

Исследования потребления лекарственных средств на индивидуальном уровне, как основная концепция фармакоэпидемиологии

Мухина С. М. , Баранова М. И. , Гомон Ю. М. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Фармакоэпидемиологические исследования необходимы для совершенствования системы рационального использования лекарственных средств, а также выявления наиболее проблемных областей. Подобные исследования позволяют оценить не только количественные показатели потребления, но и такие показатели как приверженность пациентов терапии, частоту случаев полипрагмазии и злоупотребления лекарственными средствами.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология; полипрагмазия; исследования потребления лекарств; приверженность терапии

Для цитирования:

Мухина С. М., Баранова М. И., Гомон Ю. М. Исследования потребления лекарственных средств на индивидуальном уровне, как основная концепция фармакоэпидемиологии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-33>

Поступила: 24 марта 2023 г. **Принята:** 30 марта 2023 г. **Опубликована:** 30 августа 2023 г.

Drug utilization research at the individual level as the main concept of pharmacoepidemiology

Mukhina S. M. , Baranova M. I. , Gomon Yu. M. 

I.P. Pavlov SPbSMOMOH, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Pharmacoepidemiological studies are necessary to improve the system of rational use of drugs and to identify the most problematic areas. Such studies make it possible to evaluate not only quantitative indicators of consumption but also indicators such as patient adherence, frequency of cases of polypharmacy, and drug abuse.

Keywords: pharmacoepidemiology; polypharmacy; drug utilization research; adherence

For citations:

Mukhina SM, Baranova MI, Gomon YuM. Drug utilization research at the individual level as the main concept of pharmacoepidemiology. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(2):21–30. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-33>

Received: March 24, 2023. **Accepted:** March 30, 2023. **Published:** August 30, 2023.

Введение

Фармакоэпидемиология — это дисциплина фармакологии, которая использует принципы эпидемиологии с целью пострегистрационной оценки лекарственных средств, включающей описание использования лекарственных средств, а также оценки рисков и преимуществ использования лекарственных средств в реальной клинической практике [1, 2].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет потребление лекарственных препаратов (*англ.* drug utilization) как «маркетинг, распространение, назначение и использование лекарственных

средств в медицинском, социальном и экономическом аспектах». Фармакоэпидемиологические исследования изучают количественные и качественные характеристики пролеченных пациентов, учитывают национальные или региональные различия в потребление лекарственных средств, факторы, определяющие показания к назначению, а также случаи назначения лекарств вне утвержденных показаний (*англ.* off-label). Такие исследования демонстрируют, что назначение и потребление лекарственных средств зависят от множества факторов, одни из которых являются рациональными (выте-

кающими из выводов клинических исследований), а другие — иррациональными (связанными с социальными, экономическими и образовательными факторами). Важность последних в повседневной практике неуклонно возрастает [2, 3].

Основная цель исследований потребления лекарственных средств — определить, является ли лекарственная терапия рациональной [3].

Источниками данных об использовании лекарств могут быть сведения об оптовых закупках лекарственных препаратов или аптечных продажах, листы назначений в электронных медицинских картах пациентов, а также информация от поставщиков медицинских услуг и плательщиков, например, национальных служб здравоохранения, страховых компаний или агентств по возмещению расходов. Данные могут быть либо агрегированы, либо собраны на индивидуальном уровне.

Используя данные о назначении или отпуске лекарств на индивидуальном уровне, можно описать основные показатели использования лекарственных средств, такие как, частота первичных назначений и распространённость использования лекарственного средства, а также более сложные показатели, такие как приверженность пациентов лечению, риски полипрагмазии, неправильное использование препаратов или неравномерное распределение общего объёма назначенных или выданных лекарств среди тех, кто их использует. Наконец, данные о назначении или отпуске лекарств на индивидуальном уровне могут использоваться для оценки различий в употреблении лекарств между группами населения или для расчёта показателей качества назначения (*англ.* prescribing quality indicators; PQI) для оценки частоты их надлежащего потребления [4, 5].

Стационарные листы назначений с заданными и введёнными дозами, позволяют идентифицировать начало медикаментозного лечения, изменение доз и прекращение лечения. Тем не менее, исследования использования лекарств обычно основаны на данных об отпуске, предоставляемых аптеками. Это приводит к нескольким методологическим сложностям: фактическое начало лекарственной терапии может быть отложено; лекарственное средство может быть выкуплено по рецепту, но не использовано пациентом; изменения дозы могут происходить без новых рецептов или нового отпуска препарата аптекой; создание избыточных объёмов лекарственных средств вместе с несоблюдением доз и кратности применения могут изменить реально существующий терапевтический период; наконец, прекращение лечения часто происходит раньше предполагаемой даты его окончания [5].

Основные эпидемиологические показатели потребления лекарственных средств включают показатели частоты первичных назначений и рас-

пространённости употребления лекарственных средств.

Частота первичных назначений

Частота первичных назначений в фармакоэпидемиологии — это показатель, рассчитываемый как число новых потребителей лекарственного средства за определённый период времени, разделённый на сумму человеко-времени в группе риска за тот же период. Человеко-время отражает сумму индивидуального времени наблюдения, например, 1000 человек под наблюдением в течение 1 года и 500 человек под наблюдением в течение 2-х лет соответствуют 1000 человеко-лет. Результатом проведённых расчётов может стать показатель частоты первичных назначений «50 новых потребителей лекарственного средства на 10000 человеко-лет». Определение случаев «нового использования» может различаться в разных исследованиях в зависимости от того, насколько длинные временные ряды доступны [4].

Другим расчётным показателем частоты первичных назначений является совокупный риск назначения лекарственного средства, оцениваемый как доля новых потребителей, разделённая на численность населения, не получавшего лечения, в начале периода наблюдения. Примером результата таких расчётов может стать оценка 12 % риска начала приёма сердечно-сосудистых препаратов в течение 1 года среди лиц пожилого и старческого возраста. Необходимо отметить, что согласно данному определению частоты первичных назначений, знаменатель должен быть ограничен населением, подвергающимся фактическому риску назначения рассматриваемых лекарственных средств [5].

Первичное назначение лекарственного средства пациенту представляет особый интерес, поскольку оно является прямым следствием диагностического процесса и выбранной лечебной тактики. Дальнейшее изменение дозировок, отмена лекарственной терапии может предоставить дополнительную информацию, которая даёт представление о реальной практике использования лекарственных средств [5].

Промежуток времени, в течение которого лекарственное средство могло не отпускаться, называется периодом элиминации или периодом вымывания. Его используют для разграничения нового случая потребления лекарственного препарата и периода, представляющего собой продолжение лечения [4]. Чаще всего выбранная продолжительность периода составляет 1 год (365 дней). При этом он может различаться для лекарственных средств для хронического применения и курсового применения (например, анальгетики или антибиотики). Таким образом, период вымывания варьирует в зависимости от типа изучаемых лекарственных средств [5].

Поскольку трудно определить подходящую продолжительность периода элиминации, даже при хорошем клиническом понимании конкретных условий, в качестве аналитического подхода к оценке продолжительности дозирования было предложено параметрическое распределение времени ожидания. Оно даёт оценку продолжительности дозирования, определённой как время, в течение которого определённый процент всех пользователей, находящихся в процессе лечения, вернётся, чтобы получить своё следующее назначение. Кроме того, метод даёт оценку доли новых случаев медикаментозного лечения в течение периода наблюдения, хотя он не проводит различия между первым использованием и повторным лечением. Основным преимуществом использования для оценки продолжительности дозирования и продолжительности периода элиминации для выявления новых случаев медикаментозного лечения является то, что его оценка основана на фактической модели использования лекарственных средств населением [5].

Распространённость применения лекарственных средств

Показатель распространённости применения лекарственных средств используют для приблизительной оценки частоты их назначения (недостаточного или чрезмерного), а также оценки размеров популяции, подверженной риску, в случае выявления проблем с безопасностью их использования. Существует два широко используемых показателя распространённости: точечная распространённость и распространённость за период [4].

Точечная распространённость описывает долю населения, принимающего лекарственное средство в определённый момент времени.

Распространённость за период чаще используется в исследованиях потребления лекарств (*англ.* drug utilization research) и описывает долю населения, принимающую лекарственные средства в какой-то момент в течение определённого периода, обычно в течение года. Таким образом, в числитель входят как новые, так и постоянные потребители лекарственных средств, а в знаменателе используется общая численность населения. Так как показатель распространённости за период оценивает количество потребителей лекарств за определённый период времени, то в зависимости от длительности этого периода и длительности приёма препарата, оценки распространённости за период будут выше, чем количество потребителей лекарств в конкретный день [4]. Так на примере антибактериальных препаратов понятно, что поскольку они используются в течение короткого периода времени, количество потребителей в конкретный день будет заметно меньше, чем количество потребителей,

подсчитанное в течение всего года. Таким образом, для лекарств, используемых краткосрочно, подсчёт количества выписанных рецептов за определённый период времени может более точно отразить реальное потребление лекарственного средства, чем распространённость за период [4].

Приверженность лечению

Оценка приверженности терапии имеет решающее значение для определения безопасности и эффективности лекарственных средств вне условий клинических исследований [6].

Приверженность терапии (*англ.* adherence; также называемая комплаентность) — это измеренная степень соответствия поведения пациента предписаниям врача. Управление приверженностью представляет собой процесс, целью которого является достижение наилучшей практики использования пациентами назначенных лекарств для достижения максимальной пользы и сведения к минимуму рисков причинения вреда [7].

Приверженность состоит из трёх компонентов (см. рис. 1):

1. инициирование;
2. реализация;
3. прекращение.

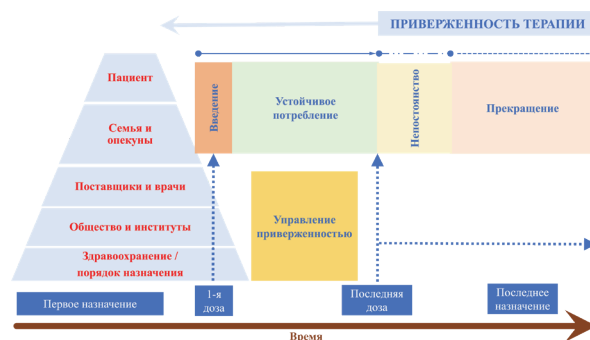


Рис. 1. Измерение приверженности терапии

Процесс начинается с приёма пациентов первой дозы назначенного лекарственного средства. Процесс продолжается в соответствии с режимом дозирования, а приверженность определяется как степень, в которой фактическое дозирование препарата соотносится с предписанным.

Таким образом, низкая приверженность терапии может быть обусловлена следующими ситуациями или их комбинациями:

- позднее или не начатое лечение;
- неоптимальный режим дозирования;
- раннее прекращение приёма лекарственного средства.

Оценка приверженности лечению ограничивается лекарственными средствами для длительного

применения, так как их применение на длительном промежутке времени требуют неоднократного выписывания рецептов. Следует отметить, что инициация и реализация взаимосвязаны, поскольку пациент может быть регулярно обращаться за рецептами, но не соблюдать дозировку или кратность приёма выписанного лекарственного средства [6].

Измерение персистенции лечения

Персистенция — это промежуток времени между началом приёма и последней дозой, который непосредственно предшествует прекращению приёма [7].

Существует несколько подходов к оценке продолжительности назначения. Один подход заключается в том, чтобы основывать оценку на количестве выданных доз или количестве выданных установленных дневных доз (*англ.* defined daily dose; DDD), предполагая, что предписанная суточная доза соответствует клинически рекомендуемой минимальной дозе.

DDD — это установленная суточная доза лекарственного средства (ЛС) для взрослых, ориентировочно приближённая к средней поддерживающей дозе при использовании ЛС по его основному показанию у взрослых [3]. DDD — ценный инструмент для описания совокупного потребления лекарственных средств, когда данные об их потреблении на индивидуальном уровне отсутствуют, поскольку по количеству проданных DDDs может оценить количество реальных потребителей. В зависимости от того, насколько хорошо DDDs коррелирует с клинической рекомендуемой дозой, при оценке продолжительности назначения может быть предпочтительнее учёт количества доз, а не DDDs. Особенно это касается использования лекарственных средств у детей, пациентов пожилого и старческого возраста, отделений реанимации и интенсивной терапии, т. е. тогда, когда рекомендуется снижение дозы [4].

Вторым подходом является применение статистических методов, которые также могут быть использованы для оценки продолжительности назначения.

Использование метода восполнения пробела

Метод восполнения пробела (*англ.* the refill gap method) измеряет приверженность на основе промежутков между получениями данными о назначении лекарственного средства и является одним из наиболее распространённых показателей постоянства лечения при использовании данных о выдаче лекарств на индивидуальном уровне. Пациент считается непостоянным, если промежуток между повторными отпусками препарата превышает предоставленные дни плюс допустимый люфт. «Льготный период» добавлен, чтобы позволить получить

лекарство с опозданием в случае применения в неоптимальной дозе или накопления запасов. Люфт может быть установлен в абсолютных единицах, например, на 90 дней, или в относительных, например, на 20% от срока действия рецепта, но в идеале он должен основываться на клиническом или фармакологическом обосновании [4].

Пациенты должны быть исключены из анализа, если невозможно оценить регулярность отпуска им лекарственных средств, например, в случае смерти пациента, переезда, длительной госпитализации. Важно отметить, что метод восполнения пробела очень чувствителен к предположениям о длительности назначения и продолжительности выбранного льготного периода. Согласно определению, длительный льготный период допускает более высокую степень неоптимального внедрения и нерегулярной повторной выдачи препарата и, следовательно, даёт низкую оценку доли непостоянных пациентов. Поэтому, чтобы гарантировать надёжность оценок постоянства, рекомендуется проводить множественный анализ чувствительности с различной продолжительностью льготного периода [4].

Приверженность, оценённая с помощью метода заполнения промежутка часто демонстрируется с использованием кривой выживаемости Каплана-Мейера, где по оси Y показана доля комплаентных пациентов, а по оси X — время наблюдения. Такая кривая могла бы, например, информировать о том, что 60% пациентов через 180 дней наблюдения всё ещё получают терапию [4].

Метод «годовой модели»

Метод «годовой модели» (*англ.* the anniversary model) один из самых простых способов измерения продолжительности лечения, поскольку не учитывается продолжительность одного назначения. Цель состоит в том, чтобы определить приверженность лечения через 1 год после его начала. В данной модели пациент считается приверженным терапии, если имело место обращение за повторным рецептом в течение 1 года после даты первого назначения [4]. Как и при применении метода «восполнения пробела», здесь также целесообразно добавление льготного периода. Этот метод имеет ограничения, например, он не чувствителен к периодам отмены, которые происходят до истечения года от начала лечения [8].

Модель последовательности пополнения

Модель последовательности пополнения (*англ.* the refill-sequence model) позволяет провести количественную оценку длительности периода приёма лекарства. Такая модель рассчитывает время между датой первого назначения и моментом, когда возникает слишком большой разрыв между отпусками лекарственного средства. Таким образом, если па-

циент не обратился за повторным рецептом в течение заранее определённого количества дней, считается, что пациент прекратил терапию и после этого считается некомплаентным [6].

Метод оценки доли охваченных пациентов

Метод оценки доли охваченных пациентов (*англ.* proportion of patients covered; PPC) оценивает долю пациентов, получающих лечение в конкретный день с момента начала лечения. Если пациент больше не получает лечение в анализируемый день, этот пациент исключается из числителя PPC. Однако пациент снова вносится в числитель при повторном выписывании рецепта, что является важным отличием от кривой выживаемости Каплана-Мейера [4]. Таким образом, метод PPC не исключает пациентов с низкой приверженностью лечению. Пациенты с низким уровнем приверженности будут иметь более длительные интервалы между назначениями [10]. Пациентов необходимо исключить как из числителя, так и из знаменателя, если невозможно оценить отпуск им лекарственных средств, например, в связи со смертью или миграцией [4]. Сочетание метода PPC с анализом выживаемости может предоставить информацию как о продолжительности терапии, так и о степени приверженности [9].

Оценка режима дозирования

Расчёт режима дозирования основан на гипотезе о назначенной суточной дозе. Существуют различные способы описания осуществления режимов дозирования. Ниже представлены два наиболее распространённых метода, основанных на данных об отпуске лекарственных средств.

Показатель доли дней, охваченных лечением

Доля дней, охваченных лечением (*англ.* proportion of days covered; PDC) рассчитывается как доля дней, в течение которых пациент имел доступный запас лекарственных препаратов [8]. PDC можно, например, рассчитать за фиксированный интервал в 365 дней или 6 месяцев. Так, гипотетический пациент получает лекарства в течение 180 дней в течение 365 дней, что даёт однолетний PDC 49% (180/365 дней) и 6-месячный PDC 50% (90/180 дней) [4]. В большинстве случаев PDC не может превышать 100%; исключения могут быть сделаны в ситуациях, когда важно зафиксировать потенциальное чрезмерное потребление или злоупотребление лекарственными средствами [8]. PDC можно использовать, как непрерывную меру путём расчёта PDC для каждого пациента и суммирования среднего PDC в популяции. PDC часто сводится к категориальному показателю, основанному на определённом пороге, например, 80%, определя-

ющему, имеет ли пациент субоптимальное потребление или нет. Этот порог, а также продолжительность периода, в течение которого рассчитывается PDC, должны быть обоснованы как с клинической, так и с фармакологической точек зрения [4].

Коэффициент владения лекарством

Коэффициент владения лекарством (*англ.* medication possession ratio; MPR) суммирует количество доступного пациенту лекарства в течение определённого периода, делённое на количество дней в этом периоде. Обычно MPR учитывает избыточное снабжение лекарствами, когда рецепты перекрываются из-за раннего пополнения запасов, и поэтому он может превышать 100%, что является основным отличием от PDC [4].

Сочетание различных методов оценки приверженности

Как упоминалось выше, при оценке приверженности уместно сочетать методы оценки персистенции и соблюдения режима дозирования. Например, метод восполнения пробела отражает только один аспект приверженности, в то время как использование только показателей PDC и MPR не даёт информации о времени прекращения лечения. Показатели приверженности можно комбинировать, выявляя пациентов, которые продолжают лечение в течение заданного периода времени, а затем рассчитывая выполнение в течение этого периода с помощью PDC или MPR [4].

Оценка потребления лекарственных средств в случаях поликомпонентной терапии

Данные о выдаче лекарств на индивидуальном уровне могут быть полезны для оценки одновременного использования различных лекарственных средств. Такие исследования оценивают частоту случаев полипрагмазии, а также случаи возможных межлекарственных взаимодействий (*англ.* drug-drug interactions; DDI). Однако часто бывает трудно отличить комбинированное использование от замены схемы лечения [4].

Самый простой метод оценки потребления при одновременном использовании нескольких лекарственных средств — подсчёт выданных доз в заранее определённом окне наблюдения (см. рис. 2.1).

Более точный подход к выявлению сочетанного применения препаратов заключается в оценке степени совпадения назначений разных лекарственных средств. Одновременное употребление лекарственных препаратов оценивается на основе определённой даты (см. рис. 2.2). Даты выдачи рецептов на лекарства А и В сопоставляются с их периодами перекрытия. Степень перекрытия оценивают с ис-

пользованием тех же методов, которые описаны в разделе «Приверженность» [4].



Рис. 2.1. Подсчёт выданных лекарств в заранее определённом окне наблюдения

Примечание: Rx (1, 2, 3, 4) — рецепты.

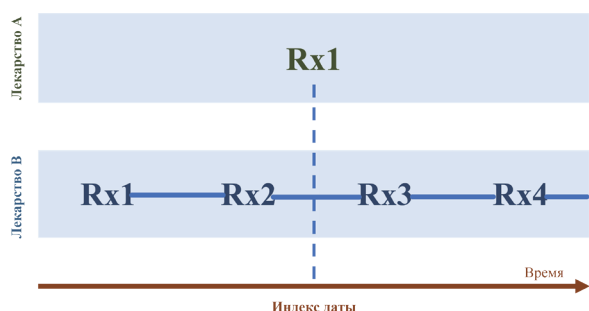


Рис. 2.2. Подсчёт выданных лекарств в определённую дату

Примечание: Rx (1, 2, 3, 4) — рецепты.

Идентификация случаев межлекарственных взаимодействий

Межлекарственные взаимодействия могут возникать, когда два или более лекарственных средства вводятся пациенту одновременно. Оно реализуется посредством изменения активности одного лекарственного средства другим как фармакокинетически (ФК), так и фармакодинамически (ФД). Поскольку клинически случаи DDI может быть трудно оценить, используют термин «потенциальные DDI». Потенциальные DDI можно оценить с помощью данных об отпуске лекарств на индивидуальном уровне с применением методов, описанных выше. Однако ни один из методов не может быть абсолютно точным. Одни методы могут ошибочно классифицировать переключения с терапии на терапию как случаи комбинирования лекарственных средств, другие — не выявлять короткие курсы терапии и дополнительную терапию [4].

Идентификация случаев замены лекарственных средств

Оценка случаев смены терапии требует анализа схемы отпуска лекарств с использованием тех же методов, которые описаны выше в разделе «Приверженность». Первым шагом обычно являет-

ся применение периода вымывания без каких-либо выданных лекарственных средств для идентификации новых потребителей. Далее следует собственно анализ выданных лекарственных препаратов. В зависимости от цели исследования возможна оценка переключения с оригинального препарата на дженерик или между двумя разными лекарственными средствами, которые используются по одному и тому же показанию. Количество замен лекарственного средства может быть выражено в процентах от общего количества последовательных назначений или в виде доли всех пациентов, у которых была проведена замена. Исследования замены лекарств с течением времени могут оценивать как количество различных отпускаемых лекарственных средств, так и последовательный порядок отпускаемых лекарств во времени. Возьмём, к примеру, пациента, которому в течение одного года выписывают два альтернативных препарата-дженерика (препараты А и В) следующим последовательным образом: AAABBB по сравнению с ABBAAB. В первом случае будет один переход, во втором — три, но в обоих случаях пациент подвергался воздействию двух дженериков [4].

Выявление случаев полипрагмазии

Полипрагмазия чаще всего определяется как одновременный приём пяти или более лекарственных средств. Полипрагмазия может вызвать риски для здоровья, такие как нежелательные реакции, врачебные ошибки и несоблюдение режима лечения, а также может привести к не нужным расходам. Наиболее часто для выявления случаев полипрагмазии оценивают количество выписанных пациенту рецептов. Однако базы данных не содержат информации о предписанных суточных дозах или продолжительности лечения. В качестве альтернативного показателя можно использовать количество лекарственных средств, приобретённых в течение ограниченного периода времени, например, квартала [11]. Метод пополнения — пример оценки случаев полипрагмазии, который учитывает время лечения и способен различать случаи переключения с одного лекарственного средства на другое от сочетанного применения. Он определяет полипрагмазию, как любой сценарий, при котором целевые лекарственные средства повторно отпускаются в течение их совместного применения (см. рис. 3), т. е. дата отпуска препарата В приходится на период применения препарата А, дата отпуска препарата А приходится на период приёма препарата В и следующая дата отпуска препарата В также происходят во время периода приёма препарата А. Чтобы соответствовать этому определению, пациент должен иметь как минимум два рецепта на препарат А и два рецепта на препарат В. Этот метод схемы пополне-

ния был разработан на основе предположения, что после смены терапии не будет повторных назначений второго препарата. Таким образом, исключаются пациенты, у которых совпадение назначений ошибочно указывает на одновременное использование, смену терапии (перекрытие внутри класса) или прекращение и начало приёма двух несвязанных препаратов (перекрытие между классами). Однако, в большинстве исследований, в качестве меры полипрагмазии используется общее количество отдельно применяемых лекарственных средств [4].

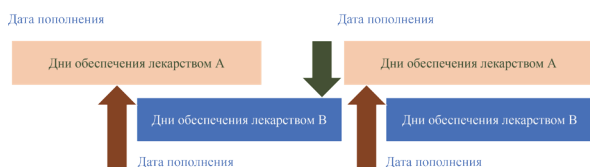


Рис. 3. Метод пополнения для выявления полипрагмазии

Злоупотребление лекарственными средствами

Маркеры неправильного употребления или злоупотребления лекарственными средствами были разработаны для определения группы пациентов, в которых риски таких событий выше, чем в общей популяции [6].

Для оценки злоупотреблений лекарственными средствами изучают:

1. количество лиц, выписывающих рецепты;
2. количество аптек;
3. объём выданных лекарственных средств;
4. перекрывающиеся рецепты/досрочное пополнение запасов [4].

Одним из индикаторов является количество посещений нескольких врачей, выписывающих рецепты (*англ.* doctor-shopping quantity; DSQ) [6].

Период назначения определяется для каждой пары врач/пациент, как период между первым и последним визитом. Этот период не обязательно должен быть непрерывным и может быть прерван (например, пациент может проконсультироваться с другим врачом, если постоянный врач находится в отпуске). Таким образом, когда интервал между двумя последовательными назначениями превышает заданный порог для пары врач/пациент, а период назначения прерывается. При методе «DSQ» определённая доля лекарств, полученная путём перекрывания рецептов от разных врачей, считается законной с медицинской точки зрения. Например, если 3 периода назначения (рецепт от 3 разных врачей одному и тому же пациенту) перекрываются, предполагается, что одна треть от общего количества разрешена с медицинской точки зрения [9].

Показатель, оценивающий повторные посещения врача с целью выписывания дополнительных

рецептов (*англ.* doctor-shopping indicator; DSI), рассчитывается путём деления DSQ на общее выданное количество. Сигнал о злоупотреблении считается значимым, когда DSI превышает 1%. Ниже этого значения считается, что нет явного признака злоупотребления. Порог в 1% является эмпирическим: он получен из различных опубликованных исследований, а также из национальных опросов среди пациентов наркологических центров [6]. В отношении походов к врачу важно отметить, что это сложное многофакторное явление, которое отражает широкий спектр вариантов поведения пациентов. Обоснование пациентом чрезмерного использования лекарств через посещение врача может варьировать от факторов, связанных с врачом, до факторов, связанных с пациентом [4].

Выявление асимметрии в потреблении лекарственных средств

Обратная кривая Лоренца может быть использована для отображения распределения употребления лекарственных средств среди населения. Она может выявить наличие асимметричного распределения объёма лекарственных средств. Ось абсцисс представляет процентиль населения, принимающего лекарство, а ось Y — процентиль общего объёма лекарственного средства (см. рис. 4). Перекош в объёме потребления лекарственных средств наблюдается тогда, когда кривая перемещается в левый верхний угол, демонстрируя, что значительная доля объёмов лекарственного средства используется ограниченной группой населения [4].

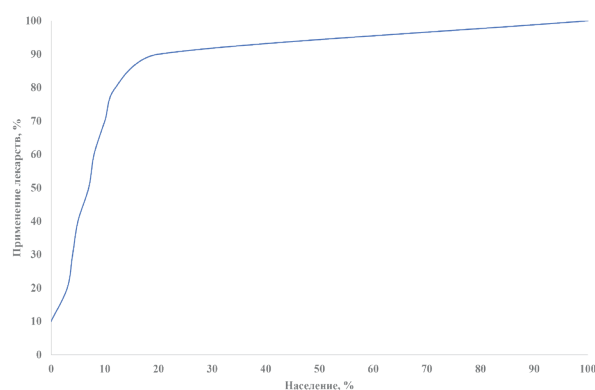


Рис. 4. Обратная кривая Лоренца

Примечательно, что асимметрия в потреблении лекарств может наблюдаться по разным причинам, например, когда злоупотребление лекарствами приводит к интенсивным и спорадическим потребителям (например, опиоидов) или, когда препараты используются в разных дозировках и /или в разной продолжительности с разными показаниями (например, стероиды).

Оценка качества применения лекарственных средств

Данные об отпуске лекарств на индивидуальном уровне можно использовать для изучения качества использования лекарств.

Индикаторы качества потребления (англ. prescribing quality indicators; PQI) можно разделить на ориентированные на лекарственные средства, заболевание или пациента. Первая группа сосредоточена на лекарствах и не имеет информации о диагнозах или состояниях, для которых они были назначены. Такие индикаторы можно использовать для выявления случаев дублирования лекарственных средств, полипрагмазии, DDI и оценки приверженности лечению. Для оценки PQI, ориентированных на заболевание, необходимы данные не только о назначаемых лекарственных средствах, но и показаниям для назначения. Например, связывая данные о выдаче лекарств на индивидуальном уровне с диагнозом фибрилляции предсердий (ФП), PQI, ориентированный на заболевание, будет представлять собой долю пациентов с ФП, получающих антикоагулянты. PQI, ориентированные на пациента, содержат более подробные клинические данные о характеристиках пациента для оценки надлежащего использования у отдельных пациентов. Примером PQI, ориентированного на пациента, является доля пациентов с артериальной гипертензией в возрасте от 18 до 80 лет с хроническим заболеванием почек на стадии 4–5, которым назначают гипотензивную терапию [4].

Анализ изменений в потреблении лекарств является важным инструментом повышения качества их использования. Некоторые различия присутствуют при сравнении популяций, учитывая, что пациенты различаются и должны лечиться индивидуально. Другие вариации могут указывать на отсутствие клинического консенсуса или неоптимальную реализацию установленного консенсуса. Сравнительный анализ потребления лекарств может быть проведён либо с упором на пролеченные группы

населения, либо на отдельных врачей, выдающих рецепты. Популяционные сравнения могут проводиться на разных иерархических уровнях от межнациональных до местных исследований в небольших регионах или районах. Во всех этих исследованиях можно использовать данные об отпуске лекарств на индивидуальном уровне, либо анализируя их с помощью эпидемиологических показателей, таких как распространённость назначений или частота первичных назначений, а также других показателей [4].

Заключение

Данные о назначении лекарственных препаратов на индивидуальном уровне являются полезным источником информации для фармакоэпидемиологических исследований, поскольку они позволяют исследователям оценить реальную клиническую практику использования лекарственных средств, а также выявить области, требующие дальнейшего изучения и оптимизации.

Проблемы потребления лекарственных средств могут отражаться в:

- изменении частоты первичных назначений или распространённости лекарственных средств по сравнению с годовым потреблением;
- низком уровне приверженности лечению;
- необоснованном комбинированном назначении или замене лекарственных средств;
- злоупотреблении лекарствами;
- недостаточной эффективности назначения лекарственных средств.

Описанные методы, могут помочь определить, как эффективно пациенты следуют предписанным схемам лечения, оценить риски и преимущества отдельных лекарственных средств. Однако, для достижения наибольшей точности и надёжности результатов, необходимо учитывать возможные ограничения и искажения данных, а также контекст конкретной ситуации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов.

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие автора. Мухина С. М., Баранова М.И. — написание текста, редактирование, оформление статьи; Гомон Ю.М. — написание текста, редактирование.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухина Софья Михайловна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

РИНЦ AuthorID: 782722

Гомон Юлия Михайловна — д. м. н., профессор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

РИНЦ AuthorID: 835831

Литература/References

1. Moore N, Blin P, Droz C. Pharmacoepidemiology. *Handb Exp Pharmacol.* 2019;260:433-451. doi: 10.1007/164_2019_318. PMID: 31768750.
2. Montastruc JL, Benevent J, Montastruc F, Bagheri H, Despas F, Lapeyre-Mestre M, Sommet A. What is pharmacoepidemiology? Definition, methods, interest and clinical applications. *Therapie.* 2019 Apr;74(2):169-174. doi: 10.1016/j.therap.2018.08.001. Epub 2018 Oct 10. PMID: 30389102.
3. Introduction to Drug Utilization Research / WHO International Working Group for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, WHO Collaborating Centre for Drug Utilization Research and Clinical Pharmacological Services. © World Health Organization 2003. <https://www.who.int/publications/i/item/8280820396>
4. Rasmussen L, Wettermark B, Steinke D, Pottegård A. Core concepts in pharmacoepidemiology:

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests.

The authors declare no conflict of interest.

Participation of author. Mukhina SM, Baranova MI — text writing, editing, article design; Gomon YuM — text writing, editing.

ABOUT THE AUTHORS

Mukhina Sofia M. — Resident of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: sonicsmux@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Baranova Marina I. — assistant of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: baranova_m_i@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-8044-9638>

RSCI AuthorID: 782722

Gomon Yulia M. — doctor of medical science, professor of the department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: gomonmd@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0001-7704-9900>

RSCI AuthorID: 835831

Measures of drug utilization based on individual-level drug dispensing data. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2022 Oct;31(10):1015-1026. doi: 10.1002/pds.5490. Epub 2022 Aug 11. PMID: 35819240; PMCID: PMC9545237.

5. Hoffmann M, Støvring H. Incidence in pharmacoepidemiology-Basic definitions and types of misclassification. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2022 Jun;130(6):632-643. doi: 10.1111/bcpt.13727. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35357769; PMCID: PMC9320840.
6. Caetano PA, Lam JM, Morgan SG. Toward a standard definition and measurement of persistence with drug therapy: Examples from research on statin and antihypertensive utilization. *Clin Ther.* 2006 Sep;28(9):1411-24; discussion 1410. doi: 10.1016/j.clinthera.2006.09.021. PMID: 17062314.
7. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyślaw K, Demonceau J, Ruppert T, Dobbels F, Far-

- gher E, Morrison V, Lewek P, Matyjaszczyk M, Mshelia C, Clyne W, Aronson JK, Urquhart J; ABC Project Team. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012 May;73(5):691-705. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x. PMID: 22486599; PMCID: PMC3403197.
8. Grégoire J.-P., Moisan, J. Assessment of adherence to drug treatment in database research. In *Drug Utilization Research* (eds M. Elseviers, B. Wettermark, A.B. Almarsdóttir, M. Andersen, R. Benko, M. Bennie, I. Eriksson, B. Godman, J. Krska, E. Poluzzi, K. Taxis, V. Vlahović-Palčevski and R.V.Stichele). <https://doi.org/10.1002/9781118949740.ch36>
 9. Ponté C, Lepelley M, Boucherie Q, Mallaret M, Lapeyre Mestre M, Pradel V, Micallef J. Doctor shopping of opioid analgesics relative to benzodiazepines: A pharmacoepidemiological study among 11.7 million inhabitants in the French countries. *Drug Alcohol Depend*. 2018 Jun 1;187:88-94. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2018.01.036. Epub 2018 Apr 4. PMID: 29649695.
 10. Rasmussen L, Pratt N, Hansen MR, Hallas J, Pottegård A. Using the "proportion of patients covered" and the Kaplan-Meier survival analysis to describe treatment persistence. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018 Aug;27(8):867-871. doi: 10.1002/pds.4582. Epub 2018 Jun 27. PMID: 29952045.
 11. Liu X, Kubilis P, Bussing R, Winterstein AG. Development of a refill pattern method to measure polypharmacy in administrative claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2016 Dec;25(12):1407-1413. doi: 10.1002/pds.4082. Epub 2016 Aug 16. PMID: 27528378. 