

Федеральное агентство по здравоохранению и социальному развитию  
Государственное образовательное учреждение высшего профессионального образования Московская медицинская академия имени И.М.Сеченова Росздрава  
Программа формирования инновационного образовательного пространства ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава.  
Фармацевтический факультет ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава  
Кафедра фармакологии (зав.кафедрой – д.м.н., профессор Р.Н. Аляутдин)

Элективный курс «**Молекулярные основы действия лекарственных средств. Фармацевтическая информация**» для уровня высшего профессионального образования - студентов фармацевтических вузов (факультетов) в рамках выполнения работ по созданию **УМК для медиатеки по фармации** (контент УМК) в рамках реализации «Программы формирования инновационного образовательного пространства Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова». Специальность 04.05.00 – Фармация

## **ТЕМА ЭЛЕКТИВА:**

# **Фармакоэпидемиология**

Составители:

Заведующий кафедрой фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, д.м.н., профессор Аляутдин Р.Н.  
Профессор кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, д.м.н., доцент Романов Б.К.  
Доцент кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, к.м.н., доцент Давыдова О.Н.  
Доцент кафедры фармакологии фарм. факультета ГОУ ВПО ММА им. И.М.Сеченова, к.б.н., доцент Чубарев В.Н.

© ГОУ ВПО ММА им.И.М.Сеченова Росздрава, 2006

© Составители, 2006

# Место фармакоэпидемиологии в современной медицине

Клинические дисциплины

Фармакология

Фармакоэпидемиология

Теоретические дисциплины

# ФАРМАКОЛОГИЯ

1. Теоретическая
2. Экспериментальная
3. Клиническая
4. Фармакоэпидемиология

# Определение

**Фармакоэпидемиология** – медицинская дисциплина, возникшая в 1960-х г.г., изучающая применение ЛС и их эффекты **на уровне популяции или больших групп людей.**



Поскольку фармакоэпидемиология возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой дисциплины цели, у второй - методические подходы и может рассматриваться как применение эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии, т.е. безопасного и эффективного применения ЛС у человека



**+**  
**1.Клин.фармакология**  
**2.Эпидемиология**

Цели  
+  
Подходы



**ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ**

**Цель фармакоэпидемиологии**  
– способствовать  
рациональному и  
благоприятному с точки зрения  
стоимости и эффективности  
применению наиболее  
эффективных и безопасных ЛС.



# Основными задачами ФЭ исследований являются:



1. Выявление новых, ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных);
2. Определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС;
3. Оценка риска/частоты развития выявленных эффектов в популяции

# Предпосылки появления ФЭ

## 1. Проблемы безопасности ЛС

*Связаны с быстрым развитием фармацевтической промышленности во второй половине 20 века, сопровождавшейся появлением целой серии новых групп ЛС, обладающих высокой фармакологической активностью - антимикробных, психотропных, гормональных и т.д.*

Одновременно с более широким использованием ЛС все чаще стали появляться сообщения о том, что, помимо благоприятных эффектов, их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных реакций (НЛР) – талидомид и др.



## *2. Проблемы оценки качества фармакотерапии*

В 60-х г.г. в Европе и США были опубликованы результаты первых исследований использования ЛС, показавших существенные различия "моделей" применения ЛС в разных регионах и явившиеся основой целого направления в фармакоэпидемиологии - "drug utilization".

По определению ВОЗ, "drug utilization" – это изучение производства, распределения, назначения и использования ЛС в обществе с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий.

Кроме того, начиная с 80-х годов, объектом внимания ФЭ становятся другие проблемы, связанные с применением ЛС - влияние ЛС на такие параметры, как заболеваемость, смертность, качество жизни, экономические аспекты лекарственной терапии

# Методы ФЭ исследований

Преимущества/  
Недостатки

## Описание случая (case report)

Дешевый, простой по дизайну/

Нельзя использовать для проверки гипотезы

## Исследование серии случаев (case series)

Простой способ оценить частоту изучаемого явления/

Нет контрольной группы, нельзя использовать для проверки гипотезы

## Изучение долговременных тенденций (analyses of secular trends)

Быстрый ответ на интересующий вопрос/

Нет контроля "вмешивающихся" факторов

## Исследования "случай-контроль" (case-control studies)

- Позволяют анализировать воздействие нескольких ЛС
- Удобны для изучения редких заболеваний
- Относительно дешевые /
- Трудности с отбором пациентов для контрольной группы
- Проблемы с достоверностью данных о приеме ЛС

# Методы ФЭ исследований

## Когортные исследования (cohort studies)

- Определяют частоту изучаемого явления в популяции  
Позволяют изучать множество исходов при приеме одного ЛС  
Позволяют исследовать исходы редко применяемых ЛС  
Меньше подвержены ошибкам, связанным с отбором пациентов  
Возможны ошибки при оценке исходов  
Дорогие  
Требуют длительного времени

## Рандомизированные клинические исследования

- Наиболее строгий дизайн  
Позволяют контролировать влияние на исход дополнительных факторов  
Наиболее дорогие и сложные  
Искусственные" условия проведения  
Этические проблемы

# ***I. Описательные исследования***

## **1. Описание случая (case report)**

Это описание одного клинического случая, например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приема ЛС.

Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС и развившимся явлением в связи с невозможностью исключить влияние других факторов, а также не позволяет определить частоту встречаемости данного явления в популяции.

В целом, такой тип исследования можно рассматривать как переходный между клинико-фармакологическими наблюдениями и ФЭ исследованиями.

Описание случая является источником новых научных гипотез и предпосылкой для проведения истинно ФЭ исследований.

## **2. Исследование серии случаев (case series)**

Представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенный препарат.

Подобные сообщения могут поступать от одного врача, из одного лечебного учреждения; либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения.

Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приемом ЛС, однако, отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи.

### 3. Изучение долговременных тенденций (analyses of secular trends), или - "экологические" исследования.

Метод предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании ЛС и частоты регистрации нежелательных явлений с последующей оценкой взаимосвязи этих тенденций.

Динамика в использовании ЛС/частоте регистрации НЛР может прослеживаться с течением времени; либо возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах.

Экологические исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время, они основаны на анализе статистических данных об использовании ЛС/частоте регистрации НЛР в определенной группе, регионе и не учитывают влияние индивидуальных факторов пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.) на вероятность развития изучаемого явления

## *II. Аналитические исследования*

Аналитические исследования (исследования "случай-контроль", когортные исследования) в отличие от описательных предусматривают наличие контрольной группы.

Они позволяют выявлять и количественно оценивать взаимосвязь между применением ЛС и определенными социально-значимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР и т.д.), и на основании этого определять соотношение пользы/риска применения ЛС для общества и конкретного пациента



## ***4. Исследования "случай-контроль" (case-control studies)***

В исследовании "случай-контроль" сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием, нежелательным явлением) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приема ЛС в каждой из групп.

По дизайну исследования "случай-контроль" как правило, являются ретроспективными.

В контрольную группу отбираются пациенты, которые сходны по всем характеристикам с пациентами основной группы за исключением частоты применения интересующего ЛС.

Исследование "случай-контроль" позволяет оценить относительный риск применения ЛС путем определения отношения шансов (odds ratios).

В связи с тем, что данные о приеме ЛС собираются ретроспективно путем анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема валидности (истинности) информации о факте и деталях приема ЛС.

Кроме того, серьезной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, который может быть подвержен систематической ошибке.

В то же время, исследования "случай-контроль" позволяют выявлять множество причин развития изучаемого заболевания или явления, удобны для изучения редко встречающихся заболеваний.

## **5. Когортные исследования (cohort studies)**

В когортном исследовании отбирается группа (когорта) пациентов, часть из которых использует определенный вид лечения, и прослеживается до развития определенного исхода(-ов).

В последующем сравнивается частота развития данного исхода в группе, получавшей лечение, и в контрольной группе и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение.

Когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными.

Они являются "золотым стандартом" эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции.

Когортные исследования являются более логичными с точки зрения исследователя (причина - исход). Они лишены ряда недостатков исследований "случай-контроль", связанных с отбором пациентов для контрольной группы, установлением истинности факта приема ЛС.

В тоже время, когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные - длительного периода наблюдения. Они мало подходят для изучения редких заболеваний, так как могут потребовать очень большой выборки (десятки-сотни тысяч пациентов), что делает их мало осуществимыми на практике.

Кроме того, поскольку факт приема ЛС в когортном исследовании не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой "вмешивающихся" факторов, оказывающих влияние на исход

## **6. Опросы (*surveys*)**

Чаще всего используются в социологических исследованиях, а также в исследованиях, касающихся изучения фармацевтического рынка.

Предусматривают использование специальных анкет (опросников), которые заполняются подготовленными интервьюерами при личной беседе с опрашиваемыми (респондентами), либо предназначены для самостоятельного заполнения.

Опросы позволяют за короткое время получить большой объем информации об опрашиваемых (социальное положение, уровень образования, медицинский анамнез), и проанализировать связь этих характеристик с частотой приема тех или иных ЛС. Большое значение при проведении опросов должно уделяться формированию выборки, которая по основным своим характеристикам должна отражать исследуемую популяцию

# Исследования использования ЛС

## ***Обзор/оценка использования ЛС (drug utilization review study)***

Концепция обзора/оценки ИЛС была разработана на уровне стационара и была предусмотрена для оценки обоснованности использования ЛС.

В качестве критериев в обзоре ИЛС используются показания к назначению, рациональность выбора препаратов и режима их применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности.

Как правило, оценка обоснованности использования ЛС проводится группой экспертов на основании существующих рекомендаций, стандартов терапии.

В качестве объекта для исследования в обзоре ИЛС выбираются дорогостоящие ЛС, часто назначаемые ЛС, ЛС с узким терапевтическим диапазоном, а также группы ЛС, для которых характерен высокий процент нерациональных назначений.

# ***Программа использования ЛС (drug utilization review program)***

Это долгосрочный проект, направленный на улучшение качества лекарственной терапии.

**Программа ИЛС состоит из нескольких этапов:**

1. Сбор, анализ и интерпретация данных об ИЛС.
2. Разработка комплексной программы (обучение врачей, образовательные программы для пациентов, меры административного характера и т.д.), направленной на улучшения качества использования ЛС.
3. Контроль за эффективностью разработанных мероприятий путем повторного анализа данных по ИЛС.



# **Обзоры потребления ЛС (*surveys of drug use*)**

Позволяют получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (ЛПУ, область, государство).

В первых исследованиях потребление ЛС выражалось в виде затрат на ЛС, объеме продаж, частоте назначений, что существенно ограничивало возможности использования данных для ФЭ исследований.

Для решения этой проблемы Исследовательской группой по изучению использования ЛС (Drug Utilization Research Group) была разработана концепция DDD (Defined daily dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления ЛС и используется при проведении сравнительных исследований использования ЛС.

По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых.

DDD - это расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяющихся дозах, полученной путем анализа разнообразных медицинских источников.

Это "техническая" единица измерения, которая позволяет ориентировочно оценить "интенсивность" использования ЛС в определенной группе или популяции.

Обычно данные о потреблении ЛС представляют как количество DDD/1000 жителей/день или количество DDD/жителя/год (для ЛС, применяющихся короткими курсами), а для стационаров - в виде количества DDD/100 койко-дней.

Использование методологии DDD позволяет оценивать тенденции потребления ЛС в лечебном учреждении, регионе, стране с течением времени, а также проводить сравнения потребления ЛС внутри одной терапевтической группы, между лечебными учреждениями, регионами, странами.

Методология DDD имеет ряд ограничений, которые связаны с тем, что DDD не является реально назначаемой суточной дозой, и она может существенно варьировать в разных странах и регионах.

DDD не может использоваться в качестве единицы измерения для оценки потребления ЛС у детей, лиц с нарушенной функцией печени, почек.

Кроме того, DDD не удобна для стран, где значительную часть рынка составляют комбинированные ЛС, так как DDD установлены только для небольшого числа широко распространенных фиксированных комбинаций

# Практическое применение данных ФЭ исследований

В проведении ФЭ исследований заинтересованы самые различные стороны: производители и "потребители" ЛС, органы государственной власти, страховые компании. При этом независимо от того, какая сторона принимает решение и какие ставит перед собой задачи - необходимо сопоставление "пользы" от применения ЛС с потенциальным риском и затратами, связанными с его применением.

Результаты ФЭ исследований способны оказывать влияние на политику применения ЛС в рамках как конкретного лечебного учреждения и местных органов здравоохранения, так и целого государства: ограничение или запрещение применения одних ЛС и более активное использование других, разработка образовательных программ, направленных на улучшение качества лечения

# *Клиническая эпидемиология.*

Сформировалась на рубеже 80-90-х годов в англоязычной медицине как новая область знаний.

Наибольшую известность получили работы группы канадских ученых - D.Sackett, В.Наynes, G.Guyatt и P.Tugwell из Университета МакМастера, Онтарио, впервые попытавшихся рассмотреть врачебное искусство с точки зрения строгих научных принципов.

**Клиническая эпидемиология** разрабатывает научные основы врачебной практики (свод правил для принятия клинических решений).

**Главный постулат КЭ** : каждое клиническое решение должно базироваться на строго доказанных научных фактах - "*evidence-based medicine*«.

Буквальный перевод – “медицина, основанная на фактах” либо, “научно-обоснованная медицинская практика”, или “научно-доказательная медицина”.

Специалист здравоохранения в поисках ответа на клиническую проблему может пользоваться разными источниками информации и получать разнообразные, порой взаимоисключающие факты и рекомендации.

Поэтому другой важнейший принцип ЕВМ связан с критическим анализом информации: **"вес" каждого факта тем больше, чем строже научная методика исследования, в ходе которого факт получен.**

**"Золотым стандартом" считаются рандомизированные контролируемые исследования.**

Индивидуальный врачебный опыт и мнение экспертов или "авторитетов", рассматриваются как не имеющие достаточной научной основы.