020	3,024	<b>0,003</b>	0,022; 0,099
Przemijający szybki oddech noworodka TTN	-0,036	0,020	-1,786	0,075	-0,074; 0,003
Wrodzone zapalenie płuc	0,007	0,010	0,728	0,467	-0,012; 0,026
Zespół aspiracji smółki MAS	0,020	0,030	0,669	0,504	-0,037; 0,077
Przetrwale nadciśnienie płucne noworodka PPHN	0,106	0,016	6,544	<b>&lt;0,001</b>	0,075; 0,137
Krwotok płucny	0,059	0,031	1,919	0,056	-0,001; 0,119

Notatka:

Do wygenerowania modelu użyto wszystkich zmiennych (punkt czasowy, wartość FiO<sub>2</sub> sprzed podania surfaktantu, wiek ciążowy) jako zmienne towarzyszące (covariates), jednak na potrzeby odczytu modelu usunięto rekordy tak, aby wskazać zależność zmian FiO<sub>2</sub> od rozpoznanej choroby.

Źródło: Tabela 14.2.1.9. Model efektów mieszanych dla zmian FiO<sub>2</sub> w zależności od rozpoznanej choroby płuc (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS), Listing 14.2.4.4. Przyczyny niewydolności oddechowej (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS)

Wygenerowano 2024-10-10 11:38:04 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

## 6.2.2. Punkty drugorzędowe

W tabeli poniżej zestawiono rodzaje wsparcia oddechowego stosowane u pacjentów w różnych punktach czasowych – zarówno przed, jak i po podaniu surfaktantu.

Przed podaniem leku największa grupa, czyli 102 pacjentów (29,2%), otrzymywała wsparcie oddechowe w postaci nCPAP. Tylko jeden pacjent (0,3%) korzystał z kaniul donosowych wysokoprzepływowych, a nikt nie pozostawał na oddechu własnym bez wsparcia oddechowego.

Po godzinie od podania surfaktantu najwięcej pacjentów, 96 (27,5%), oddychało przy wsparciu wentylacji mechanicznej, podczas gdy nadal tylko jeden pacjent korzystał z kaniul wysokoprzepływowych. W tym czasie żaden pacjent nie oddychał samodzielnie ani z pomocą wąsów tlenowych.

Po 6 godzinach od podania surfaktantu nadal największą grupę, liczącą 96 pacjentów (27,5%), stanowili pacjenci wymagający wentylacji mechanicznej, a jedynie jeden pacjent korzystał z kaniul wysokoprzepływowych. Na tym etapie jeden pacjent zaczął oddychać samodzielnie.

Po 24 godzinach zaobserwowano wzrost liczby pacjentów oddychających bez wspomaganie – 34 osoby (9,7%) nie potrzebowały już tlenoterapii, podczas gdy największą grupę stanowili pacjenci korzystający z nCPAP (N=95, 27,2%).

Ostatecznie, po 48 godzinach liczba pacjentów oddychających samodzielnie wzrosła do 66 (18,9%). Mimo to największą grupę nadal stanowili pacjenci wspomagani nCPAP – 92 osoby (26,4%).

**Tabela 15. Wsparcie oddechowe pacjentów (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
<b>Wsparcie oddechowe przed podaniem surfaktantu</b>	
wąsy O <sub>2</sub>	2 (0,6%)
nCPAP	102 (29,2%)
BiPAP	87 (24,9%)
kaniule donosowe wysokoprzepływowe	1 (0,3%)
wentylacja donosowa (NIPPV)	77 (22,1%)
wentylacja mechaniczna (MV)	72 (20,6%)
wentylacja oscylacyjna (HFOV)	8 (2,3%)
oddech własny (bez tlenoterapii)	0 (0,0%)
<b>Wsparcie oddechowe 1h po podaniu surfaktantu</b>	
wąsy O <sub>2</sub>	0 (0,0%)
nCPAP	91 (26,1%)
BiPAP	80 (22,9%)
kaniule donosowe wysokoprzepływowe	1 (0,3%)
wentylacja donosowa (NIPPV)	73 (20,9%)
wentylacja mechaniczna (MV)	96 (27,5%)
wentylacja oscylacyjna (HFOV)	8 (2,3%)
oddech własny (bez tlenoterapii)	0 (0,0%)
<b>Wsparcie oddechowe 6h po podaniu surfaktantu</b>	
wąsy O <sub>2</sub>	0 (0,0%)
nCPAP	92 (26,4%)
BiPAP	73 (20,9%)
kaniule donosowe wysokoprzepływowe	1 (0,3%)
wentylacja donosowa (NIPPV)	78 (22,3%)
wentylacja mechaniczna (MV)	96 (27,5%)
wentylacja oscylacyjna (HFOV)	8 (2,3%)
oddech własny (bez tlenoterapii)	1 (0,3%)
<b>Wsparcie oddechowe 24h po podaniu surfaktantu</b>	
wąsy O <sub>2</sub>	7 (2,0%)
nCPAP	95 (27,2%)
BiPAP	59 (16,9%)
kaniule donosowe wysokoprzepływowe	1 (0,3%)
wentylacja donosowa (NIPPV)	59 (16,9%)
wentylacja mechaniczna (MV)	87 (24,9%)
wentylacja oscylacyjna (HFOV)	7 (2,0%)
oddech własny (bez tlenoterapii)	34 (9,7%)
<b>Wsparcie oddechowe 48h po podaniu surfaktantu</b>	
wąsy O <sub>2</sub>	19 (5,4%)



Parametr	Ogółem, N=350
nCPAP	92 (26,4%)
BiPAP	38 (10,9%)
kaniule donosowe wysokoprzepływowe	5 (1,4%)
wentylacja donosowa (NIPPV)	50 (14,3%)
wentylacja mechaniczna (MV)	73 (20,9%)
wentylacja oscylacyjna (HFOV)	6 (1,7%)
oddech własny (bez tlenoterapii)	66 (18,9%)

Przypisy:

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrągleń.

Źródło: Tabela 14.2.2.1. Wsparcie oddechowe pacjentów (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)  
Wygenerowano 07-10-2024 15:32:49 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

W pierwszej godzinie po podaniu leku niemal wszyscy pacjenci korzystający z wentylacji mechanicznej pozostali w tym trybie wspomaganie - 70 osób (97,2%). W przypadku pacjentów wspomaganych przez nCPAP, większość z nich (82 osoby, 80,4%) kontynuowała to wsparcie, podczas gdy reszta przeszła na inne metody wsparcia.

Analizując kolejne punkty czasowe (1, 6, 24 i 48 godzin po podaniu surfaktantu), zauważono tendencję spadkową w korzystaniu ze wszystkich metod wsparcia oddechowego: nCPAP, BiPAP, wentylacji donosowej i wentylacji mechanicznej. W każdym z tych punktów liczba pacjentów korzystających z tych metod malała w porównaniu do sytuacji sprzed podania leku.

Od 6 godziny po podaniu surfaktantu wyraźnie widać, że te metody ustępują miejsca samodzielnemu oddychaniu pacjentów. Po 48 godzinach od podania surfaktantu żaden pacjent nie korzystał z wążów tlenowych, a wspomaganie oddychania kaniulami donosowymi wysokoprzepływowymi stosowano jedynie u jednego pacjenta przez cały czas pomiarów. Zauważalny był również spadek wykorzystania wentylacji oscylacyjnej, która ustępowała miejsca wentylacji mechanicznej oraz metodzie nCPAP.



**Tabela 16. Tabela zmian wsparcia oddechowego pacjentów w kolejnych pomiarach po podaniu SF względem wsparcia przed podaniem SF (FAS)**

Parametr	Kategoria	Wsparcie oddechowe przed podaniem surfaktantu						
		Wąsy O2, N=2	nCPAP, N=102	BiPAP, N=87	Wentylacja donosowa (NIPPV), N=77	Wentylacja mechaniczna (MV), N=72	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe, N=1	Wentylacja oscylacyjna (HFOV), N=8
<b>Wsparcie oddechowe 1 godz. po podaniu surfaktantu</b>	nCPAP	1 (50,0%)	82 (80,4%)	4 (4,6%)	3 (3,9%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	BiPAP	1 (50,0%)	5 (4,9%)	73 (83,9%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja donosowa (NIPPV)	0 (0,0%)	6 (5,9%)	2 (2,3%)	65 (84,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja mechaniczna (MV)	0 (0,0%)	9 (8,8%)	8 (9,2%)	8 (10,4%)	70 (97,2%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	Wentylacja oscylacyjna (HFOV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	7 (87,5%)
<b>Wsparcie oddechowe 6 godz. po podaniu surfaktantu</b>	nCPAP	0 (0,0%)	77 (75,5%)	9 (10,3%)	4 (5,2%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	BiPAP	2 (100,0%)	5 (4,9%)	64 (73,6%)	1 (1,3%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja donosowa (NIPPV)	0 (0,0%)	8 (7,8%)	4 (4,6%)	65 (84,4%)	1 (1,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja mechaniczna (MV)	0 (0,0%)	11 (10,8%)	10 (11,5%)	7 (9,1%)	66 (91,7%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)

Parametr	Kategoria	Wsparcie oddechowe przed podaniem surfaktantu						
		Wąsy O2, N=2	nCPAP, N=102	BiPAP, N=87	Wentylacja donosowa (NIPPV), N=77	Wentylacja mechaniczna (MV), N=72	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe, N=1	Wentylacja oscylacyjna (HFOV), N=8
	Wentylacja oscylacyjna (HFOV)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	6 (75,0%)
	Oddech własny (bez tlenoterapii)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Wsparcie oddechowe 24 godz. po podaniu surfaktantu</b>	Wąsy O2	0 (0,0%)	4 (3,9%)	3 (3,4%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	nCPAP	0 (0,0%)	62 (60,8%)	14 (16,1%)	14 (18,2%)	4 (5,6%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	BiPAP	2 (100,0%)	3 (2,9%)	47 (54,0%)	2 (2,6%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja donosowa (NIPPV)	0 (0,0%)	6 (5,9%)	4 (4,6%)	44 (57,1%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja mechaniczna (MV)	0 (0,0%)	11 (10,8%)	12 (13,8%)	9 (11,7%)	50 (69,4%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)
	Wentylacja oscylacyjna (HFOV)	0 (0,0%)	1 (1,0%)	0 (0,0%)	1 (1,3%)	3 (4,2%)	0 (0,0%)	2 (25,0%)
	Oddech własny (bez tlenoterapii)	0 (0,0%)	15 (14,7%)	7 (8,0%)	7 (9,1%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
<b>Wsparcie oddechowe 48 godz. po podaniu surfaktantu</b>	Wąsy O2	0 (0,0%)	4 (3,9%)	8 (9,2%)	1 (1,3%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	nCPAP	1 (50,0%)	48 (47,1%)	18 (20,7%)	19 (24,7%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)

Parametr	Kategoria	Wsparcie oddechowe przed podaniem surfaktantu						
		Wąsy O2, N=2	nCPAP, N=102	BiPAP, N=87	Wentylacja donosowa (NIPPV), N=77	Wentylacja mechaniczna (MV), N=72	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe, N=1	Wentylacja oscylacyjna (HFOV), N=8
	BiPAP	1 (50,0%)	4 (3,9%)	26 (29,9%)	2 (2,6%)	5 (6,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Kaniule donosowe wysokoprzepływowe	0 (0,0%)	2 (2,0%)	1 (1,1%)	1 (1,3%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja donosowa (NIPPV)	0 (0,0%)	4 (3,9%)	5 (5,7%)	31 (40,3%)	10 (13,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)
	Wentylacja mechaniczna (MV)	0 (0,0%)	11 (10,8%)	14 (16,1%)	7 (9,1%)	36 (50,0%)	0 (0,0%)	5 (62,5%)
	Wentylacja oscylacyjna (HFOV)	0 (0,0%)	3 (2,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (2,8%)	0 (0,0%)	1 (12,5%)
	Oddech własny (bez tlenoterapii)	0 (0,0%)	26 (25,5%)	15 (17,2%)	16 (20,8%)	9 (12,5%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)

Źródło: Tabela 14.2.2.2. Tabela zmian wsparcia oddechowego pacjentów w kolejnych pomiarach po podaniu SF względem wsparcia przed podaniem SF (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-07 15:36:03 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Trwała odpowiedź, definiowana jako utrzymanie się poprawy wskaźnika  $SpO_2/FiO_2$  po 24 i 48 godzinach od podania surfaktantu, została zaobserwowana u 172 dzieci. Stanowi to 49,3% całej badanej populacji oraz 81,9% pacjentów, u których zaobserwowano co najmniej 50-procentowy wzrost  $SpO_2/FiO_2$  po 6 godzinach.

**Tabela 17. Wystąpienie odpowiedzi trwałej (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350	Pacjenci z dobrą odpowiedzią, N=210[1]
Trwała odpowiedź na leczenie [2]	172 (49,3%)	172 (81,9%)
Prześciowa odpowiedź na leczenie	38 (10,9%)	38 (18,1%)
95% przedział ufności dla proporcji odpowiedzi trwałych [3]	44,1 – 54,5%	76,1 – 86,5%
Brak danych	1	0

W przypadku braków danych, które pojawiły się 48 godzin po podaniu surfaktantu, zastosowano strategię najgorszego scenariusza (worst-case scenario) - punkt ten traktowano jako brak odpowiedzi na leczenie. Taka taktyka pozwala na ostrożną ocenę skuteczności terapii, minimalizując ryzyko błędnego zawyżenia liczby pozytywnych odpowiedzi.

Przypisy:

[1] Pacjenci z dobrą odpowiedzią na surfaktant, która zdefiniowana jest jako co najmniej 50-procentowy wzrost  $SpO_2/FiO_2$  (wskaźnika oksigenacji ustrojowej) po 6 godzinach od podania surfaktantu.

[2] Odpowiedź uznaje się za trwałą, gdy poprawa współczynnika utrzymała się po 24 i 48 godzinach od podania surfaktantu.

[3] Przedziały ufności dla proporcji wyliczone metodą Wilsona.

Źródło: Tabela 14.2.2.3. Wystąpienie odpowiedzi trwałej (FAS), Listing 16.2.6.2. Odpowiedź na surfaktant (FAS)

Wygenerowano 09-10-2024 14:52:02 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Mediana czasu hospitalizacji wyniosła 15 dni (Q1–Q3: 11–23 dni). Najdłuższy pobyt w szpitalu, trwający 211 dni, odnotowano u pacjenta o numerze OS68-05.

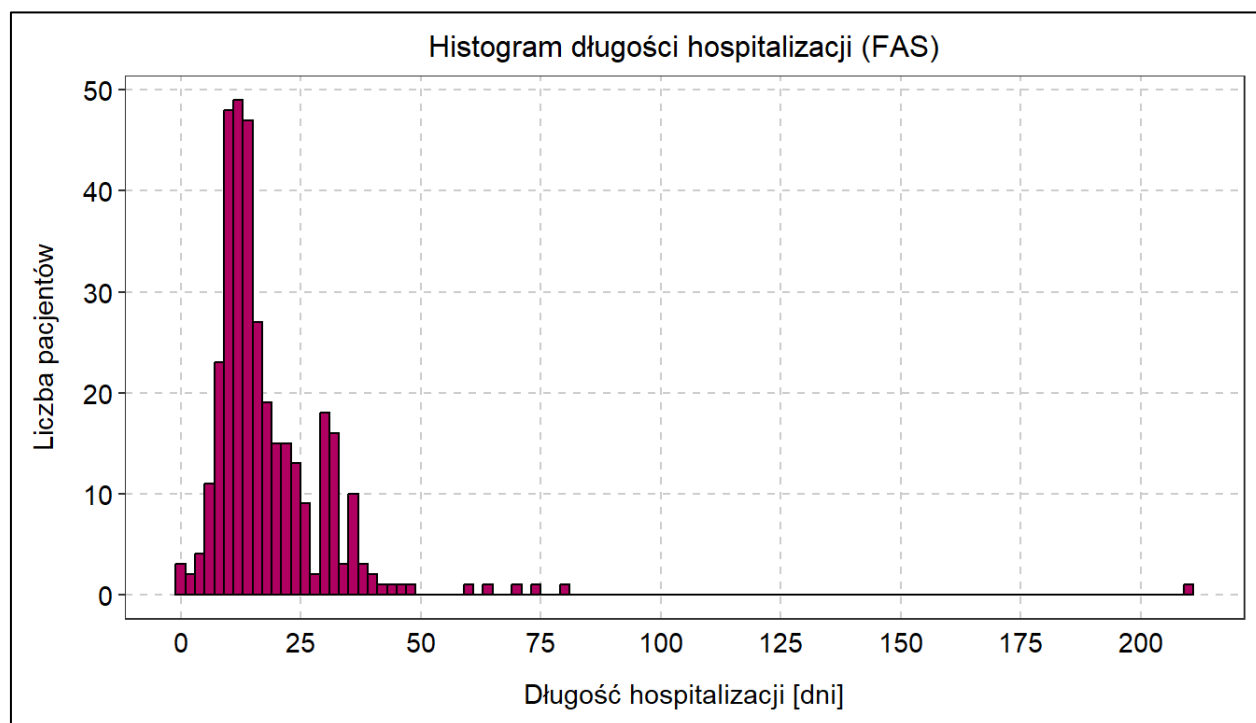
**Tabela 18. Długość hospitalizacji (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
Długość pobytu w szpitalu [dni]	
N	349
średnia (SD)	19,0 (15,0)
mediana (Q1 - Q3)	15,0 (11,0 - 23,0)
min - max	0,0 - 211,0
brak danych	1

Pomimo podania daty zakończenia hospitalizacji u pacjenta OS38-09, nie została ona uwzględniona z powodu komentarza badacza, który brzmiał: "Brak możliwości uzupełnienia danych pacjenta ze względu na utratę danych. Podana data wypisu do domu jest błędna".

Źródło: Tabela 14.2.2.4. Długość hospitalizacji (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 09-10-2024 14:47:11 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.



Rycina 8. Długość hospitalizacji (FAS)

Źródło: Rycina 14.2.2.4. Długość hospitalizacji (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)  
Wygenerowano 29-10-2024 09:21:06 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Wyniki modelu mieszanego analizującego wpływ współczynnika  $SpO_2/FiO_2$  przed podaniem surfaktantu, punktu czasowego, płci pacjenta oraz wieku ciążowego na zmianę współczynnika oksigenacji  $SpO_2/FiO_2$  są przedstawione poniżej w Tabeli 19. Model wykazał, że wyższy wyjściowy poziom  $SpO_2/FiO_2$  jest związany z mniejszą poprawą tego wskaźnika po leczeniu. Zmiany wartości  $SpO_2/FiO_2$  były jednak wyraźnie większe w kolejnych punktach czasowych po podaniu surfaktantu w porównaniu do wartości po pierwszej godzinie, co sugeruje, że dłuższy czas od podania leku sprzyja wzrostowi wskaźnika oksigenacji. Analiza nie wykazała istotnych różnic w poprawie wskaźnika oksigenacji w zależności od płci pacjenta, co sugeruje, że chłopcy i dziewczynki reagują na leczenie podobnie. Natomiast wiek ciążowy okazał się istotnym czynnikiem – niższy wiek wiązał się z większą poprawą wskaźnika oksigenacji.

Tabela 19. Zmiana współczynnika oksigenacji  $SpO_2/FiO_2$  w porównaniu do wartości sprzed podania surfaktantu i wybranych zmiennych charakteryzujących pacjentów – model mieszanym dla pomiarów powtarzanych (FAS)

Zmienna	Współczynnik	95% CI	Błąd standardowy	Wartość t	Wartość p
Współczynnik $SpO_2/FiO_2$ przed podaniem surfaktantu	-0,502	-0,602 - -0,401	0,052	-9,726	<0,001
6h po podaniu SF	30,593	21,444 - 39,743	4,671	6,550	<0,001
24h po podaniu SF	52,399	43,249 - 61,549	4,671	11,218	<0,001
48h po podaniu SF	64,141	54,946 - 73,345	4,696	13,658	<0,001
Płeć: chłopiec	-1,984	-16,975 - 13,008	7,672	-0,259	0,796

Zmienna	Współczynnik	95% CI	Błąd standardowy	Wartość t	Wartość p
Wiek ciążowy	-7,018	-11,783 - -2,253	2,439	-2,878	<b>0,004</b>

Przypisy:

Wybór modelu między tym zawierającym masę urodzeniową a wiek ciążowy oparto na porównaniu wartości AIC. Wybrano model z wiekiem ciążowym, ponieważ miał niższą wartość AIC niż model z masą urodzeniową.

Wartość referencyjna dla czasu od podania surfaktantu to 1h.

Źródło: Tabela 14.2.2.5. Zmiana współczynnika oksygenacji  $SpO_2/FiO_2$  w porównaniu do wartości sprzed podania surfaktantu i wybranych zmiennych charakteryzujących pacjentów – model mieszany dla pomiarów powtarzanych (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-22 13:34:38 w R ver. 4.4.0 na danych pobranych 2024-09-24.

Tabela 20 przedstawia średnie marginalne zmiany współczynnika oksygenacji  $SpO_2/FiO_2$  w kolejnych odstępach czasowych po podaniu surfaktantu, wraz z odpowiednimi przedziałami ufności oraz wartościami p. Po godzinie od podania surfaktantu średnia marginalna wyniosła około 102 ( $p < 0,001$ ), co odzwierciedla istotny statystycznie wzrost w porównaniu do wartości wyjściowej. Po 6 godzinach średnia marginalna wzrosła do ponad 133 ( $p < 0,001$ ), sugerując dalszą poprawę poziomu oksygenacji. Trend wzrostowy utrzymuje się także w kolejnych punktach czasowych: po 24 i 48 godzinach od podania surfaktantu, średnie marginalne wartości osiągają odpowiednio około 155 i 167, z  $p < 0,001$  dla obu pomiarów.

Wyniki te potwierdzają istotny statystycznie wzrost współczynnika  $SpO_2/FiO_2$  na każdym etapie pomiaru, co sugeruje systematyczną poprawę parametrów oksygenacji w odpowiedzi na leczenie.

**Tabela 20. Średnie marginalne dla zmiany współczynnika oksygenacji  $SpO_2/FiO_2$  w poszczególnych punktach czasowych od podania surfaktantu - model mieszany dla pomiarów powtarzanych (FAS)**

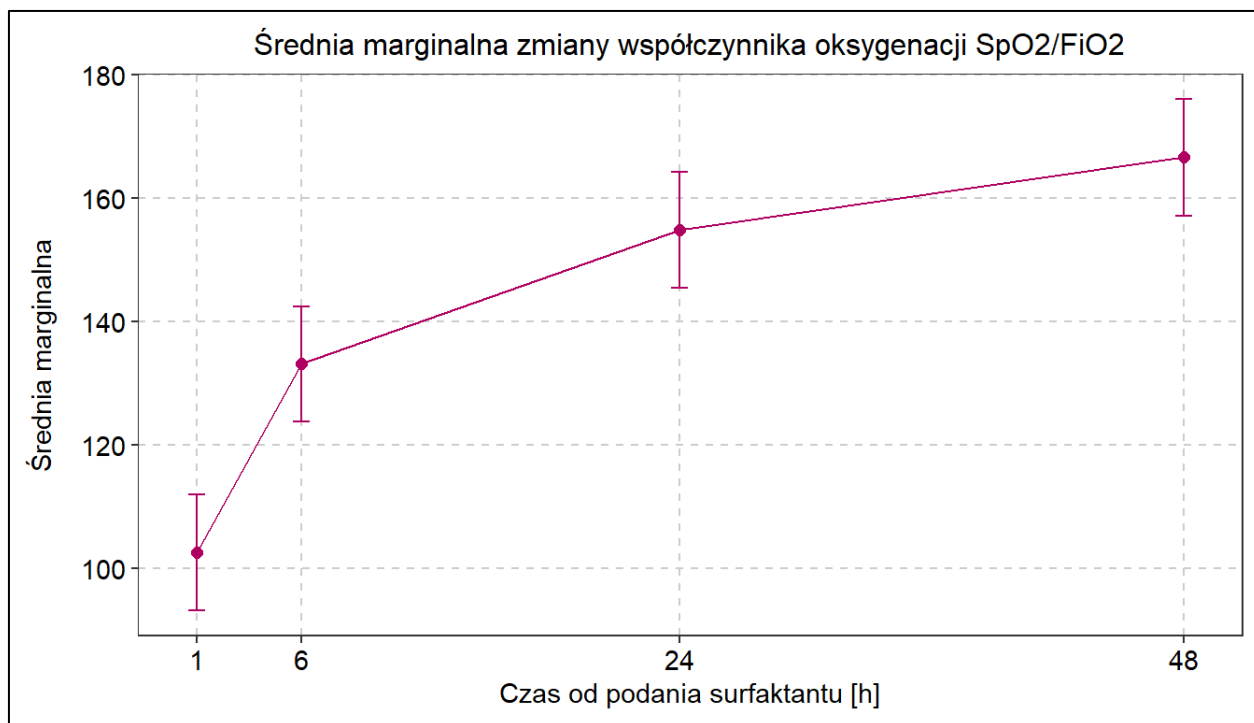
Czas	Średnia marginalna	LCI	UCI	Wartość p
1H	102,530	93,148	111,912	<b>&lt;0,001</b>
6H	133,123	123,741	142,505	<b>&lt;0,001</b>
24H	154,929	145,547	164,311	<b>&lt;0,001</b>
48H	166,671	157,239	176,104	<b>&lt;0,001</b>

Przypisy:

OR = Odds ratio, LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności.

Źródło: Tabela 14.2.2.6. Średnie marginalne dla zmiany współczynnika oksygenacji  $SpO_2/FiO_2$  w poszczególnych punktach czasowych od podania surfaktantu - model mieszany dla pomiarów powtarzanych (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-09 14:42:56 w R ver. 4.4.1 na danych pobranych 2024-09-24.



**Rycina 9. Średnia marginalna zmiany współczynnika oksygenacji SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (FAS)**

Źródło: Rycina 14.2.2.6. Średnia marginalna zmiany współczynnika oksygenacji SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-09 14:42:56 w R ver. 4.4.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Porównanie parami średnich marginalnych pokazuje wyraźny wzrost zmiany współczynnika oksygenacji (SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) w miarę upływu czasu po podaniu surfaktantu. Różnica między pierwszą a szóstą godziną wynosi -30,593, co przy wartości  $p < 0,001$  sugeruje istotny wzrost wskaźnika oksygenacji po 6 godzinach względem 1 godziny po podaniu surfaktantu. Następnie, między pierwszą a dwudziestą czwartą godziną różnica pogłębia się do -52,399, a po 48 godzinach osiąga -64,141, co wskazuje na dalszy, istotny wzrost.

Porównania pomiędzy szóstą a dwudziestą czwartą godziną (różnica -21,805) oraz szóstą a czterdziestą ósmą godziną (różnica -33,548) także wykazują istotne statystycznie różnice z wartościami  $p < 0,001$ , potwierdzając wzrost wskaźnika między tymi punktami czasowymi. Natomiast różnica między dwudziestą czwartą a czterdziestą ósmą godziną wynosi -11,743, z wartością  $p = 0,060$ , co jest bliskie granicy istotności statystycznej, co może sugerować, że między tymi godzinami wzrost nie jest już tak wyraźny, choć wciąż możliwy.

**Tabela 21. Porównania parami średnich marginalnych dla różnych czasów pomiaru (z korektą Tukeya dla porównań wielokrotnych) - model mieszany dla pomiarów powtarzanych (FAS)**

Porównywane grupy	Różnica średnich marginalnych	Wartość p
1H - 6H	-30,593	<0,001
1H - 24H	-52,399	<0,001
1H - 48H	-64,141	<0,001
6H - 24H	-21,805	<0,001

Porównywane grupy	Różnica średnich marginalnych	Wartość p
6H - 48H	-33,548	<0,001
24H - 48H	-11,743	0,060

Źródło: Tabela 14.2.2.7. Porównania parami średnich marginalnych dla różnych czasów pomiaru (z korektą Tukeya dla porównań wielokrotnych) - model mieszany dla pomiarów powtarzanych (FAS), Listing 16.2.4.1. Dane demograficzne uczestników (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksigenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-03 13:57:17 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Wentylację nieinwazyjną zastosowano u zdecydowanej większości noworodków (N=322, co stanowi 92,3% grupy). Mediana czasu od urodzenia do pierwszej próby zakończenia wsparcia oddechowego wyniosła 95,7 (Q1–Q3: 45,4 – 141,7) godzin, przy czym w 78,3% przypadków próba ta zakończyła się sukcesem. Mediana całkowitego czasu stosowania wentylacji nieinwazyjnej wynosiła 72,0 (Q1-Q3: 48,0 - 120,0) godzin. Najdłuższy łączny czas używania tej metody odnotowano u pacjenta oznaczonego numerem OS68-05, u którego wyniósł on 720 godzin.

Potrzebę wentylacji mechanicznej odnotowano u 137 dzieci, co stanowi 39,4% całej populacji. Wśród nich, 41 przypadków (29,9%) dotyczyło pacjentów, u których początkowo stosowane metody nieinwazyjne okazały się nieskuteczne. W przypadku 87,8% dzieci, które wymagały wentylacji mechanicznej z powodu niepowodzenia metod nieinwazyjnych, przełączenie na wentylację mechaniczną miało miejsce w ciągu pierwszych 72 godzin życia. Mediana łącznego czasu stosowania tej metody wsparcia oddechowego wyniosła 72 (Q1-Q3: 24 – 120) godzin.

**Tabela 22. Wspomaganie oddychania (FAS)**

Parametr	Ogółem, N=350
<b>Wentylacja nieinwazyjna</b>	
<b>Czy stosowano wentylację nieinwazyjną?</b>	
Tak	322 (92,3%)
Nie	27 (7,7%)
brak danych	1
<b>Czas od urodzenia do pierwszej próby zakończenia wsparcia oddechowego [godz,]</b>	
N	322
średnia (SD)	112,3 (102,6)
mediana (Q1 - Q3)	95,7 (45,4 - 141,7)
min - max	1,0 - 890,4
nie dotyczy	28
<b>Pierwsza próba zakończenia wsparcia oddechowego zakończona powodzeniem</b>	
Tak	252 (78,3%)
Nie	70 (21,7%)
nie dotyczy	28
<b>Łączny czas stosowania wentylacji nieinwazyjnej [godz,]</b>	
N	322



Parametr	Ogółem, N=350
średnia (SD)	96,5 (86,8)
mediana (Q1 - Q3)	72,0 (48,0 - 120,0)
min - max	1,0 - 720,0
nie dotyczy	28
<b>Wentylacja mechaniczna</b>	
<b>Czy stosowano wentylację mechaniczną?</b>	
Tak	137 (39,4%)
Nie	211 (60,6%)
brak danych	2
<b>Przyczyna stosowania wentylacji mechanicznej</b>	
Pierwotna wentylacja mechaniczna [1]	96 (70,1%)
Niepowodzenie wentylacji nieinwazyjnej	41 (29,9%)
nie dotyczy	213
<b>Czy stosowano wentylację mechaniczną w czasie pierwszych 72h życia?[2]</b>	
Tak	36 (87,8%)
Nie	5 (12,2%)
nie dotyczy	309
<b>Czas od urodzenia do pierwszej próby ekstubacji [godz.]</b>	
N	137
średnia (SD)	22,0 (30,6)
mediana (Q1 - Q3)	10,3 (3,7 - 31,8)
min - max	0,0 - 239,9
nie dotyczy	213
<b>Łączny czas stosowania wentylacji mechanicznej [godz.]</b>	
N	137
średnia (SD)	112,8 (369,7)
mediana (Q1 - Q3)	72,0 (24,0 - 120,0)
min - max	2,0 - 4320,0
nie dotyczy	213

Przypis:

[1] Ilość pacjentów z pierwotną wentylacją mechaniczną nie pokrywa się z metodą podania pierwszej dawki surfaktantu przedstawioną w Tabeli 7. Różnica w liczbie trzech pacjentów wynika z zaznaczenia odpowiedzi „Nie” w pytaniu „Czy stosowano wentylację mechaniczną?” w formularzu eCRF, bądź z braku odpowiedzi. Dotyczy to dzieci o numerach OS83-02, OS83-05 oraz OS51-11.

[2] Wzięto pod uwagę jedynie dzieci, u których początkowo stosowano nieinwazyjne metody wspomaganie oddechowego.

Źródło: Tabela 14.2.2.8. Wspomaganie oddychania (FAS), Listing 16.2.6.3. Nieinwazyjne wspomaganie oddychania (FAS), Listing 16.2.6.4. Wentylacja mechaniczna (FAS)

Wygenerowano 23-10-2024 09:05:02 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

Wśród powikłań wcześniactwa najczęściej występowało krwawienie okołokomorowe (IVH), stwierdzone u 36 dzieci, co stanowi 10,3% całej badanej grupy. Drugim pod względem częstości powikłaniem była sepsa o wczesnym początku ( $\leq 3$  doba życia), zdiagnozowana u 15 pacjentów

(4,3%). Najbardziej notowanym powikłaniem był przewód tętniczy wymagający leczenia farmakologicznego, który wystąpił u sześciu dzieci (1,7% populacji badanej).

Tabela 23. Powikłania wcześniactwa (FAS)

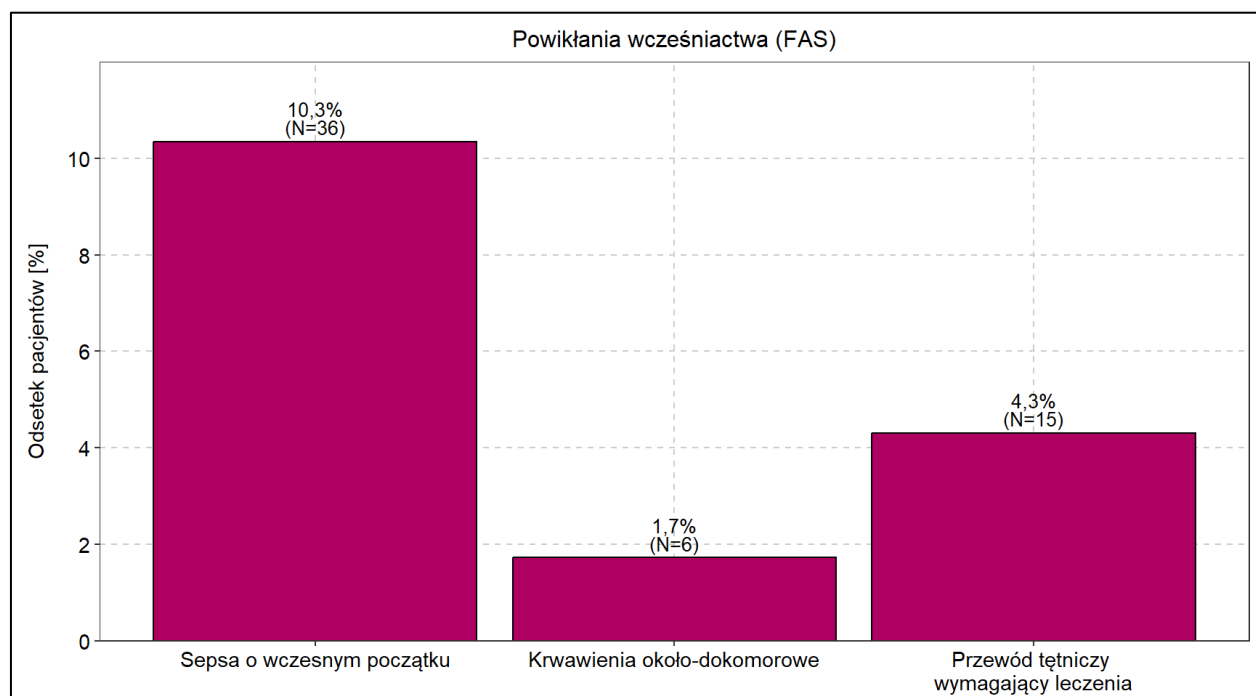
Parametr	Ogółem, N=350
Krwawienia około-dokomorowe (IVH)	36 (10,3%)
Sepsa o wczesnym początku ( $\leq 3$ doba życia)	15 (4,3%)
Przewód tętniczy wymagający leczenia farmakologicznego	6 (1,7%)
Brak danych	2

Przypis:

Procent dla wartości kategoriycznych liczony z N podanego w nagłówku danej kolumny tabeli. Odsetki mogą nie sumować się dokładnie do 100% ze względu na błąd zaokrągleń.

Źródło: Tabela 14.2.2.9. Powikłania wcześniactwa (FAS), Listing 16.2.4.2. Wywiad okołoporodowy (FAS)

Wygenerowano 09-10-2024 12:05:33 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.



Rycina 10. Powikłania wcześniactwa (FAS)

Źródło: Rycina 14.2.2.9. Powikłania wcześniactwa (FAS), Listing 16.2.4.2. Wywiad okołoporodowy (FAS)

Wygenerowano 29-10-2024 10:07:12 w programie R ver. 4.4.1 dla danych pobranych 24-09-2024.

### 6.2.3. Analiza eksploracyjna

Wyniki zaprezentowane w

Tabela 24 wskazują na słabą ujemną korelację między wielkością podanej dawki surfaktantu a wartościami  $FiO_2$  w kolejnych punktach czasowych. Sugeruje to, że wyższa dawka surfaktantu może nieznacznie wpływać na obniżenie wartości  $FiO_2$ , ale ten wpływ jest minimalny.

**Tabela 24. Tabela korelacji pomiędzy wielkością podanej dawki SF, a wartością FiO<sub>2</sub> po jej podaniu (FAS)**

Punkt czasowy	Liczba obserwacji	Współczynnik korelacji liniowej Spearmana	95% LCI	95% UCI	p-value
FiO <sub>2</sub> - 1H	349	-0,200	-0,302	-0,097	<0,001
FiO <sub>2</sub> - 6H	349	-0,248	-0,350	-0,147	<0,001
FiO <sub>2</sub> - 24H	349	-0,241	-0,345	-0,143	<0,001
FiO <sub>2</sub> - 48H	343	-0,243	-0,345	-0,141	<0,001

Przypisy:

W tabeli uwzględniono podaną dawkę surfaktantu w jednostce [mg/kg m.c.].

LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności. Parametry te obliczono metodą bootstrap z 1000 powtórzeniami. Przedziały ufności obliczono przy użyciu metody percentylowej (type = 'perc').

Źródło: Tabela 14.2.3.1. Tabela korelacji pomiędzy wielkością podanej dawki SF, a wartością FiO<sub>2</sub> po jej podaniu oraz wystąpieniem dobrej odpowiedzi na leczenie (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-09 15:00:08 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

Poniższa tabela przedstawia odsetki dobrej odpowiedzi na leczenie surfaktantem w zależności od zastosowanej metody podania. Największy odsetek pacjentów, u których uzyskano pozytywną reakcję na leczenie, dotyczył podania drogą intubacja/surfaktant/wentylacja mechaniczna (N=69, 69,7%). Również metody INSURE oraz LISA okazały się skuteczne, osiągając odpowiednio 60,0% i 54,7% pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie. Warto zauważyć, że najmniej podań wykonano metodą SALSA, stosowaną tylko u dwóch pacjentów, z których żaden nie uzyskał pozytywnego efektu terapeutycznego.

**Tabela 25. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant w zależności od metody podania surfaktantu (FAS)**

Sposób podania	Odpowiedź	n	N	Odsetek	LCI	UCI	Szerokość CI
INSURE [intubacja-surfaktant-ekstubacja]	Dobra	60	100	60,00	49,70	69,52	19,82
Intubacja/Surfaktant/Wentylacja mechaniczna	Dobra	69	99	69,70	59,52	78,32	18,80
LISA [mniej inwazyjne podanie surfaktantu]	Dobra	81	148	54,73	46,36	62,85	16,49
SALSA	Dobra	0	2	0,00	0,00	80,21	80,21

Przypisy:

LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności, szerokość CI – szerokość 95% przedziału ufności. 95% CI oparte na teście proporcji (prop.test).

„Dobra odpowiedź na surfaktant” zdefiniowana jest jako co najmniej 50-procentowy wzrost SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> (wskaźnika oksygenacji ustrojowej) po 6 godzinach od podania surfaktantu.

Źródło: Tabela 14.2.3.2. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant w zależności od metody podania surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-10 09:22:22 w R ver. 4.4.0 na danych pobranych 2024-09-24.

Tabela 26 przedstawia wyniki modelu regresji logistycznej analizującego wpływ sposobu podania surfaktantu oraz wartości standaryzowanego FiO<sub>2</sub> (z-score – transformacje danych polegająca na odjęciu of wartości FiO<sub>2</sub> dla każdego pomiaru wartości średniej, a następnie podzieleniu wyniku przez wartość odchylenia standardowego) przed podaniem surfaktantu na dobrą odpowiedź na leczenie.

Ponieważ wartość p dla wyrazu wolnego sugeruje istotność statystyczną, oznacza to wysoką wartość bazową szans na wynik pozytywny w przypadku referencyjnych kategorii zmiennych. Sposoby podania LISA ani INSURE nie wykazują istotności statystycznej (p>0.05), co sugeruje, że te metody podania nie różnią się znacząco pod względem szans na sukces w porównaniu do

referencyjnej metody (intubacja/surfaktant/wentylacja mechaniczna).  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu jest bardzo istotnym predyktorem; wyższe poziomy  $FiO_2$  przed podaniem zwiększają szansę na pozytywny wynik (wynika to z faktu, że łatwiej jest uzyskać spadek przy wyższych wartościach początkowych).

W modelu uwzględniono także wiek ciążowy jako zmienną towarzyszącą (covariate). Dzięki temu oszacowania parametrów są niezależnione od wpływu wieku ciążowego na odpowiedź na surfaktant.

**Tabela 26. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant w zależności od metody podania surfaktantu i wartości  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu (FAS)**

Zmienna	Współczynnik	Iloraz szans	LCI	UCI	Wartość p
Sposób podania: LISA [mniej inwazyjne podanie surfaktantu]	0,045	1,046	0,548	2,000	0,893
Sposób podania: INSURE [intubacja-surfaktant-ekstubacja]	0,338	1,402	0,712	2,782	0,329
$FiO_2$ przed podaniem surfaktantu [z-score]	1,188	3,282	2,255	5,006	<0,001

Przypisy:

Ze względu na to, że sposób podania SALSA (przez maskę krtaniową) użyty był tylko u dwóch pacjentów, nie wliczono tego sposobu do modelu.

Standaryzacja  $FiO_2$  za pomocą z-score była konieczna, celem stabilizacji oszacowań modelu, co znacząco ułatwia interpretację. Zmiana jedną jednostkę odpowiada zmianie  $FiO_2$  o 0.18.

LCI = dolna granica 95% przedziału ufności, UCI = górna granica 95% przedziału ufności. CI oparte na teście proporcji (prop.test).

„Dobra odpowiedź na surfaktant” zdefiniowana jest jako co najmniej 50-procentowy wzrost  $SpO_2/FiO_2$  (wskaźnika oksygenacji ustrojowej) po 6 godzinach od podania surfaktantu.

Poziom odniesienia dla sposobu podania to Intubacja/Surfaktant/Wentylacja mechaniczna.

Źródło: Tabela 14.2.3.3. Osiągnięcie dobrej odpowiedzi na surfaktant w zależności od metody podania surfaktantu i wartości  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu (FAS), Listing 16.2.6.1. Zmiany oksygenacji po podaniu surfaktantu (FAS), Listing 16.2.5.1. Podanie surfaktantu (FAS)

Wygenerowano 2024-10-11 10:56:22 w R ver. 4.3.1 na danych pobranych 2024-09-24.

## 7. Analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z zapisem w planie analizy statystycznej, tabela działań niepożądanych miała zostać sporządzona wyłącznie w przypadku zgłoszenia co najmniej 10 zdarzeń. Ponieważ w trakcie badania odnotowano jedynie jedno zgłoszenie, tabela dotycząca działań niepożądanych nie została przygotowana. Działanie niepożądane to dotyczyło pacjenta o numerze OS51-17 i odnosiło się do odmy opłucnowej prężnej, które wystąpiło pomiędzy 8 kwietnia a 9 maja 2024. Oceniono je jako ciężkie działanie niepożądane o prawdopodobnym związku z terapią lekiem Curosurf. Nasilenie objawów było poważne i zdarzenie spowodowało zagrożenie życia i hospitalizację, bądź jej przedłużenie. Pacjent powrócił do zdrowia bez trwałych następstw.

## 8. Podsumowanie

Dane do badania LARSEN zostały zgromadzone w ośrodkach na terenie Polski w okresie od 11 lutego 2023 r. (pierwsze wprowadzenie danych u uczestnika OS31-01) do 21 sierpnia 2024 r. (ostatnia wizyta uczestnika OS22-01).

Spośród 351 noworodków, których dane zarejestrowano podczas pierwszej wizyty, jedno dziecko (OS45-10) zostało wykluczone z badania z powodu niespełnienia pierwszego kryterium włączenia. Pozostałych 350 uczestników przypisano do populacji pełnej analizy (FAS). Chociaż

badanie ukończyło 348 pacjentów, pełne informacje dotyczące zakończenia hospitalizacji uzyskano dla wszystkich uczestników. W zdecydowanej większości przypadków (323 pacjentów, co stanowi 92,3% populacji FAS) przyczyną zakończenia hospitalizacji był wypis do domu. W przypadku 24 dzieci hospitalizację zakończono z powodu przeniesienia do innego ośrodka, natomiast u trzech pacjentów odnotowano zgon.

Niemal dwie trzecie populacji (64%) stanowili chłopcy. Mediana wieku ciążowego pacjentów wynosiła 35 tygodni, przy czym blisko  $\frac{3}{4}$  pacjentów została urodzona poprzez cesarskie cięcie. Średnia masa ciała wynosiła  $2557 \pm 449$  g. Pacjenci w skali APGAR osiągnęli przeciętnie 9 punktów.

Przedwczesne pęknięcie błon płodowych w ciąży niedonoszonej dotyczyło 72 (20,6%) matek, z kolei najmniejszy odsetek odnotowanych problemów stanowiło zapalenie błon płodowych (2%). Odnośnie współistniejących problemów płucnych, najczęściej zespołowi zaburzeń oddychania (ZZO) towarzyszyło wrodzone zapalenie płuc, które wystąpiło u blisko 22% pacjentów.

U niemal wszystkich pacjentów (ok. 97%) przeprowadzono badanie obrazowe płuc przed podaniem surfaktantu. U największej części pacjentów, czyli blisko 59% przeprowadzono wyłącznie USG. Wszystkim pacjentom biorącym udział w badaniu podano poraktant alfa w ramach produktu leczniczego. Średnio w grupie badanej surfaktant podawano po 15 godzinach od urodzenia, ale lek najwięcej pacjentów przyjęło między 2 a 6 godz. – nieco ponad 28%. Pierwsza dawka surfaktantu średnio na pacjenta wynosiła 167,3 mg/kg m.c. Najwięcej pacjentów przyjęło surfaktant drogą LISA (42,4% ogółu), a najrzadziej stosowanym sposobem podania leku była SALSA, którą użyto u dwóch pacjentów.

Powikłania wcześniactwa u pacjentów najczęściej (u ok. 10%) dotyczyły wystąpienia krwawienia około-dokomorowego.

Wartości składowych oraz współczynnika oksigenacji zebrane wśród 349 pacjentów prezentowały się następująco:

- Wartości  $FiO_2$  przed podaniem wynosiły 0,47 (+/- 0,18) przed podaniem, a w każdej chwili pomiaru po podaniu surfaktantu malały i wynosiły kolejno od 0,34 (+/- 0,16) w 1 godzinie po podaniu leku do 0,27 (+/- 0,10) w 48 godzinie. Największa różnica tej wartości względem wyjściowej (-0,20 (+/- 0,18), czyli ok. -36,5%) została odnotowana w 48 godzinie po podaniu surfaktantu.
- Wartości  $SpO_2$  wykazały następujące średnie wartości – przed podaniem leku wartość tego parametru wyniosła 89,35 (+/- 9,53), a w kolejnych punktach czasowych po podaniu wzrosła od 95,13 (+/- 4,21) i wzrastało stopniowo do 96,18 (+/- 2,57). W ostatnim punkcie czasowym wartość różnicy  $SpO_2$  względem wartości referencyjnej tego parametru była największa, równa 6,83 (+/-9,67), czyli ok. 9,7%.
- Wartość  $SpO_2/FiO_2$  średnio przed podaniem u ogółu pacjentów wyniosła 215,07 (+/- 74,01). Z kolei w kolejnych punktach czasowych, proporcjonalnie do  $SpO_2$ , wartość wskaźnika oksigenacji wzrasta od 317,40 (+/- 97,82) w pierwszej godzinie do 382,73 (+/- 92,49) w 48 godz. po podaniu surfaktantu. Również w tym przypadku różnica względem wartości referencyjnej jest największa w ostatnim punkcie czasowym i wynosi 167,18 (+/- 99,43).

Określono, że największy odsetek dobrej odpowiedzi na surfaktant obserwowano u noworodków wentylowanych mechanicznie (69,7%). Podanie drogą INSURE oraz LISA okazało się zaś niewiele mniej efektywne w kontekście uzyskania dobrej odpowiedzi na leczenie – kolejno 60,0% oraz 54,7% spośród wszystkich, którym podano daną drogą, uzyskali dobrą odpowiedź.

Dzięki modelom jednoczynnikowym objaśniającym dobrą odpowiedź na surfaktant w zależności od poszczególnych zmiennych potwierdzono, że zmienne, dla których przeprowadzone testy wykazały istotność statystyczną to procentowa wartość  $FiO_2$  przed podaniem surfaktantu oraz intubacja jako sposób podania surfaktantu. Ich istotność przejawia się tym, że wzrost  $FiO_2$  o jeden procent zwiększa szansę na dobrą odpowiedź o 0,9% (OR=1,009), zaś sposób podania leku drogą intubacji w istotny statystycznie sposób zwiększa szansę na dobrą odpowiedź o 14,2% (OR=1,142).

Model zmiany współczynnika oksygenacji wykazał, że zmiana znacząco wzrasta w kolejnych punktach czasowych po podaniu surfaktantu w porównaniu do wartości uzyskanej jedną godzinę po podaniu. Im dłużej pacjent jest monitorowany po leczeniu, tym większa jest poprawa współczynnika oksygenacji.

Wentylację nieinwazyjną stosowano łącznie u nieco ponad 92% uczestników badania, przy czym średni czas od urodzenia do pierwszej próby odłączenia ich od wsparcia oddechowego wynosił ok. 112 godz. Próba zakończyła się powodzeniem u ok.  $\frac{3}{4}$  przypadków spośród tych, których dotyczył ten rodzaj wsparcia. Ostatecznie łącznie stosowano wentylację nieinwazyjną średnio przez 96,5 (+/- 86,8) godz. Z kolei wentylację mechaniczną stosowano u niemal 40% badanych.

Podana dawka surfaktantu jest skorelowana z wartością  $FiO_2$  po podaniu leku w sposób nikły, choć testowanie tej korelacji wykazało istotność statystyczną tej korelacji.

W modelach regresji logistycznej sposoby podania LISA i INSURE nie różnią się istotnie pod względem szans na osiągnięcie sukcesu, w porównaniu do referencyjnej metody (Intubacja/Surfaktant/Wentylacja mechaniczna).  $FiO_2$  okazał się bardzo istotnym predyktorem; wyższe poziomy  $FiO_2$  przed podaniem zwiększają szansę na pozytywny wynik.