

Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей

О.В. Жукова

ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород

Для корреспонденции: О.В. Жукова, доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» МЗ РФ, Нижний Новгород, 603950, пл. Минина и Пожарского, 10/1. ov-zhukova@mail.ru.

Для цитирования: Жукова О.В. Математико-статистическая оценка влияния монтелукаста на клиническую эффективность противоастматической терапии у детей. Клин фармакол тер 2019;28(1):40-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-40-43.

Цель. Проведение математико-статистической оценки клинической эффективности противоастматической терапии у детей при добавлении антагониста лейкотриеновых рецепторов монтелукаста.

Материал и методы. В ретроспективном исследовании анализировали истории болезни 608 пациентов с бронхиальной астмой (БА), госпитализированных в 2014-2015 гг. Определяли абсолютную эффективность лечения в экспонируемой и неэкспонируемой группах, атрибутивную эффективность, популяционную атрибутивную эффективность, а также стандартные ошибки и доверительные интервалы для каждого вида эффективности. Экспонируемой считали группу пациентов, которые получали монтелукаст в составе противоастматической терапии. В основе математико-статистической оценки лежит концепция факторов риска.

Результаты. Абсолютная эффективность в экспонированной и неэкспонированной группах составила 91,85% (95% доверительный интервал [ДИ] 90,15-93,55) и 74,85% (95% ДИ 72,49-77,21), соответственно, атрибутивная эффективность — 17,00% (95% ДИ 10,91-23,09), относительная эффективность — 1,23 (95% ДИ 0,21-2,24), популяционная атрибутивная эффективность — 7,55% (95% ДИ 2,49-12,61).

Заключение. В проведенном ретроспективном исследовании отмечено повышение клинической эффективности противоастматической терапии при добавлении монтелукаста.

Ключевые слова. *Бронхиальная астма, дети, противоастматическая терапия, клиническая эффективность, математико-статистическая зависимость.*

Бронхиальная астма (БА) у детей относится к числу распространенных аллергических болезней. За последние годы во всем мире, в том числе и в России, отмечается тенденция к увеличению заболе-

ваемости детей БА и ее более тяжелому течению. Стремительно растет число детей, страдающих БА с раннего возраста [1-3]. Существенный прогресс в лечении БА был достигнут после внедрения базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах и тем самым уменьшающей вероятность развития бронхообструктивной и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся ингаляционные глюкокортикостероиды (ИГКС) и системные глюкокортикостероиды (ГКС), длительно действующие М-холинолитики, антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛР), длительно действующие β_2 -агонисты (ДДБА) в комбинации с ИГКС, кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия), пролонгированные теофиллины, моноклональные антитела к IgE [4,5]. Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больные БА тяжелого течения нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов (ИГКС и ДДБА), а при их неэффективности — в назначении системных ГКС [6].

В последнее время большое внимание уделяется использованию АЛР в терапии БА. Предлагается их применение как альтернативы гормональной терапии [7-9]. В клинических исследованиях показана высокая клиническая эффективность АЛР в лечении БА у детей [10,11]. Добавление АЛР приводило к повышению эффективности терапии при любой степени тяжести БА у детей всех возрастных групп [12]. Имеются исследования, демонстрирующие преимущество монтелукаста перед плацебо при вызванной физической нагрузкой бронхоконстрикции у детей [13]. Однако по данным систематизированного обзора литературы, монтелукаст по эффективности в профилактике обострений БА у детей уступал ИГКС [14]. В руководстве Итальянского общества педиатров

ТАБЛИЦА 1. Схемы противоастматической терапии БА в стационаре

Схема терапии	Частота назначения, %	Препараты	%
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат Будесонид	36,31 63,69
Комбинация ИГКС, КДАХ и КДБА	11,37	Будесонид/ипратропия бромид/фенотерола гидробромид	100
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол/будесонид Салметерол/флутиказона пропионат	49,43 50,57
Комбинация ИГКС и АЛР	15,22	Будесонид/монтелукаст	100
Комбинация ИГКС, ДДБА и АЛР	11,04	Формотерол/будесонид/монтелукаст Салметерол/флутиказона пропионат/монтелукаст	51,52 48,48
Комбинация ИГКС, КДБА, КДАХ и АЛР	11,37	Будесонид/ипратропия бромид/фенотерола гидробромид/монтелукаст	100
Комбинация КДБА, КДАХ и АЛР	6,52	Ипратропия бромид/фенотерола гидробромид/монтелукаст	100

не рекомендуется добавление монтелукаста к стандартной терапии обострения БА [15]. Данное утверждение основано на результатах обзора Cochrane, в котором не было обнаружено статистически значимого снижения риска госпитализации при применении перорального монтелукаста в дополнение к стандартной терапии [16]. Также это утверждение подтверждено некоторыми последними исследованиями [17].

Целью данного исследования было проведение математико-статистической оценки клинической эффективности противоастматической терапии у детей при добавлении монтелукаста.

Материал и методы

Ретроспективно анализировали истории болезни пациентов с БА, госпитализированных в стационар г. Нижнего Новгорода в 2014–2015 гг. Первую группу (экспонируемую) составили пациенты, в схемы терапии которых был добавлен монтелукаст, вторую группу (неэкспонируемую) — пациенты, которые не получали этот препарат. Положительным клиническим эффектом считали улучшение состояния (при выписке) при применении изначально назначенной схемы лечения без увеличения дозировок или кратности введения лекарственных препаратов и без добавления новых лекарственных препаратов (таких как эуфиллин, системные ГКС и др.) к назначенной противоастматической терапии.

Определяли абсолютную эффективность терапии в двух группах, атрибутивную эффективность, относительную эффективность, популяционную атрибутивную эффективность, а также стандартные ошибки и 95% доверительный интервал для каждого вида эффективности. В основе математико-статистической оценки лежит концепция факторов риска [18].

Результаты

В исследование были включены результаты фармакотерапии 608 пациентов в возрасте от 1 до 17 лет, госпитализированных в стационар по поводу обострения БА. Средний возраст пациентов в 2014 г. составил $9,08 \pm 4,52$ лет, в 2015 г. — $8,90 \pm 4,24$ лет. Количество мальчиков, госпитализированных в анализируемый период, превысило количество девочек в 2,5 раза (71,4% и 28,6%, соответственно). В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие лекарственные препараты и их комбинации: 1) ИГКС в качестве монотерапии; 2)

комбинацию ИГКС, коротко действующего антихолинергического препарата (КДАХ) и коротко действующего β_2 -агониста (КДБА); 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и АЛР; 5) комбинацию ИГКС, ДДБА и АЛР; 6) комбинацию ИГКС, КДАХ, КДБА и АЛР; 7) комбинацию КДБА, КДАХ и АЛР (табл. 1). Для каждой схемы терапии определяли абсолютное количество положительных и отрицательных клинических исходов (табл. 2).

Первым этапом анализа статистической зависимости между эффективностью и наличием монтелукаста в составе противоастматической терапии у детей было построение таблицы сопряженности (табл. 3), после чего была сформулирована гипотеза: введение монтелукаста в схему противоастматической терапии увеличивает количество положительных клинических исходов при БА, не требуя замены, увеличения дозировки или добавления новых лекарственных препаратов. Абсолютная эффективность (частота ответа на лечение в процентах по отношению к общему числу пациентов в группе) противоастматической терапии в экспонируемой и неэкспонируемой группах составила 91,85% (95% доверительный интервал [ДИ] 90,15–93,55) и 74,85% (95% ДИ 72,49–77,21), соответственно. Чтобы оценить вклад добавления монтелукаста в улучшение результатов лечения, рассчитывали атрибутивную эффективность, или разницу абсолютной эффективности в двух группах. Атрибутивная эффективность составила 17,00% (95% ДИ 10,91–23,09). Рассчитанные доверительные интервалы не включали в себя 0 или отрицательные значения, поэтому могут считаться

ТАБЛИЦА 2. Число положительных и отрицательных клинических исходов при использовании схем противоастматической терапии у детей

Схема терапии	Число полож. клинических исходов	Число отр. клинических исходов
ИГКС	122	60
ИГКС + КДАХ + КДБА	55	14
ИГКС + ДДБА	78	10
ИГКС + АЛР	35	4
ИГКС + ДДБА + АЛР	84	7
ИГКС + КДБА + КДАХ + АЛР	64	4
КДБА + КДАХ + АЛР	63	5

ТАБЛИЦА 3. Таблица сопряженности

Монтелукаст в составе противоастматической терапии	Клинический эффект		Всего
	Да	Нет	
Есть	248	22	270
Нет	253	85	338
Всего	501	107	608

статистически значимыми. Относительная эффективность, т.е. отношение абсолютной эффективности в двух группах, равнялась 1,23 (95% ДИ 0,21-2,24) и свидетельствовала о том, что добавление монтелукаста к стандартной терапии повышает ее эффективность. Однако значения 95% ДИ не позволяют говорить о состоятельности гипотезы об однозначном увеличении клинической эффективности с математико-статистической точки зрения.

Популяционная атрибутивная эффективность — это абсолютная разница отношения числа положительных исходов и числа пациентов во всей выборке и отношения числа положительных исходов и числа пациентов в неэкспонированной группе. Этот показатель, в отличие от атрибутивной эффективности, характеризует популяционную составляющую эффективности и зависит от того, насколько широко применяется монтелукаст в данной популяции. Популяционная атрибутивная эффективность составила 7,55% (95% ДИ 2,49-12,61). Таким образом, использование монтелукаста в составе противоастматической терапии приводит к увеличению клинической эффективности во всей популяции на 7,55%.

Обсуждение

Методология оценки клинической эффективности основывается на статистических показателях (средняя, ошибка средней, ДИ), которые, в свою очередь, базируются на теории вероятности. Данная методология нашла отражение в оценке влияния рисков. Поэтому, рассчитывая те или иные объекты воздействия на изучаемую систему, следует говорить не об абсолютной (точной) зависимости исхода от фактора, а о степени вероятности данной зависимости. Зависимость исхода от воздействующего фактора может быть резко выраженной, и в этом случае статистически достоверная вероятность подобной зависимости обнаруживается в достаточно небольших выборках. Если же зависимость исхода от воздействия фактора имеется, но слабо выражена, то для обнаружения статистически достоверной ее вероятности необходимы большие по объему выборки, порой, даже в пределах популяции (например, население конкретного региона).

Методы атрибутивной статистики (определение абсолютной, атрибутивной, относительной и популяционной атрибутивной эффективности) впервые предложены для оценки клинической эффективности фармакотерапии в условиях реальной клинической практики. Данная методика определения эффективности может быть полезна для организаторов здравоохра-

нения, клинических фармакологов, принимающих участие в создании Формуляра как для конкретной медицинской организации, так и для региона в целом. Методика позволяет, зная вероятности эффективности, планировать лекарственное обеспечение, избегая неопределенности в управлении закупками и поставками лекарственных препаратов. Использование математических методов при анализе клинической эффективности дает возможность избежать элементов субъективной оценки фармакотерапии. Зачастую цифровые показатели клинической эффективности, такие как отношение рисков, отношение шансов, рассчитываются специалистами только в клинических исследованиях. Методы атрибутивной статистики, представленные в статье, позволяют оценивать зависимость клинической эффективности лечения от включения того или иного препарата в схемы терапии, что не всегда возможно оценить в ходе клинических исследований, так как нельзя протестировать все комбинации лекарственных препаратов, используемых в клинической практике.

Использование методов математической и прикладной статистики, а также компьютерных технологий является в настоящее время закономерным требованием качественного развития системы здравоохранения в плане оптимизации технологий здравоохранения.

Заключение

Добавление монтелукаста к схеме противоастматической терапии увеличивает вероятность наступления положительного клинического исхода на 17,00%, а во всей популяции на 7,55%. Также установлено, что использование монтелукаста приводит к увеличению клинической эффективности в 1,23 раза. В исследуемой выборке отчетливо показано увеличение клинической эффективности схем терапии при включении в них монтелукаста.

Конфликт интересов: нет.

1. Зайцева О.В., Муртазаева О.А. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. Вопросы современной педиатрии 2011;10(6):148–56 [Zaiceva OV, Murtazaeva OA. Bronchial asthma in children: modern aspects of therapy. Questions of modern pediatrics. Voprosi sovremennoi pediatrii 2011; 10(6):148–56 (In Russ.)].
2. Шаравии А.О., Смирнова С.В. Микоплазмоз, хламидиоз и бронхиальная астма с позиций этногенеза. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН 2012;3:222–5 [Sharavii AO, Smirnova SV. Mycoplasmosis, chlamydia and bronchial asthma from the standpoint of ethnogenesis. Byulleten VSNC SO RAMN 2012;3:222–5 (In Russ.)].
3. Хелимская И.В., Алексеенко С.А. Бронхиальная астма и аллергическая патология — два звена единого процесса. Дневник казанской медицинской школы 2013;1:40–2 [Helimskaya IV, Alekseenko SA. Bronchial asthma and allergic pathology are two links of a single process. Dnevnik kazanskoi medicinskoj shkoly 2013;1:40–2 (In Russ.)].
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2016. www.ginasthma.com
5. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. Медицинский совет 2013;1:34–41 [Zaiceva OV. Bronchial asthma and respiratory infections in children. Medicinskii sovet 2013;1:34–41 (In Russ.)].
6. Ciótkowski J, Mazurek H, Hydzik P, Stasiowska B. Inflammatory markers as exacerbation risk factors after asthma therapy switch from inhaled steroids to mонтелукаст. Pulm Pharmacol Ther 2016;39:7–13.
7. Hon KL, Leung TF, Leung AK. Clinical effectiveness and safety of mонтелукаст in asthma. What are the conclusions from clinical trials and meta-analyses? Drug Des Devel Ther 2014;8:839–50.
8. Шапорова Н., Трофимов В., Марченко В. Бронхиальная астма тяжелого течения. Атмосфера. Пульмонология и аллергология 2013;4:3–6. [Shaporova N, Trofimov V, Marchenko V. Bronchial asthma severe course. Atmosfera.

- Pulmonologiya i allergologiya 2013;4:3-6 (In Russ.).
9. Березовский А.С., Незабудкин С.Н., Антонова Т.И., Незабудкина А.С. Место антагониста лейкотриеновых рецепторов (монтелукаста) в терапии персистирующей астмы легкого течения. РМЖ 2010;24:14-50. [Berezovskii AS, Nezabudkin SN, Antonova TI, Nezabudkina AS. Place of leukotriene receptor antagonist (montelukast) in the treatment of persistent asthma. RMJ 2010;24:14-50 (In Russ.).]
 10. Stelmach I, Ożarek-Hanc A, Zaczeniuk M, et al. Do children with stable asthma benefit from addition of montelukast to inhaled corticosteroids: randomized, placebo controlled trial. *Pulm Pharmacol Ther* 2015;31:42-8.
 11. Герасимова Н.Г., Горбатов В.А., Чашина Т.Е. Применение Сингуляра в базисной терапии бронхиальной астмы у детей. Детская больница 2012;2:56-8 [Gerasimova NG, Gorbатов VA, Chashina TE. Use of Singular in basic therapy of bronchial asthma in children. *Detskaya bolnica* 2012;2:56-8 (In Russ.).]
 12. Балаболкин И.И., Лукина О.Ф., Гончарова Н.В. Эффективность лечения аколлатом при бронхиальной астме у детей. Пульмонология 1998;3:29-33 [Balabolkin II, Lukina OF, Goncharova NV. The effectiveness of acolat treatment in children with bronchial asthma. *Pulmonologiya* 1998;3:29-33 (In Russ.).]
 13. Joos S, Miksch A, Szecsenyi J, et al. Montelukast as add-on therapy to inhaled corticosteroids in the treatment of mild to moderate asthma: a systematic review. *Thorax* 2008;63(5):453-62.
 14. Castro-Rodriguez JA, Rodrigo GJ. The role of inhaled corticosteroids and montelukast in children with mild-moderate asthma: results of a systematic review with meta-analysis. *Arch Dis Child* 2010; 95(5):365-70.
 15. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia M, et al. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatrics* 2018;44-46.
 16. Watts K, Chavasse RJ. Leukotriene receptor antagonists in addition to usual care for acute asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;5.
 17. Wang X, Zhou J, Zhao X, Yi X. Montelukast treatment of acute asthma exacerbations in children aged 2 to 5 years: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pediatr Emerg Care* 2018;34(3):160-4.
 18. Максимов С.А., Зинчук С.Ф., Давыдова Е.А., Зинчук В.Г. Методические рекомендации Кемерово: КемГМА, 2010; 32 с. [Maksimov SA, Zinchuk SF, Davydova EA, Zinchuk VG. Kem GMA, 2010;32 p. (In Russ.).]

Mathematical evaluation of the efficacy of montelukast in pediatric patients with asthma

O.V. Zhukova

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Aim. To evaluate the impact of adding of the leukotriene receptor antagonist (LTRA) montelukast on the efficacy of

antiasthmatic therapy in children.

Material and methods. In a retrospective study, we evaluated the medical records of 608 pediatric patients with bronchial asthma (BA) who were admitted to the hospital in 2014-2015. We estimated the absolute efficacy of treatment in the exposed and unexposed to montelukast groups, the attributable efficacy, the relative efficacy, and the population attributable efficacy along with their standard errors and confidence intervals (CIs). Calculations were based on the risk factor concept.

Results. The absolute efficacy of treatment was 91.85% (95% CI 90.15–93.55) in the exposed to montelukast group of patients and 74.85% (95% CI 72.49–77.21%) in the unexposed group, the attributal efficacy was 17.00% (95% CI 10.91–23.09), the relative efficacy was 1.23 (95% CI 0.21–2.24), and the population attributable efficacy was 7.55% (95% CI 2.49–12.61).

Conclusion. In a retrospective study, adding of montelukast was associated with an increase in the clinical efficacy of antiasthmatic therapy in pediatric patients.

Key words. *Bronchial asthma, children, drug therapy, antiasthmatic treatment, efficacy.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: O.V. Zhukova. Privolzhsky Research Medical University, Minin and Pozharsky sq, 10/1, Nizhny Novgorod, 603950, Russia. ov-zhukova@mail.ru.

To cite: Zhukova O.V. Mathematical evaluation of the efficacy of montelukast in pediatric patients with bronchial asthma. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):40-43. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-40-43.