

Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.В. Антонова^{1, 2}, А.А. Алексеева^{1, 2},
 А.Ю. Томилова^{1, 2}, Ю.Г. Левина^{1, 2}, К.Е. Эфендиева^{1, 2}, Н.И. Вознесенская^{1, 2}, К.С. Волков^{1, 2},
 Л.Р. Селимзянова^{1, 2}, Е.А. Промыслова¹, В.И. Смирнов¹, Е.А. Добрынина¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Универсальная информационная структура как инструмент длительного динамического мониторинга в аллергологии

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ НЦЗД, врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ НЦЗД

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, с. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 22.04.2014 г., принята к печати: 17.09.2014 г.

Статья посвящена проблеме организации длительного динамического наблюдения популяции пациентов в условиях реальной клинической практики. Каждое медицинское вмешательство анализируется с позиции четких доказательств об эффективности, безопасности и клинико-экономической пользы. Несмотря на то, что рандомизированные клинические исследования являются «золотым стандартом» доказательной медицины, они обладают рядом недостатков, а в некоторых случаях, в силу определенных аспектов, их проведение крайне затруднено или невозможно. Кроме того, не всегда результаты рандомизированных клинических исследований полностью соответствуют клинической практике. В данных условиях принципиальным источником информации об эффективности и безопасности медицинского вмешательства становится регистр — система долгосрочного клинического мониторинга популяции пациентов. Такой инструмент динамического наблюдения за состоянием пациента незаменим в медицине, в частности в аллергологии, как для эпидемиологических целей, так и для оценки эффективности и безопасности терапевтического вмешательства, например применения антител к IgE — биологического препарата омализумаба.

Ключевые слова: регистр, система длительного динамического мониторинга, эффективность, безопасность, бронхиальная астма тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, омализумаб, дети.

(Педиатрическая фармакология. 2014; 11 (5): 65–70)

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАК «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Во всем мире на сегодняшний день мировым медицинским сообществом признано, что рандомизи-

рованные клинические исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» доказательной медицины [1, 2]. Каждая медицинская технология или вмешательство оцениваются с позиции наличия четких доказательств эффективности и безопасности ее использования,

Е.А. Vishnyova¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.V. Antonova^{1, 2}, A.A. Alekseeva^{1, 2}, A.Yu. Tomilova^{1, 2},
 Yu.G. Levina^{1, 2}, K.E. Efendieva^{1, 2}, N.I. Voznesenskaya^{1, 2}, K.S. Volkov^{1, 2}, L.R. Selimzyanova^{1, 2}, E.A. Promyslova¹,
 V.I. Smirnov¹, E.A. Dobryнина¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

Universal Information Structure as a Tool of Long-Term Follow-Up Monitoring in Allergology

The article is dedicated to the issues of organization of long-term follow-up monitoring of the patient population in real clinical practice. Every medical intervention is analyzed from the position of positive evidence of its effectiveness, safety and clinical-economic benefits. Although randomized clinical trials (RCTs) are the gold standard of evidence-based medicine, they feature a range of drawbacks; in some cases, such trials are infeasible or extremely complicated to perform due to certain aspects. Along with that, results of RCTs may not completely correlate with clinical practice. Thus, a register — a system of long-term clinical monitoring of a patient population — is a significant source of information on effectiveness and safety of medical interventions. This tool of follow-up observation of a patient's condition is irreplaceable in medicine, particularly, in allergology both for epidemiological purposes and to assess effectiveness and safety of therapeutic interventions: e.g., use of IgE antibodies — biopharmaceutical omalizumab.

Key words: register, long-term follow-up monitoring system, effectiveness, safety, uncontrolled severe persisting bronchial asthma, omalizumab, children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2014; 11 (5): 65–70)

а также клинико-экономической пользы. Однако, несмотря на это, РКИ обладают целым рядом определенных недостатков и, к сожалению, далеко не всегда полностью отражают реальную клиническую практику [2–4].

Остановимся на этом подробнее. Для того чтобы пациент был включен в то или иное РКИ, он как субъект исследования должен строго соответствовать целому ряду строжайших критериев включения. Результатом таких ограничений (а точнее критериев исключения) становится тот факт, что полученные данные соответствуют лишь небольшой группе пациентов, не включают больных с сопутствующей патологией и другими ограничивающими факторами. Эта особенность РКИ в некоторых случаях затрудняет процесс экстраполирования результатов наблюдения на всю популяцию пациентов [1–4].

Кроме того, в некоторых случаях, например, в силу этических аспектов (особенно у новорожденных и пациентов раннего возраста), проведение плацебоконтролируемого наблюдения не представляется возможным [5].

Такая же ситуация складывается и с пациентами с редкой патологией. В данном случае небольшое количество больных, низкая распространенность болезни и, как правило, тяжелое, прогрессирующее инвалидизирующее течение патологического процесса не оставляют шансов для проведения РКИ.

Остаются также вопросы по формулированию конечных точек таких исследований, как жестких, так и комбинированных, что особенно важно в РКИ, проводимых у детей [5].

РКИ вследствие высокой стоимости организации процесса всегда имеют ограниченный временной срок наблюдения, в то время как большинство нежелательных эффектов лекарственных средств, а также взаимодействия комбинаций с другими препаратами выявляются лишь в длительной клинической практике использования и при дальнейшем долгосрочном мониторинге [6]. Помочь в решении этой проблемы могли бы длительные наблюдательные исследования: когортные, случай–контроль или серии случаев. Такие исследования не имеют столь строгих ограничений, как РКИ, в связи с чем не обладают такой же доказательной ценностью и, несмотря на то, что могут включать большее количество пациентов и проследить их судьбу на протяжении более длительного временного периода, обладают целым рядом недостатков: неоднородность групп пациентов, отсутствие полного контроля приверженности терапии и трудности методологического характера усложняют реальную оценку полученных результатов [2, 6–9].

РЕГИСТРЫ — ОСНОВА СИСТЕМ ИНФОРМАЦИОННОГО МОНИТОРИНГА

Таким образом, в последние годы важнейшим инструментом для улучшения качества оказания медицинской помощи, исключительно необходимым как для определения эффективности и безопасности длительной терапии и наблюдения, так и в случаях редких состояний и болезней, когда проведение рандомизированного клинического исследования затруднено, заслуженно стали регистры [2, 6, 10, 11].

Регистр (позднелат. *registrum* — список, перечень; лат. *regestum* — внесенное, вписанное) как эпидемиологическое понятие является базой данных всех случаев определенной болезни (например, инфекционной) или иных патологических состояний, связанных с состоянием здоровья конкретной популяции [3, 6, 7]. Так, зарегистрированные

случаи могут стать информационной базой для какого-либо исследования, а также позволяют рассчитать показатели заболеваемости. Отслеживание случаев помогает также получить информацию о ремиссии и обострении болезней, их распространенности и исходах [10, 11].

Высокую эпидемиологическую ценность имеют:

- регистры онкологических заболеваний (поступают отчеты о пациентах сразу после впервые поставленного диагноза);
- близнецовые регистры (дали необходимую базу исследованиям по определению генетических факторов и факторов воздействия окружающей среды в этиологии различных патологических состояний);
- регистры врожденных дефектов (предназначены для документации аномалий, выявленных при рождении или в раннем постнатальном периоде).

Такие регистры несовершенны вследствие того, что упускаются случаи мертворождения и пороки развития, которые не выявляются вскоре после рождения: например, некоторые формы врожденного порока сердца, дефекты умственного развития или редкие болезни.

Кроме того, нашли широкое применение другие разновидности регистров, такие как нозологические (фиксируют конкретные нозологические формы и патологические синдромы), терапевтические (включают данные по определенному виду лечебного воздействия), регистры, фиксирующие показатели лиц, подвергшихся факторам риска; местные, не основанные на определенной популяции (например, использующие данные больницы).

Для эпидемиологических целей самыми полезными обычно считаются регистры, берущие за основу популяцию в целом; регистры, основанные на данных какой-либо одной клиники или отдельного заболевания, могут быть использованы в качестве источника случаев для исследований случай–контроль [2].

Таким образом, регистр — это система, осуществляющая клинический мониторинг не только популяции пациентов, объединенных по нозологическому принципу, но и используемой медицинской технологии вмешательства с момента постановки диагноза до определенного исхода. Использование регистра дает возможность получить однородную информацию за счет осуществления продолжительного динамического наблюдения за состоянием пациента в реальной практике. Оценка и анализ накопленных сведений помогают в достижении целей как клинического, научного, экономического, так и социального характера [2, 10, 11]. Регистр может быть ретроспективным или проспективным. Возможно как единовременное однократное фиксирование определенных клинических критериев, так и длительное наблюдение популяции пациентов.

Однако, нельзя забывать, что регистр — это еще и универсальная структура информационных систем. Общеизвестно, что любая компьютерная программа или алгоритм представляют собой набор определенных правил для выполнения каких-либо действий. При создании регистра также используются определенные правила в соответствии с запланированной целью. Строгие подходы, в соответствии с которыми осуществляется сбор и анализ полученных результатов, обусловлены заранее сформулированными задачами.

Набор данных для каждого пациента обязательно должен быть однотипным, включение пациентов — сплошным. В регистр должны включаться все больные, удовлетворяющие predeterminedным параметрам, недопустимо субъективное желание/нежелание исследовате-

лей [2, 10, 11]. Какие-либо ограничения по включению возможны лишь по четким параметрам, заданным дизайном регистра [12, 13].

Источником данных для регистра могут стать как первичные данные, собранные специально для регистра, так и вторичные. Сведения могут быть получены как при непосредственном физикальном обследовании пациента, так и в результате анализа медицинской документации (при обработке электронных или бумажных историй болезни и т. д.).

Одной из наиболее значимых особенностей регистра — осуществление наблюдения за больными в течение длительного периода времени [10–13]. Это является критическим условием для изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов [6, 9].

Использование регистра дает возможность получить репрезентативную выборку пациентов достаточного объема. Длительный период наблюдения позволяет достичь целевое число конечных точек и отслеживать результаты на протяжении долгосрочного периода времени.

В регистр можно включить большую популяцию больных, удовлетворяющих заданным критериям, что дает возможность изучить воздействие медицинского вмешательства, как лекарственного, так и иного, у самого широкого спектра пациентов. Это предопределяет одно из важных преимуществ регистров перед РКИ, в которых наблюдается лишь определенная группа отобранных по строгим критериям, так называемых рафинированных, пациентов [2].

Регистр как методика исследования, в отличие от РКИ, обладает определенной гибкостью: с течением времени допустимо изменение самой цели его использования. К примеру, сконструированная первоначально информационная система, направленная на изучение безопасности применения лекарственного препарата или иного терапевтического вмешательства, в дальнейшем может использоваться для оценки эффективности медицинской технологии, выделения различных подгрупп пациентов.

Кроме того, использование регистров предоставляет возможность анализировать качество медицинской помощи — своевременность и полноту проведенных мероприятий: например, путем сравнительной оценки оказанной помощи с современными научно обоснованными рекомендациями [10].

На сегодняшний день как в Российской Федерации (РФ), так и за рубежом для некоторых нозологических форм и групп болезней регистры достаточно разработаны и продолжают совершенствоваться [14].

Широкое распространение в РФ получили регистры сахарного диабета и сердечно-сосудистых болезней (острого коронарного синдрома, острого инфаркта миокарда и др.), онкопатологии, муковисцидоза, больных ВИЧ/СПИД, регистр детской инвалидности и система учета врожденных пороков и т. д. Регистры, имеющие преимущественно эпидемиологическую ценность по некоторым нозологиям, дополнены информационными системами мониторинга эффективности и безопасности терапевтических вмешательств [14].

Однако, на сегодняшний день в области аллергических болезней имеет место неоспоримый недостаток таких исследовательских инструментов.

Регистры аллергических болезней

Астма, аллергический ринит, атопический дерматит, пищевая аллергия — уже около 20% детского населения

Европы страдают от различных проявлений аллергии. Зачастую раннее тяжелое начало атопического процесса продолжается и в дальнейшем — в подростковом, а затем и во взрослом возрасте [15].

Снижение качества жизни и общее экономическое бремя данной проблемы сравнимо по своим затратам с сахарным диабетом и ревматическими болезнями. Кроме того, проблема немедленной аллергической реакции — анафилаксии — на различные пищевые компоненты и лекарственные препараты носит жизнеугрожающий характер [16].

Нашли свою реализацию лишь отдельные национальные инициативы: по лекарственной аллергии (Паскаль Демоли, Франция; <http://www.dahd.net/>), анафилаксии (Маргитта Ворм, Германия; <http://www.anaphylaxie.net>) и хроническому дерматиту кистей рук (Кристиан Апфельбахер, Германия; <http://www.carpe.dermis.net>). И даже при наличии таких национальных проектов необходимо и возможно распространение регистров не только в масштабах страны, но и по всей Европе [15]. Основное условие успеха этой инициативы — использование единой стандартизированной методологии для оптимизации потенциальной пользы данного инструмента не только для клиницистов и научных специалистов, но также и для самих пациентов с аллергией: обеспечение охраны их здоровья на территории всей Европы, невзирая на какие-либо территориальные и политические барьеры.

В 2011 г. в условиях назревших проблем и нереализованных проектов Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии была сформирована рабочая группа и сформулированы основные задачи — создание регистров аллергических болезней [15]. Первоначальной целью этого проекта являлась подготовка платформы для формирования общих европейских регистров аллергических заболеваний без индивидуальных территориальных границ и разработка подходящих инструментов мониторинга для использования как в клинической практике, так и для научных исследований. Одна из задач — стандартизация сбора данных об аллергических заболеваниях и, в конечном итоге, улучшение контроля над аллергией и возможность управления экспозицией аллергена.

Планировалось, что проект первоначально будет сосредоточен на двух национальных регистрах аллергических заболеваний — анафилаксии (проф. Маргитта Ворм) и лекарственной аллергии (проф. Паскаль Демоли), в дальнейшем распространится в общеевропейских масштабах. В перспективе планировался запуск проектов, преследующих исследование терапевтических воздействий: первый — в аспекте местных и системных побочных эффектов иммунотерапии (докт. Мойша Кальдерон), второй — по использованию иммунодепрессантов у пациентов с тяжелым атопическим дерматитом (докт. Карстен Флор). Основным преимуществом проекта, работа над которым начнется в нескольких европейских центрах одновременно, будет единый методологический подход. В научных целях запланировано использование биобанка данных для всех указанных регистров.

Таким образом, первые четыре регистра станут основой разработки дальнейших систем информационного мониторинга аллергических болезней, особенно в отношении методологических аспектов — стандартизованного алгоритма (как в вопросах определения параметров сбора данных и формулирования конечных точек, так и касательно этических моментов использования инфор-

мации, а также технических характеристик программного решения).

К сожалению, резолюция Рабочей группы Европейской академии аллергологии и клинической иммунологии по регистрам аллергических болезней не содержит каких-либо сведений ни об информационных системах мониторинга пациентов с бронхиальной астмой, ни о планах по проекту запуска единого регистра либо интеграции территориальных систем (там, где таковые имеются) в единую базу данных.

Бронхиальная астма остается серьезной проблемой общественного здравоохранения, насчитывая более 300 млн пациентов во всем мире [16], и является наиболее распространенным заболеванием нижних дыхательных путей у детей [17]. Наиболее часто астма начинается в раннем возрасте и характеризуется различными вариантами течения (фенотипами); проявления астмы могут персистировать в течение всей жизни, особенно при наличии атопии и при тяжелой форме болезни [18–23]. Несмотря на наличие различных руководств и согласительных документов касательно ведения астмы, значительное количество пациентов не получают адекватного лечения, в связи с чем не могут контролировать астму [21–23]. Симптомы астмы зачастую отличаются гетерогенностью [20–23]. Следовательно, закономерен тот факт, что характеристики пациентов в клинической практике отличаются от критериев включения в РКИ, поэтому возникает необходимость оценить эффективность и безопасность лечения в реальных условиях [24]. Кроме того, уровень контроля астмы, предопределяемый для участия в РКИ, редко удается достичь в обычной практике.

На сегодняшний день одно из наиболее эффективных терапевтических воздействий при тяжелой персистирующей бронхиальной астме неконтролируемого течения — использование биологического агента омализумаба [24–26]. Омализумаб (код АТХ R03DX05; лиофилизат для приготовления раствора для подкожного введения 150 мг: флакон 1 шт. в комплекте с растворителем) — единственный биологический препарат, зарегистрированный к применению при бронхиальной астме у детей старше 6 лет. Он показан детям с аллергической персистирующей астмой, плохо контролируемой другими препаратами (уровень доказательности В), с 3–4-й ступени терапии [21, 22]; значительно облегчает симптомы и снижает количество обострений, улучшает качество жизни и, в меньшей степени, легочную функцию [24–26].

В условиях гетерогенности клинической симптоматики у различных групп пациентов с бронхиальной астмой (БА) для оценки эффективности и безопасности терапии омализумабом тяжелого персистирующего неконтролируемого течения болезни в реальных условиях оптимально использование длительного клинического мониторинга [24].

Несколько таких проектов (Бельгия, Мексика, Португалия, Израиль и др.) не являлись широкомасштабными и преследовали преимущественно цель наблюдения за пациентами с бронхиальной астмой различной степени тяжести, получающими данную терапию.

Некоторые регистры включали лишь взрослых пациентов. Так, в бельгийском 52-недельном проекте приняли участие 158 пациентов из 35 центров с плохо контролируемой персистирующей БА, получающих высокие дозы ингаляционных глюкокортикостероидов в сочетании с длительно действующими β_2 -агонистами, из них 63%

в качестве дополнительного средства контроля получали глюкокортикостероиды *per os* [27].

Израильский регистр также исследовал состояние взрослых пациентов с atopической персистирующей астмой неконтролируемого течения, получавших омализумаб в качестве дополнения к основной терапии [28]. Использовались вторичные данные, полученные в результате анализа медицинской документации 33 больных (средний возраст — $50,0 \pm 12,2$ лет, период терапии — 10,4 мес). Проведенная оценка показала, что количество обострений астмы и обращений за скорой медицинской помощью достоверно уменьшились на фоне проводимой терапии [28].

В Греции в регистр пациентов с БА, получавших омализумаб, было включено 60 больных из 4 центров, за которыми осуществлялся длительный клинический мониторинг [29]. Эффективность терапии оценивалась по уже стандартным критериям (уровень контроля над астмой и показатели внешнего дыхания, доза базисной терапии, количество обострений) через 4 мес, 1 год и 4 года в сравнении с показателями до начала лечения в реальных клинических условиях. Средний возраст пациентов составил 54 ± 14 лет; в критериях включения отмечено, что участие принимали больные старше 12 лет, однако четкое количество детей, к сожалению, не указано. Полученные благодаря данному регистру результаты убедительно подтверждают тот факт, что клиническая эффективность омализумаба, зарегистрированная ранее в РКИ, вполне воспроизводима в условиях реальной жизни [29].

Проект клинического мониторинга, осуществленного в Германии, включил в общей сложности 195 пациентов в возрасте старше 12 лет из 85 центров [30]. Все участники нанесли контрольный визит на 16-й нед, состояние 173 (88,7%) пациентов удалось проследить в течение 6 мес. Полученные результаты таковы: снижение количества обострений и потребности в дополнительной терапии, улучшение показателей ОФВ₁ и контроля над астмой, что свидетельствует об эффективности и хорошей переносимости лечения, а также подтверждает полученные ранее положительные данные и дает возможность экстраполировать результаты РКИ в реальную клиническую практику [30].

Кроме того, проекты длительного клинического мониторинга популяции пациентов с БА, получавших в дополнение к базисному лечению омализумаб, были реализованы в Мексике (52 пациента в возрасте от 15 до 67 лет получали 3-летний курс терапии) [31], Италии (на протяжении 1 года участвовали 142 пациента) [32], Португалии (15 взрослых пациентов; определялись краткосрочные и долгосрочные — через 1–2 года — эффекты препарата) [33], Турции (18 взрослых пациентов; курс терапии составил от 1 до 29 мес) [34].

В отличие от перечисленных выше проектов, регистр, созданный в Испании, позволил не только оценить эффективность и безопасность омализумаба у пациентов с atopической персистирующей астмой неконтролируемого течения, но и сравнить с действием данного вида терапевтического вмешательства в группе больных с неатопической БА [35]. Оценка и анализ были проведены по данным, полученным у 29 пациентов с неатопической БА (период наблюдения с момента начала терапии $27,1 \pm 12,3$ мес), при этом группу больных с atopической астмой составили 266 респондентов ($26,8 \pm 13,7$ мес). Показатели уровня контроля над астмой, внешнего

дыхания, общей клинической оценки состояния, количества обострений оценивались через 4 мес, 1 год 2 мес от начала применения препарата в сравнении с состоянием до начала лечения и между описанными группами пациентов. Результаты наблюдения убедительно показали, что омализумаб эффективен у пациентов с неатопической бронхиальной астмой в качестве дополнительного средства для достижения контроля над болезнью [35].

Особенно интересны для клинической практики результаты длительного клинического мониторинга, проведенного во Франции [36], в котором приняли участие 104 ребенка в возрасте от 6 до 18 лет с неконтролируемой персистирующей атопической астмой. Все дети получали в дополнение к базисной терапии омализумаб в соответствующей рекомендациям дозировке. Для оценки эффективности определяли уровень контроля над астмой, количество клинически значимых обострений, дозировку базисной терапии, показатели функции внешнего дыхания на момент начала лечения, на 20-й и 52-й нед терапии в сравнении с показателями до назначения омализумаба. Результаты наблюдения свидетельствовали об эффективности проводимой терапии, хорошей переносимости препарата, а полученные показатели были выше, чем в РКИ, проведенных ранее [36].

Несомненно, важны для клинической практики и результаты глобального проекта (регистр Experience), осуществленного для определения эффективности и безопасности терапии бронхиальной астмы тяжелого персистирующего неконтролируемого течения в реальных условиях на протяжении 2-летнего периода с использованием биологического препарата омализумаба [37].

Многоцентровой информационный мониторинг реальной клинической практики объединил усилия исследователей разных стран: Аргентины, Болгарии, Канады, Кипра, Чешской Республики, Венгрии, Филиппин, Португалии, России, Словакии, Словении, Испании, Нидерландов, Тайваня.

Критерии эффективности включали в себя общую оценку эффективности лечения по результатам клинического и инструментального обследования (на 16-й нед); количество клинически значимых обострений астмы; динамику показателей функции внешнего дыхания; число пропущенных рабочих или учебных дней; уровень контроля над астмой; приступов астмы согласно тесту по контролю над астмой (ACT) и/или опроснику по контролю над астмой (ACQ); оценку качества жизни пациентов с бронхиальной астмой (AQLQ и/или мини-AQLQ); использование оральных кортикостероидов.

В целях оценки безопасности в регистре фиксировались и тщательно анализировались характер и частота нежелательных явлений.

Период включения составил примерно 2,5 года (с мая 2006 г.), длительность периода наблюдения после терапии — 2 года. В регистр были внесены данные о 943 участниках (из них 2 детей младше 12 лет, 51 ребенок в возрасте от 12 до 17,9 лет).

Результаты 2-летнего глобального клинического мониторинга Experience показали, что использование биологического препарата у пациентов с плохо контролируемой БА персистирующего течения позволяет уменьшить количество клинически значимых обострений (по данным через 12 и 24 мес от начала терапии в сравнении с 12-месячным периодом до начала лечения), облегчает симптомы, улучшает функцию легких, контроль над приступами астмы и качество жизни [37]. Проведенный

ретроспективный анализ показал, что количество пациентов, у которых в течение 12 мес до начала лечения не было отмечено клинически значимых обострений, возросло с 6,8 до 54,1 и 67,3% к 12-му и 24-му мес терапии омализумабом, соответственно. Количество симптомов и объем используемых дополнительно препаратов скорой помощи через 24 мес от начала терапии снизились более чем на 50% в сравнении с исходными показателями. Потребность в использовании кортикостероидов *per os* уменьшилась к 24-му мес (до 14,2%) по сравнению с 12-м мес (16,1%) и исходным уровнем (28,6%).

Долговременное наблюдение, которое осуществлялось благодаря использованию регистра данных, подтвердило безопасность терапевтического воздействия [37]. Кроме того, полученные данные многоцентрового наблюдения согласуются с представленными ранее результатами клинических исследований [27, 30, 32].

Таким образом, на сегодняшний день регистр стал важнейшим инструментом для определения эффективности и безопасности длительной терапии и долгосрочного наблюдения, методическим средством для анализа качества медицинской помощи, а также для определения и оценки здравоохранения на ту или иную медицинскую технологию [38]. Так, данные регистра трудной астмы Британского торакального общества позволили определить и оценить затраты на обеспечение медицинской помощи пациентам с тяжелой рефрактерной к лечению БА и трудной БА (выделены по критериям Американского торакального общества) и проанализировать факторы, влияющие на их величину [38].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование регистров бронхиальной астмы решит не только эпидемиологические задачи, но и позволит достичь оптимальных конечных точек мониторинга эффективности и безопасности как инновационных высокотехнологичных методов лечения, так и давно используемых терапевтических подходов. Полученные результаты клинического мониторинга помогут повысить контроль над астмой, улучшить приверженность назначенному лечению, снизить количество обострений болезни и повысить качество жизни пациентов и членов их семей.

На сегодняшний день в Российской Федерации в ведущем учреждении, оказывающем медицинскую помощь детям с различными нозологическими формами, синдромами и редкими болезнями, Научном центре здоровья детей, ведется работа над созданием детского регистра пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения.

Система мониторинга пациентов с бронхиальной астмой — необходимое условие улучшения оказания медицинской помощи пациентам с БА. Кроме того, реализация цели интеграции территориальных информационных систем поможет рационализировать и гармонизировать развитие и управление регистрами пациентов, создать единую защищенную базу персональных медицинских данных всех больных с БА, оптимизировать подходы охраны здоровья и решить не только научные, но и клинические задачи.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи заявили об отсутствии финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. М.: Практика. 1998.
2. Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист*. 2012; 3–4: 4–9.
3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология: Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера. 1998.
4. Stanley K. Evaluation of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007; 115 (13): 1819–22.
5. Тополянская С. В. Этические аспекты проведения клинических исследований у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 6–11.
6. Strom B. L., Kimmel S. E., Hennessy S. *Pharmacoepidemiology*. 5th Edition. New York: John Wiley & Sons Ltd. 2012.
7. Avorn J. In defense of pharmacoepidemiology — embracing the yin and yang of drug research. *N Engl J Med*. 2007; 357 (22): 2219–21.
8. Rawlins M. De testimonio: on the evidence for decisions about the use of therapeutic interventions. *Lancet*. 2008; 372 (9656): 2152–61.
9. Norris S., Atkins D., Bruening W. et al. Selecting Observational Studies for Comparing Medical Interventions. Available at: http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/196/454/MethodsGuideNorris_06042010.pdf.
10. Gliklich R. E. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Available at: <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/74/531/Registries%202nd%20ed%20final%20to%20Eisenberg%209-15-10.pdf>
11. Tricoci P., Allen J. M., Kramer J. M. et al. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. *JAMA*. 2009; 301 (8): 831–41.
12. Kennedy L., Craig A. M. Global registries for measuring pharmaco-economic and quality-of-life outcomes: focus on design and data collection, analysis and interpretation. *Pharmacoeconomics*. 2004; 22 (9): 551–68.
13. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2008; 17: 200–8.
14. Кобринский Б. А. Федеральные регистры в системе электронного здравоохранения. Федеральный справочник. Здравоохранение России. Том 13. С. 170–174. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/II/Kobrinskiy.pdf>
15. Papadopoulos N., Flohr C. et al. Allergy Registry Task Force (A-reg). URL: www.eaaci.org
16. Global Atlas of Allergy. Editors: Cezmi A. Akdis, Ioana Agache. Published by the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. 2014. 388 p.
17. Намазова-Баранова Л. С., Огородова Л. М., Томилова А. Ю., Деев И. А., Алексеева А. А., Вишнёва Е. А., Громов И. А., Евдокимова Т. А., Камалтынова Е. М., Коломеец И. Л., Торшхоева Р. М. Распространенность астматических симптомов и диагностированной астмы в популяции подростков. *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (3): 59–65.
18. Аллергия у детей: от теории — к практике. Под ред. Л. С. Намазовой-Барановой. М.: Союз педиатров России. 2010–2011. 668 с.
19. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С. Бронхиальная астма у детей младше 8 лет: как снизить частоту обострений и госпитализаций? *Педиатрическая фармакология*. 2009; 6 (1): 51–54.
20. Куличенко Т. В. Возрастная динамика и современные методы лечения бронхиальной астмы у детей и подростков. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М. 2013. 50 с.
21. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Алексеева А. А., Эфендиева К. Е., Левина Ю. Г., Вознесенская Н. И., Томилова А. Ю., Селимзянова Л. Р., Прохорова Е. А. Детская астма: ключевые принципы достижения контроля на современном этапе. *Педиатрическая фармакология*. 2013; 10 (4): 60–72.
22. Papadopoulos N. G., Arakawa H., Carlsen K.-H., Custovic A., Gern J. et al. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy*. 2012; 67: 976–997.
23. Agache I., Akdis C., Jutel M., Virchow J. C. Untangling asthma phenotypes and endotypes. *Allergy*. 2012; 67: 835–846.
24. Braunstahl G. J., Chen C. W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpeRience registry: the «real-world» effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug; 107 (8): 1141–51. Doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017. Epub 2013 May 28.
25. Куличенко Т. В., Намазова-Баранова Л. С., Торшхоева Р. М., Лукина О. Ф., Вишнёва Е. А. Анти-IgE-терапия тяжелой бронхиальной астмы у детей: двухлетний опыт. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 57–65.
26. Куличенко Т. В., Баранов А. А., Абелевич М. М., Балашова Е. В., Вишнёва Е. А., Галустьян А. Н., Елизарова С. Ю., Королёва И. В., Манвелян А. Г., Намазова-Баранова Л. С., Пешехонова Ю. В., Тимофеева Е. В., Торшхоева Р. М., Турбина Н. В., Чашина Т. Е. Обобщенный анализ применения моноклональных антител к IgE в лечении бронхиальной астмы у детей в РФ. *Педиатрическая фармакология*. 2011; 8 (2): 50–56.
27. Brusselle G., Michils A., Louis R., Dupont L., Van de Maele B., Delobbe A. et al. Real-life effectiveness of omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: the PERSIST study. *Respir Med*. 2009; 103 (11): 1633–42. Epub 2009 Jul 19.
28. Rottem M. Omalizumab reduces corticosteroid use in patients with severe allergic asthma: real-life experience in Israel. *J Asthma*. 2012 Feb; 49 (1): 78–82. Doi: 10.3109/02770903.2011.637598. Epub 2011 Dec 7.
29. Tzortzaki E. G., Georgiou A., Kampas D., Lemessios M., Markatos M., Adamidi T., Samara K., Skoula G., Damianaki A., Schiza S., Tzanakis N., Siafakas N. M. Long-term omalizumab treatment in severe allergic asthma: the South-Eastern Mediterranean real-life experience. *Pulm Pharmacol Ther*. 2012 Feb; 25 (1): 77–82. Doi: 10.1016/j.pupt.2011.11.004. Epub 2011 Dec 3.
30. Schumann C., Kropf C., Wibmer T., Rudiger S., Stoiber K. M., Thielen A., Rottbauer W., Kroegel C. Omalizumab in patients with severe asthma: the XCLUSIVE study. *Clin Respir J*. 2012; 6: 215–227.
31. Lopez Tiro J. J., Contreras E. A., Del Pozo M. E., Gomez Vera J., Larenas Linnemann D. Real life study of three years omalizumab in patients with difficult-to-control asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Apr 26. pii: S0301-0546 (14) 00030-5. Doi: 10.1016/j.aller.2013.11.008. Epub ahead of print.
32. Cazzola M., Camiciottoli G., Bonavia M., Gulotta C., Ravazzi A., Alessandrini A., Caiaffa M. F., Berra A., Schino P., Di Napoli P. L., Maselli R., Pelaia G., Bucchioni E., Paggiaro P. L., Macchia L. Italian real-life experience of omalizumab. *Respir Med*. 2010 Oct; 104 (10): 1410–6. Doi: 10.1016/j.rmed.2010.04.013. Epub 2010 May 18.
33. Vieira T., de Oliveira J. F., da Graca Castel-Branco M. Short and long-term quality of life and asthma control with omalizumab therapy in a real life setting in Portugal. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Jan-Feb; 42 (1): 3–10. Doi: 10.1016/j.aller.2012.07.006. Epub 2012 Dec 17.
34. Bavbek S. L., Aydin O., Kepil Ozdemir S., Yilmaz I., Celik G. E., Demirel Y. S., Mungan D., Sin B., Kursun N., Misirligil Z. Therapy with omalizumab in patients with severe persistent allergic asthma: a real life data in Turkey. Article in Turkish. *Tuberk Toraks*. 2010; 58 (4): 425–34. PMID: 21341120 [PubMed, indexed for MEDLINE].
35. de Llano L. P., Vennera Mdel C., Alvarez F. J., Medina J. F., Borderias L., Pellicer C., Gonzalez H., Gullon J. A., Martinez-Moragon E., Sabadell C., Zamarro S., Picado C. Spanish Registry. Effects of omalizumab in non-atopic asthma: results from a Spanish multicenter registry. *J Asthma*. 2013 Apr; 50 (3): 296–301. Doi: 10.3109/02770903.2012.757780. Epub 2013 Jan 28.
36. Deschildre A., Marguet C., Salleron J., Pin I., Rittie J. L., Derelle J., Taam R. A., Fayon M., Brouard J., Dubus J. C., Siret D., Weiss L., Pouessel G., Beghin L., Just J. Add-on omalizumab in children with severe allergic asthma: a 1-year real life survey. *Eur Respir J*. 2013 Nov; 42 (5): 1224–33. Doi: 10.1183/09031936.00149812. Epub 2013 Mar 21.
37. Braunstahl G. J., Chen C. W., Maykut R., Georgiou P., Peachey G., Bruce J. The eXpeRience registry: the real-world effectiveness of omalizumab in allergic asthma. *Respir Med*. 2013 Aug; 107 (8): 1141–51. Doi: 10.1016/j.rmed.2013.04.017. Epub 2013 May 28.
38. O'Neill S., Sweeney J., Patterson C. C., Menzies-Gow A., Niven R., Mansur A. H., Bucknall C., Chaudhuri R., Thomson N. C., Brightling C. E., O'Neill C., Heaney L. G. On behalf of the British Thoracic Society Difficult Asthma Network. The cost of treating severe refractory asthma in the UK: an economic analysis from the British Thoracic Society Difficult Asthma Registry. *Thorax*. 2014 Jun 10. pii: thoraxjnl-2013-204114. Doi: 10.1136/thoraxjnl-2013-204114. Epub ahead of print.