

Эпидемиология и клиническая фармакология

В.В. Архипов
ММА им. И.М. Сеченова

Фармакоэпидемиология

- первые исследования - начало XX века;
- термин *фармакоэпидемиология* впервые появился в передовой статье редактора British Medical Journal Lawson`а в 1984;
- до этого в эпидемиологии существовал традиционный термин – эпидемиология ЛС (drug epidemiology);

***«Исследование
использования ЛС и их
эффектов у большого числа
людей»***

BL Strom

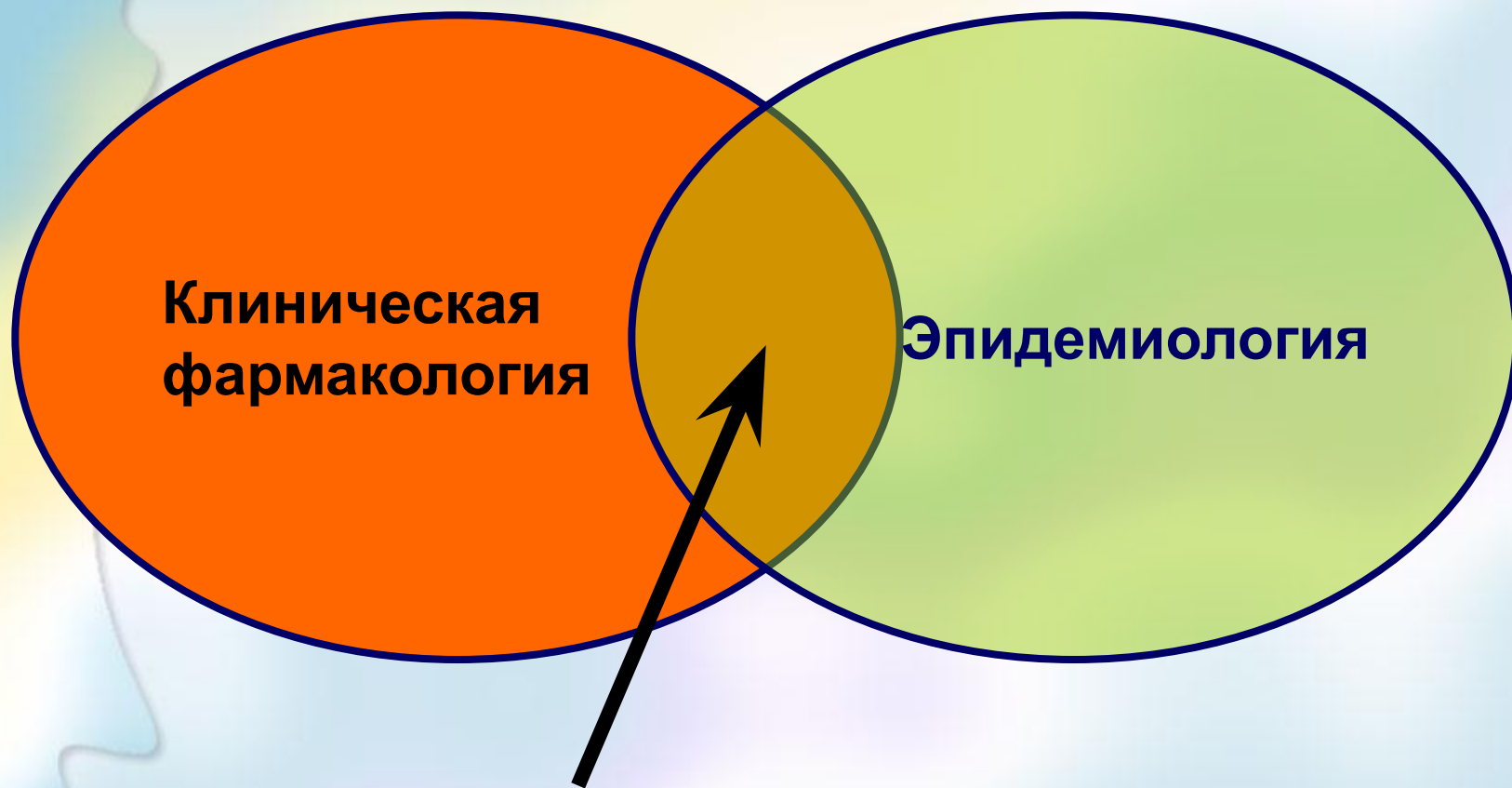
***Strom BL, Ed. Pharmacoepidemiology.
3rd Edition. Chichester: John Wiley & Sons; 2000.***

***«Применение методов
эпидемиологии для
исследования эффектов
(желательных и
нежелательных) и
использования ЛС в
популяции»***

Porta and Hartzema

***«Исследование ЛС, как
детерминант здоровья и
болезни в больших
естественных популяциях»***

Spitzer

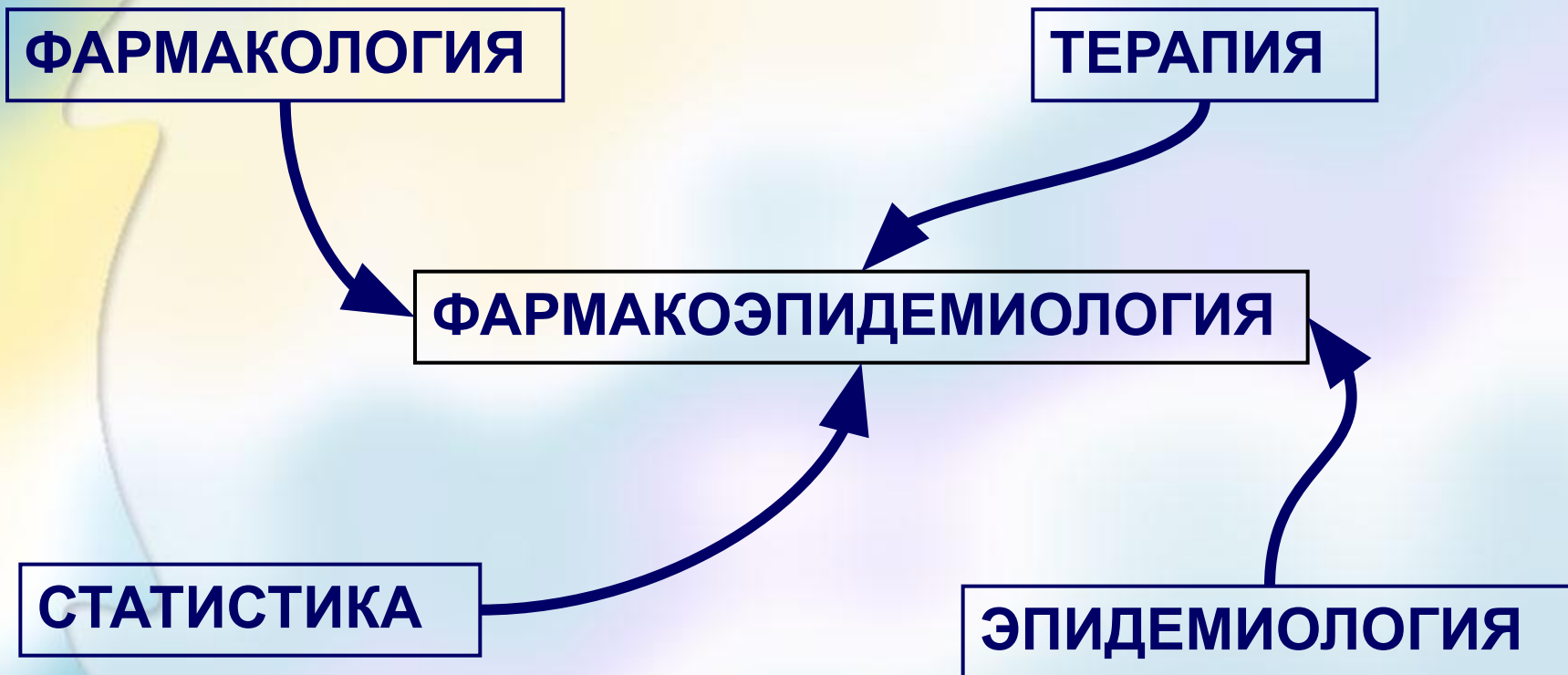


**Клиническая
фармакология**

Эпидемиология

ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

*Strom BL, Ed. Pharmacoepidemiology.
3rd Edition. Chichester: John Wiley & Sons;
2000.*



Spitzer;
2000.

- ISPE - International Society for Pharmacoepidemiology
<http://www.pharmacoepi.org/>
- Журнал «Pharmacoepidemiology and Drug Safety»
<http://www3.interscience.wiley.com>
- 1999 успешно работает "Межрегиональное общество фармакоэпидемиологических исследований" (МОФИ) которое входит в состав European Drug Utilization Research Group (EURODURG).
<http://www.antibiotic.ru/rspe/>

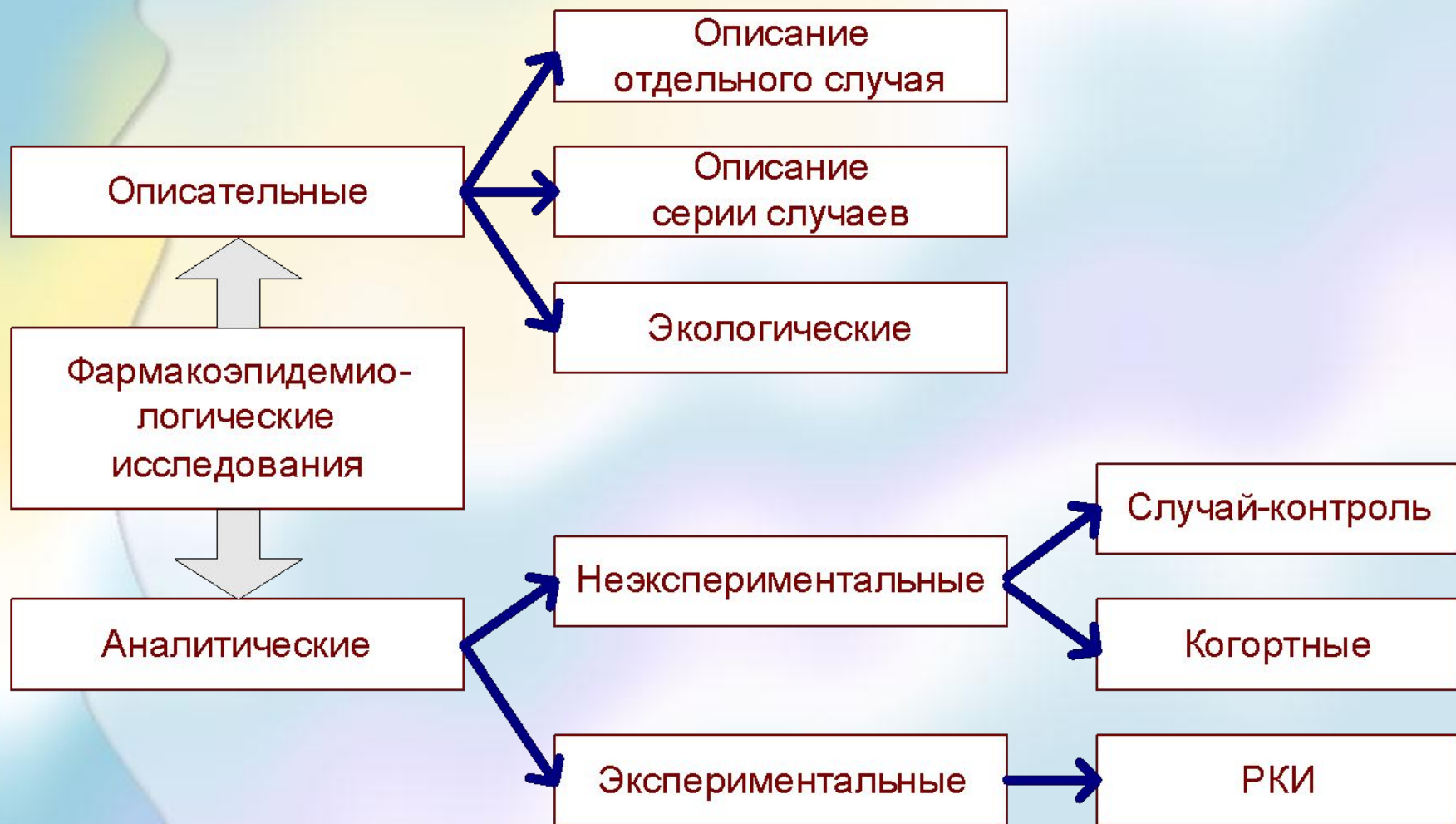


цели ФЭ

- описание, мониторинг и прогноз эффектов фармакотерапии;
- контроль качества фармакотерапии;
- изучение и мониторинг НЛР;
- изучение проблем использования ЛС у определенных групп больных (например, пожилые, дети и т.д.) или при отдельных нозологиях;
- выявление и исследования последствий нежелательных взаимодействий ЛС;
- участие в комплексной оценке рынка ЛС.

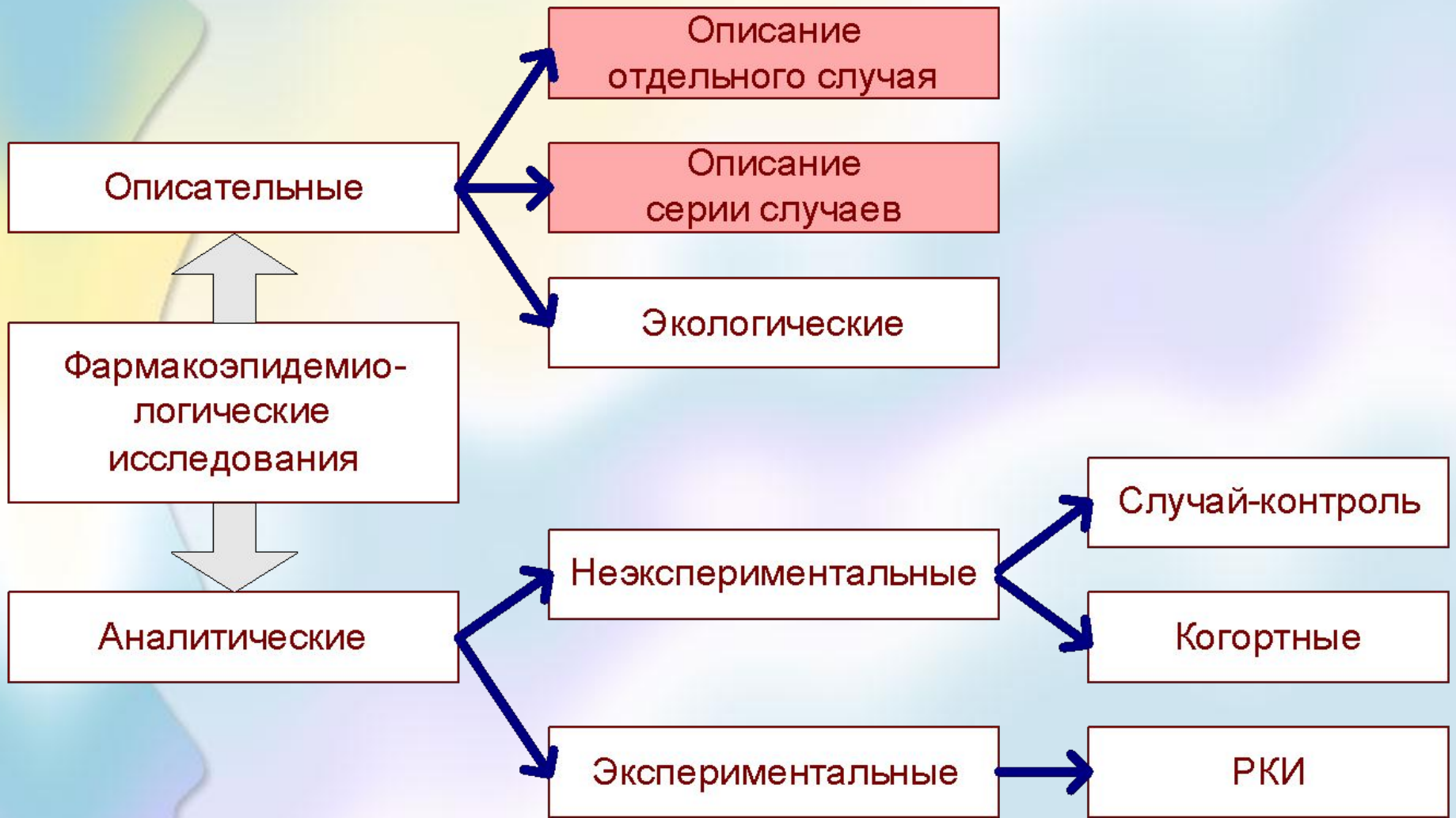
преимущества ФЭ исследований

- более высокая точность;
- возможность получения информации о тех группах больных, которые почти никогда не принимают участие в клинических исследованиях (беременные, дети, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями, военнослужащие и т.д.);
- оценка влияния сопутствующих заболеваний и сопутствующей терапии;
- изучения реальных проблем, осложняющих лечение (передозировка ЛС, использование потенциально неблагоприятных лекарственных сочетаний, нарушение комплаентности лечения, влияние врачебных ошибок, устаревших представлений и т. д.).



РКИ – частный вид фармакоэпидемиологического исследования:

- низкая воспроизводимость;
- высокая чувствительность;
- очень высокая специфичность (плацебоконтролируемые РКИ).



У пациентки, получавшей в течение 4-х месяцев диклофенак натрия в суточной дозе 150 мг, развилась хроническая почечная недостаточность...

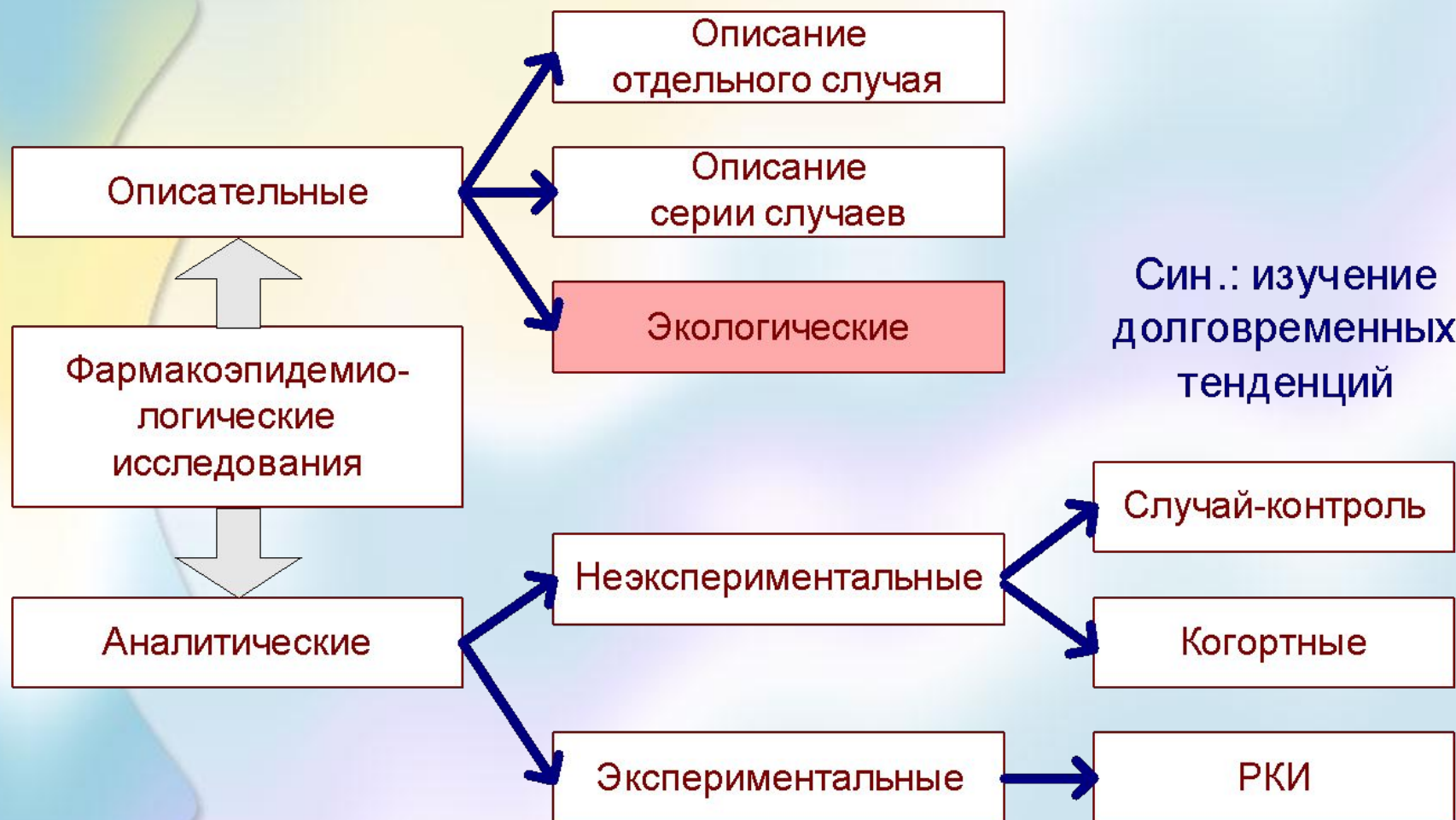
Сочетание редких событий:

- применение ДН: 1/100 человек в год
- распространенность ХПН: 40/1 млн. человек в год
- частота сочетания двух событий:
 $1/100 \cdot 40/1000000 = 4/10\ 000\ 000$ в год
- население страны: 150 млн.
- число совпадений 2-х событий = 60 в год.

Модифиц. Hiatt KA, Fridman GD. Am J Public Health, 1982

Описание случая (-ев)

- дешево
- просто
- дает представление о частоте изучаемых явлений (e.g. НЛР)
- нет контрольной группы → данные нельзя использовать для проверки гипотезы



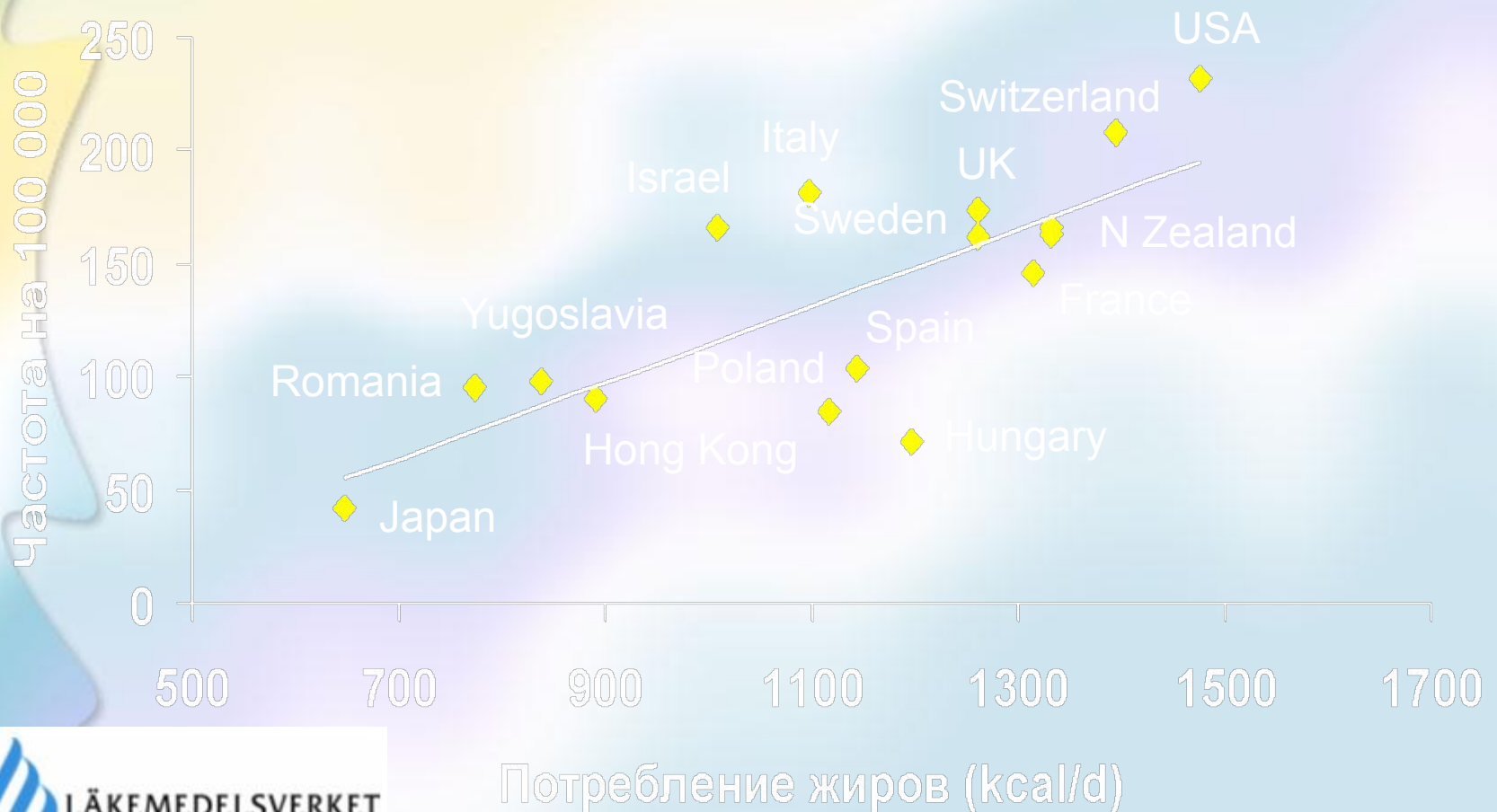
экологические исследования

- **одновременный анализ в популяции:**
 - распространенность фактора (потребление ЛС, условия внешней среды, образ жизни etc)
 - распространенность возможных исходов (заболеваемость, НЛР etc).
- **возможно сравнение:**
 - разные временные точки,
 - различные регионы, страны etc.

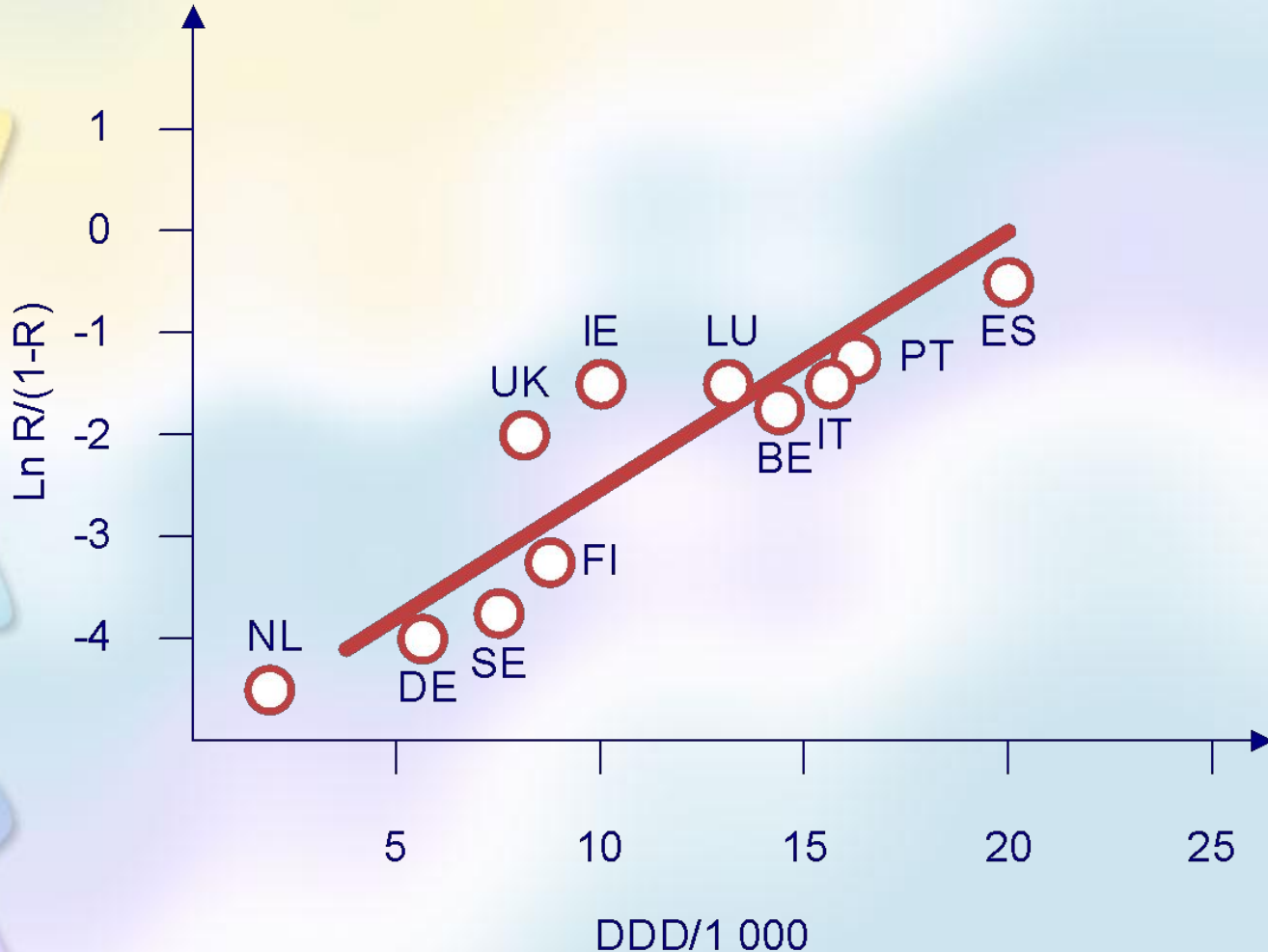
одномоментное исследование:

- случаи не отбираются, а устанавливаются при одномоментном обследовании, анкетировании etc,
- контрольная группа – лица у которых не было выявлено заболевание, НЛР etc
- фактор риска оценивается по памяти и уже после развития заболевания
- риск и заболеваемость нельзя измерить непосредственно
- относительный риск можно установить по отношению шансов

Частота рака молочной железы и потребление жиров с пищей



Потребление бета-лактамов АБП и резистентность



Немного о терминах:

- Доля – отношение частного к целому:

$$\frac{n}{N}$$

- Риск – отношение числа выигравших к числу проигравших:

$$\frac{n}{N - n}$$

Термины

Добавочный риск (Attributable Risk) AR	Какова заболеваемость из-за воздействия фактора риска?	$AR = I_E - I_{\bar{E}}$
Относительный риск (Relative Risk) RR	Во сколько раз заболеваемость у подвергавшихся > чем у не подвергавшихся?	$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}}$
Добавочный популяционный риск ARp	Какова заболеваемость в популяции, связанная с распространенностью фактора риска?	$ARp = AR \times P$
Добавочная доля популяционного риска AFp	Какая доля случаев заболеваемости обусловлена действием фактора риска?	$AFp = \frac{ARp}{I_{total}}$



орофарингиальный кандидоз

- заболеваемость у больных, принимавших иГКС – 50/1000/год
- заболеваемость у больных, не принимавших иГКС – 10/1000/год
- распространенность приема иГКС – 1,5%
- общая заболеваемость – 18/1000/год

Риск

$$AR = 50 / 1000 - 10 / 1000 = 40 / 1000 / \text{год}$$

$$RR = \frac{50 / 1000}{10 / 1000} = 5.0$$

$$ARp = 40 / 1000 / \text{год} \times 0,015 = 0,6 / 1000 / \text{год}$$

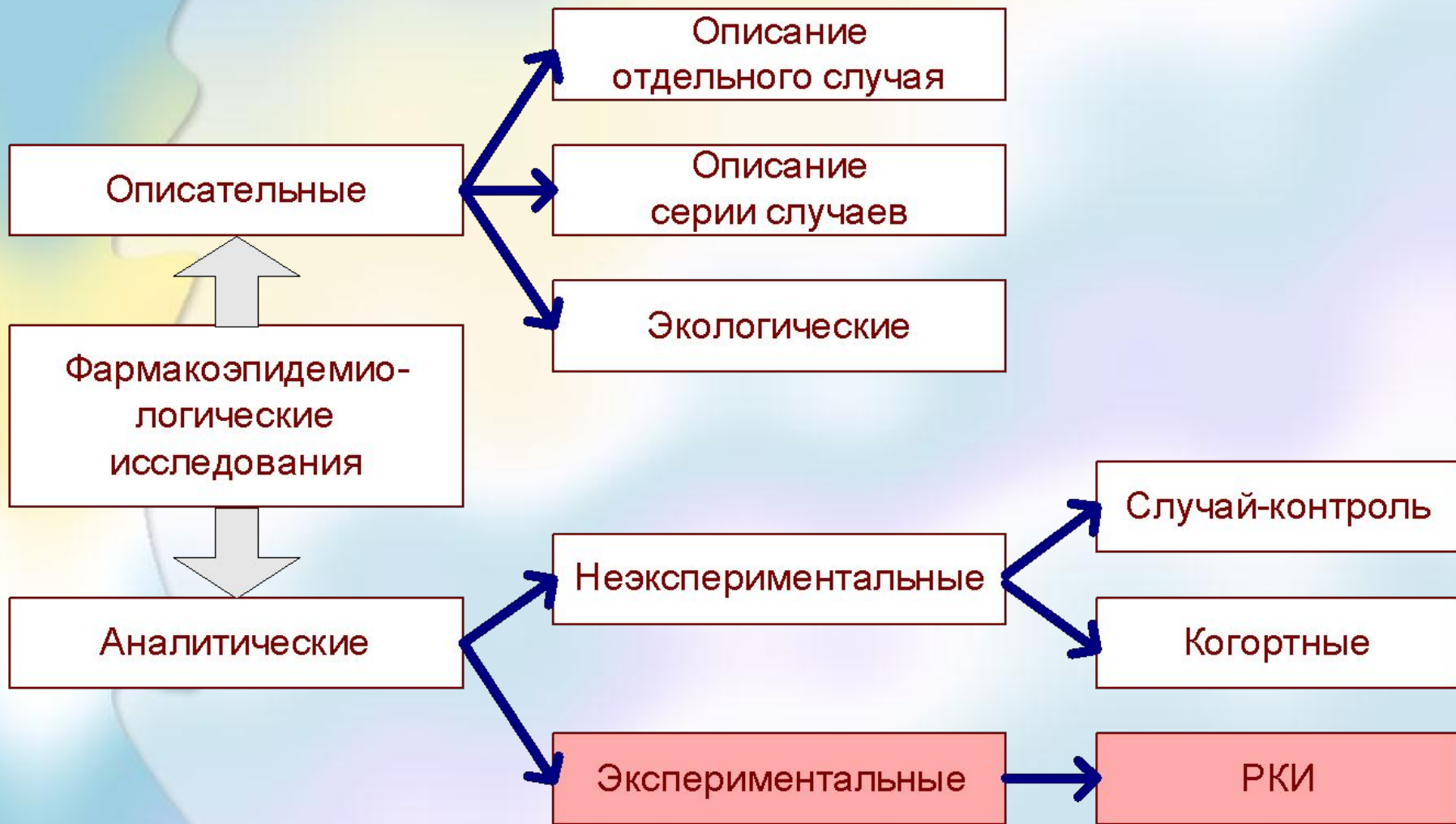
$$AFp = \frac{0.6 / 1000 / \text{год}}{18 / 1000 / \text{год}} = 0,03$$

ВЫВОДЫ:

- заболеваемость ОФК, обусловленная приемом иГКС = 40/1000/год (AR)
- заболеваемость ОФК при приеме иГКС в 5 раз выше, чем у лиц не принимавших иГКС (RR)
- заболеваемость ОФК, связанным с приемом иГКС в популяции в целом = 0,6/1000/год (AR_p)
- 3% всех случаев ОФК в популяции обусловлено приемом иГКС (AF_p)

Экологическое исследование

- дешево
- просто
- быстрое получение результата
- не учитывает дополнительных факторов
- контрольные группы заведомо не идентичны (разные регионы, различные временные интервалы etc)



исследование

- заболевание: сахарный диабет
- лечебная группа – пролонгированный инсулин
- контрольная группа – актрапид
- конечная точка (endpoint) – развитие диабетической нейропатии

	Лечение	Контроль (плацебо)
Исходы:	невропатия у 28 больных из 1000	невропатия у 96 больных из 1000
Заболеваемость =n/N	2.8%	9.6%
Шансы исхода =n/(N-n)	2.9	10.6

RRR относительное снижение риска	насколько риск исхода в лечебной группе меньше, чем в контрольной?	$RRR = \frac{CER - EER}{CER}$	71%
ARR абсолютное снижение риска	насколько значительны отличия в исходах заболевания между лечебной и контрольной группами?	$ARR = CER - EER$	6.8%
NNT	сколько больных надо пролечить, что бы избежать 1-го неблагоприятного исхода?	$NNT = \frac{1}{ARR}$	15

	группы	смертность	RRR, ARR, NNT
А	Лечение	0.08%	$RRR=0.08/01=0.8$ $ARR=0.1-0.08=0.02$ $NNT=500$
	Контроль	0.1%	
В	Лечение	80%	$RRR=80/100=0.8$ $ARR=100-80=20$ $NNT=5$
	Контроль	100%	

Достоверность

$$95\%CI ARR = \pm \sqrt{\frac{CER \times (1 - CER)}{n_{\text{КОНТРОЛЬН.}}} + \frac{EER \times (1 - EER)}{n_{\text{ЛЕЧ.}}}}$$

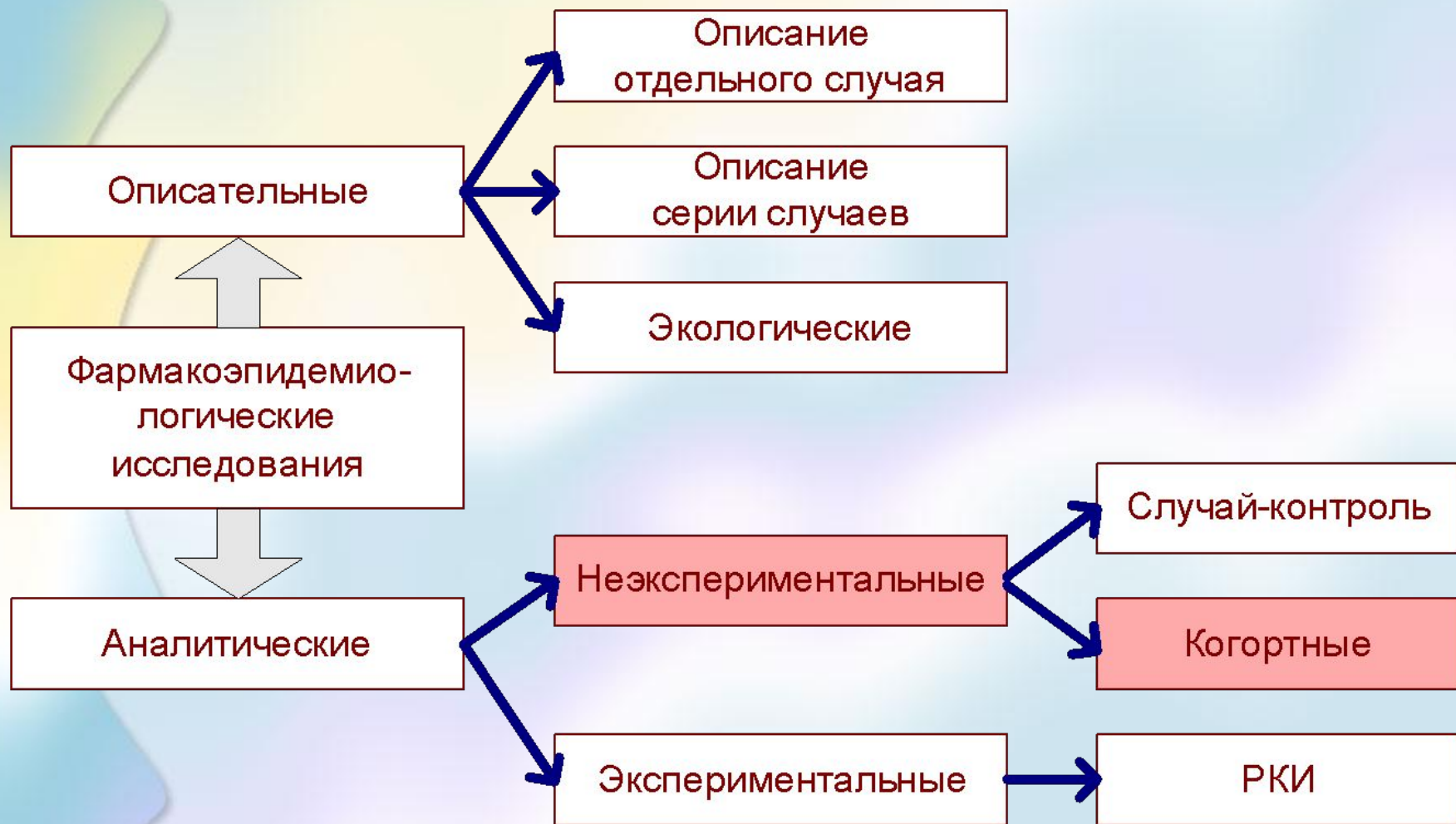
$$ARR = 6.8\% \quad [4,4 - 9,2]$$

$$NNT = 15 \quad [10.9 - 22.7]$$

Критерий	РКИ	РКИ для «внутреннего» пользования
Число наблюдений	Вычисляется с учетом «мощности исследования»	Что есть, то есть... или +100
Конечная точка	Имеет важное клиническое значение: - смертность, - госпитализация больного, - выздоровление, - развитие осложнений etc	Что то очень очевидное: - АД, - ЧСС etc. Что-то очень неопределенное: - «улучшилось», - «уменьшилось».
Представление результатов	RRR, ARR, NNT etc.	%
Статистика	Разные тесты, как правило непараметрические	Что может быть лучше t-критерия Student'a?
Выводы	Осторожные	Глобальные (с пафосом)

РКИ

- позволяют контролировать влияние на исход дополнительных факторов
- дорого и сложно
- «искусственные» условия проведения
- этические проблемы



когортное исследование:

- выбор популяции, подвергшийся фактору риска
- случаи не отбираются, а устанавливаются в процессе непрерывного наблюдения,
- контрольная группа (лица у которых не было выявлено заболевание, НЛР etc) не отбирается а формируется естественным образом
- воздействие оценивается до развития заболевания
- риск и заболеваемость измеряются непосредственно

Относительный риск

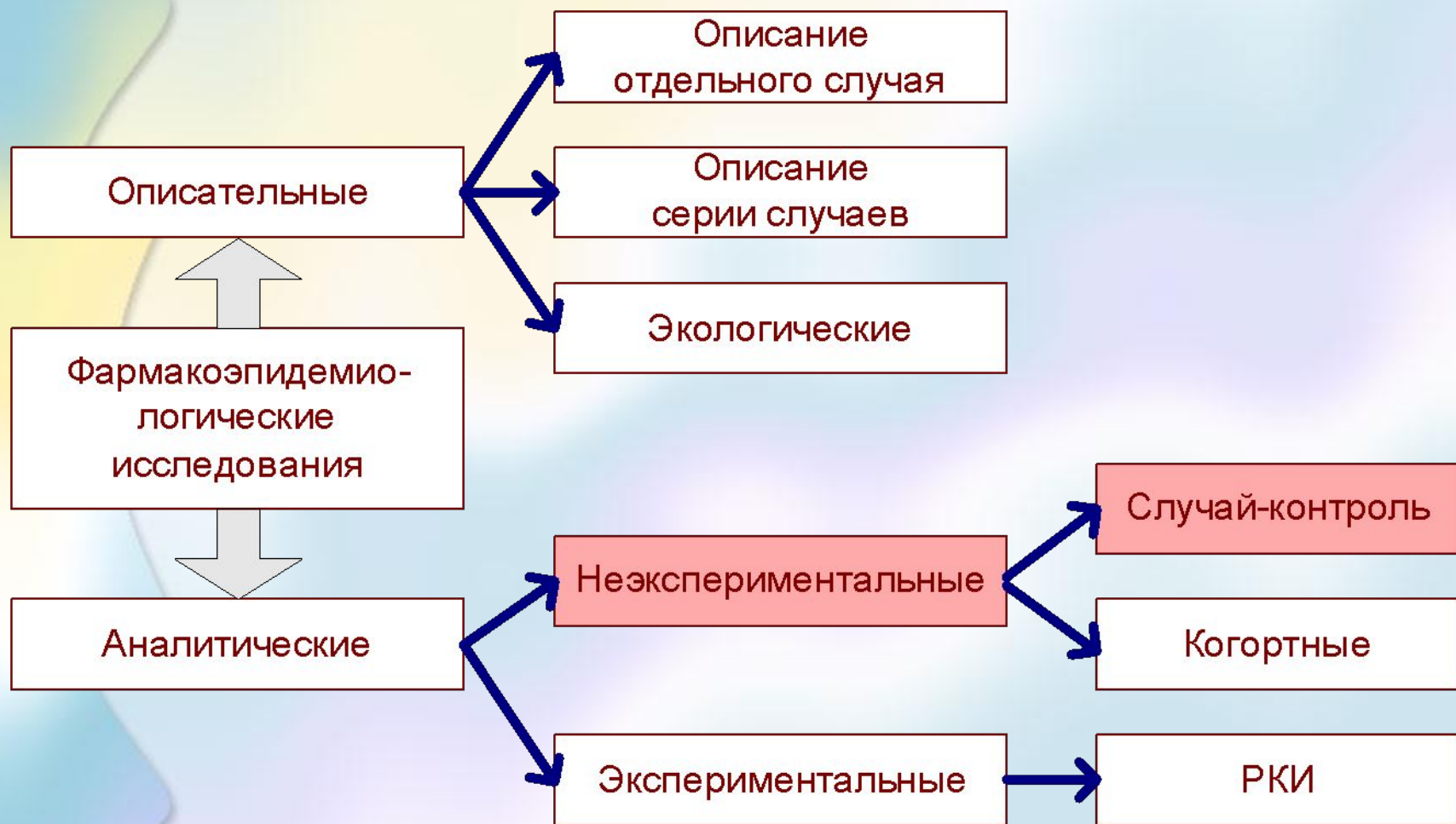
		Результат, исход	
		ЕСТЬ	НЕТ
воздействие (лечение, фактор риска etc)	ЕСТЬ (1 когорта)	A	B
	НЕТ (2 когорта)	C	D

Для РКИ и когортных исследований вычисляется относительный риск :

$$RR = \frac{a / (a + b)}{c / (c + d)}$$

Когортное исследование

- 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
- дорого
- требуют длительного времени



исследование «случай-контроль»:

- популяция, подвергшийся фактору риска не определена
- случаи *отбираются исследователем* из имеющейся совокупности больных
- контрольная группа отбирается таким образом, чтобы она оказалась сходной с экспериментальной
- воздействие оценивается ретроспективно уже после развития заболевания
- риск и заболеваемость измеряются непосредственно

Отношение шансов

		Результат, исход	
		ЕСТЬ	НЕТ
воздействие (лечение, фактор риска etc)	ЕСТЬ (1 когорта)	A	B
	НЕТ (2 когорта)	C	D

Для исследований «случай-контроль» вычисляется отношение шансов :

$$OR = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

Исследование «случай-контроль»:

- 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



методики ФЭ

Основным базовым методом ФЭ является обзор применения ЛС – DUR (Drug Utilization Review Study).

- *Перспективный DUR* - аналитическое исследование, которое выполняется до начала применения ЛС с целью выявления потенциальных проблем.
- *Ретроспективный DUR* - выполняется после того, как ЛС вошло в клиническую практику. Это исследование выявляет проблемы, возникшие при использовании ЛС.

DUR позволяет оценить:

- *количественное потребление различных ЛС –*
 - на разном уровне и
 - у разных групп больных (например, потребление ЛС больными, проходящими лечение у врачей общей практики и у специалистов или различия потребления ЛС в государственном и частном секторах здравоохранения и т.д.);

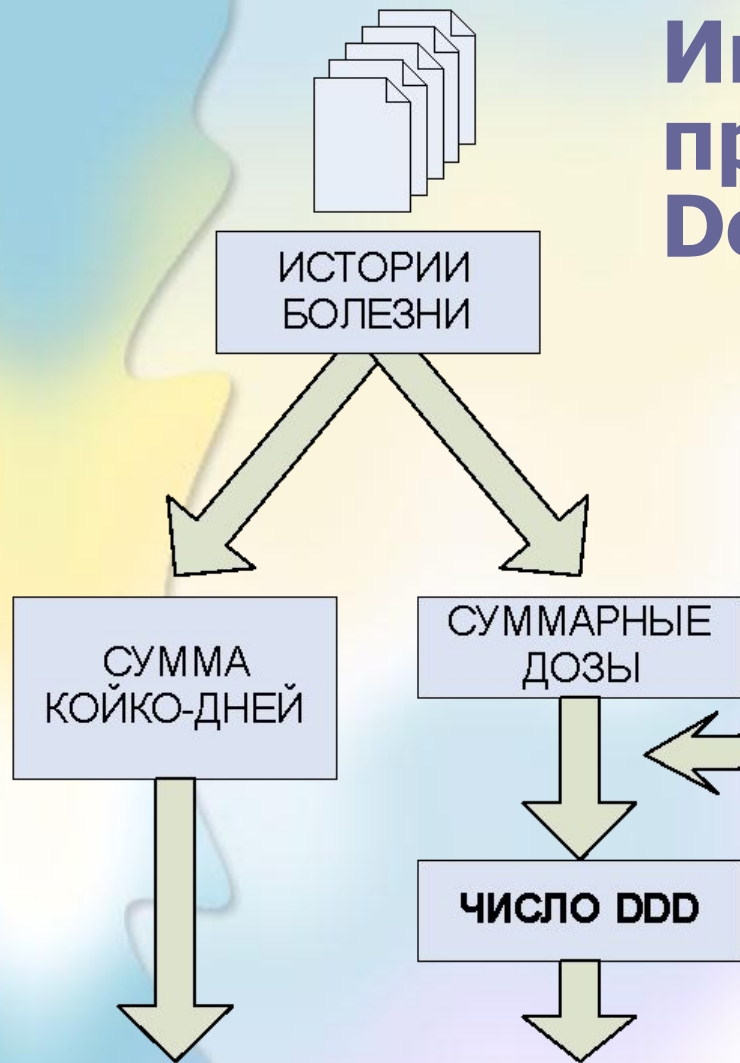
DUR позволяет оценить:

- *о качественные показатели, связанные с потреблением ЛС:*
 - частота полипрагмазии,
 - частота использования неадекватных доз и режимов дозирования,
 - доля жизненно необходимых и/или малоэффективных ЛС в структуре лечения,
 - соответствие лечения существующим стандартам и т.д.;
- *о распространенность НЛР и частота нежелательных комбинаций ЛС;*

Defined Daily Dose

- DDD – основная международная единица использования ЛС. DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при его использовании по основному показанию у взрослых. Величина DDD определяется только для тех препаратов, которые имеют код АТС.

Интенсивность применения ЛС: Defined Daily Dose (DDD)

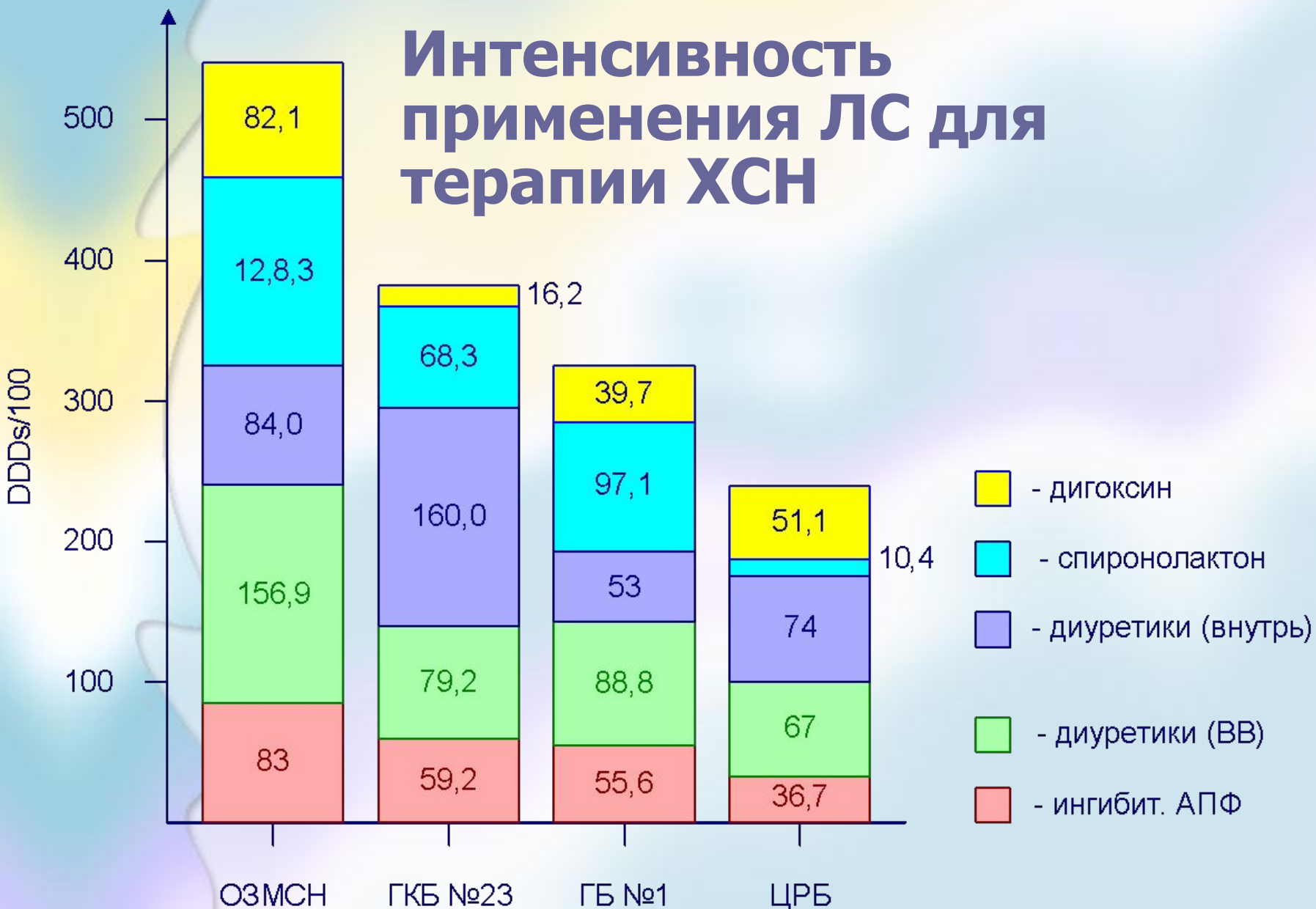


WHO collaborating centre for
Drug Statistics & Methodology

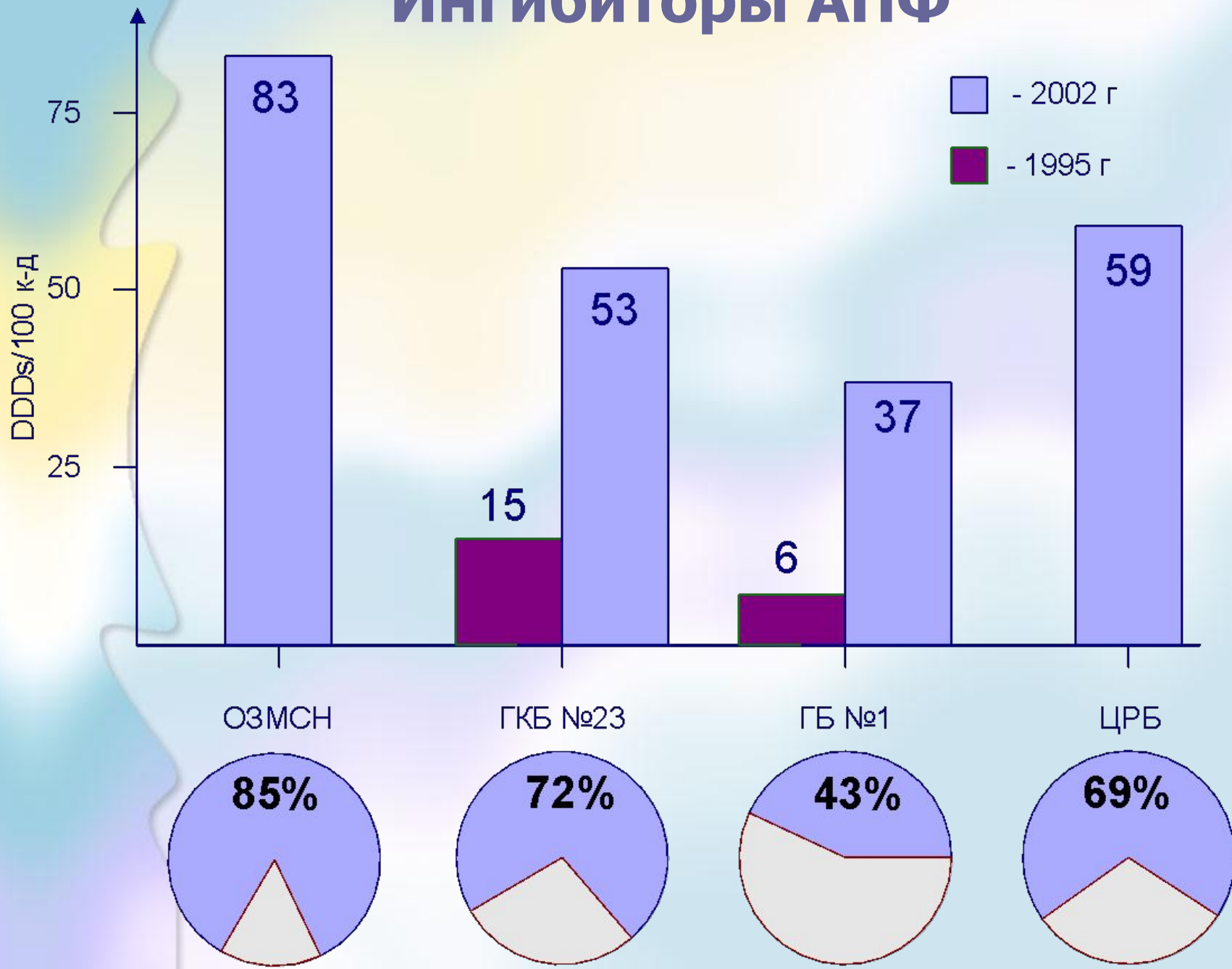
Emetine, combinations	P01AX52	
Emylcamate	N05BC03	0.9 g O.
Enalapril	C09AA02	10 mg O.P.
Enalapril, diuretics	C09BA02	
Encainide	C01BC08	0.1 g O.

$$DDD_s / 100 \text{ койко} - \text{дней} = \frac{DDD_s \times 100}{\text{сумма койко} - \text{дней}}$$

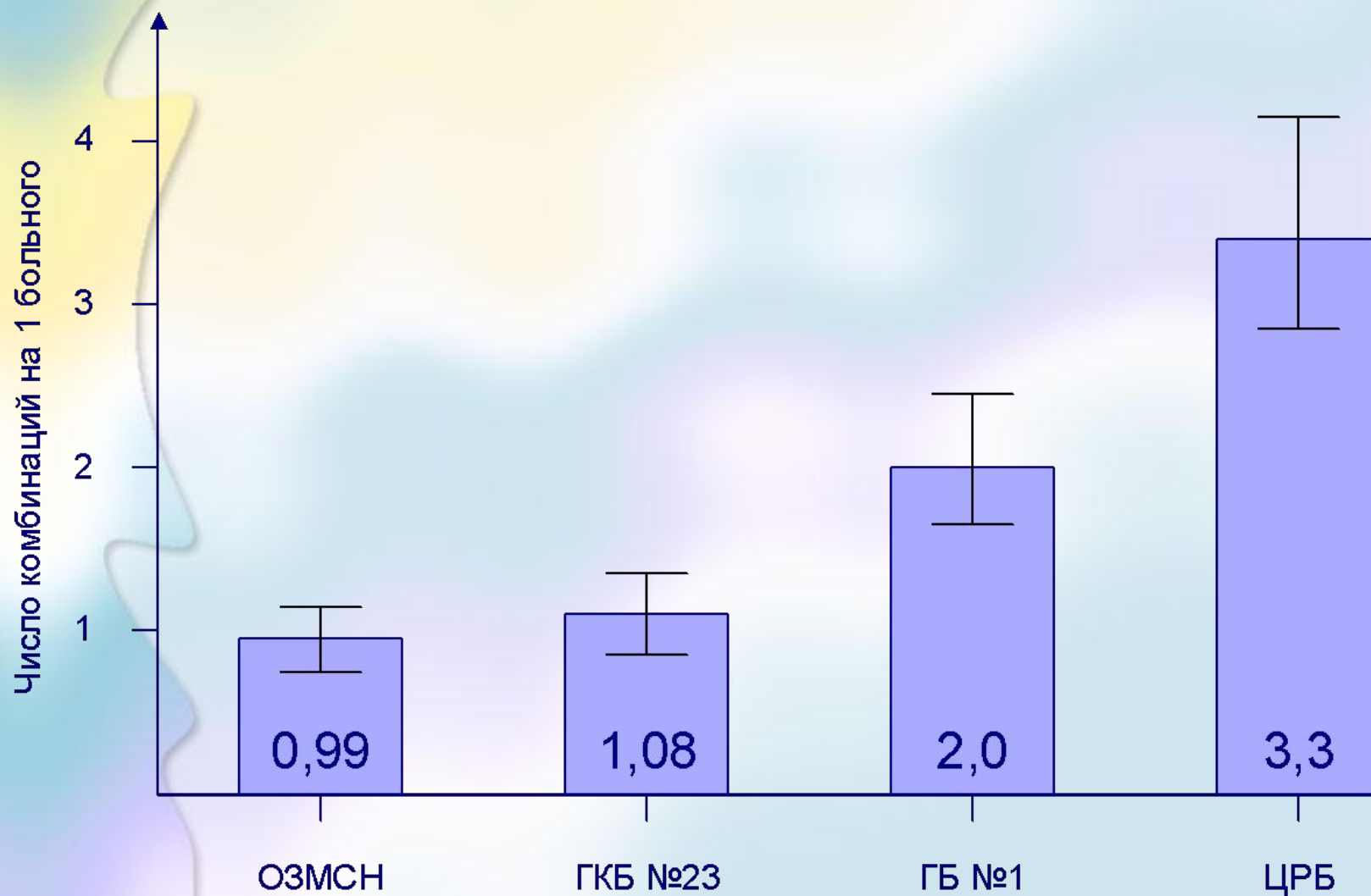
Интенсивность применения ЛС для терапии ХСН



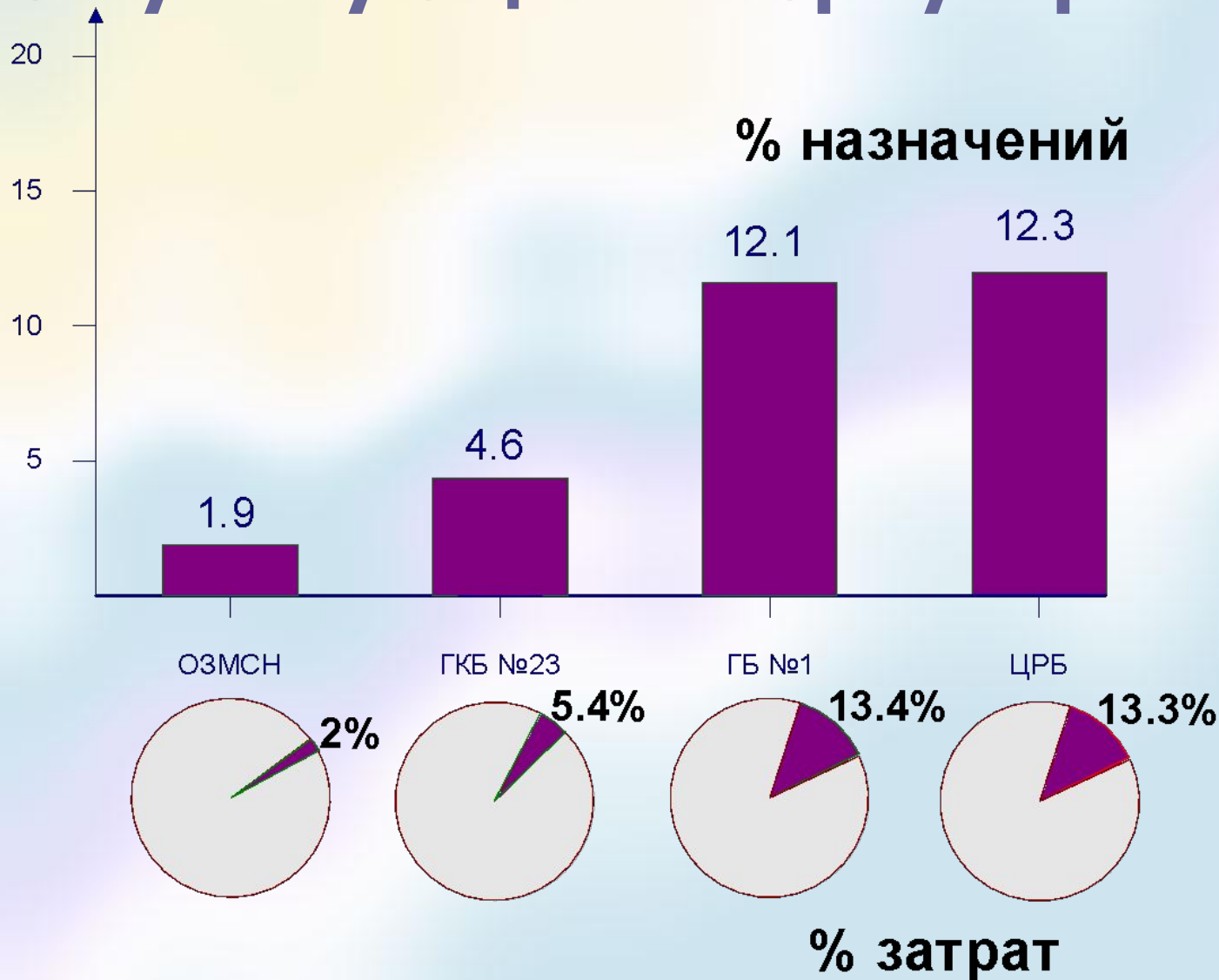
Ингибиторы АПФ




Комбинации ЛС, связанные с потенциальным риском



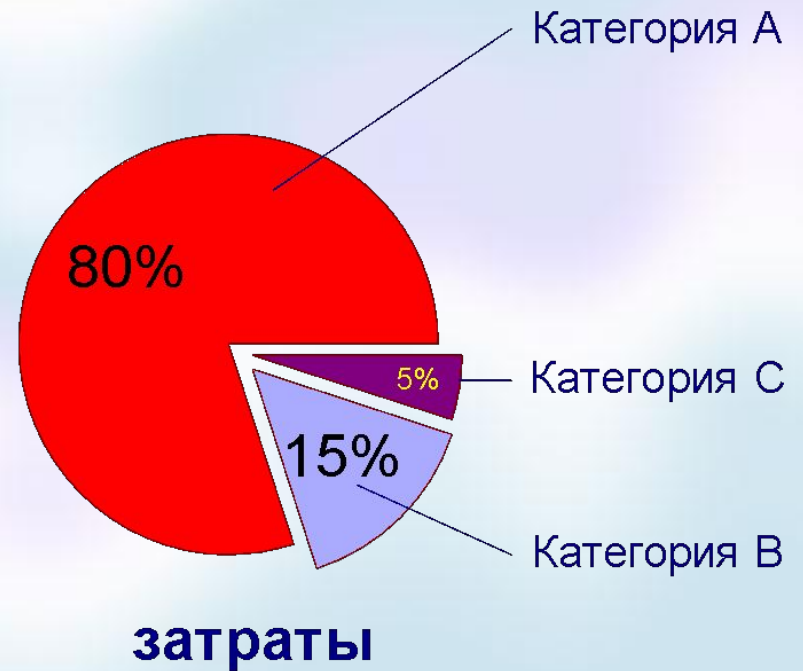
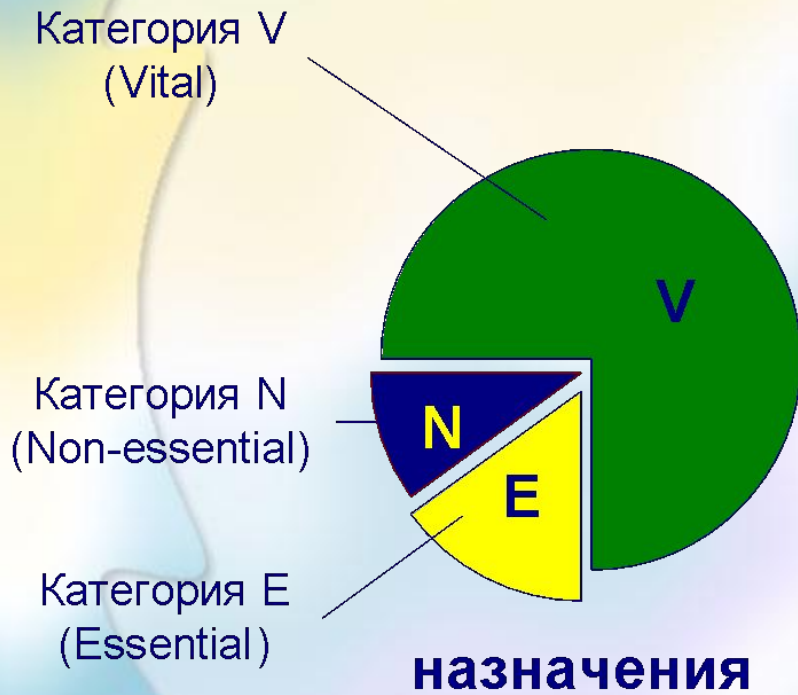
Применение ЛС, отсутствующих в Формуляре





Принцип V. Pareto:
«отделить жизненно-важное
меньшинство от
тривиального большинства»

ABC-VEEN анализ



Препараты категории А

ОЗМСН	ГКБ №23	ГБ №1	ЦРБ
<p>преднизолон эноксапарин спиронолактон инсулин азитромицин допамин фозиноприл цефазолин</p>	<p>цефтриаксон спиронолактон гепарин периндоприл изосорбид ампициллин р-р КСІ предуктал р-р NaCl р-р глюкозы амиодарон теофиллин дилтиазем</p>	<p>преднизолон ампициллин инозин р-р глюкозы инсулин р-р КСІ но-шпа цефазолин церукал допамин р-р NaCl дилтиазем оксациллин лидокаин</p>	<p>р-р NaCl р-р КСІ ампициллин цефазолин спиронолактон р-р глюкозы инозин лидокаин гидрохлор- тиазид эналаприл преднизолон</p>