

Динамика оценки медицинской общественностью результатов фармакоэпидемиологических исследований в России

В. И. Петров

ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Росздрава, г. Волгоград

Современный процесс реформирования затрагивает различные стороны российского общества, прежде всего, его социальную сферу. Проводится он и в здравоохранении. Основной смысл и направленность этих преобразований далеко не всегда встречает единодушное одобрение и понимание как со стороны медицинской общественности, так и общества в целом. Тем не менее, некоторые из нововведений ставят своей основной задачей реализацию и претворение в жизнь принципа рационального использования материальных ресурсов, в том числе лекарственных средств.

Безусловно, решение этой задачи является крайне актуальным, поскольку, несмотря на провозглашение социальных приоритетов во внутренней политике и декларацию о повышении финансирования здравоохранения, этого финансирования явно недостаточно.

Положение дел усугубляется и другими проблемами. Одной из них является хаотично складывающийся фармацевтический рынок, в условиях которого отсутствуют методология и практика оптимального выбора лекарственных препаратов, в том числе и при централизованном обеспечении. Достаточно часто имеющиеся средства тратятся на препараты, не обладающие доказанной эффективностью или имеющие существенно более дешевые генерические аналоги. Агрессивная маркетинговая политика фирм-производителей, с одной стороны, и отсутствие системных исследований в области рационального применения лекарственных средств (ЛС) при слабой мотивации у практикующих врачей и организаторов здравоохранения, с другой, приводят к тому, что зачастую стоимость лечения оказывается завышенной, а эффективность терапии недостаточной.

Все эти и другие проблемы, стоящие перед отечественным здравоохранением, необходимо решать. Поэтому, на наш взгляд, для решения сложных задач, связанных с реформированием отечественного здравоохранения, наряду с уже внедряющимися мерами административного характера, необходимо исполь-

зовать комплексный научный анализ, основанный не только на данных популяционной статистики, но и на концепции доказательной медицины в самом широком смысле этого понятия.

Данной концепции удовлетворяют разные виды научных исследований:

- описательные исследования — для формирования гипотез;
- аналитические исследования — для демонстрации зависимости между явлением и предполагаемой причиной;
- экспериментальные исследования — для демонстрации причинно-следственной связи (например, эффективности лечения);
- рандомизированные клинические исследования (РКИ) — для демонстрации эффективности и безопасности лечения.

Безусловно, РКИ, выполненные с учетом принципов медицины, основанной на доказательствах, являются «золотым» стандартом в оценке эффективности и безопасности терапии. Их результаты дают довольно четкие представления о действии препаратов и уже на ранних фазах позволяют выявить из них потенциально опасные.

Ярким примером сложности внедрения новых лекарств может послужить трагическое завершение в 2006 г. I фазы клинических испытаний препарата TGN1412, проводившейся в Великобритании контрактно-исследовательской организацией Paraxel по заказу разработчика — немецкой фармацевтической компании TeGenero. Этот препарат является моноклональным антителом и предназначен для регулирования иммунной системы при лечении таких болезней как лейкоз, ревматоидный артрит и рассеянный склероз. Клинические испытания проводились на основании результатов удачных лабораторных исследований на животных (в том числе и на обезьянах) и были согласованы со всеми контролирующими инстанциями. Одной из вероятных причин неожиданно-

Принципы классификации АТС

Уровень	Код АТС	Описание группы
1	C	Сердечно-сосудистая система (основная анатомическая группа)
2	C03	Мочегонные средства (основная терапевтическая группа)
3	C03C	Высокоактивные диуретики (терапевтическая подгруппа)
4	C03C A	Простые препараты сульфонамидов (химико-терапевтическая подгруппа)
5	C03C A01	Фуросемид (химическая субстанция)

го эффекта препарата (отек и воспаление практически всех внутренних органов, развитие коматозного состояния) исследователи считают видовое отличие в реакции иммунной системы.

Однако далеко не у всех потенциально опасных препаратов удастся обнаружить их нежелательные эффекты в рамках проведения клинических исследований I–III фазы. Это становится возможным в силу их специфики. РКИ присущи такие недостатки, как далекий от реального «идеальный» контингент пациентов, ограничения по количеству участвующих пациентов, а также лимитированный период наблюдения. Все это не исключает возможности, что после прохождения клинических исследований препарат со скрытой потенциальной опасностью может стать доступным для широкого использования и без надлежащей системы контроля может нанести существенный вред большому числу пациентов.

Примерами такого использования ЛС могут послужить возникновение рака влагалища у девочек-подростков, матерям которых во время беременности назначался диэтилстильбэстрол, а также врожденные уродства, связанные с приемом талидомида. Связь между использованием указанных препаратов и развитием этих чудовищных побочных эффектов была выявлена, но с большим опозданием. После вполне успешных клинических исследований только в условиях реальной клинической практики удалось выявить побочные эффекты (рабдомиолиз), казалось бы, безопасного препарата церивастатина (липобая), а, следовательно, прекратить его использование.

Чтобы поставить заслон на пути продвижения в клинику подобных препаратов необходимо восполнить недостающие информационные звенья, присущие клиническим исследованиям. Для этого необходимо проведение других дополнительных исследований, базирующихся на принципах доказательной медицины. Этим требованиям соответствуют фармакоэпидемиологические исследования. С их помощью становится возможным учет многих факторов реальной практики: выявление влияния сопутствующей терапии и сопутствующих заболеваний, особенностей терапии пожилых пациентов, детей и беременных, оценка отдаленной клинической перспективы и ранее неизвестных эффектов ЛС (как благоприятных, так и нежелательных), определение взаимосвязи этих эффектов с приемом ЛС, а также

оценка риска и частоты развития выявленных эффектов в популяции.

Еще одним важным направлением, где могут оказаться востребованными результаты фармакоэпидемиологических исследований, является оценка качества фармакотерапии. В этом случае исследования могут выполняться в различных сферах, связанных с обращением ЛС: их производства, распределения, назначения врачами и использования пациентами. Изучение применения ЛС в обществе может осуществляться с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий.

Таким образом, в соответствии с общепринятым определением, фармакоэпидемиология изучает применение ЛС и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей, используя эпидемиологические методы.

Методов фармакоэпидемиологических исследований несколько. Как правило, по дизайну — это неэкспериментальные исследования, по характеру получаемой информации различают описательные и аналитические, а по временному фактору — проспективные, ретроспективные и одномоментные.

Описательные исследования по характеру бывают количественные, в которых для унификации трактовки количественных характеристик применения ЛС используют международные системы, такие как АТС (*Anatomical Therapeutic Chemical*) и DDD (*Defined Daily Dose*), и качественные, в которых изучают критерии использования ЛС (продолжительность, рациональность выбора и т.д.).

Принцип классификации в соответствии с АТС предполагает 5-ступенчатую градацию при описании ЛС. Пример описания в соответствии с АТС фуросемида представлен в *табл. 1*.

Показатель DDD используется в качестве основной единицы потребления ЛС и представляет собой среднюю поддерживающую дозу, рассчитанную на пациента с массой тела 70 кг и нормальными функциями органов и систем. Существуют и другие системы, описывающие количество потребления ЛС, например, с помощью среднетерапевтических доз, а также с помощью готовых единиц ЛС, таких как упаковка, таблетка и т.д.

Среди качественных методов описательных фармакоэпидемиологических исследований выделяют «описание случая», «описание серии случаев» и «изучение долговременных тенденций».

Под описанием случая (*case report*) понимают единичное описание какого-либо исхода, чаще всего, связанного с приемом ЛС (например, нежелательная лекарственная реакция). В качестве исследователя могут выступать практикующие врачи, а также лечебно-профилактические учреждения (ЛПУ) различного уровня. Результаты подобного исследования имеют низкий уровень доказательности.

Описание серии случаев (*case series*), по сути, похоже на предыдущий метод, но в отличие от него описание исхода осуществляется несколькими исследователями. Уровень доказательности результатов этого метода также не высок.

Изучение долговременных тенденций (*analyses of secular trends*) предполагает сопоставление тенденций в использовании ЛС и частоты регистрации нежелательных явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Влияние индивидуальных факторов пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.) на вероятность развития изучаемого явления не учитывают.

К аналитическим исследованиям относят «случай–контроль», «когортные исследования» и «опросы». «Случай–контроль» (*case–control studies*), как правило, являются ретроспективными исследованиями. В контрольную группу отбираются пациенты, которые сходны по всем характеристикам с пациентами основной группы, за исключением исхода (осложнения) и частоты применения интересующего ЛС (рис. 1).

Когортные исследования, (*cohort studies*) заключаются в наблюдении за группой (когортой) пациентов, одна часть из которых использует определенный вид лечения, а другая — нет. Наблюдение осуществляется до развития определенного исхода (или исходов) у лиц, подвергавшихся воздействию фактора риска (в том числе, какого-либо вида терапии) (рис. 2).

Опросы (*surveys*) предусматривают использование специальных анкет (опросников), которые отличаются по своим характеристикам валидности и добротности. Они могут быть специфическими (относительно какой-то конкретной патологии) и неспецифически-

Рис. 1

Схема исследования «случай–контроль»

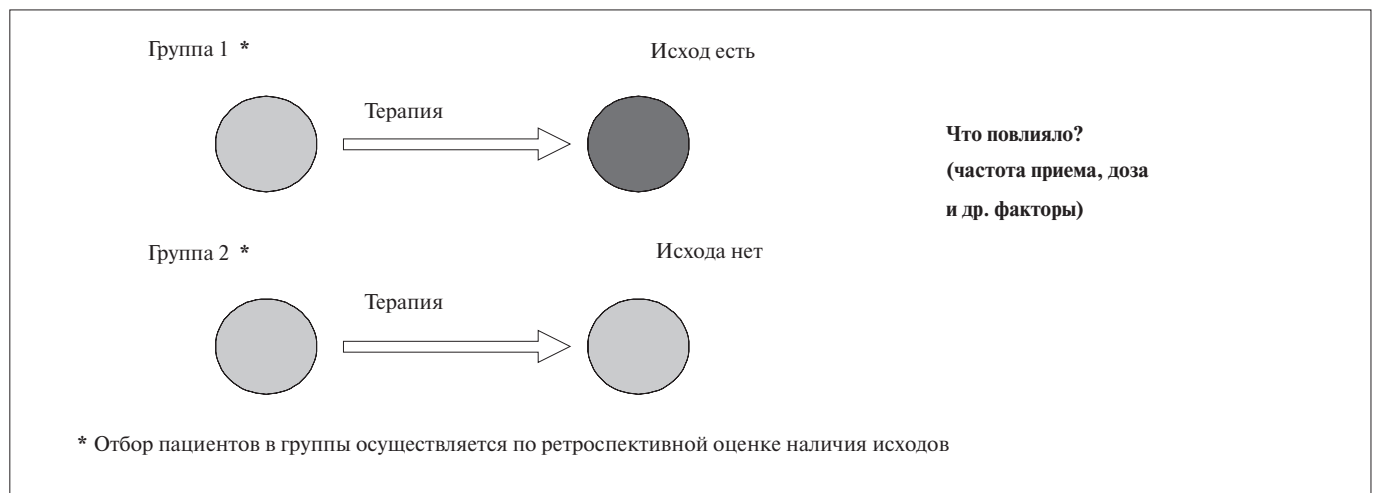
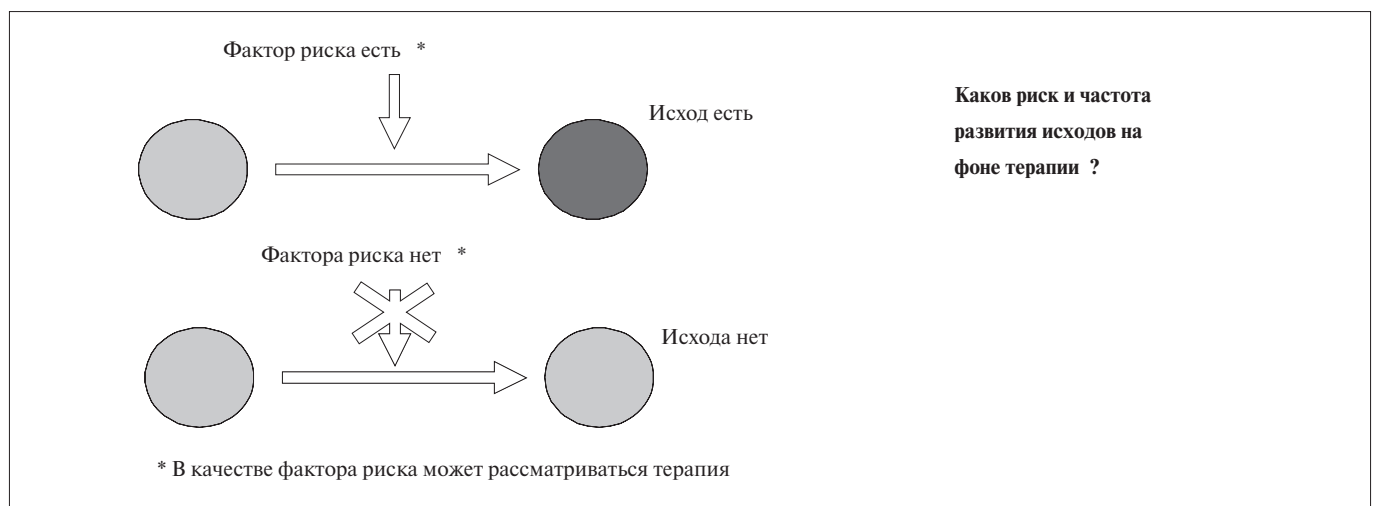


Рис. 2

Схема когортного исследования



ми (изучающими, например, общее качество жизни). По временным характеристикам опросы, как правило, бывают одномоментными.

К исследованиям по использованию ЛС относят «обзор и оценку использования ЛС», «обзоры потребления ЛС», и «программу использования ЛС».

При обзоре/оценке использования ЛС (*drug utilization review study*) в качестве критериев исследуются показания к назначению, рациональность выбора препаратов и режима дозирования, необходимость мониторинга, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности.

Обзоры потребления ЛС (*surveys of drug use*) позволяют получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (ЛПУ, область, государство).

Программа использования ЛС (*drug utilization review program*) представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества лекарственной терапии. Пример алгоритма такой долгосрочной программы представлен на *рис. 3*.

Фармакоэпидемиологические исследования могут также изучать практические и экономические показатели лечебных подразделений различного уровня. К таким методам относятся ABC — и VEN-анализ.

ABC-анализ — метод оценки рационального использования денежных средств, основанный на распределении ЛС по 3 классам в соответствии с их годовым потреблением; позволяет получить точную объективную картину расходования средств лекарственного бюджета медицинского учреждения:

- 1-й класс А — 10-20 % препаратов от годовой потребности, на которые расходуется 75 % от финансирования на ЛС;
- 2-й класс В — 10-20 % препаратов, на которые расходуется 15 % от лекарственного бюджета;
- 3-й класс С — 60-80 % препаратов, на которые в сумме расходуется не более 10 % финансирования на ЛС.

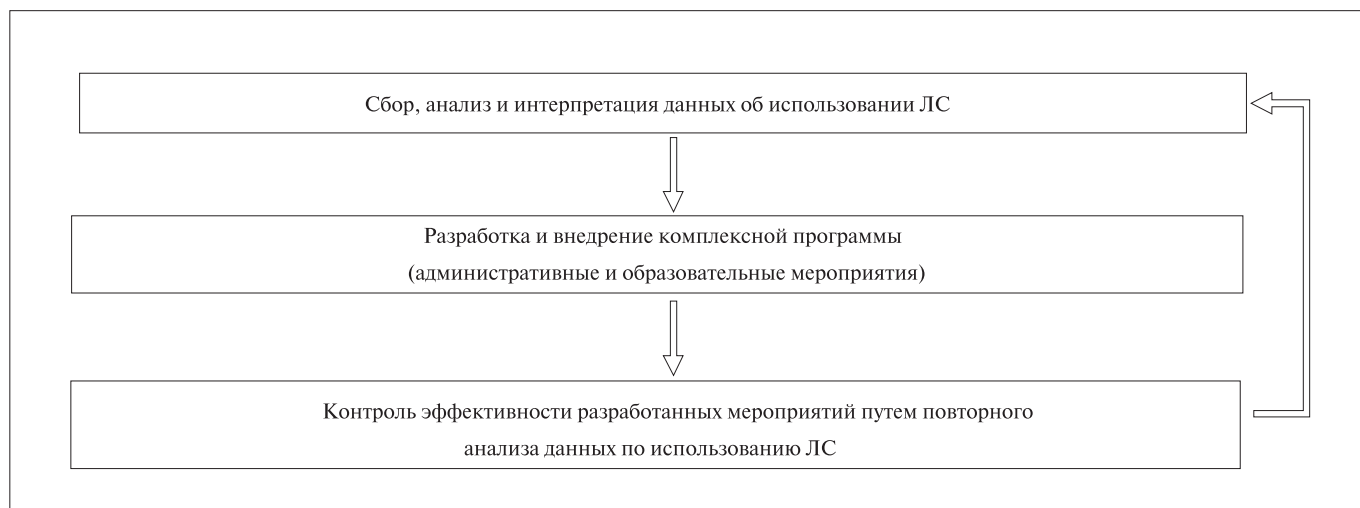
VEN-анализ — метод оценки эффективности использования ЛС; проводится параллельно с ABC-анализом и позволяет установить приоритеты отбора закупок ЛС в соответствии с их делением на жизненно важные, необходимые и второстепенные:

- жизненно важные (*vital*) — лекарства, важные для спасения жизни, имеющие опасный для жизни синдром отмены, постоянно необходимые для поддержания жизни.
- необходимые (*essential*) — лекарства, эффективные при лечении менее опасных, но серьезных заболеваний.
- второстепенные (*non-essential*) — лекарства для лечения легких заболеваний, лекарства сомнительной эффективности, дорогостоящие медикаменты с симптоматическими показаниями.

Такой значительный арсенал фармакоэпидемиологических методов позволяет проводить исследования в различных направлениях и отраслях медицинской науки. Кроме того, выполнение этих исследований зачастую инициируется утилитарными потребностями, возникающими на различных уровнях управления здравоохранением. В этой связи можно проследить определенную динамику как в направленности проводимых в России фармакоэпидемиологических исследований, так и в оценке их результатов. Несмотря на потребность в результатах фармакоэпидемиологического анализа и его актуальность для российского здравоохранения, в последнее время наблюдается тенденция снижения количества крупных исследований в этой области. По крайней мере, при анализе публикаций в отечественной периодической печати можно обнаружить, что максимальное количество крупных многоцентровых фармакоэпидемиологических исследований пришлось на период 2000—2003 гг. Среди них были работы, посвященные изучению фармакотерапии бронхиальной астмы, пневмонии, аллергических ринитов, заболеваний ЛОР-органов, артериальной гипертензии, хрониче-

Рис. 3

Алгоритм долгосрочной программы использования ЛС



ческой сердечной недостаточности, гинекологических заболеваний, хирургической (сепсис) и психо-неврологической патологии. В дальнейшем отмечалось снижение количества сообщений о крупных фармакоэпидемиологических исследованиях.

Снижение количества фармакоэпидемиологических исследований, а, следовательно, и интереса к ним, с одной стороны, является свидетельством незавершенности реформ в сфере здравоохранения и, вероятно, отсутствия у управленцев от медицины мотивации к получению реальных данных об эффективности этих реформ. С другой стороны, данная динамика косвенно отражает стабилизационные процессы, отмечающиеся в настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке, которые связаны с введением в действие «ограничительных списков». Это повлекло за собой снижение мотивации некоторых крупных фирм к финансовой поддержке постмаркетинговых (в том числе и фармакоэпидемиологических) исследований производимых ими препаратов, которые и без этого занимают лидирующие позиции в структуре продаж.

Еще одной характерной тенденцией развития отечественных фармакоэпидемиологических исследований является их направленность. Как уже было сказано, основными объектами фармакоэпидемиологического изучения могут выступать потребление ЛС, особенности их использования, экономическая составляющая, а также терапевтическая эффективность и побочные эффекты лечения. Среди перечисленных направлений практически в большинстве анализируемых работ побочные эффекты лечения не являлись основной целью исследований, притом, что в стране не налажен четкий мониторинг осложнений фармакотерапии.

По мнению профессора *Ю. В. Муравьева*, если эффективность, как лицевую сторону медали, фармацевтические фирмы широко освещают и назойливо показывают, используя для этого все средства, то обратная сторона – безопасность, как правило, мало доступна всеобщему обозрению, к тому же, чтобы узнать о ней, необходим значительный период времени.

Практически все крупномасштабные фармакоэпидемиологические исследования были посвящены практике использования ЛС, а именно рациональности их выбора при различных нозологиях или эффективности. Так, в недавно проведенном масштабном эпидемиологическом и фармакоэпидемиологическом клиническом исследовании АТР (*Angina Treatment Pattern*) было показано, что в большинстве случаев в Российской Федерации отсутствует адекватный контроль липидного обмена у лиц с факторами риска ИБС и у пациентов со стабильной стенокардией, а также не проводится адекватная терапия гиперлипидемии современными лекарственными препаратами. Полученные в этом исследовании результаты, бесспорно, расширили познания в области использования гиполипидемических препаратов, которые, однако, как и

все другие лекарства, имеют побочные реакции. В частности, статины могут приводить (особенно при длительном применении) к нарушениям функции печени и миопатии. Гепатотоксические реакции возможны и при применении другого гиполипидемического препарата — ниацина. В этой связи актуальным является вопрос о распространенности и частоте этих эффектов в клинической практике применительно к российским условиям. Однако отечественных фармакоэпидемиологических исследований, изучивших безопасность применения гиполипидемических препаратов, нет.

В многочисленных отечественных фармакоэпидемиологических исследованиях изучена практика назначения антибактериальных препаратов при различных заболеваниях. Однако вопросам безопасности применения антибиотиков они не были посвящены.

Есть и положительные примеры. Так, стоит упомянуть об опубликованных в прошлом году результатах второй части исследования ПИФАГОР, в котором на основании опроса пациентов с артериальной гипертензией изучалась реальная практика использования антигипертензивных препаратов. В анкете этого исследования нашли отражение вопросы безопасности проводимой терапии, несмотря на то, что для сбора данных о нежелательных лекарственных проявлениях использовался метод субъективной оценки пациентов, результаты которого имеют не самую высокую степень достоверности. Тем не менее, это позволило хотя бы приблизительно судить о частоте и распространенности нежелательных эффектов.

Одно из отечественных фармакоэпидемиологических исследований, посвященное изучению антибактериальной фармакотерапии обострения хронических бронхитов, выявило ряд серьезных проблем, среди которых необоснованно частое назначение антибиотиков (*Козлов С. Н. и др., 2001*). Нерациональное использование и неоправданно частое назначение системных антибиотиков установлено и в исследовании по изучению фармакотерапии острого тонзиллофарингита (*Козлов С. Н. и др., 2004*).

Фармакоэпидемиологическое изучение острого синусита также продемонстрировало неадекватно высокую частоту использования антибактериальных препаратов, которые наиболее часто назначались врачами или использовались самими пациентами с целью профилактики (*Карнов О. И., 2000*). Такой подход, естественно, приводит к повышению стоимости лечения, не способствует снижению бактериальной резистентности и требует внедрения образовательных программ, которые, как свидетельствует опыт, позволяют обеспечить рациональное использование ЛС.

Вывод о необходимости проведения образовательных программ был сделан и по результатам фармакоэпидемиологических исследований, в которых изучалось лечение внебольничных пневмоний (*Козлов С. Н. и др., 2000*). Было показано, что наряду с необоснованно частым назначением антибиотиков существу-

ет проблема нерациональной тактики их использования. Выявлено неоправданно широкое и в принципе необоснованное, с позиции доказательной медицины, применение аминогликозидов (гентамицина) и ко-тримоксазола. Причем такая практика существует, несмотря на наличие письма Минздрава России, в котором использование гентамицина для лечения внебольничной пневмонии признается ошибочным.

Результаты отечественных фармакоэпидемиологических исследований (ФЭДА-2000), в которых изучалась фармакотерапия бронхиальной астмы, выявили еще одну важную проблему. Несмотря на рациональное в основном использование клинико-фармакологических групп препаратов, применяемых для лечения этого заболевания, их дозы были недостаточными для адекватной терапии (Чучалин А. Г. и др., 2001).

Важной особенностью отечественных фармакоэпидемиологических исследований является не только их отличие от результатов аналогичных зарубежных работ, но и выявление неоднородности изучаемых показателей в различных российских регионах. Так, результатами уже цитируемого исследования ПИФАГОР (Белушова Ю. Б. и др., 2004) было показано, что, несмотря на рекомендации о необходимости использования диуретиков и бета-адреноблокаторов в качестве средств I ряда терапии, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) используются врачами гораздо чаще. При повсеместной распространенности этой тенденции удельная доля иАПФ в структуре приверженности врачей в центре России выше, чем на востоке страны.

Сопоставление результатов этого крупного исследования с результатами подобных региональных работ, в частности, с нашими данными, обнаружило более час-

тое использование в российских регионах устаревших и потенциально опасных антигипертензивных препаратов (препараты короткого действия и производные раувольфии).

За последние несколько лет отмечается тенденция к выполнению менее масштабных, но более качественных исследований, изучающих не только распространенность ЛС и условия их использования, но и аспекты эффективности фармакотерапии, степени ее безопасности и экономической целесообразности.

Особый интерес представляют результаты фармакоэпидемиологических исследований в области сердечно-сосудистой патологии, аллергологии, пульмонологии и гастроэнтерологии, направленные на изучение работы первичного звена оказания медицинской помощи, а именно бригадами скорой помощи и врачами амбулаторно-поликлинического звена.

На примере фармакоэпидемиологического изучения заболеваний сердечно-сосудистой системы были выявлены особенности использования ЛС врачами скорой медицинской помощи (СМП). При лечении пациентов кардиологического профиля врачами линейных бригад СМП чаще всего назначались спазмолитические средства (миотропные спазмолитики) (рис. 4).

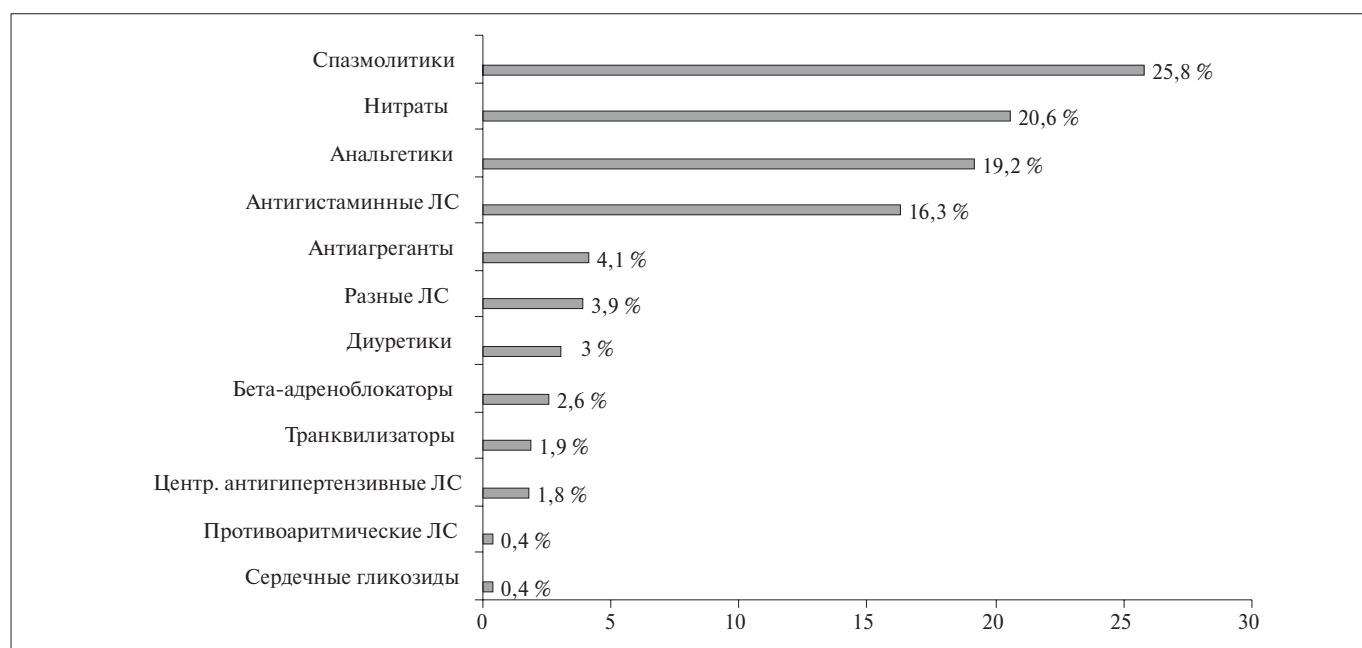
В то же время врачами специализированных бригад СМП чаще всего использовались анальгетические препараты (рис. 5).

Полученные данные позволили выявить факторы, влияющие на выбор тех или иных препаратов врачами СМП. Основными среди них являлись специальность врача, место его работы и стаж работы по специальности.

Кроме того, по результатам этого исследования были получены данные о рациональности выбора ЛС

Рис. 4

Структура использования ЛС линейными бригадами СМП у кардиологических больных



при назначении фармакотерапии больным кардиологического профиля. Так показано, что на долю анальгина приходилось 19,6 %, на долю парацетамола — 16 %, на кордиамин, сульфокамфокаин и корвалол в совокупности — 3,9 %. Таким образом, среди всех препаратов, назначаемых врачами СМП больным кардиологического профиля, доля препаратов с недоказанной эффективностью составила 39,5 % (рис. 6).

Данные ретроспективного описательного фармакоэпидемиологического исследования гипертонической болезни, в котором изучалась первичная медицинская документация 1966 пациентов с артериальной гипертензией (средний возраст 56,9 лет, продолжительность заболевания 5,6 лет, длительность непрерывной антигипертензивной терапии 8,9 мес.) выявили общую

структуру назначений антигипертензивных препаратов (рис. 7).

Показано, что на долю иАПФ приходилось 38,7 %, диуретики составили 20,4 %, бета-адреноблокаторы — 15 %, антагонисты кальция — 13,9 %, альфа-адреноблокаторы — 0,2 %, блокаторы ангиотензина II — 0,1 %. В целом, 1/4 часть всех назначений приходилась на устаревшие, малоэффективные и потенциально опасные ЛС, такие как препараты раувольфии и антигипертензивные препараты с короткой продолжительностью действия. Практически все клинико-фармакологические группы в значительной степени были представлены генериками. Эффективность терапии оценивалась по показателям снижения артериального давления и достижения его целевого уровня. Для ретроспективной

Рис. 5

Структура использования ЛС специализированными бригадами СМП у кардиологических больных

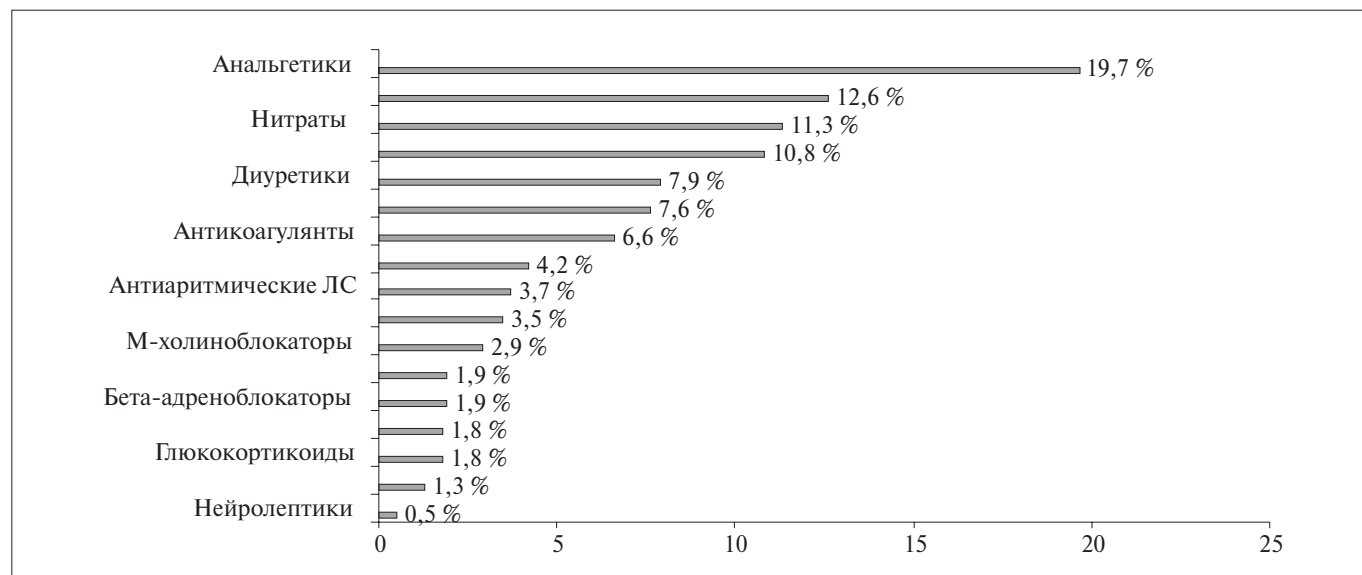


Рис. 6

Структура использования ЛС врачами СМП



оценки эффективности антигипертензивной терапии использовалась первичная документация пациентов, получавших однокомпонентную терапию.

Среди иАПФ преобладали препараты эналаприла. Они были представлены оригинальным препаратом ренитеком и в большей степени – генериками с коммерческими названиями: энап, энам, эднит и энала-

прил (рис. 8). Наиболее выраженное гипотензивное действие отмечалось у ренитека. Ему уступали показатели генериков, среди которых наименьшая эффективность была выявлена у энама. На фоне приема ренитека также отмечались наиболее высокие показатели достижения целевого уровня артериального давления.

Рис. 7

Общая структура назначений антигипертензивных препаратов

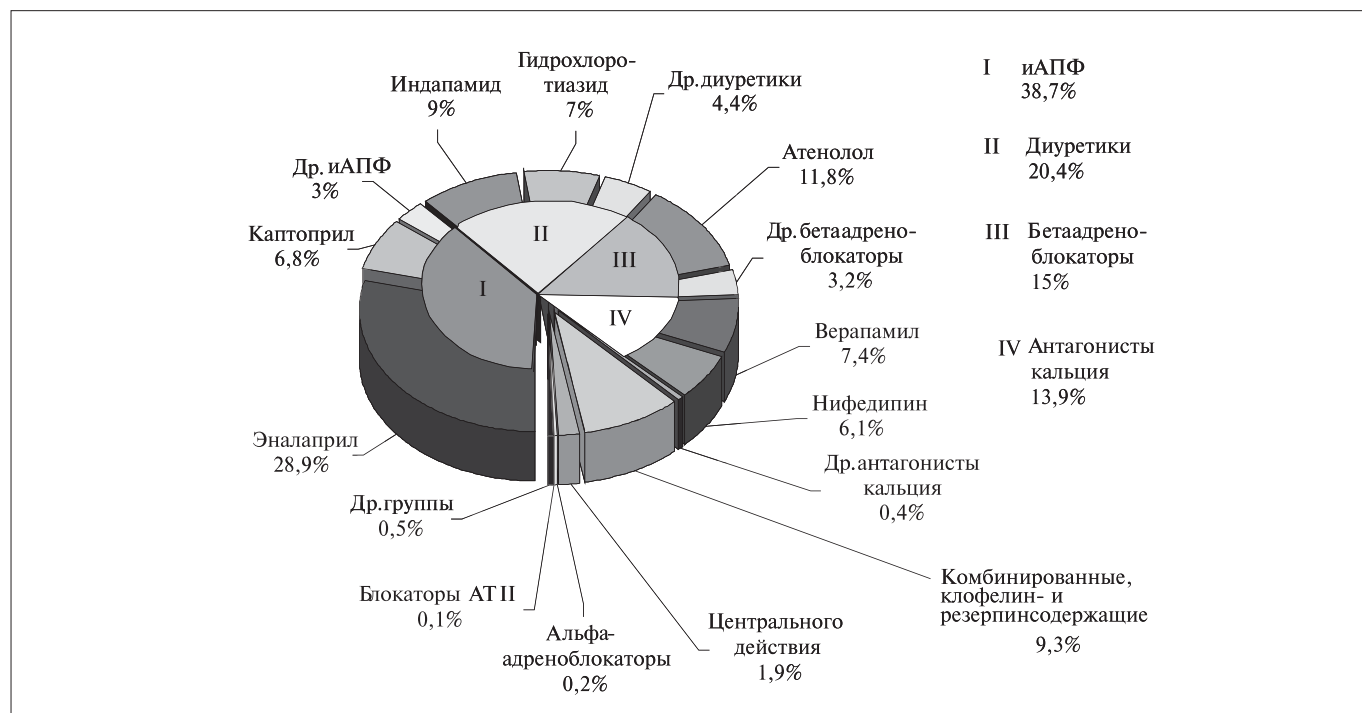
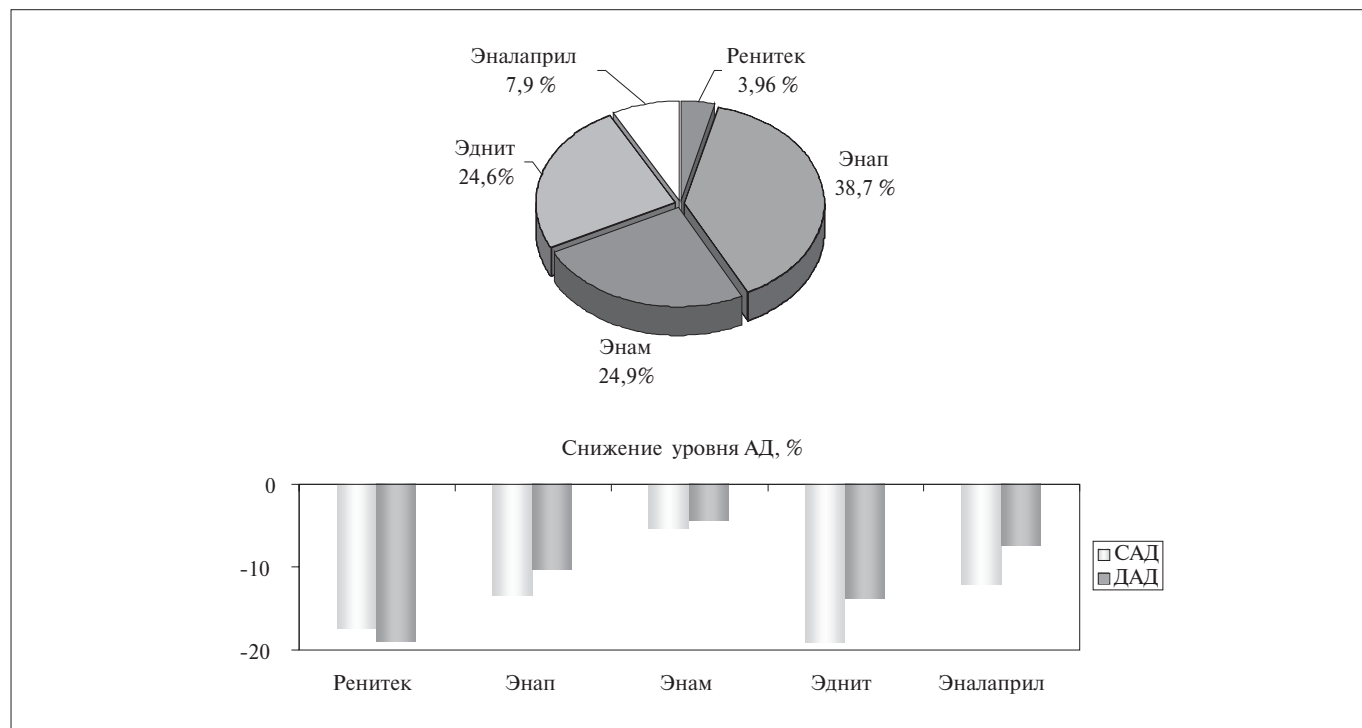
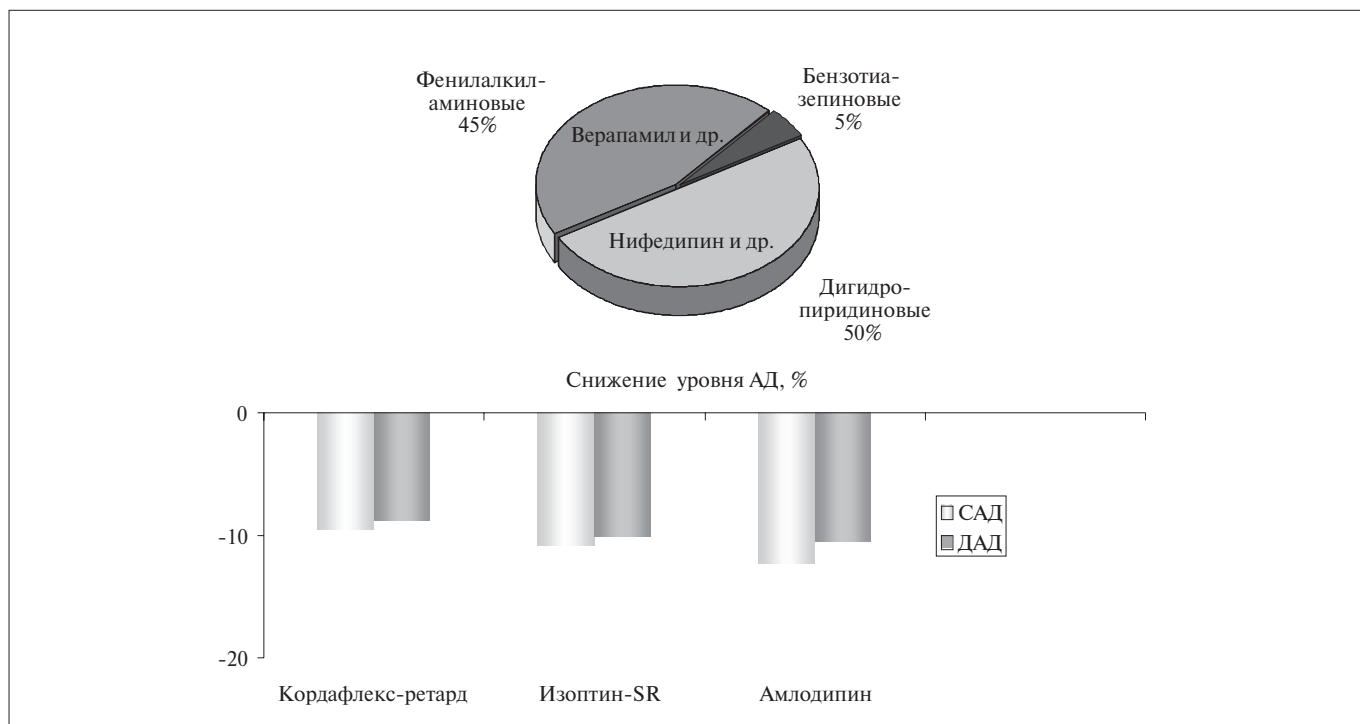


Рис. 8

Структура назначений иАПФ и оценка их терапевтической эффективности



Структура назначений антагонистов кальция и оценка их терапевтической эффективности



Диуретики были представлены препаратами индапамида – оригинальным препаратом арифоном (44,3 %) и генериком с коммерческим названием индапамид (13,7 %), а также препаратом гидрохлоротиазида – гипотиазидом (42 %). По выраженности гипотензивного действия и по достижению целевого уровня артериального давления эти препараты были сопоставимы.

Из бета-адреноблокаторов наиболее часто назначались препараты атенолола (97,1 %), представленные в основном его одноименными генериками. Другие бета-адреноблокаторы, такие как препараты метопролола и бисопролола, назначались крайне редко (2,9 %). Их терапевтическая эффективность значимо не отличалась от показателей препаратов из других групп.

Среди антагонистов кальция наиболее часто назначались короткодействующие формы верапамила и нифедипина (рис. 9). Поскольку назначение препаратов с коротким периодом действия не соответствует международным и национальным рекомендациям, данные об их терапевтической эффективности для дальнейшего анализа не использовались. Крайне редко назначались пролонгированные формы нифедипина, верапамила, а также новые препараты (например, амлодипин).

Таким образом, проведенные фармакоэпидемиологические исследования позволили оценить не только степень рациональности фармакотерапии в условиях первичного звена оказания медицинской помощи, но и использовать полученные данные для дальнейшего анализа. Результаты этих исследований могут также послужить для получения разнообразной клинко-фармакологической информации, а также для комплексного динамического анализа и оценки реальной клинической практики, необходимых для принятия своевременных и адекватных решений на различных уровнях.

Подводя итоги, можно констатировать, что одним из основных аспектов фармакоэпидемиологических исследований, проводимых в настоящее время, является оценка клинической эффективности различных терапевтических технологий. Кроме того, указанная концепция основывается на необходимости осуществлять медицинское образование и выбор стратегии лечения с учетом методологически безупречных исследований, включающих анализ стоимости, что, вероятно, обусловлено требованиями современного этапа развития российской медицины, а также особенностями мировоззрения российской медицинской общности.