(cc) BY

Неполканов Борис Петрович
доцент
ГБОУ ВПО «Первый Московский
государственный медицинский
университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России
г. Москва

МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ В СФЕРЕ ОЦЕНКИ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ: ФОКУС НА ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЮ

***Аннотация**: в данной статье в качестве части клинико-экономического анализа лекарственных средств и технологий здравоохранения рассматривается фармакоэпидемиология, изучающая применение лекарственных средств и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей с целью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. В настоящей публикации представлены история фармакоэпидемиологических исследований, описана их методология, изложены практические аспекты применения полученных в ходе исследований данных, а также особенности и перспективы развития фармакоэпидемиологических исследований в РФ.*

***Ключевые слова**: фармакоэпидемиология, клинико-экономический анализ, оценка медицинских технологий.*

Важное место в условиях современной практики отводится оценке медицинских технологий. В оценке медицинских технологий заинтересованы различные стороны: производители и потребители ЛС, организаторы здравоохранения, научные сообщества, страховые компании, оплачивающие медицинские услуг [16]. Особенно это становится актуальным в условиях сложившейся экономической ситуации, диктующей необходимость тщательного планирования

деятельности и осмотрительного расходования ресурсов. Фармакоэпидемиологию при этом необходимо рассматривать как часть клинико-экономического анализа медицинских технологий.

Цель клинико-экономического анализа состоит не просто в поиске более дешевой технологии, а в представлении клинических и экономических преимуществ метода или технологии и расчете соотношения «затраты-эффективность» [1; 5]. Формирование методологии оценки технологий при закупке нового оборудования, разработке новых методов диагностики заболевания и оценки эффективности лечения является важным этапом организации работы клинико-диагностических лабораторий. При этом чаще всего используются анализ «затраты-эффективность» (CEA) и показатель «приращения эффективности затрат» (ICER). CER показывает, сколько требуется средств для достижения одной единицы эффективности для каждой из сравниваемых групп. ICER позволяет оценить стоимость одной дополнительной единицы эффективности при применении более дорогостоящей, но более эффективной методики. При проведении клинико-экономического анализа выбор критерия эффективности следует проводить с учетом его значимости для продолжительности и качества жизни. Кроме того, при клинико-экономическом анализе необходимо стремиться оценивать все возможные затраты: прямые, непрямые (косвенные) и неосязаемые [6].

С целью детальной оценки оказания помощи часто применяются ABC- и VEN- анализы фармакотерапии и медицинских услуг, позволяющие оценить расходы пребывания больных в стационаре, лекарственной терапии, медицинских услуг [23]. Следует особо подчеркнуть, что перечисленные методы оправданно применять не только при оценке лекарственных средств, но и иных технологий, например, при оценке лабораторной диагностики.

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – это наука об изучении эффектов лекарственных средств (ЛС) на популяционном уровне. Термин «эпидемиология» (epi – над, demos – люди, logos – изучение, греч.) в англоязычной литературе означает любые популяционные исследования, ставящие задачей выявление причинно-

следственных связей (например, влияние ремней безопасности на смертность в дорожно-транспортных происшествиях). Основной целью фармакоэпидемиологии является выявление нежелательных явлений (НЯ) от приема ЛС. Фармакоэпидемиология значительно отличается от клинической фармакологии, преследующей цель индивидуального побора фармакотерапии и базирующейся большей частью на знаниях о фармакокинетике и фармакодинамике ЛС [7].

Фармакоэпидемиологические исследования проводятся с разными целями: получение новых и уточнение имеющихся данных об эффективности и безопасности ЛС при их использовании в реальной клинической практике (включая редкие, отсроченные эффекты); оценка пользы/риска применения ЛС в популяции, в т. ч. в группах пациентов, которые не принимали участия в РКИ; изучение существующих «моделей» использования ЛС в обществе, оценка их адекватности, с точки зрения медицинских и экономических последствий, анализ факторов, определяющих сложившуюся практику применения ЛС [29; 30]. Спектр фармакоэпидемиологических исследований является чрезвычайно разнообразным, варьируя от описания отдельного клинического случая до исследований, охватывающих большие группы людей и предполагающих наблюдение за ними в течение длительного времени. Фармакоэпидемиологические исследования, как правило, являются неэкспериментальными; по дизайну они могут быть описательными и аналитическими, по соотношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – проспективными, ретроспективными и одномоментными (кросс-секционными) [7; 30].

Следует отметить, что фармакоэпидемиологические исследования могут использовать многочисленные и разнообразные источники информации: медицинские и административные базы данных, включая электронные системы регистрации спонтанных сообщений о нежелательных явлениях; регистры пациентов с определенными заболеваниями, либо потребностью в конкретном виде лечения; данные выполненных ранее рандомизированных клинических исследований (РКИ), мета-анализов и систематических обзоров; маркетинговые исследования.

Сбор данных может осуществляться и проспективно специально для целей конкретного фармакоэпидемиологического исследования путем регистрации назначений ЛС, сбора данных о заболевании и исходах лечения, индивидуальных характеристиках пациентов и лиц, определяющих практику и модели применения ЛС (медицинский персонал, провизоры и т. п.), путем заполнения регистрационных карт на бумажных и/или электронных носителях, проведения опросов [16].

Хорошо известны существенные ограничения клинических исследований. Так, по этическим причинам обычно не включают в клинические исследования пожилых пациентов, детей (если ЛС не предназначено именно для этой группы), беременных женщин. Действительно, с точки зрения этики, непозволительно назначать недостаточно изученное ЛС беременной женщине ради эксперимента. Также значимой проблемой является то, что в клинические исследования включают наиболее гомогенную группу пациентов для того, чтобы снизить вариабельность данных (обеспечивается критериями включения и исключения) [7; 16]. Результаты клинических исследований не могут быть перенесены на всю популяцию людей, что снижает обобщающую валидность (general izability) исследования. Результаты клинических исследований нельзя переносить на лиц, получающих другие лекарства, употребляющих психоактивные вещества, биологические добавки, страдающих сопутствующей патологией. В то же время именно ФЭ позволяет оценить эффект лечения и у данных групп лиц. Например, собрать данные в обсервационном исследовании о беременной женщине, которой уже было прописано определенное ЛС врачом в силу некоторых обстоятельств, является вполне этичным [7]. Кроме перечисленного, ФЭ исследования позволяют получать и принципиально новую информацию о ЛС, например, о частоте редких или отсроченных НЯ. Несмотря на то, что в большинстве случаев фармакоэпидемиология полагается на обсервационные исследования (когортные, кросс-секционные, «случай-контроль» и др.), в ряде случаев возникают задачи, решить которые позволяют только большие рандомизированные контролируемые исследования. Рандомизированные исследования являются «золотым стандартом» при необходимости доказать эффективность нового лекарства во

время клинических исследований. Тем не менее, ничего не запрещает использовать этот дизайн и для оценки риска нежелательных явлений (НЯ).

Обсуждается возможность применения больших упрощенных упрощенных рандомизированных исследований (БУРИ) для решения задач в области фармакоэпидемиологии. БУРИ является лучшим выходом в том случае, если полный контроль за конфаундерами в обсервационном исследовании не представляется возможным, а количество собираемой информации может быть сведено к минимуму. Примером может быть исследование эффективности вакцины против полиомиелита, проведенное Джонасом Солком в начале 1950-х гг., включившее в общей сложности 1,8 млн детей и сотни тысяч волонтеров во всех штатах Америки [7; 24; 25].

Фармакоэпидемиология в России в настоящее время находится на начальном этапе своего развития, хотя за последние 10–15 лет наметился явный прогресс как в понимании сути дисциплины, ее теоретической и прикладной ценности для отечественного здравоохранения, так и в количестве и качестве выполняемых фармакоэпидемиологических исследований. Этому в немалой степени способствовало расширение контактов с международными научными обществами, участие в международных фармакоэпидемиологических исследованиях, а также появление первых русскоязычных руководств и глав, посвященных фармакоэпидемиологии, в учебниках для студентов медицинских и фармацевтических вузов [15; 16]. В настоящее время в РФ наибольшее распространение среди фармакоэпидемиологических исследований получили исследования использования лекарственных средств, в рамках которых изучаются существующие «модели» использования в обществе различных групп ЛС (антибиотиков, психотропных, гиполипидемических, антигистаминных, антитромботических ЛС и т. д.), анализируется адекватность и соответствие современным стандартам схем лечения наиболее распространенных заболеваний, исследуются факторы, оказывающие влияние на сложившуюся практику применения ЛС [15].

Так, с 2001 г. в РФ осуществляется регулярный мониторинг объема и структуры потребления системных антимикробных препаратов (АМП) [16]. На рубеже XX–XXI веков выполнена серия исследований, направленных на анализ антимикробной терапии наиболее распространенных инфекций в амбулаторной практике и в условиях стационара, изучено влияние работников аптечных учреждений на безрецептурный отпуск данной группы ЛС, исследован уровень знаний врачей разных специальностей, а также «модели» поведения населения и распространенность самолечения АМП [11; 12; 16; 28]. Фармакоэпидемиологические исследования все чаще используются для оценки качества и адекватности медицинской помощи пациентам с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в неврологии, психиатрии, акушерстве и гинекологии. Так, серия многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований ПИФАГОР, выполнявшихся в 2001–2002 и 2008–2009 гг., позволила не только получить определенный «срез» представлений врачей и пациентов и их предпочтений в отношении ЛС для лечения артериальной гипертензии в различных регионах РФ, но и оценить влияние новых национальных рекомендаций на качество медицинской помощи данной категории пациентов [13].

В РФ и станах ЕврАзЭС появились примеры использования фармакоэпидемиологических данных при выполнении отечественных клинико-экономических исследований [2; 3; 4]. Так, детально охарактеризованы фармакоэпидемиологические аспекты терапии дефицита магния у различных категорий населения (беременные женщины, женщины с гормонально-зависимыми состояниями, пациенты многопрофильных стационаров) [3; 8; 14; 18; 19].

Полученные результаты международного (с участием России) фармакоэпидемиологического открытого наблюдательного исследования подтвердили быстрое облегчение состояния у пациентов со спастической абдоминальной болью при использовании дротаверина в условиях реальной клинической практики, что дало возможность позволяют поднять вопрос о включении дротаверина в гайдлайны по ведению пациенток с дисменореей [20; 21; 22].

Масштабные исследования обозначили угрожающую динамику распространенности неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) в Российской Федерации (с 27% в 2007 году до 37% в 2014-м). При этом были изучена безопасность и комплайентность применения эссенциальных фосфолипидов EPL при заболеваниях печени с позиции фармакоэкономического анализа, подтвердившая высокую безопасность и практическое отсутствие нежелательных явлений [4; 10; 17; 26; 27].

Методы фармакоэкономических исследований применяются для оценки эффективности информационных кампаний и других интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии различных заболеваний или использования определенных групп ЛС.

Дальнейшие перспективы внедрения фармакоэпидемиологических исследований в России зависят от многих факторов, среди которых первостепенное значение имеет развитие информационных технологий в медицине, что существенно упростит процедуру сбора и анализ данных при выполнении как исследований использования лекарственных средств, так и аналитических фармакоэкономических исследований [7; 16]. Не менее важной является подготовка квалифицированных специалистов, владеющих методологией проведения и интерпретации результатов фармакоэкономических исследований, и это, на наш взгляд, должно стать первостепенной задачей службы клинической фармакологии.

Список литературы

1. Белоусов Ю.Б. Использование ABC/VEN-анализа в клинико-экономическом анализе лечебно-профилактических учреждений: Учебно-методическое пособие / Ю.Б Белоусов, С.К. Зырянов, Т.М. Дмитрюк. – М., 2003. – С. 7–9.

2. Блинов Д.В. Пациенты с неврологическими расстройствами: обоснование необходимости фармакоэкономической оценки оптимизации затрат на ведение с использованием нейроспецифических белков в качестве маркеров повыше-

ния проницаемости гематоэнцефалического барьера / Д.В. Блинов // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 40–45.

3. Блинов Д.В. Ведение беременных с дефицитом магния: фармакоэпидемиологическое исследование / Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Э.М. Джобава // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (2). – С. 23–32.

4. Блинов Д.В. Фармакоэпидемиологическая оценка гепатотропной терапии в условиях реальной клинической практики / Д.В. Блинов, У.В. Зимовина, Т.И. Ушакова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2015. – №8 (1). – С. 31–38.

5. Воробьев П.А. Клинико-экономический анализ в развитии системы управления качеством в здравоохранении: Сборник докладов заседания коллегии Минздрава России от 18–21.03.03 / П.А. Воробьев. – М., 2003. – С. 223–228.

6. Гайковая Л.Б. Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении / Л.Б. Гайковая [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 9–13.

7. Галанкин Т.Л. Роль рандомизированных исследований в фармакоэпидемиологии / Т.Л. Галанкин, А.С. Колбин // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 4–8.

8. Дадак К. Клинические и биохимические аспекты применения препаратов магния в акушерстве, гинекологии и перинатологии / К. Дадак [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2014. – №2. – С. 69–78.

9. Докукина Т.В. Результаты фармакоэпидемиологического исследования эпилепсии в Белоруссии / Т.В. Докукина [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (2). – С. 33–37.

10. Ивашкин В.Т. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2. РЖГГК / В.Т. Ивашкин [и др.]. – 2015. – №6. – С. 31–41.

11. Козлов С.Н. Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / С.Н. Козлов. – Смоленск, 2004. – 37 с.

12. Козлов С.Н. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов / С.Н. Козлов, С.А. Рачина, И.В. Андреева // Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии / Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. – Смоленск, 2007. – С. 47–55.

13. Леонова М.В. Аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертонии Пифагор III. Качественная клиническая практика. – 2010. – №1. – С. 54–60.

14. Макацария А.Д. Распространенность дефицита магния у беременных женщин, наблюдающихся в условиях амбулаторной практики / А.Д. Макацария [и др.] // Вопр. гин. акуш. и перинатол. – 2012. – №11 (5). – С. 25–34.

15. Прикладная фармакоэпидемиология: Учебник под ред. академика РАМН В.И. Петрова. – М., 2008. – 384 с.

16. Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению / С.А. Рачина, Р.С. Козлов, Ю.А. Белькова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 33–39.

17. Сас Е.И. Характеристика пациентов, получающих лечение эссенциальными фосфолипидами в условиях реальной клинической практики / Е.И. Сас, Д.В. Блинов, У.В. Зимовина // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2015. – №1. – С. 9–17.

18. Серов В.Н. Результаты исследования дефицита магния у пациенток с гормонально-зависимыми заболеваниями / В.Н. Серов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №6. – С. 91–97.

19. Серов В.Н. Результаты исследования распространенности дефицита магния у беременных / В.Н. Серов [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2014. – №6. – С. 33–40.

20. Унанян А.Л. Фармакоэпидемиология использования оригинального дротаверина при дисменорее: результаты международного многоцентрового исследования / А.Л. Унанян [и др.] // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (3). – С. 44–50.

21. Унанян А.Л. Возможности и перспективы применения оригинального дротаверина при дисменорее – результаты международного исследования / А.Л. Унанян [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2015. – №1. – С. 116–123.

22. Черкасова Н.Ю. Анализ рынка лекарственных средств для лечения дисменореи / Н.Ю. Черкасова, А.В. Фомина, О.В. Филиппова // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2013. – №3. – С. 36–40.

23. Шаповалова М.А. ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента / М.А. Шаповалова, Л.Р. Корецкая // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2014. – №7 (1). – С. 19–21.

24. Dawson L. The Salk Polio Vaccine Trial of 1954: risks, randomization and public involvement in research. Clin. Trials. – 2004. – №1 (1). – P. 122–30.

25. Francis T.Jr.,Korns R., Voight R. et al. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials: summary report. Am. J. Public. Health. – 1955. – №45. – P. 1–50.

26. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Tsukanov V.V., Shirokova E.N. Non-alcoholic fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioner’s and gastroenterologist’s patients flow. UEG Week 2015. UEG15-ABS-3697

27. Ivashkin V.T., Drapkina O.M., Maev I.V., Troukhmanov A.S., Zimovina U.V., Palgova L.K., Blinov D.V., Shirokova E.N., Tsukanov V.V., Non-alcoholic

fatty liver disease risk factors assessment among the general practitioner's and gastroenterologist's patients flow. United European Gastroenterology Journal. – 2015. – №3 (1). – P. 344–345.

28. Stratchounski L.S., Andreeva I.V., Ratchina S.A., Galkin D.V., Petrotchenkova N.A., Demin A.A. et al. The inventory of antibiotics in Russian home medicine cabinets. Clin. Infect. Dis. – 2003. – №15; 37 (4). – 498–505.

29. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. Pharmacoepidemiology. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. – 2000. – P. 17–30.

30. Suruki R.Y., Chan K.A. Basic Pharmacoepidemiology Methods. In: Hartzema A.G., Tilson H.H, Chan K.A, editors. Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment. Harwey Whitney Books, Cincinatti. – 2008. – P. 219–38.