

Науменко Маргарита Леонидовна

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ
АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

Шишиморов Иван Николаевич – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии Института НМФО федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Официальные оппоненты:

Батищева Галина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кантемирова Бэла Исмаиловна – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2025 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России по адресу: 400066, Волгоград, пл. Павших борцов, зд. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, зд. 1) и на сайте www.volgmed.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2025 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета 21.2.005.02
доктор медицинских наук, доцент

Шаталова Ольга Викторовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Распространенность аллергического ринита (АР) в детской популяции неуклонно растет и достигает в некоторых странах 40% (Licari A. et al., 2023). Это связано как с учащением случаев манифестации заболевания в более раннем возрасте, так и с увеличением частоты встречаемости данного заболевания в традиционных для него возрастных группах (Imoto Y. et al., 2024; На J. et al., 2020). Однако данные официальной статистики о регистрируемой заболеваемости АР во многих странах отличаются от его фактической распространенности, что указывает на проблемы гиподиагностики и недостаточной настороженности в отношении АР со стороны медицинского сообщества и общества в целом (Астафьева Н.Г. и др., 2022; Schuler Iv C.F. et al., 2021; Esteban C. et al., 2021). В результате недооцененности этой проблемы и несвоевременного начала лечения лекарственная терапия имеет менее высокую эффективность как в отношении клинических проявлений заболевания, так и в отношении рисков манифестации и прогрессирования сопутствующих заболеваний (Бережанский П.В. и др., 2023; Геппе Н.А. и др., 2021; Lindqvist M. et al., 2023).

Последние несколько десятилетий основными международными рекомендациями по диагностике и лечению АР являются регулярно пересматриваемые (2001–2024) экспертные консенсусы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). Однако предлагаемые в них терапевтические и диагностические алгоритмы мало учитывают особенности детского АР. Это связано с немногочисленными результатами фармакоэпидемиологических исследований и RWD (Real World Data) – наблюдений в детской популяции. При этом рациональная и своевременная терапия АР у детей имеет особое значение в предотвращении перехода персистирующей воспалительной реакции дыхательных путей с локального на системный уровень и снижении риска развития бронхиальной астмы (БА) (Bousquet J., Khaltaev N. et al., 2008).

Даже абсолютное следование клиническим рекомендациям часто не гарантирует быстрого достижения контролируемого течения АР (Bousquet J. et al., 2022), что объясняется генотипической, иммунопатогенетической и фенотипической гетерогенностью данного заболевания (Shin Y.H. et al., 2024; Cruz Á.A. et al., 2024). С целью преодоления вариабельности фармакотерапевтического ответа продолжается поиск клинически значимых фенотипов АР для последующей разработки персонифицированных подходов к лечению. Однако результаты репрезентативных многоцентровых клинических исследований сравнения эффективности различных фармакотерапевтических алгоритмов среди гетерогенных по фенотипу заболевания групп в открытых источниках нами не найдены.

Препаратами стартовой терапии АР являются антигистаминные препараты (АГП) второго поколения (Клинические рекомендации. Аллергический ринит, 2024), которые обладают быстрым фармакотерапевтическим эффектом. В реальной клинической практике АГП используются пациентами наиболее часто и длительно, нередко в рамках самолечения (Nakajima R. et al., 2022). Данный класс лекарственных препаратов постепенно расширяется за счет появления усовершенствованных молекул, обладающих более выраженной эффективностью и/или дополнительными фармакодинамическими эффектами. За последние 15 лет на фармацевтическом рынке Российской Федерации было зарегистрировано два новых антигистаминных препарата второго поколения: рупатадин (2011 г.) и биластин (2016 г.). В

результате исследований *in-vivo* и *in-vitro* данные препараты продемонстрировали дополнительный противовоспалительный эффект. Клинико-фармакологические особенности действия биластина связаны с высокой специфической аффинностью препарата к периферическим H_1 -гистаминовым рецепторам при очень низкой аффинности к другим типам рецепторов (мускариновым M_3 -рецепторам, α_1 -адренорецепторам, β_2 -адренорецепторам и H_2 - и H_3 -гистаминовым) (Alvarez-Mon M. et al., 2009). Рупатадин также обладает высоким сродством к H_1 -гистаминовым рецепторам, обеспечивая их длительную блокаду (Susan J. Keam, et al., 2007; Полевщиков А.В., 2014). При этом в многочисленных исследованиях установлен важный дополнительный противовоспалительный механизм действия рупатадина, который реализуется посредством блокады рецепторов фактора активации тромбоцитов (Susan J. Keam, et al., 2007; Rosa M. Muñoz-Cano et al., 2019). Таким образом, современные АГП обладают дополнительным фармакологическим потенциалом для достижения контролируемого течения АР.

Действующие клинические рекомендации не предлагают алгоритмов выбора АГП второго поколения на основе их фармакологических особенностей, оставляя выбор препарата на усмотрение лечащего врача. Разработка персонифицированных подходов к назначению АГП второго поколения может снизить вариабельность фармакотерапевтического ответа и повысить эффективность терапии аллергического ринита.

Степень разработанности проблемы

Фармакоэпидемиологические исследования, задачей которых является выявление различий между реально сложившимися подходами к назначению фармакотерапии и рекомендованной тактикой лечения аллергического ринита, проводились в различных регионах РФ (Астафьева Н.Г., 2012; Шишиморов И.Н., 2009; Петров В.И., 2001). Крупным отечественным многоцентровым фармакоэпидемиологическим исследованием у детей с аллергическим ринитом, в которое было включено 14 центров из различных регионов России, в том числе из Волгоградской области, является проект «АСПЕКТ-2001» (Антиаллергические средства в педиатрической практике) (Петров В.И. и др., 2001). В связи с высокой значимостью и распространенностью аллергического ринита среди населения Волгоградской области коллектив Волгоградского государственного медицинского университета проводил многолетний фармакоэпидемиологический мониторинг, направленный на изучение реальной практики ведения аллергического ринита у детей врачами различных специальностей в регионе (Шишиморов И.Н., 2009). Указанные фармакоэпидемиологические исследования установили, что антигистаминные препараты были самыми назначаемыми средствами для лечения аллергического ринита у детей.

Исследования сравнительной клинической эффективности антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита выполнялись как в России, так и за рубежом (Maiti R. et al., 2010; Sastre J. et al., 2012; Nayak A.S. et al., 2017). Однако в педиатрической популяции прямые сравнительные исследования эффективности антигистаминных препаратов второго поколения для лечения аллергического ринита являются немногочисленными и требуют дальнейшей разработки.

Цель исследования

Повышение эффективности терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей путем разработки персонифицированных алгоритмов назначения антигистаминных препаратов второго поколения.

Задачи исследования

1. Провести фармакоэпидемиологическое исследование назначений лекарственных средств, используемых для лечения аллергического ринита у детей в медицинских организациях амбулаторного профиля г. Волгограда.
2. Провести региональный фармакоэпидемиологический мониторинг подходов к терапии аллергического ринита у детей, сравнив результаты текущего фармакоэпидемиологического исследования с данными 2001 и 2009 годов.
3. Провести анализ наиболее распространенных стереотипов и отклонений от действующих клинических рекомендаций при назначении фармакотерапии аллергического ринита у детей врачами различных специальностей, а также их возможных причин.
4. Сравнить клиническую эффективность стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином в лечении ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.
5. Провести фармакоэкономический анализ стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.
6. Разработать алгоритм персонифицированного назначения стартовой терапии ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей.

Научная новизна исследования

Впервые проведено сравнение клинической эффективности стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином в лечении ранних симптомов сезонного персистирующего аллергического ринита у детей. Впервые изучено влияние мультиморбидности на эффективность стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином при сезонном персистирующем аллергическом рините у детей. Впервые выполнен фармакоэкономический анализ стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином при сезонном персистирующем аллергическом рините у детей. Впервые разработаны персонифицированные подходы к стартовой терапии цетиризином, биластином и рупатадином сезонного персистирующего аллергического ринита у детей с учетом клинических фенотипов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявленные региональные особенности использования различных групп препаратов в терапии аллергического ринита и проведенная оценка рациональности их назначения могут быть использованы в материалах образовательных мероприятий для специалистов практического здравоохранения. Результаты клинической и экономической эффективности терапии аллергического ринита антигистаминными препаратами второго поколения (цетиризином, биластином и рупатадином) могут быть использованы для выбора наиболее предпочтительных стартовых режимов лечения аллергического ринита у детей, а также для дальнейшей разработки персонифицированных алгоритмов ведения пациентов с различными фенотипами сезонного персистирующего аллергического ринита.

Методология и методы исследования

Теоретической основой и методологической базой исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых, занимавшихся вопросами фармакоэпидемиологии, клинической и фармакоэкономической эффективности антигистаминных препаратов в терапии аллергического ринита у детей, а также экспертные точки зрения, основанные на результатах систематических обзоров и метаанализов. При разработке базовых положений фармакоэпидемиологического этапа диссертационного исследования использовались методы сбора и систематизации ретроспективных медицинских данных, а объектом изучения данного этапа исследования были амбулаторные карты детей с аллергическим ринитом, которые наблюдались в медицинских организациях г. Волгограда. Методология проспективного клинического этапа исследования выстроена в соответствии с заявленной целью диссертационного исследования и опирается на результаты анализа научной литературы по теме диссертационной работы. Для решения поставленных задач использовались следующие методы исследований: анкетирование, клинический, статистический и фармакоэкономический. Собственные результаты, полученные в ходе выполнения всех этапов исследования, были систематизированы, а затем подвергнуты статистическому анализу. Результаты и их авторское обоснование представлены в главах диссертации, а на их основании сформулированы выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. По данным фармакоэпидемиологического мониторинга в Волгоградской области антигистаминные препараты второго поколения сохраняют лидирующую позицию в структуре назначений лекарственных препаратов для лечения аллергического ринита у детей. Несоответствие лекарственных назначений актуальным клиническим рекомендациям установлено у каждого второго пациента.
2. У детей с сезонным персистирующим аллергическим ринитом в общей популяции цетиризин, биластин и рупатадин равно эффективны в терапии ранних симптомов заболевания с фармакоэкономическими преимуществами цетиризина.
3. У детей с сезонным персистирующим аллергическим ринитом и сопутствующей бронхиальной астмой биластин и рупатадин эффективнее цетиризина контролируют ранние симптомы заболевания с фармакоэкономическими преимуществами биластина.

Степень достоверности и апробация результатов

О степени достоверности результатов диссертационного исследования можно судить на основании достаточных объемов выборки ретроспективного и проспективного исследований, использованного метода стратификационной рандомизации для формирования исходных однородных групп лечения, выбора адекватных методов статистического анализа полученных результатов с использованием лицензионного программного обеспечения Stattech v. 4.7.2. (Россия).

Основные положения диссертационного исследования представлены в форме докладов на: IV Волгоградской конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), 2021; VI Волгоградской онлайн-конференции Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (АДАИР), 2023; II международной междисциплинарной научно-практической конференции «Алгоритмы и персонифицированные подходы в педиатрии», 2024;

IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «От клинических рекомендаций – к клиническим алгоритмам», 2024.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России (протокол № 15 от 06.06.2025 года).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 научных статьи в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки России; 1 тезисы в журнале, рекомендованном ВАК Минобрнауки России; 2 иных публикации по теме диссертационного исследования; 1 публикация в сборнике материалов всероссийской научной конференции.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 183 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследований, 3 глав результатов собственных исследований и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и 1 приложения. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 18 рисунками. Список литературы состоит из 204 источников (43 – российских, 161 – иностранных).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В первой главе представлен обзор современных литературных данных по вопросам эпидемиологии и фармакоэпидемиологии аллергического ринита в детском возрасте, патогенетических подходов к терапии аллергического ринита в различных возрастных группах, клинической фармакологии антигистаминных препаратов второго поколения и их роли в лечении аллергического ринита у детей и взрослых. Особое внимание уделено фенотипической гетерогенности аллергического ринита и персонификации фармакотерапии аллергического ринита.

Во второй главе изложены материалы и методы исследования. Диссертационное исследование выполнено в три этапа.

На первом этапе осуществлено ретроспективное описательное фармакоэпидемиологическое исследование с использованием данных 280 амбулаторных карт пациентов, которые наблюдались в течение 2020 года в 7 детских поликлиниках г. Волгограда с диагнозом аллергический ринит (J30.1, J30.2, J30.3 J30.4). На каждого пациента заполнялась индивидуальная регистрационная карта с указанием анамнестических данных и информации о назначенных лекарственных препаратах для терапии аллергического ринита на момент последнего визита пациента. По результатам проведенного этапа исследования описаны структура назначения лекарственных средств, рекомендуемых для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе, и стереотипы назначения лекарственных средств врачами различных специальностей. Приведены результаты анализа рациональности выбора фармакотерапевтических режимов, а также причин нерационального использования лекарственных средств, назначаемых врачами различных специальностей для терапии аллергического ринита на амбулаторном этапе. Результаты проведенного фармакоэпидемиологического исследования сопоставлены с данными, полученными в Волгоградской области в 2001 и 2009 годах.

На втором этапе проведено 4-х недельное открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование эффективности антигистаминных препаратов (цетиризина, рупатадина и биластина) в параллельных группах у детей с персистирующим сезонным АР средней степени тяжести. Исследование проводилось на клинической базе кафедры педиатрии и неонатологии Института НМФО ФГБОУ ВО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России – Аллергологическое отделение для детей ЧУЗ «КБ «РЖД-Медицина» г. Волгоград». В исследовании приняли участие 95 пациентов: 51 мальчик и 44 девочки. Все пациенты соответствуют критериям включения в исследование:

- возраст пациентов от 12 до 18 лет;
- наличие в анамнезе подтвержденного сезонного аллергического ринита средней степени тяжести, возникающего в сезон пыления на протяжении минимум 24 месяцев до момента включения в исследование;
- возникновение персистирующих симптомов ринита >4 недель в году и >4 дней в неделю в анамнезе;
- установленная сенсibilизация к пыльцевым аллергенам;
- продолжительность симптомов аллергического ринита на момент включения в исследование не более 48 часов;
- оценка тяжести течения ринита по шкале ВАШ <5 баллов;

- наличие носовых симптомов АР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание): сумма баллов по шкале reflective Total Nasal Symptoms Score (r-TNSS) не более 4: при этом не более 1 балла при оценке за каждый из симптомов.

Используя метод стратификационной рандомизации (основные страты: пол, сопутствующая бронхиальная астма (БА)), все пациенты были разделены на 3 группы: группа 1 (n=31): цетиризин 10 мг (Зиртек®, UCB FARCHIM, S.A., Швейцария) 1 раз в сутки; группа 2 (n=32): биластин 20 мг (Никсар®, Берлин-Хеми, Италия) 1 раз в сутки; группа 3 (n=32): рупатадин 10 мг (Рупафин®, J.UIACH & CIA, S.F., Испания) 1 раз в сутки. Критерии эффективности терапии антигистаминными препаратами оценивались на плановых еженедельных визитах пациентов. При отсутствии контроля над симптомами аллергического ринита и в случае возникновения нежелательных лекарственных реакций пациент имел право осуществить незапланированный визит. Оценка эффективности лечения включала влияние заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценку выраженности симптомов АР по шкале оценки назальных симптомов АР (r-TNSS), оценку качества жизни (RQLQ). Для количественной оценки суммарного эффекта динамически изменяющихся параметров за период наблюдения (28 дней) был применен метод расчета площади под кривой (AUC) с использованием правила трапеций. Кроме того, учитывалось число дней монотерапии антигистаминными препаратами в каждой группе; частота незапланированных визитов в связи с ухудшением состояния; частота случаев увеличения объема терапии (STEP-UP) в связи с утратой контроля. Показаниями для STEP-UP терапии служили: оценка ВАШ $\geq 5/10$; наличие носовых симптомов АР (заложенность носа, ринорея, зуд в носу, чихание): сумма баллов по шкале reflective Total Nasal Symptoms Score (r-TNSS) не менее 6: при этом заложенность носа – не менее 2 баллов, а также не менее 2 баллов при оценке за один из оставшихся трех оставшихся симптомов. При необходимости увеличения объема терапии пациенты прекращали прием антигистаминных препаратов, получали интраназальные глюкокортикостероиды (ИнГКС) и выбывали из исследования.

На третьем этапе исследования по результатам проведенного второго этапа работы был выполнен сравнительный фармакоэкономический анализ эффективности терапии антигистаминными препаратами второго поколения (цетиризином, рупатадином и биластином) с использованием методов «минимизации затрат» и «затраты-эффективность». Основным критерием эффективности при проведении фармакоэкономического анализа являлось количество дней у пациентов с хорошо контролируемыми симптомами АР в каждой группе лечения (ВАШ < 5 баллов и r-TNSS ≤ 4 баллов (с оценкой каждого симптома не более 1 балла) при отсутствии применения деконгестантов) на протяжении всего времени участия в исследовании. При анализе затрат оценивались только прямые затраты, которые включали в себя стоимость базисной терапии антигистаминными препаратами второго поколения и средств симптоматической терапии (деконгестант). В дополнение к основным методам фармакоэкономического анализа была разработана фармакоэкономическая модель затрат на 28-дневный курс лечения антигистаминными препаратами второго поколения, в которой оценивали стоимость одного фактического случая без изменения стартовой терапии в течение 4 недель в каждой группе лечения.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программы Stattech v. 4.7.2. (разработчик – ООО «Статтех», Россия; включена в единый реестр российских программ для электронных вычислительных машин и баз данных (запись №14167 от 11.07.2022)). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному

распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные показатели, выборочное распределение которых соответствовало нормальному, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В качестве меры репрезентативности для средних значений указывались границы 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. 95% доверительные интервалы для процентных долей рассчитывались по методу Клоппера-Пирсона. Сравнение трех и более групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, выполнялось с помощью однофакторного дисперсионного анализа, апостериорные сравнения проводились с помощью критерия Тьюки (при условии равенства дисперсий), с помощью критерия Геймса-Хауэлла (при неравных дисперсиях). Сравнение трех и более групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью критерия Краскела-Уоллиса, апостериорные сравнения – с помощью критерия Данна с поправкой Холма. При сравнении трех и более зависимых совокупностей, распределение которых отличалось от нормального, использовался непараметрический критерий Фридмана с апостериорными сравнениями с помощью критерия Коновера-Имана с поправкой Холма. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна-Уитни. Расчет фармакоэкономических параметров проводился с помощью программы Excel 2016, реализованной в пакете программ Microsoft Office. Сравнение процентных долей осуществлялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона. Статистически значимыми считали значение $p < 0,05$.

В третьей главе представлены результаты фармакоэпидемиологического мониторинга аллергического ринита у детей в Волгоградской области. На данном этапе диссертационного исследования анализировались терапевтические подходы к лечению АР у 280 пациентов, средний возраст которых на момент включения в исследование составил $12,73 \pm 2,22$ лет (мальчиков – 38,2% (107/280); девочек – 61,8% (173/280)). Возраст манифестации первых симптомов АР был указан в 39,3% (110/280) амбулаторных карт, что позволило рассчитать среднюю продолжительность течения АР до момента постановки диагноза, которая составила $3,5 \pm 1,73$ лет. Отмечается положительная динамика по сравнению с предыдущим исследованием в сокращении периода от проявления первых симптомов АР до постановки диагноза (5,5 лет в 2009 году). Нами были проанализированы последние визиты пациентов с целью лечения АР, отраженные в амбулаторных картах, к врачам различных специальностей: врачам-педиатрам – 31/280 (11,1%); врачам-аллергологам-иммунологам – 215/280 (76,8%); врачам-оториноларингологам – 34/280 (12,1%). Всего было выполнено 771 назначение лекарственных препаратов для терапии АР. Наиболее часто, в 41,4% (319/771) назначений, пациентам были рекомендованы блокаторы H1-гистаминовых рецепторов. В результате фармакоэпидемиологического исследования выявлено, что среди блокаторов H1-гистаминовых рецепторов наиболее часто назначались системные АГП второго поколения – в 73% (233/319) случаев. Из этой группы препаратов большему числу пациентов были рекомендованы цетиризин, дезлоратадин и левоцетиризин – 21,8% (61/280), 23,9% (67/280) и 20% (56/280) пациентов. Биластин и рупатадин назначались 5,7% (16/280) и 4,3% (12/280) пациентов. Среди системных АГП второго поколения было выполнено 85,8% (200/233) назначений неметаболизируемых АГП и 14,2% (33/233) метаболизируемых препаратов. Вторыми по

частоте назначения группой препаратов являлись назальные кортикостероиды – 31,5 % (243/771). Лидирующие позиции среди назначений занимали мометазон – 26,8% (75/280) и флутиказон – 36,8% (103/280). В структуре назначений ИнГКС отмечались фиксированные комбинации ИнГКС и интраназальные АГП (ИнАГП) – 17,5% (49/280) пациентов. Реже в структуре назначений встречались альфа-адреномиметики 17% (131/771), блокаторы антилейкотриеновых рецепторов (АЛТП) 8,4% (65/771) и стабилизаторы мембран тучных клеток 1,7% (13/771).

Целью настоящего этапа исследования явился фармакоэпидемиологический мониторинг назначения противоаллергических лекарственных средств детям с АР в Волгоградской области. Полученные нами результаты в 2020-2023 годах мы сравнили с данными предыдущих фармакоэпидемиологических исследований, проведенных в нашем регионе в 2001 и 2009 годах. Были выявлены следующие тенденции: снижение частоты назначений АГП первого поколения на 9% относительно 2001 и 2009 годов (2001 г. – 22/96, 2009 г. – 74/330; 2023 – 37/280); значительное снижение частоты назначения кромонов (2023 – 13/280) на 31% в сравнении с 2001 годом (34/96) и на 23,5% относительно 2009 года (92/330); значительное увеличение частоты назначений ИнГКС более чем на 64% в сравнении с 2001 и 2009 годами (2001 г. – 13/96; 2009 г. – 74/330; 2023 – 243/280); значительное увеличение частоты назначений (2023 – 233/280) АГП второго поколения на 70% и 39% в сравнении с 2001 (13/96) и 2009 годом (146/330) соответственно; появление в структуре назначений АЛТП (65/280) (рисунок 1).

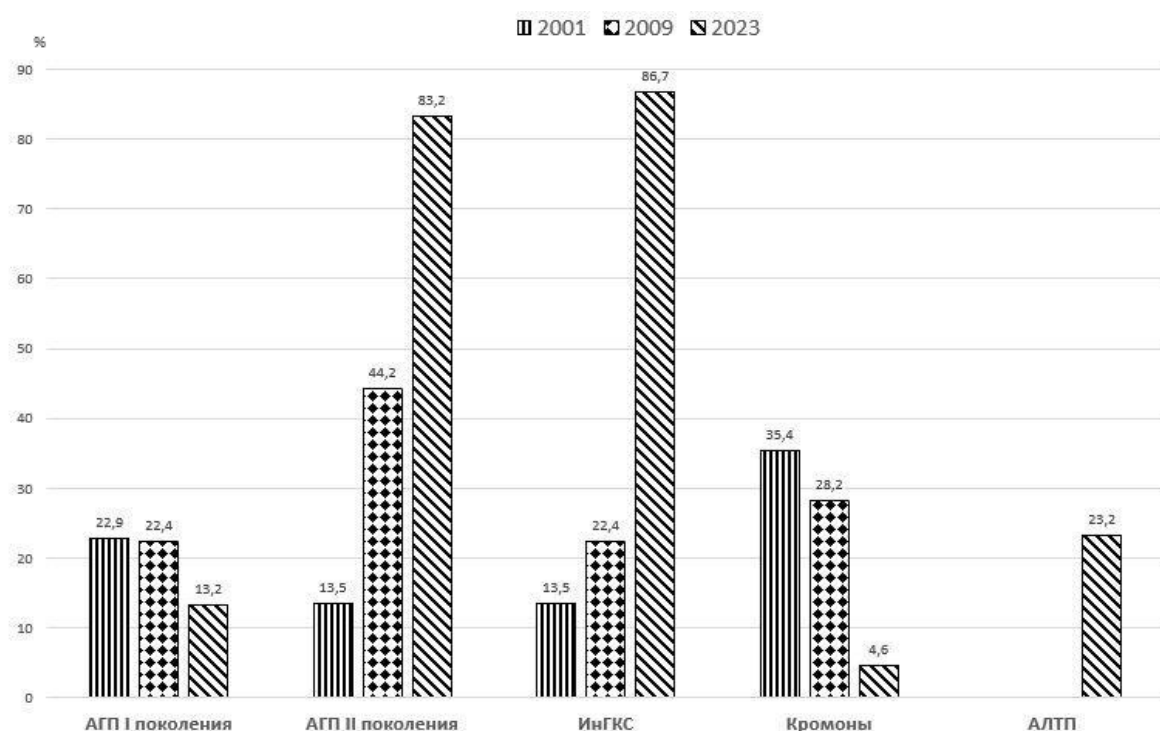


Рисунок 1 – Сравнительный анализ частоты назначения групп лекарственных средств детям с АР

При анализе данных первичной медицинской документации пациентов с АР было выявлено 33 варианта режима фармакотерапии АР: лекарственные препараты назначались как в монотерапии (7,1% (20/280) амбулаторных карт), так и в различных комбинациях (92,9% (260/280)). Частота использования фармакотерапевтических режимов, не предусмотренных

клиническими рекомендациями, действующими на момент анализируемых в исследовании амбулаторных визитов (Аллергический ринит, 2020), составила 16,8% (47/280). Такие назначения преимущественно были выполнены оториноларингологами (50% (17/34)), в меньшей степени – педиатрами (25,8% (8/31) и аллергологами-иммунологами (10,2% (12/215)).

Анализ рациональности назначения препаратов проведен у каждого пациента с учетом следующих критериев: соответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины и характеру течения АР; соответствие режима дозирования (доза, кратность и длительность применения) препарата его официальной инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата (далее – инструкция). Проведенный анализ показал, что только в 49,3% (138/280) амбулаторных карт выбранные фармакотерапевтические режимы лечения АР полностью соответствовали критериям рациональности. Чаще всего корректные назначения выполняли аллергологи-иммунологи (56,5% (122/216)), реже – оториноларингологи и педиатры (26,5% (9/34) и 23,3% (7/30) соответственно). Нерациональность выбора лекарственных препаратов для фармакотерапии АР выявлена в 50,7% (142/280) проанализированных амбулаторных карт. Несоответствие выбора терапевтического режима тяжести течения АР было установлено в 15,4% (43/280) случаев и чаще всего присутствовало в первичной документации пациентов, наблюдающихся аллергологами-иммунологами (18,9% (41/216)) и педиатрами (6,7% (2/30)). Длительность курсовой терапии противоаллергических ЛС не соответствовала официальной инструкции в 13,9% (39/280) случаев, среди которых наиболее распространенной (8,6% (24/280)) ошибкой являлось длительное назначение деконгестантов. Помимо того, у 2,9% (8/280) пациентов эти препараты назначались в большей дозировке, не соответствующей официальной инструкции. Назначение ИнГКС короткими курсами не более 14 дней было выявлено у 5,6% (15/280) пациентов. Нерациональная продолжительность курсовой терапии различными лекарственными препаратами была отмечена в рекомендациях врачей-педиатров (50% (15/30)); аллергологи-иммунологи и оториноларингологи выполняли такие нерациональные назначения менее часто – 9,3% (20/216) и 11,8% (4/34) соответственно. Частота off-label назначений составила 9,6% (27/280) случаев.

Частота использования нерациональных режимов фармакотерапии при интермиттирующем и персистирующем АР составила 66,7% (22/66) и 45,8% (98/214) соответственно. Для пациентов с интермиттирующим АР наиболее часто (34,8% (23/66)) отмечалось несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР, что было связано с назначением комбинированной терапии АГП второго поколения с ИнГКС при легкой степени тяжести АР. Для пациентов с персистирующим АР наиболее частой причиной нерациональности терапии являлось несоответствие выбора терапевтического режима действующим КР (16,8% (36/214)), что связано с назначением АГП первого поколения, а также использованием АЛТП и стабилизаторов мембран тучных клеток в комбинированной терапии с ИнГКС и АГП второго поколения.

Проведенный нами анализ показал, что в 83,6% (234/280) амбулаторных карт диагноз АР сформулирован не в полном объеме без указания степени тяжести и/или характера течения и/или сенсibilизации.

Проведенный фармакоэпидемиологический мониторинг выявил положительную динамику в диагностике и терапии АР в детской популяции Волгоградской области по сравнению с ретроспективными данными. Вместе с тем, анализ полученных результатов демонстрирует сохраняющееся несоответствие между реальной клинической практикой

назначения лекарственных средств и положениями актуальных национальных клинических рекомендаций, что указывает на необходимость дальнейшей оптимизации фармакотерапии.

В четвертой главе представлены результаты сравнительной эффективности антигистаминных препаратов второго поколения (цетиризина, биластина, рупатадина) при сезонном персистирующем аллергическом рините у детей.

В открытое проспективное рандомизированное сравнительное исследование в параллельных группах было включено 95 пациентов (51/95 мальчик (53,7%) и 44/95 девочки (46,3%)) в возрасте от 12 до 18 лет. Средний возраст пациентов составил 15 [13-17] лет; средняя масса тела – 52,5 [45,65-60] кг; средний рост – 164 [158-170] см. Большая часть пациентов (62/95 человек (65,26%)) имели отягощенный другими заболеваниями аллергологический анамнез (бронхиальная астма, атопический дерматит, конъюнктивит, отек Квинке, острая крапивница). У 33/95 пациентов (34,73%) АР сочетался с БА. У всех пациентов БА имела легкое персистирующее течение, контролируемое в течение 12 месяцев или более до момента включения в исследование. Исходно пациенты были разделены на 3 группы, сопоставимые ($p>0,05$) по количеству пациентов, полу, возрасту, росту, массе тела, спектру сенсibilизации, оценке влияния заболевания на самочувствие по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), оценке выраженности симптомов r-TNSS, качеству жизни и количеству пациентов с сопутствующими аллергическими заболеваниями.

При сравнении абсолютных значений ВАШ в баллах между группами пациентов на 3-й, 7-й, 14-й, 21-й и 28-й дни статистически значимых отличий получено не было.

При этом при сравнении результатов оценки влияния заболевания на самочувствие по ВАШ достоверное увеличение этого показателя относительно исходного уровня отмечалось в каждой группе лечения, но в разных контрольных точках исследования. В группе пациентов, получавших цетиризин (группа 1), статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходного уровня было зафиксировано на 14-й, 21-й и 28-й дни приема АГП ($p<0,05$, критерий Фридмана). В процессе лечения биластином (группа 2) достоверное увеличение показателя ВАШ относительно исходного уровня отмечалось во всех контрольных точках, начиная с 7-го дня терапии ($p<0,05$, критерий Фридмана). Среди пациентов, получавших рупатадин (группа 3), статистически значимое увеличение показателя ВАШ относительно исходных данных было зарегистрировано на 21-й и 28-й дни лечения ($p<0,05$, критерий Фридмана) (таблица 1).

Таблица 1 – Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в группах лечения антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1 (цетиризин), n=31	3,1 [2,6-3,75]	3,6 [3-4,25]	4,2 [3,3-4,55]	4,8 [3,75-7,05]*	7 [4,2-7,75]*	7 [4,6-7,75]*
Группа 2 (биластин), n=32	3,25 [2,3-4,1]	3,55 [2,58-4,33]	3,8 [3,45-4,5]*	4,7 [3,68-6,9]*	6 [4,02-7,6]*	6,05 [3,92-7,6]*
Группа 3 (рупатадин), n=32	3,6 [3,22-4,1]	3,55 [3,38-4,1]	3,8 [3,27-4,2]	4,3 [3,58-5,38]	5 [3,38-6,05]*	5 [3,8-6,05]*

Примечание – (*) – достоверные отличия по сравнению с исходом (критерий Фридмана), $p<0,05$

При межгрупповом сравнении динамических изменений баллов ВАШ к исходному уровню (Δ ВАШ) были получены достоверные отличия на 3-й день между пациентами, получающими рупатадин (группа 3), и пациентами, получающими биластин (группа 2) ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма). Кроме того, достоверные отличия получены на 7-й ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) и 14-й дни ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) в отношении 3 группы пациентов, получавших рупатадин, по сравнению с 1 и 2 группами. Статистически значимые отличия получены на 21-й и 28-й дни в отношении пациентов, получающих терапию рупатадином, относительно пациентов, получающих лечение цетиризином ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма). Максимальные различия между группами были зафиксированы на 21 день Δ VAS в 3 группе был на 40% и 20% ниже по сравнению с 1 и 2 группами соответственно (рисунок 2).

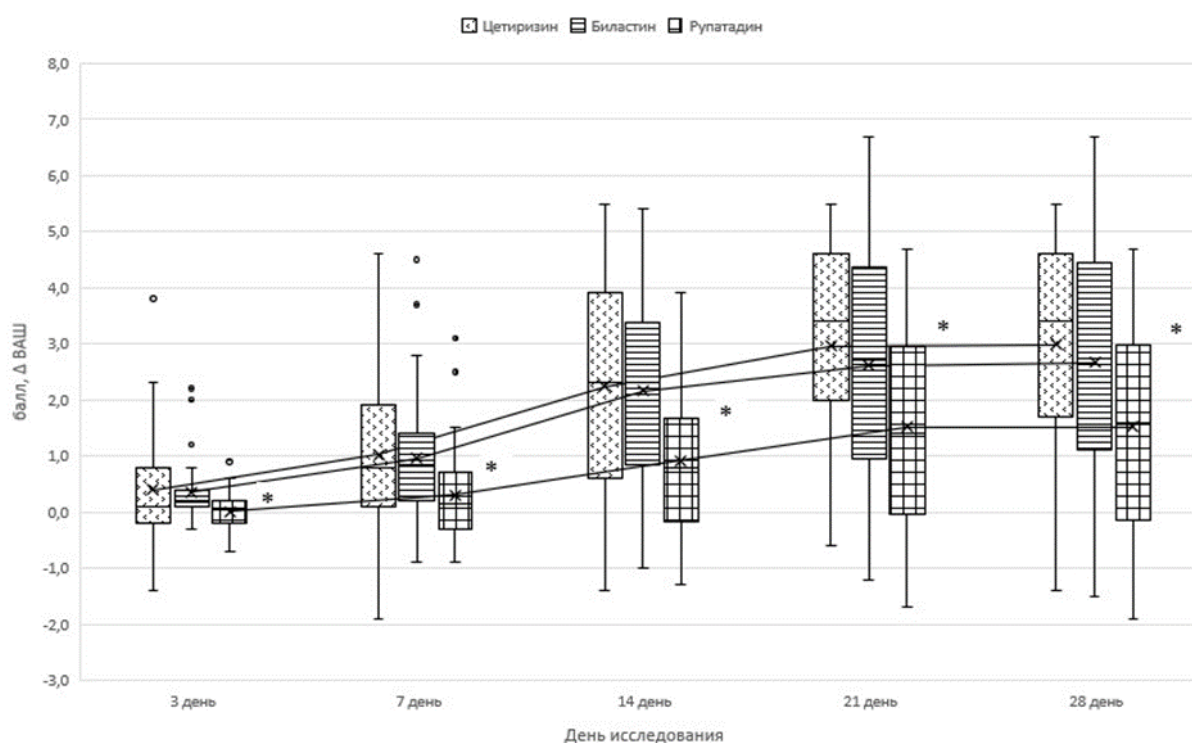


Рисунок 2 – Динамика Δ ВАШ к исходному уровню в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, F-критерий Фишера

При межгрупповом сравнении абсолютных значений r-TNSS в баллах между группами пациентов в ходе исследования статистически значимых отличий получено не было.

При этом сравнение результатов оценки назальных симптомов по шкале r-TNSS показало, что достоверное увеличение этого показателя относительно исходного уровня отмечалось в каждой группе, но в разных контрольных точках исследования. В группах пациентов, получавших цетиризин (группа 1) и биластин (группа 2), статистически значимое увеличение показателя r-TNSS относительно исходного уровня отмечалось на 7-й, 14-й, 21-й, 28-й дни терапии АГП ($p < 0,05$, критерий Фридмана). В группе пациентов, получавших рупатадин (группа 3), достоверные отличия относительно исходных данных возникли с 14-го по 28-й дни лечения АР ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (таблица 2).

Таблица 2 – Динамика оценки назальных симптомов (r-TNSS) в группах лечения антигистаминными препаратами (Me [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Группа 1 (цетиризин), n=31	3 [3-4]	4 [3-4,5]	4 [4-5]*	6 [5-7,5]*	7 [5-8]*	7 [5-8]*
Группа 2 (биластин), n=32	3,5 [2-4]	3,5 [3-4,25]	4 [3-5]*	5,5 [4-8]*	6 [4-8,25]*	6,5 [4-8,25]*
Группа 3 (рупатадин), n=32	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [3-4]	4 [4-6]*	6 [4-7]*	6 [4-7]*

Примечание – (*) – достоверные отличия по сравнению с исходом (критерий Фридмана), $p < 0,05$

При межгрупповом сравнении Δr -TNSS к исходному уровню достоверно лучшая динамика оценки выраженности носовых симптомов была отмечена на 3-й день исследования в отношении 3 группы пациентов по сравнению с 2 группой ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма). Кроме того, статистически значимые отличия были выявлены на 7-й и 14-й дни терапии у пациентов, получающих рупатадин, по сравнению с пациентами, получающими цетиризин и биластин ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 3).

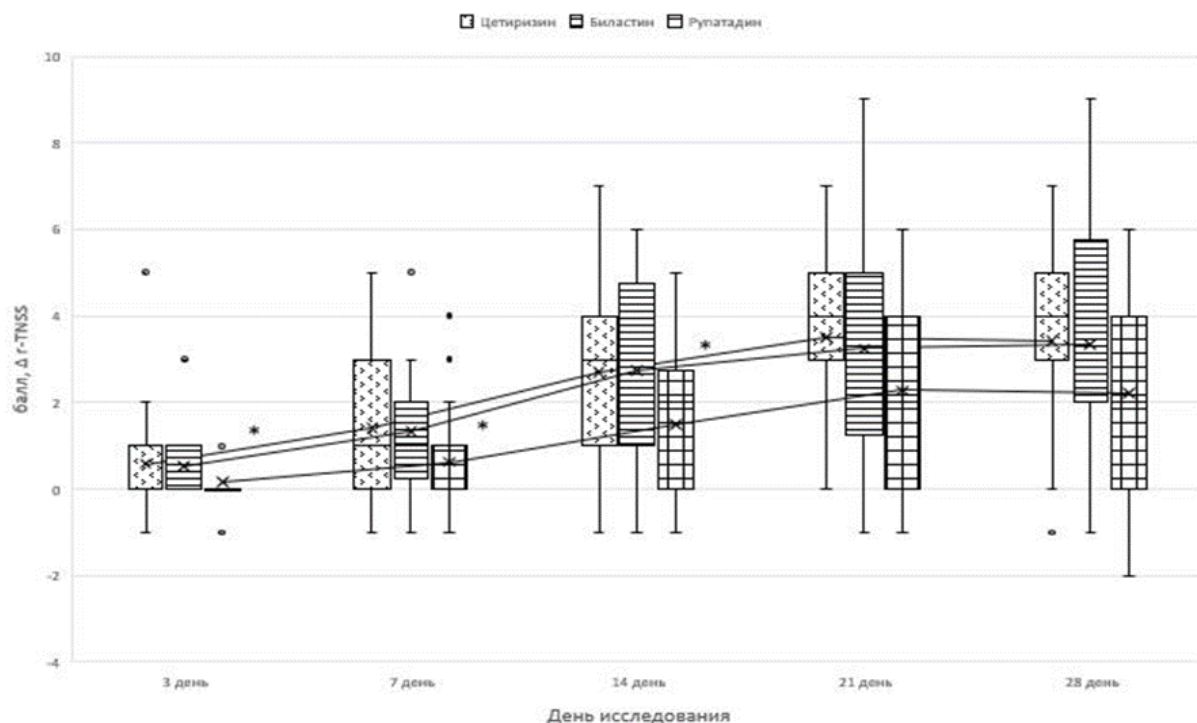


Рисунок 3 – Динамика Δ TNSS (баллы) к исходному уровню в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса

Для оценки кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS был произведен расчет AUC для этих параметров за 28 дней наблюдения. Для сравниваемых фармакотерапевтических режимов достоверных отличий по AUC-ВАШ (1-28) и AUC-r-TNSS (1-28) выявлено не было ($p>0,05$). При анализе оценок отдельных симптомов AP по r-TNSS достоверные отличия между сравниваемыми группами получены по симптому “заложенность носа” ($p=0,016$) – кумулятивный эффект рупатадина в 3 группе по AUC-r-TNSS “заложенность носа” (1-28) был достоверно выше, чем в группе 1, получавшей цетиризин ($p=0,013$).

При сравнении абсолютных значений оценки качества жизни (RQLQ(S)) в баллах между группами пациентов наибольшую эффективность продемонстрировал рупатадин (группа 3) ($p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма). Сумма баллов оценки качества жизни (RQLQ(S)) в группе 3 (рупатадин) была на 14-й день на 18,9% и 14,7% ниже по сравнению с 1 (цетиризин) и 2 (биластин) группами соответственно; на 21-й день - на 43,1% и 35,2% ниже по сравнению с 1 (цетиризин) и 2 (биластин) группами соответственно; на 28-й день - на 43,1% и 36,6% ниже относительно 1 (цетиризин) и 2 (биластин) групп (рисунок 4).

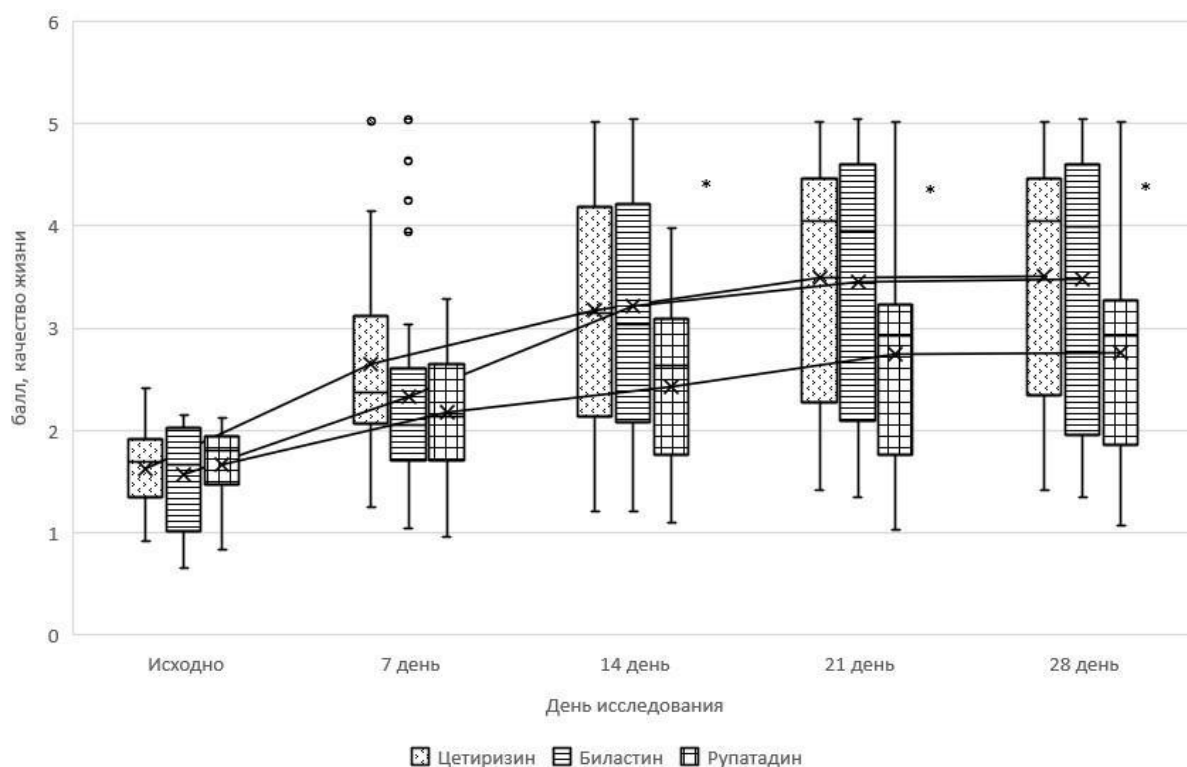


Рисунок 4 – Динамика результатов оценки качества жизни (RQLQ(S)) в ходе исследования (Me[Q1-Q3])

Примечание: * $p<0,05$, критерий Краскела–Уоллиса

К моменту окончания исследования сохранение стартового режима терапии AP отмечалось у 29% (9/31) пациентов в группе 1; у 31,2% (10/32) в группе 2 и у 37,5% (12/32) в группе 3 ($p>0,05$). Достоверных отличий в отношении продолжительности течения AP на фоне монотерапии АГП между группами выявлено не было. Среди пациентов, получающих терапию цетиризином, незапланированные визиты осуществили 22,6% (7/31); в группах пациентов, получающих биластин и рупатадин – 21,9% (7/32) и 28,1% (9/32) соответственно ($p>0,05$).

Среди пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) при сравнении абсолютных значений ВАШ в баллах достоверные отличия установлены между подгруппами пациентов, получающих рупатадин (подгруппа 3) и цетиризин (подгруппа 1), на 21 день и 28-й день ($p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 5).

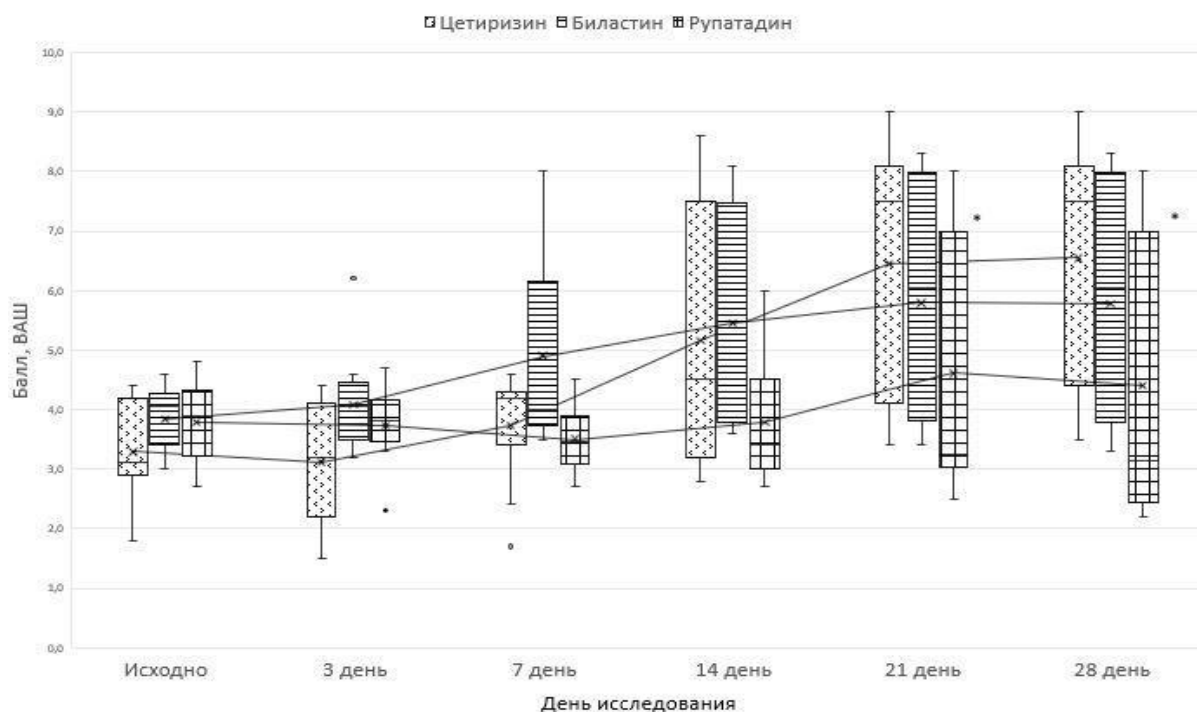


Рисунок 5 – Динамика результатов оценки симптомов АР по ВАШ в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Ме [Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса

При сравнении результатов оценки влияния заболевания на самочувствие по ВАШ в ходе исследования достоверное увеличение данного показателя относительно исходных данных отмечалось только в подгруппе пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА), получавших цетиризин, на 21-й и 28-й дни приема цетиризина ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (таблица 3). При межподгрупповом сравнении Δ ВАШ к исходно значение данного показателя на 28-й день терапии в подгруппе пациентов, получавших цетиризин, пятикратно превышало результат в подгруппе пациентов, получавших рупатадин (4 [-1,95-4,85] и -0,25 [-1,33-1,98] соответственно, $p < 0,05$, критерий Фишера).

Таблица 3 – Динамика показателей визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) при лечении антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1 (цетиризин), n=11	3,1 [2,95-4,1]	3,2 [2,35-4,05]	4,2 [3,45-4,3]	4,5 [3,65-6,75]	7,5 [4,2-8,05]*	7,5 [4,6-8,05]*
Подгруппа 2 (биластин), n=12	4,05 [3,4-4,22]	4,05 [3,5-4,35]	4 [3,77-6,05]	5,05 [3,92-6,62]	6,05 [4-7,93]	6,05 [3,92-7,93]

Продолжение таблицы 3

Подгруппа 3 (рупатадин), n=10	3,9 [3,32-4,28]	3,8 [3,5-4,07]	3,45 [3,15-3,72]	3,4 [3,02-4,45]	3,25 [3,1-6,68] [#]	3,15 [2,55-6,68] [#]
-------------------------------------	--------------------	-------------------	---------------------	--------------------	---------------------------------	----------------------------------

Примечание – (*) – достоверные отличия по сравнению с исходом (критерий Фридмана), $p < 0,05$

([#]) – достоверные отличия по отношению к подгруппе 1 (критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма), $p < 0,05$

При сравнении абсолютных значений r-TNSS в баллах между подгруппами пациентов с мультиморбидным ринитом в ходе исследования статистически значимых отличий получено не было. При этом отмечаются тенденции лучшего сохранения исходного уровня выраженности назальных симптомов в подгруппах пациентов с мультиморбидным АР, получающих рупатадин (подгруппа 3) и биластин (подгруппа 2). В подгруппе рупатадина статистически значимое увеличение показателя r-TNSS относительно исходных данных зафиксировано не было. В подгруппе биластина статистически значимое увеличение относительно исходных данных было только на 14-й день терапии ($p < 0,05$, критерий Фридмана). В подгруппе пациентов с мультиморбидным АР, получавших цетиризин, отмечалось достоверное увеличение показателя r-TNSS на 14-й, 21-й, 28-й дни терапии АГП ($p < 0,05$, критерий Фридмана) (таблица 4).

Таблица 4 – Динамика оценки назальных симптомов (r-TNSS) в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) при лечении антигистаминными препаратами (Ме [Q1-Q3])

Группы	Исходно	3-й день	7-й день	14-й день	21-й день	28-й день
Подгруппа 1 (цетиризин), n=11	3 [2,5-4]	3 [2,5-4,5]	5 [4-5]	5 [4,5-7]*	7 [5-9]*	7 [5-9]*
Подгруппа 2 (биластин), n=12	4 [3,75-4]	4 [3,75-5]	4,5 [4-7]	5,5 [4-7,5]*	6,5 [4-9]	6,5 [4-9]
Подгруппа 3 (рупатадин), n=10	4 [3,25-4]	4 [3,25-4]	4 [3-4]	4 [4-5]*	4 [3-8,5]*	4 [2,25-8,5]*

Примечание – (*) – достоверные отличия по сравнению с исходом (критерий Фридмана), $p < 0,05$

При межподгрупповом сравнении Δ r-TNSS к исходному уровню на 7-й день исследования в подгруппе пациентов с мультиморбидным АР, получавших рупатадин (подгруппа 3), был достоверно ниже по сравнению с результатом в 1 (цетиризин) и 2 (биластин) подгруппах ($p < 0,05$, критерий Краскела–Уоллиса, критерий Данна с поправкой Холма) (рисунок 6).

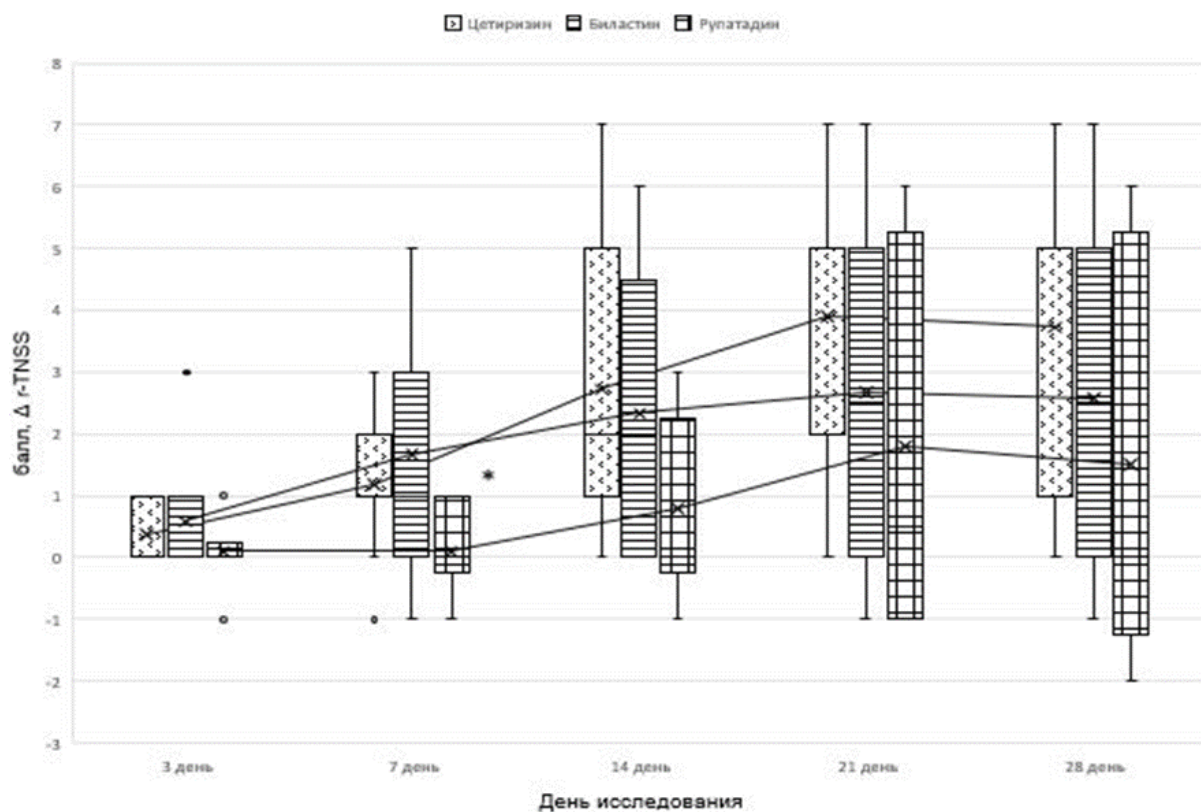


Рисунок 6 – Динамика Δ r-TNSS (баллы) к исходному уровню в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Ме [Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса

С целью оценки кумулятивного эффекта по шкалам ВАШ и r-TNSS для популяции “мультиморбидный АР” произведен расчет AUC для этих параметров за 28 дней наблюдения. Для сравниваемых фармакотерапевтических режимов в подгруппах пациентов с АР+БА достоверных отличий по AUC-ВАШ (1-28) и AUC-r-TNSS (1-28) выявлено не было ($p > 0,05$). При анализе оценок отдельных симптомов АР по r-TNSS достоверные отличия между сравниваемыми группами также отсутствовали.

Сравнение абсолютных значений RQLQ(S) в баллах между подгруппами пациентов с мультиморбидным АР показало статистически значимые отличия на 14-й день терапии в отношении пациентов, получающих рупатадин, в сравнении с пациентами, получающими биластин ($p < 0,05$, F-критерий Фишера, критерий Тьюки) (рисунок 7).

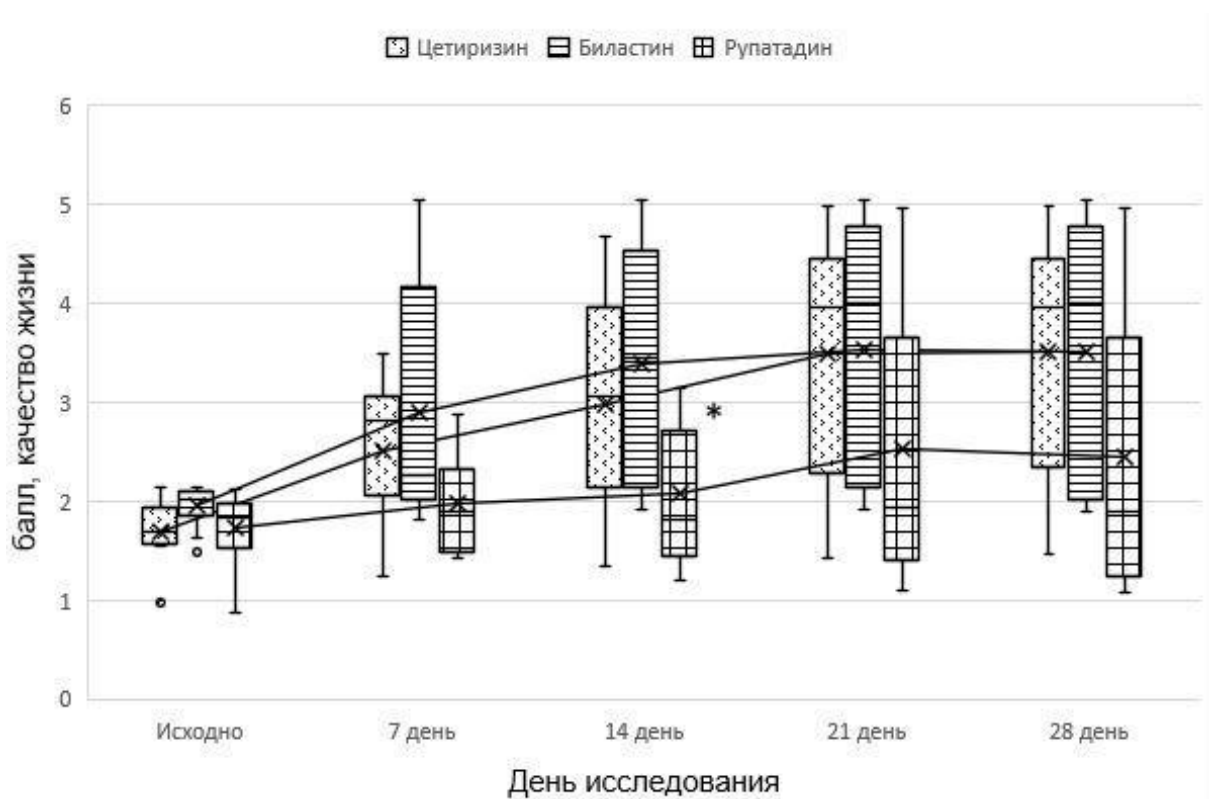


Рисунок 7 – Динамика результатов оценки качества жизни (RQLQ(S)) в ходе исследования в подгруппах с мультиморбидным АР (АР+БА) (Me [Q1-Q3])

Примечание: * $p < 0,05$, F-критерий Фишера

К моменту окончания исследования сохранение стартового режима терапии АР отмечалось у 36,3% (4/11) пациентов с мультиморбидным АР в подгруппе 1 (цетиризин); у 33,3% (4/12) в подгруппе 2 (биластин) и у 60% (6/10) в подгруппе 3 (рупатадин) без достоверных отличий между подгруппами ($p > 0,05$). Средняя продолжительность течения АР без потребности увеличения объема терапии у пациентов с мультиморбидным АР, получающих цетиризин и биластин, составила 20 [13-28] дней и 13 [6-28] дней соответственно, рупатадин – 28 [17-28] дней ($p > 0,05$). Среди пациентов, получающих терапию цетиризином, незапланированные визиты осуществили 18,2% (2/11); в группах пациентов, получающих биластин и рупатадин – 8,3% (1/12) и 30% (3/10) соответственно ($p > 0,05$).

Проведенное сравнительное исследование демонстрирует сопоставимую клиническую эффективность АГП (цетиризина, биластина, рупатадина) в терапии сезонного персистирующего АР у детей (по основным критериям эффективности терапии). При этом отмечается более высокая клиническая эффективность рупатадина в лечении мультиморбидного АР (АР+БА) (по оценке ВАШ). Однако для внедрения полученных результатов в реальную практику целесообразно фармакоэкономическое обоснование преимуществ предлагаемого персонифицированного алгоритма назначения АГП второго поколения (цетиризина, биластина и рупатадина) у детей с сезонным персистирующим АР.

В пятой главе на основании результатов 2 этапа исследования представлены результаты фармакоэкономической оценки терапевтических режимов АГП второго поколения у пациентов с персистирующим сезонным АР. Фармакоэкономический анализ осуществлен с помощью метода «минимизации затрат» в связи с полученными данными о сопоставимой эффективности АГП второго поколения (цетиризина, биластина, рупатадина) (по шкалам ВАШ, r-TNSS, а

также частоте случаев сохранения монотерапии АР без потребности терапии STEP-UP к 28-му дню) во всех группах лечения. Наибольшее фармакоэкономическое преимущество установлено при применении цетиризина, что позволяет сократить затраты на лечение 100 пациентов на 54,5% (63364 руб.) и на 3,5% (1960 руб.) по сравнению с терапией рупатадином и биластином соответственно. За время нахождения на режиме монотерапии АГП до перехода STEP-UP у пациентов 1 группы (цетиризин) было зафиксировано 21,7% дней с хорошо контролируемым АР, для 2 (биластин) и 3 (рупатадин) групп данный параметр составил 24,2% и 23,4% соответственно ($p>0.05$). Для фармакоэкономического анализа по данному критерию также применен метод «минимизации затрат». Установлено, что назначение цетиризина позволяет сократить финансовые затраты на 100 пациентов на 3,7% (на 1319 руб.) и 58,3% (на 46996,7 руб.) по сравнению с режимами биластина и рупатадина соответственно.

Среди пациентов с мультиморбидным АР (наличие сопутствующей БА) были выявлены статистически значимые различия ($p<0,05$) между подгруппами в отношении интегративного критерия эффективности (количество дней у пациентов с хорошо контролируемыми симптомами АР). Поэтому в отношении данной когорты пациентов правомочно проведение фармакоэкономического анализа с использованием метода «затраты/эффективность» (таблица 5). В подгруппе биластина коэффициент CER для основного интегративного критерия эффективности оказался меньше на 46,7% меньше по сравнению с подгруппой рупатадина. Для когорты пациентов с АР без сопутствующей БА фармакоэкономический анализ выполнен методом «минимизации затрат». Назначение цетиризина для данной когорты пациентов является наиболее фармакоэкономически выгодным и снижает затраты в 1,2 раза и в 2,6 раза по сравнению с назначением биластина и рупатадина соответственно.

Таблица 5 – Коэффициент «затраты/эффективность» у пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) по основному интегративному показателю эффективности (руб./ед. эффективности)

	Подгруппа 1 (цетиризин)	Подгруппа 2 (биластин)	Подгруппа 3 (рупатадин)
Затраты на фактический курс терапии АГП второго поколения, руб	4368,8	3873,82	9702,03
Критерий эффективности (Количество дней с хорошо контролируемыми симптомами АР)	8,8% (19/215)	22,5% (41/182) *	30,8% (70/227) *
CER (основной интегративный показатель эффективности)	229,94	94,48	138,60

Примечание: * $p<0,05$ – достоверность различий по сравнению с подгруппой 1

ВЫВОДЫ

1. По данным амбулаторных карт наиболее часто назначаемой группой препаратов для лечения АР у детей с 2020 по 2023 годы были АГП – 96% пациентов, большую часть среди которых составляли системные АГП второго поколения – 83,2%. Лидерами назначений являлись цетиризин – 21,8%; дезлоратадин – 23,9%; левоцетиризин – 20%. Биластин и рупатадин назначались в 5,7% и 4,3% соответственно. АГП первого поколения были назначены 13,2% пациентов. Назначение интраназальных АГП второго поколения было отмечено у 17,5% пациентов. Второй по частоте назначения являлась группа ИнГКС – 86,8% пациентов. Лидирующие позиции среди назначений занимали мометазон – 26,8% и флутиказон – 36,8%. В структуре назначений ИнГКС отмечались фиксированные комбинации ИнГКС и ИнАГП – 17,5% пациентов. Альфа-адреномиметики отмечались в 46,8% амбулаторных карт пациентов. Значительно реже пациентам назначались блокаторы антилейкотриеновых рецепторов – 23,2% и стабилизаторы мембран тучных клеток – 4,6% пациентов.

2. Региональный фармакоэпидемиологический мониторинг установил положительные тенденции в стереотипах врачебных назначений по сравнению с данными 2009 года: увеличение частоты применения АГП второго поколения на 39%; четырехкратное увеличение частоты назначения ИнГКС; снижение частоты назначения АГП первого поколения на 9%.

3. Отклонение назначенной терапии от позиций действующих клинических рекомендаций было установлено в 50,7% амбулаторных карт: несоответствие выбора терапевтического режима действующим клиническим рекомендациям – 16,8% случаев; несоответствие выбора терапевтического режима тяжести клинической картины АР – 15,4% случаев; несоответствие продолжительности назначенной терапии официальной инструкции препаратов – 13,9% случаев; несоответствие возраста пациентов при назначении терапии официальной инструкции препаратов – 9,6%; несоответствие режима дозирования назначенной терапии официальной инструкции препаратов – 2,9%. При этом основными ошибками назначений были: у 18,9% аллергологов-иммунологов – выбор терапевтического режима не в соответствии с тяжестью клинической картины; у 50% педиатров – продолжительность назначенной терапии не в соответствии с официальной инструкцией к препарату; у 50% оториноларингологов – выбор терапевтического режима не в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

4. Антигистаминные препараты второго поколения (цетиризин, биластин и рупатадин) показали сопоставимую клиническую эффективность при стартовой терапии ранних симптомов у детей с персистирующим сезонным АР в отношении выраженности симптомов, оценки влияния заболевания на самочувствие, количества дней контролируемого течения, доли пациентов с контролируемым АР в течение 28 дней ($p>0,05$). При оценке качества жизни наибольшую эффективность продемонстрировал рупатадин на 14-й, 21-й, 28-й дни терапии ($p<0,05$).

5. У пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) стартовая терапия рупатадином продемонстрировала более высокую клиническую эффективность по сравнению с цетиризином в отношении оценки влияния заболевания на самочувствие (по шкале ВАШ на 21 и 28 дни терапии) ($p<0,05$).

6. Стартовая терапия цетиризином персистирующего сезонного АР у детей приводила к снижению фармакоэкономических затрат в общей популяции пациентов без учета

мультиморбидности на 54,5% (63364 руб.) и 3,5% (1960 руб.) в пересчете на 100 пациентов по сравнению с терапией рупатадином и биластином соответственно. У пациентов с мультиморбидным АР (АР+БА) при сравнении режимов фармакотерапии биластином и рупатадином, показавших большую эффективность по сравнению с цетиризином, экономически целесообразно отдать предпочтение назначению биластина, который позволил сократить затраты на терапию АР на 46,7%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовать проведение дальнейшего фармакоэпидемиологического мониторинга клинической практики назначений фармакотерапии АР у детей для своевременной коррекции и улучшения качества оказания медицинской помощи пациентам.
2. Рекомендовать цетиризин для стартовой терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей, как самый фармакоэкономически целесообразный режим терапии.
3. Рекомендовать биластин пациентам с мультиморбидным АР в стартовой терапии сезонного персистирующего аллергического ринита у детей, как самый фармакоэкономически целесообразный режим терапии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

Статьи в ведущих рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки России:

1. **Наumenko М.Л.** Фармакоэпидемиологический мониторинг терапии аллергического ринита у детей / **М.Л. Наumenko**, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2024. – Т. 21, № 1. – С. 160–170.
2. **Наumenko М.Л.** Эффективность антигистаминных препаратов у детей с аллергическим ринитом: влияние полиморбидности / **М.Л. Наumenko**, В.И. Петров, И.Н. Шишиморов, О.В. Магницкая, Ю.В. Пономарева // Фарматека. – 2024. – Т. 31, № 6. – С. 166–173.
3. **Наumenko М.Л.** Фармакоэкономическая эффективность терапии антигистаминными препаратами сезонного персистирующего аллергического ринита у детей в Волгоградской области / **М.Л. Наumenko**, И.Н. Шишиморов, Ю.В. Пономарева, О.В. Магницкая // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. – 2025. – Т. 22, № 1. – С. 144–149.

Работы, опубликованные в прочих журналах и сборниках материалов конференций:

4. **Наumenko М.Л.** Фармакотерапия аллергического ринита / **М.Л. Наumenko**, О.А. Фаина, Р.О. Ячный, И.В. Нефёдов // Лекарственный вестник. – 2020. – Т. 14, № 1 (77). – С. 18–22.
5. **Наumenko М.Л.** Особенности фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей Волгоградской области / **М.Л. Наumenko**, О.В. Магницкая, И.Н. Шишиморов, Ю.В. Пономарева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2021. – Т. 66, № 4. – С. 188–189.

6. **Наumenко М.Л.** Особенности фармакоэпидемиологии аллергического ринита у детей, проживающих на территории Волгоградской области / **М.Л. Наumenко** // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 218.

7. **Наumenко М.Л.** Терапия аллергического ринита у детей антигистаминными препаратами с учетом мультиморбидности / **М.Л. Наumenко** // Российский педиатрический журнал. – 2024. – Т. 5, №3. – С. 125–155.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ СОКРАЩЕНИЙ

- АР – аллергический ринит
- БА – бронхиальная астма
- АГП – антигистаминные препараты
- АЛТР – антилейкотриеновые препараты
- ИнГКС – интраназальные глюкокортикостероиды
- ИнАГП – интраназальные антигистаминные препараты
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала
- ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma – Аллергический ринит и его влияние на астму
- r - TNSS – (reflective total nasal symptom score) – ретроспективный средний суммарный балл назальных симптомов
- RQLQ – (Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire) – оценка качества жизни
- RWD – Real World Data

НАУМЕНКО МАРГАРИТА ЛЕОНИДОВНА

**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ И КЛИНИЧЕСКАЯ
ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ**

3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук