

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния

А.Л. Бакулев

Кафедра дерматовенерологии и косметологии, ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ.

Для корреспонденции: А.Л. Бакулев. Кафедра дерматовенерологии и косметологии, Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского. Саратов, 410028, ул. Провиантская, 22. al_ba05@mail.ru.

Для цитирования: Бакулев А.Л. Псориаз: клинические особенности, факторы риска и ассоциированные коморбидные состояния. Клин фармакол тер 2019;28(1):35-39. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39.

Цель. Анализ подходов к лечению пациентов с различной тяжестью псориаза, влияния клинических особенностей заболевания, факторов риска и коморбидных состояний на течение псориаза, а также оценка физического и психосоциального качества жизни пациентов.

Материал и методы. В исследование включали российских пациентов, принимавших участие в международном неинтервенционном исследовании ATLAS. С помощью опросников регистрировали длительность и тяжесть течения дерматоза, терапию и причины ее изменения, выраженность субъективных ощущений, коморбидные заболевания, показатели “бремени” псориаза, отражающие качество жизни, тревожность, депрессию, а также совпадение мнений врача и пациента о клинических проявлениях псориаза и эффективности лечения.

Результаты. В российских центрах в исследование были включены 300 больных псориазом. Средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза чаще встречались в среднем и пожилом возрасте (45 лет и старше), более чем в половине случаев сопровождалась поражением открытых и чувствительных участков кожного покрова и в 11% случаев ассоциировались с тревогой или депрессией. Субъективные проявления дерматоза и эмоциональные расстройства оказывали неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также псориатический артрит весьма часто встречались у больных псориазом, что целесообразно учитывать при выборе тактики обследования и ведения пациентов.

Заключение. Специалистам следует уделять больше внимания субъективным проявлениям дерматоза и эмоциональной сфере пациентов, оказывающим неблагоприятное влияние на качество жизни больных.

Ключевые слова. Псориаз, клинические проявления, зуд, коморбидные состояния, терапия, удовлетворенность лечением.

Псориаз – хроническое воспалительное заболевание с преимущественным поражением кожного покрова, которым страдают 2-3% населения [1,2]. При этом у одной трети пациентов заболевание характеризуется средне-тяжелым или тяжелым рецидивирующим течением и может сопровождаться развитием псориатического артрита, который, в свою очередь, может привести к инвалидизации пациентов [3,4].

Ряд заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия), сахарный диабет 2 типа, метаболический синдром, ожирение и депрессию принято считать коморбидными псориазу состояниями, которые не просто сопутствуют дерматозу, а имеют с ним общие патогенетические особенности, обусловленные развитием системного иммуновоспалительного процесса в организме пациентов. Важную роль в патогенезе воспаления отводят дендритным антиген-презентирующим клеткам, Т-лимфоцитам 1-го и 17-го типов, а также провоспалительным интерлейкинам, в том числе интерлейкину (ИЛ)-2, интерферону (ИФН)- γ , фактору некроза опухоли- α , ИЛ-12, ИЛ-23, ИЛ-17 и ИЛ-22 [6,7].

Мало изученным аспектом лечения остается вопрос об удовлетворенности пациентов с псориазом проводимой терапией. Любопытные факты были установлены в крупном исследовании, проведенном Национальным фондом псориаза в США в 2003-2011 гг. [8]. Выяснилось, что 36,6-49,2% пациентов с псориазом вообще не получали никакого лечения, хотя 23,6-35,5% больных страдали средне-тяжелой формой дерматоза, а 9,4-29,7% – тяжелой. При этом среди получавших лечение 29,5% и 21,5% больных со средне-тяжелым и тяжелым псориазом, соответственно, использовали только топические препараты. Наиболее часто используемым методом фототерапии было

ТАБЛИЦА. 1. Возраст пациентов с псориазом и тяжесть дерматоза (% больных)

Возраст, лет	Все пациенты	Чистая/почти чистая кожа	Легкий псориаз	Средне-тяжелый псориаз	Средне-тяжелый/тяжелый псориаз	Тяжелый псориаз
18-35	33	39	32	37	29	7
36-45	17	16	24	11	13	21
46-55	22	22	21	20	23	31
56-65	21	19	18	24	25	28
Старше 65	7	5	5	9	10	14

УФВ-излучение, а самым распространенным лекарственным препаратом для системной терапии – метотрексат. Причины прекращения терапии в данном исследовании включали в себя не только плохую переносимость или неэффективность генно-инженерных биологических препаратов, но и невозможность бесплатного лечения при отсутствии адекватного страхового покрытия. В целом 52,3% пациентов с псориазом и 45,5% пациентов с псориатическим артритом были недовольны проводимым лечением.

В 2015-2016 гг. в девяти странах (Великобритания, Франция, Германия, Италия, Испания, Россия, Южная Корея, Бразилия, Мексика) было проведено неинтервенционное исследование CAIN457A2007 (ATLAS), целью которого было изучение клинических особенностей средне-тяжелого и тяжелого псориаза и влияния “бремени” заболевания на качество жизни пациентов (n=3821) [9-11]. Настоящая статья подготовлена на основании данных, полученных в российских центрах, принимавших участие в исследовании ATLAS.

Целью исследования был анализ подходов к лечению пациентов с различной степенью тяжести псориаза, влияния клинических особенностей заболевания, выявленных факторов риска и коморбидных состояний на течение псориаза, а также оценка физического и психоэмоционального качества жизни пациентов.

Материал и методы

Участниками исследования ATLAS стали врачи, выбранные организацией Medefield из 2 млн практикующих врачей по следующим критериям: достаточная врачебная практика (не менее 75 пациентов в месяц, в том числе не менее 10 человек с дерматологическими заболеваниями в месяц; опыт работы более 3 лет, но не менее 30 лет). Специалисты первоначально заполняли опросники для своих пациентов с псориазом и отправляли им через Интернет. Таким образом, специалисты не могли повлиять на мнение пациентов, а последние могли не опасаться, что их ответы на вопросы могут привести к ухудшению взаимоотношений с врачом.

Регистрировали следующие данные: демографические показатели (возраст, пол); характеристика заболевания (длительность заболевания; тяжесть – с помощью индексов PASI, BSA, PGA/IGA); анамнез (предыдущие и текущие режимы терапии, причины изменения терапии, тяжесть заболевания при текущем режиме лечения псориаза); интенсивность зуда и других субъективных ощущений (NRS); сопутствующие заболевания (в том числе псориатический артрит и коморбидные состояния); физические способности и ментальность (SF-12); показатели “бремени псориаза”, отражающие качество жизни (DLQI), сон, тревожность, депрессию (EQ-5D и VAS) и потерю работоспособности (WPAI); совпадение мнений врачей и пациентов о клинических проявлениях и течении псориаза и удовлетво-

ренности терапии.

Оценка тяжести и распространенности псориаза в соответствии с протоколом исследования проводилась по следующим критериям:

- чистая или почти чистая кожа: PASI ≤ 5 или PGA/IGA = 0 или 1 (если отсутствует PASI) или BSA ≤ 1 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI ≤ 1 ;
- легкий псориаз: $5 < \text{PASI} \leq 10$ или PGA/IGA = 2 (если отсутствует PASI) или $1 < \text{BSA} < 3$ (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); $1 < \text{DLQI} \leq 10$;
- средне-тяжелый псориаз: $10 < \text{PASI} \leq 20$ или PGA/IGA = 3 (если PASI отсутствует) или $3 \leq \text{BSA} \leq 10$ (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); $10 < \text{DLQI} \leq 20$;
- средне-тяжелый-тяжелый псориаз: PASI > 10 или PGA/IGA = 3 или 4 (если отсутствует PASI) или BSA > 3 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI > 10 ;
- тяжелый псориаз: PASI > 20 или PGA/IGA = 4 (если отсутствует PASI) или BSA > 10 (если отсутствуют PASI и PGA/IGA); DLQI > 20 .

Результаты

В России в неинтервенционном исследовании приняли участие 300 больных псориазом в возрасте от 18 до 70 лет, в том числе 160 (53%) мужчин и 140 (47%) женщин. Тяжесть и распространенность псориатического процесса были в определенной степени связаны с возрастом (табл. 1). Число больных с чистой или почти чистой кожей было значительно выше в возрасте от 18 до 44 лет, в то время как у пациентов более старшего возраста преобладали средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза. Псориаз с локализацией эфлоресценций на видимых участках кожного покрова (волосистая часть головы, лицо, ладонные и тыльные поверхности кистей, пальцы и ногтевые пластинки) был установлен у 194 (65%) пациентов, с поражением сенситивных областей (кожа головы, лица, гениталий и перианальной области) – у 125 (42%). У пациентов с поражением чувствительных областей кожного покрова обострение псориаза на протяжении последних 12 мес наблюдали чаще (63%), чем у больных без поражения данных областей тела (39%).

Мучительным субъективным симптомом был зуд различной степени интенсивности, который наблюдался у 111 (57%) и 75 (60%) пациентов с поражением открытых участков кожи и чувствительных областей, соответственно. При отсутствии высыпаний на открытых участках и в сенситивных зонах кожного покрова зуд встречался реже – у 43 (45%) и 79 (48%) больных, соответственно.

Тревожные или депрессивные состояния наблюдались у 11% больных и чаще развивались у больных с более распространенным и тяжелым псориазом (рис. 1,

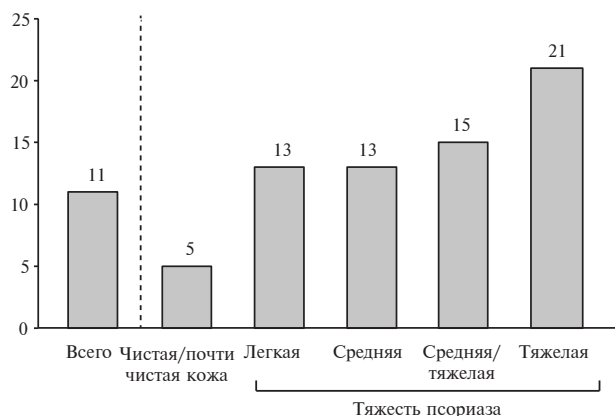


Рис. 1. Частота (%) тревоги или депрессии в зависимости от тяжести псориаза



Рис. 2. Длительность терапии и значения PASI у больных псориазом с тревогой или депрессией и без них. Разница PASI достоверная ($p=0,003$)

2). Кроме того, у значительной части пациентов были диагностированы сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа, частота которых увеличивалась с возрастом (рис. 3). Однако только 11 (4%) участников исследования были консультированы кардиологом. Среди обследованных пациентов было 84 (34%) курильщика, а алкоголь употребляли 133 (44%) больных, в том числе еженедельно – 15 (5%), не менее одного раза в месяц – 69 (23%), реже одного раза в месяц – 49 (16%).

Псориатический артрит был диагностирован у 57 (19%) пациентов. При этом ревматологом были ранее консультированы только 32 (11%) участника исследования. Чаще всего псориатический артрит регистрировали у пациентов в возрасте от 55 до 64 лет (32%) и от 45 до 54 лет (28%) и реже в возрасте от 18 до 35 лет (21%), от 36 до 44 лет (9%) и старше 65 лет (11%). Таким образом, наиболее часто псориатический артрит развивался в молодом или зрелом возрасте. Частота развития псориатического артрита зависела от длительности, тяжести и распространенности псориаза, которую оценивали с помощью PASI (рис 4).

Основным методом лечения у российских пациентов с псориазом была топическая терапия, которую применяли в 60% случаев (рис. 5). Реже назначали антигистаминные препараты (38%) и комбинированную терапию системными и местными средствами (33%). Терапию

генно-инженерными биологическими препаратами получали не более 5% больных (инфликсимаб и устекинумаб в 83% и 17% случаев, соответственно).

При оценке удовлетворенности результатами лечения мнения врача и пациента совпадали только в 34% случаев (рис. 6). Частота совпадений мнений врача и пациента при оценке выраженности зуда также была невысокой (34%). Данный факт еще раз подчеркивает важность оценки качества жизни пациента в реальной клинической практике для обеспечения максимально эффективной помощи пациентам с псориазом.

Обсуждение

Таким образом, более чем у половины больных псориазом наблюдалось поражение открытых участков кожи и (или) анатомических областей с повышенной чувствительностью, что может оказывать влияние на выбор терапии. В настоящее время считается, что терапевтическая стратегия при наличии рецидивирующего псориаза с поражением участков, которые не могут быть покрыты одеждой, должна быть более активной и направленной не только на достижение очередной ремиссии дерматоза, но и на ее максимальную пролонгацию при удовлетворительном качестве жизни больных [11-13]. Вовлечение чувствительных областей в патологический процесс ограничивает возможности топической терапии псориаза у пациентов в фазу прогрессирования дерматоза из-за возможного раздражающего действия некоторых топических средств, содержащих препараты кислоты салициловой или кальципотриола [14]. Именно у пациентов с высыпаниями в чувствительных областях кожного покрова чаще наблюдалось обострение псориаза в течение последних 12 месяцев.

Мучительным субъективным симптомом был зуд различной степени интенсивности, который отмечался более чем у половины пациентов с поражением открытых участков кожи и чувствительных областей и несколько реже у больных псориазом других участков

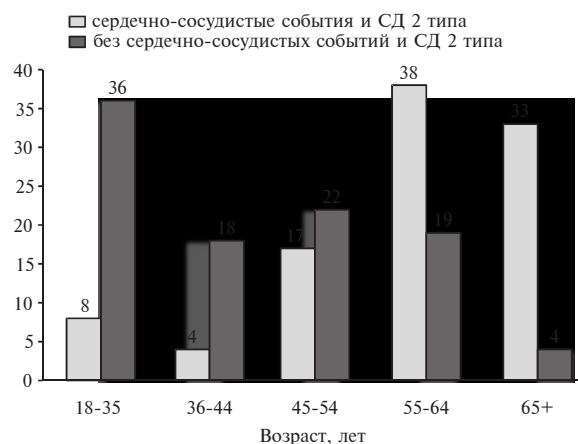


Рис. 3. Частота (%) сердечно-сосудистых заболеваний, ожирения или сахарного диабета 2 типа у больных псориазом в зависимости от возраста

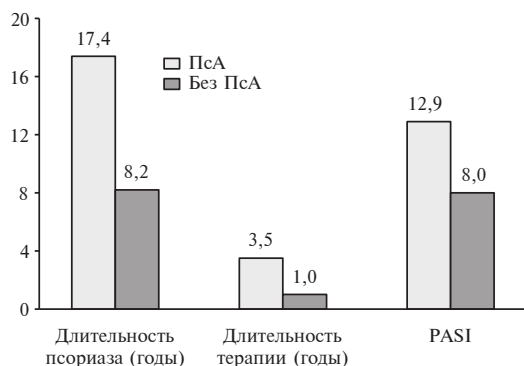


Рис. 4. Длительность псориаза и терапии и тяжесть псориаза (PASI) у пациентов с псориатическим артритом и без артрита

кожного покрова. Значение данного симптома нельзя недооценивать, так как зуд кожи способствует ее расчесам и может привести к появлению новых эфлоресценций из-за изоморфной реакции, характерной для прогрессирующего псориатического процесса. Кроме того, зуд ухудшает качество сна и может способствовать формированию различных психо-соматических реакций у больных псориазом [15-17].

В последние годы значительно увеличился интерес специалистов к проблеме тревожности и (или) депрессии при дерматозах. При псориазе данные расстройства в настоящее время рассматривают не просто как ситуационно-обусловленные состояния, связанные с наличием высыпаний на коже (в том числе на ее открытых участках и в чувствительных областях), а ассоциируют с системным иммунным воспалением в организме больных [6]. Врачам-дерматовенерологам следует учитывать данные обстоятельства в своей практической деятельности и при наличии выраженной тревоги/депрессии рекомендовать пациентам консультацию психотерапевта. Назначать системные ароматические ретиноиды таким пациентам следует после тщательной оценки пользы/риска не только с точки зрения поражения кожи, но и потенциального усиления выраженности депрессивного или тревожного расстройства.

У многих пациентов с псориазом наблюдались сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и сахарный диабет 2 типа, частота которых увеличивалась с возрастом, однако только 4% участников исследования были осмотрены кардиологом. В этой связи очевидно, что усилия дерматовенерологов должны быть направлены, с одной стороны, на формирование междисциплинарного подхода к ведению таких больных, а с другой стороны, на подбор не только эффективной, но и безопасной терапии самого псориаза. Перечисленные выше коморбидные состояния могут существенно ограничить выбор метода/средства лечения конкретного пациента с псориазом. Например, фотохимиотерапия не может быть назначена пациентам с сахарным диабетом, так как при этом состоянии противопоказаны фотосенсибилизаторы. Применение циклоспорина, повышающего АД, нежелательно у пациентов со стойкой артериальной

гипертонией. Некоторые препараты, обладающие доказанной клинической эффективностью в лечении псориаза, могут усугублять течение метаболического синдрома, оказывая неблагоприятное влияние на функцию печени (например, метотрексат или системные ретиноиды могут вызвать повышение активности аминотрансфераз, гамма-глутамилтранспептидазы, уровней билирубина и холестерина). Наконец, избыточная масса тела в настоящее время рассматривается в качестве предиктора недостаточного ответа на терапию ингибиторами фактора некроза опухоли- α [18].

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что средне-тяжелые и тяжелые формы псориаза чаще встречаются у пациентов в возрасте 45 лет и старше и сопровождаются вовлечением в патологический процесс открытых и сенситивных участков кожного покрова. Средне-тяжелый и тяжелый псориаз может ассоциироваться с тревожностью или депрессией. Мнения врача и пациента с псориазом относительно выраженности зуда и удовлетворенности назначенным



Рис. 5. Частота применения (%) различных лекарственных препаратов у больных псориазом. ГИБП - генно-инженерные биологические препараты



Рис. 6. Частота (%) совпадений мнений врачей и пациентов о тяжести псориаза и удовлетворенности лечением

лечением совпадают далеко не всегда. Специалистам следует уделять больше внимания субъективным проявлениям дерматоза и эмоциональной сфере пациентов, оказывающим неблагоприятное влияние на качество жизни больных. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет 2 типа, а также псориазический артрит достаточно часто встречаются у больных псориазом. Коморбидные состояния должны учитываться специалистами при выборе терапевтической стратегии и тактики ведения пациентов с данной патологией и требуют междисциплинарного подхода.

Конфликт интересов: нет.

1. Kurd SK, Gelfand JM. The prevalence of previously diagnosed and undiagnosed psoriasis in US adults: results from NHANES 2003–2004. *J Am Acad Dermatol* 2009;60:218–24.
2. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147–51.
3. Gottlieb A, Korman NJ, Gordon KB, et al. Guidelines of care for the management of psoriasis and psoriatic arthritis: section. Psoriatic arthritis: overview and guidelines of care for treatment with an emphasis on the biologics. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:851–64.
4. Gladman DD, Antoni C, Mease P, et al. Psoriatic arthritis: epidemiology, clinical features, course, and outcome. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl. 2):ii14–7.
5. Augustin M, Reich K, Glaeske G, et al. M. Co-morbidity and age-related prevalence of psoriasis: analysis of health insurance data in Germany. *Acta Derm Venereol* 2010;90:147–51.
6. Reich K. The concept of psoriasis as a systemic inflammation: implications for disease management. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26(Suppl 2):3–11.
7. Boehncke WH, Boehncke S. Cardiovascular mortality in psoriasis and psoriatic arthritis: epidemiology, pathomechanisms, therapeutic implications, and perspectives. *Curr Rheumatol Rep* 2012;14(4):343–8.
8. Armstrong AW. Undertreatment, treatment trends, and treatment dissatisfaction among patients with psoriasis and psoriatic arthritis in the United States: findings from the National Psoriasis Foundation surveys, 2003–2011. *JAMA Dermatol* 2013;149(10):1180–5.
9. Jo S, et al. Systemic therapy eligible psoriasis patients with visible and sensitive skin involvement experience greater disease burden: results from a large observational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2031.
10. Guevara-Sangines E, et al. Describing real-world patient outcomes associated with different conventional systemic treatment patterns: results from a multinational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2094.

11. Augustin M, et al. Systemic therapy eligible psoriasis patients with comorbidities experience worse disease burden: Results from a large observational physician and patient survey. 25th European Academy of Dermatology and Venereology Congress, 2016, Vienna, Austria, P2097.
12. Бакулев А.Л. Стратегия “лечение до достижения цели” при псориазе. Актуальные вопросы устойчивости к биологической терапии. *Вестник дерматол 2006;5:32–8* [Bakulev AL. ‘Treat-to-target’ strategy in psoriasis. Current trends in resistance to biologic therapy. *Vestnik Dermatologii* 2006;5:32–8 (In Russ.)].
13. Gisondi P, Altomare G, Ayala F et al. Italian guidelines on the systemic treatments of moderate-to-severe plaque psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):774–90.
14. Schlager JG, Rosumeck S, Werner RN, et al. Topical treatments for scalp psoriasis: summary of a Cochrane Systematic Review. *Br J Dermatol* 2017;176:604–14.
15. Olek-Hrab K, Hrab M, Szyfter-Harris J, Adamski Z. Pruritus in selected dermatoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016;20(17):3628–41.
16. Reich A, Modrek K, Szepletowski JC. Interplay of itch and psyche in psoriasis: An update. *Acta Derm Venereol* 2016;96(217):55–7.
17. Mrowietz U, Chouela EN, Mallbris L et al. Pruritus and quality of life in moderate-to-severe plaque psoriasis: post hoc explorative analysis from the PRISTINE study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(6):1114–20.
18. Gisondi P, Del Giglio M, Girolomoni G. Considerations for systemic treatment of psoriasis in obese patients. *Am J Clin Dermatol* 2016;17:609–15.

Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity

A.L. Bakulev

Department of dermatovenerology and cosmetology, Saratov State Medical University, Saratov, Russia

Aim. To study the approaches to treatment of patients with psoriasis of different severity and the impact of clinical manifestations, associated risk factors and comorbid conditions on the course of psoriasis and to evaluate the disease related quality of life of patients.

Material and methods. We recruited the Russian patients with psoriasis who participated in the international non-interventional ATLAS study. Using questionnaires, we recorded the duration and the severity of skin disease, treatment, intensity of signs and symptoms, comorbid conditions, parameters of the burden of disease, anxiety, depression, as well as agreement of physicians’ and patients’ opinions about clinical manifestations of psoriasis and efficacy of treatment.

Results. In the Russian centers, 300 patients with psoriasis have been enrolled in the study. Moderately severe and severe psoriasis was more common in patients aged 45 years and older, frequently affected the open and sensitive areas of skin, and in 11% of cases was associated with anxiety and depression. Subjective symptoms and emotional disorders had negative impact on the quality of life of patients. Cardiovascular diseases, obesity, type 2 diabetes, as well as psoriatic arthritis frequently occurred in patients with psoriasis. Comorbidity should be taken into account when choosing the plan of investigation and treatment of patients.

Conclusion. Dermatologists should pay more attention to subjective manifestations of psoriasis and emotional disorders that have negative impact on quality of life of patients.

Key words. *Psoriasis, clinical manifestations, itching, comorbid conditions, treatment satisfaction.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: A.L. Bakulev. Proviantskaya, 22, Saratov, 410028, Russia. al_ba05@mail.ru.

To cite: Bakulev AL. Clinical features of psoriasis, risk factors and associated comorbidity. *Clin Pharmacol Ther* 2019;28(1):35–39. DOI 10.32756/0869-5490-2019-1-35-39.

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 бронхообструкции 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 антихолинэргического 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 medicinskoi 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 acolot 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.