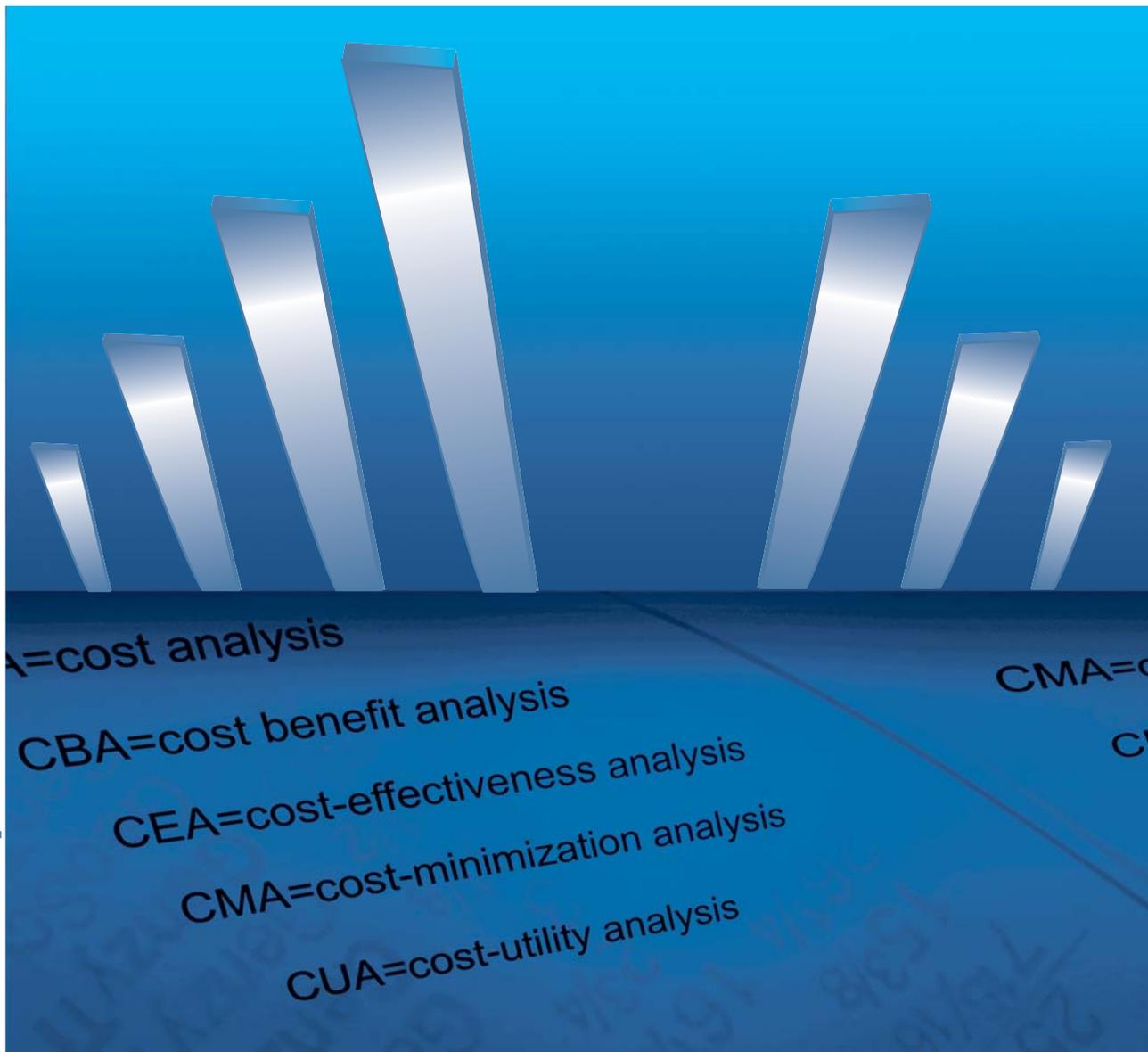


Фармакоэкономика

современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология

www.pharmacoeconomics.ru



- Клинико-экономический анализ в оценке технологий здравоохранения в лечебно-профилактическом учреждении
- ABC- и VEN-анализы затрат на лекарственные средства и медицинских затрат на лечение пациента
- Экономическая оценка влияния коррекции сопутствующего дефицита магния на эффективность базисной терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей

№1

Том

2014

Фармакоэпидемиология: от теоретических основ к практическому применению

Рачина С.А., Козлов Р.С., Белькова Ю.А.

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Резюме: фармакоэпидемиология – широко признанная в мире научная дисциплина, изучающая применение лекарственных средств и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей с целью повысить эффективность и безопасность фармакотерапии. За относительно короткий период своего существования фармакоэпидемиология продемонстрировала существенное влияние на состояние общественного здоровья благодаря появлению новых данных об эффективности и безопасности и расширению показаний к применению известных лекарственных средств, а также изменению стратегии лечения и прогноза многих социально-значимых заболеваний. В настоящем обзоре представлены история фармакоэпидемиологических исследований, описана их методология, изложены практические аспекты применения полученных в ходе исследований данных, а также особенности и перспективы развития фармакоэпидемиологии в РФ.

Ключевые слова: фармакоэпидемиология, исследования использования лекарственных средств, фармакотерапия.

Введение

Фармакоэпидемиология (ФЭ) – относительно молодая научная дисциплина, возникшая в начале 60-х гг. прошлого столетия и за небольшой период своего существования получившая широкое признание в мире.

Согласно наиболее распространенному определению, ФЭ является научной дисциплиной, которая изучает применение лекарственных средств (ЛС) и их эффекты на уровне популяции или больших групп людей [36]. ФЭ возникла на стыке двух дисциплин: клинической фармакологии и эпидемиологии, позаимствовав у первой цели, у второй – методические подходы, и может рассматриваться как использование эпидемиологических методов исследования для решения задач клинической фармакологии, то есть безопасного и эффективного применения ЛС у человека [18,26,36].

История ФЭ

Появлению ФЭ как отдельной научной дисциплины способствовало несколько факторов. Быстрое развитие фармацевтической промышленности во второй половине 20 века ознаменовалось появлением в клинической практике серии новых групп ЛС, обладавших высокой фармакологической активностью – антимикробных, психотропных, гормональных и т.д. [25,40]. Одновременно с более широким использованием ЛС все чаще стали появляться сообщения о том, что, помимо благоприятных эффектов, их применение может сопровождаться развитием серьезных нежелательных лекарственных реакций (НЛР). Ряд трагических для общества последствий применения ЛС, в первую очередь талидомидовая

катастрофа, произошедшая в Европе в конце 50-х – начале 60-х годов [30], выявил серьезные недостатки существующей системы контроля безопасности фармакотерапии. Сообщения о НЛР появлялись в медицинской литературе и раньше, однако история с талидомидом оказалась настолько драматичной, что послужила важным толчком к ужесточению процедуры регистрации ЛС, а также созданию во многих странах мира систем мониторинга за безопасностью ЛС после их регистрации и развитию отдельного научного направления – фармаконадзора.

Еще одним фактором, способствовавшим появлению и дальнейшему развитию ФЭ, явилась потребность в разработке дополнительных методов оценки эффективности ЛС. Безусловно, «золотым стандартом», использующимся с целью демонстрации клинического эффекта нового ЛС и его преимуществ перед имеющимися терапевтическими альтернативами остаются проспективные рандомизированные клинические исследования (РКИ). Однако они имеют ряд известных недостатков. В РКИ применение ЛС изучаются по ограниченному кругу показаний, в них, как правило, не участвуют дети, беременные, пожилые пациенты, не включаются пациенты с серьезными хроническими заболеваниями, а на сопутствующую фармакотерапию вводятся существенные ограничения. Кроме того, временные рамки и высокая стоимость не всегда позволяют использовать в РКИ «жесткие» конечные точки [25,37].

Параллельно с ростом интереса к лекарственной безопасности внимание общественности стала привлекать проблема качества применения ЛС. В 60-х гг. прошлого века в Европе и странах Северной Америки были опубликованы результаты первых исследований, показавших существенные различия «моделей» применения ЛС в разных регионах [19,29,31] и явившиеся основой целого направления в фармакоэпидемиологии – “drug utilization”. По определению ВОЗ, “drug utilization” представляет собой изучение продаж, распределения, назначения и практики использования ЛС в обществе, с точки зрения социальных, медицинских и экономических последствий [46].

Исследования использования ЛС (ИИЛС) включают изучение и анализ всего комплекса факторов, оказывающих влияние на применение ЛС в обществе, в т.ч. нефармакологических (социальных, поведенческих, экономических и т.д.) [16,43]. Первые ИИЛС проводились фармацевтическими компаниями с целью изучения фармацевтического рынка. Научный интерес к ИИЛС появился в связи с существенным увеличением количества применявшихся ЛС, ростом их стоимости, а также повышением требований общества к качеству лекарственной терапии [16,43]. В США ИИЛС развивались преимущественно на локальном уровне (лечебное учреждение, регион) и были направлены на анализ качества врачебных назначений [27]. Пионерами в ИИЛС в Европе были Скандинавские страны, Шотландия, Северная Ирландия [29,44], при

этом данные по использованию ЛС собирались и анализировались как на уровне государств, так и в международных сравнительных исследованиях с акцентом на количественном аспекте.

Растущий интерес к ФЭ исследованиям привел к созданию в 1989 г. Международного общества по фармакоэпидемиологии – ISPE (International Society for Pharmacoepidemiology), изданию фундаментальных руководств по ФЭ исследованиям, появлению профильных журналов, в частности Pharmacoepidemiology and Drug Safety [26,42]. Параллельно с деятельностью Международного общества по фармакоэпидемиологии в странах Европы сформировалась рабочая группа EuroDURG (European Drug Utilization Research Group), которая занималась координацией работы и методологической помощью при организации ИИЛС [20].

Начиная с 80-х годов, объектом внимания ФЭ становятся и другие проблемы, связанные с применением ЛС – получают более широкое распространение исследования влияния ЛС на качество жизни, изучаются факторы, определяющие сложившуюся практику применения ЛС, разрабатываются и внедряются интервенционные кампании, направленные на оптимизацию фармакотерапии, исследуются экономические аспекты использования ЛС; объектом исследований, помимо традиционных ЛС, становятся вакцины и медицинские устройства [25,36,42].

Значительный прогресс в сфере как ИИЛС, так и классических ФЭ исследований, позаимствованных из эпидемиологии (когортные исследования, исследования случай-контроль), связан с развитием информационных технологий, появлением и совершенствованием электронных медицинских и административных баз данных, регистров пациентов/заболеваний, а также разработкой и внедрением новых методов контроля влияния на исход «вмешивающихся» факторов (например, propensity score matching), что остается одной из важнейших проблем при проведении наблюдательных исследований [28].

Необходимость повышения качества исследований привела к разработке рекомендаций по надлежащей практике и стандартов проведения ФЭ исследований [21,39], а потребность в квалифицированных специалистах – к появлению в странах Северной Америки, Европы, Азии кафедр и курсов до- и постдипломной подготовки для врачей и фармацевтов [17].

Краткая характеристика методов ФЭ исследований

ФЭ 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 [35,38].

Спектр ФЭ 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. ФЭ исследования, как правило, являются неэкспериментальными; по дизайну они могут быть описательными и аналитическими, по отношению времени изучения интересующих явлений к моменту их развития – проспективными, ретроспективными и одномоментными (cross-sectional) [35].

Следует отметить, что ФЭ 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 вы-

несенных ранее РКИ, метаанализов и систематических обзоров; маркетинговые исследования [36]. Сбор данных может осуществляться и проспективно специально для целей конкретного ФЭ исследования путем регистрации назначений ЛС, сбора данных о заболеваемости 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.

Описательные исследования

Описание случая (case report) представляет собой описание одного клинического случая, например, сообщение о появлении у пациента тех или иных симптомов, чаще нежелательных, после приема ЛС. Из всех эпидемиологических методов описание случая считается наименее достоверным, так как не позволяет установить наличие причинно-следственной связи между приемом ЛС и развившимся явлением в связи с невозможностью исключить влияние других факторов; данный метод также не дает возможности определить частоту встречаемости явления в популяции. В то же время описание случая нередко становится источником новой, ранее неизвестной информации о ЛС, что является основой для формирования научных гипотез и предпосылкой для проведения дальнейших ФЭ исследований [35,41].

Исследование серии случаев (case series) представляет собой сообщение о группе сходных клинических случаев у пациентов, принимавших определенное ЛС. Подобные сообщения могут поступать из одного источника, либо возможно формирование серии случаев, поступающих из разных источников, на основании одинаковых исходов с последующим анализом характера проводимого лечения. Наличие серии одинаковых случаев повышает вероятность взаимосвязи какого-то явления с приемом ЛС, однако отсутствие контрольной группы не позволяет подтвердить достоверность этой связи [15,41].

Изучение долговременных тенденций (analyses of secular trends) – это метод в ФЭ, который также называют экологическими исследованиями. Он предусматривает одновременный анализ тенденций в использовании ЛС и частоты интересующих явлений с последующей оценкой их взаимосвязи. Динамика в использовании ЛС и частоте встречаемости изучаемого явления/исхода может проследиваться с течением времени; возможен сравнительный анализ данных в разных регионах, странах.

Экологические исследования удобны для быстрой проверки какой-либо гипотезы. В то же время они основаны на анализе статистических данных в определенной группе и не учитывают индивидуальные характеристики пациентов (возраст, пол, сопутствующие заболевания и т.д.), оказывающие существенное влияние на исход [15,35].

Аналитические исследования

Аналитические исследования (исследования «случай-контроль», когортные исследования и их модификации), в отличие от описательных, предусматривают наличие контрольной группы. Они позволяют выявлять и количественно оценивать взаимосвязь между применением ЛС и определенными социально-значимыми параметрами (заболеваемость, смертность, развитие НЛР и т.д.), и на основании этого определять соотношение пользы/риска применения ЛС [15,35,41].

Исследования «случай-контроль» (case-control studies). В исследовании «случай-контроль» сравнивается группа пациентов с развившимся исходом (симптомом, заболеванием и др.) с контрольной группой, не имеющей данного исхода, а затем оценивается частота приема ЛС в каждой из групп. По дизайну исследования «случай-контроль», как правило, являются ретроспективными. В контрольную группу отбираются пациенты, сходные с паци-

ентами основной группы по всем характеристикам за исключением частоты применения интересующего ЛС.

Исследование «случай-контроль» позволяет оценить относительный риск воздействия ЛС путем определения отношения шансов (odds ratios) [12,41]. В связи с тем, что данные о приеме ЛС собираются ретроспективно путем анализа медицинской документации и/или опроса пациентов, возникает проблема истинности информации о факте и деталях приема ЛС. Кроме того, серьезной проблемой является отбор пациентов в контрольную группу, поскольку он может быть подвержен систематическим ошибкам [15,41]. В то же время исследования «случай-контроль» позволяют одновременно исследовать несколько потенциальных причин развития изучаемого заболевания или явления, они особенно удобны для изучения редко встречающихся заболеваний и исходов с длительным латентным периодом, являются относительно недорогими и требуют небольших временных затрат.

Когортные исследования (cohort studies). В когортном исследовании отбирается группа (когорты) пациентов, которые используют определенный вид лечения, и прослеживается до развития исследуемого исхода(ов). В последующем сравнивается частота развития данного исхода(ов) в группе, получавшей лечение, а также в контрольной группе без лечения, и рассчитывается относительный риск развития исхода для группы, получавшей лечение.

Когортные исследования могут быть ретроспективными и проспективными. Они являются «золотым стандартом» эпидемиологических исследований и единственным методом, позволяющим определить частоту того или иного явления в популяции [12,15,41]. Проспективные когортные исследования лишены присущих исследованиям «случай-контроль» недостатков, связанных с отбором пациентов для контрольной группы и установлением истинности факта приема ЛС. Кроме того, они позволяют исследовать сразу несколько исходов определенного терапевтического воздействия и определить сроки их развития.

В то же время когортные исследования требуют значительно большего размера выборки, а проспективные – длительного периода наблюдения. Они не подходят для изучения редких заболеваний. Кроме того, поскольку факт приема ЛС в когортных исследованиях не рандомизирован, это может приводить к неравномерному распределению между основной и контрольной группой «вмешивающихся» факторов, оказывающих влияние на исход [12,35,41].

Исследования использования ЛС

Принято выделять несколько видов ИИЛС, предусматривающих различные цели, задачи и методологию проведения: анализ практики использования ЛС (drug utilization review), программа оптимизации использования ЛС (drug utilization review program), обзор потребления ЛС (survey of drug usage/consumption) [43].

Анализ практики использования ЛС (drug utilization review). Концепция данного вида ИИЛС изначально была разработана для стационаров с целью оценки обоснованности использования ЛС, однако в настоящее время применяется и в других типах лечебно-профилактических учреждений. В качестве объекта исследования в drug utilization review выбираются дорогостоящие ЛС, часто применяющиеся ЛС, препараты с узким терапевтическим диапазоном, а также группы ЛС, для которых характерен высокий процент нерациональных назначений [18,43].

Для анализа практики применения ЛС могут использоваться разные критерии: наличие соответствующих показаний к применению, рациональность выбора ЛС и режима его применения, необходимость клинического и/или лабораторного мониторинга лекарственной терапии, наличие эквивалентных по эффективности ЛС с лучшим профилем безопасности и др. [45]. Как правило, оценка обоснованности использования ЛС проводится группой экспертов на основании существующих рекомендаций, стандартов

терапии. Для упрощения и объективизации результатов исследований практики применения ЛС могут использоваться индикаторы качества (ИК) [23].

Программа оптимизации использования ЛС (drug utilization review program) представляет собой долгосрочный проект, направленный на улучшение качества фармакотерапии [43]. Она состоит из нескольких этапов: 1) сбор, анализ и интерпретация данных о характере использования ЛС; 2) разработка комплексной интервенционной программы/вмешательства (обучение медицинского персонала, образовательные программы для пациентов, критический анализ индивидуальной практики лечения, и т.д.), направленных на улучшения качества использования ЛС; 3) контроль эффективности разработанного вмешательства путем повторного анализа данных о практике использования ЛС.

Обзор потребления ЛС (survey of drug usage/consumption). Этот вид ИИЛС позволяет получить количественные данные об использовании ЛС на разных уровнях (лечебно-профилактическое учреждение, область, государство). Потребление ЛС может измеряться в различных единицах – затраты, количество упаковок ЛС, выписанных рецептов, и т.д. [33,43]. В то же время, использование разных подходов при оценке потребления препятствует проведению международных и многоцентровых ИИЛС, а также затрудняет динамический мониторинг уровня и структуры потребления ЛС. Для решения этой проблемы Норвежским медицинским управлением в 1975 г. разработана концепция DDD (Defined daily dose), которая является стандартизированной единицей измерения потребления ЛС и с 1981 г. рекомендуется Европейским отделением ВОЗ для проведения международных сравнительных ФЭ исследований [32].

По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых [22]. DDD – это расчетная величина, которая определяется на основании информации о реально применяющихся дозах, полученной путем анализа разнообразных медицинских источников; это «техническая» единица измерения, которая позволяет ориентировочно оценить «интенсивность» использования ЛС в определенной группе или популяции.

Данные о потреблении ЛС в определенном географическом регионе или популяции обычно представляют как количество DDD/1000 жителей/день [22,43], в стационарах потребление выражается в виде количества DDD/100 койко-дней, что также дает представление о доле пациентов, ежедневно получающих определенный вид лечения. Например, потребление ЛС, равное 20 DDD/1000 жителей/день, означает, что около 2% пациентов ежедневно принимают данное ЛС.

Использование методологии DDD позволяет оценивать тенденции потребления ЛС в лечебном учреждении, регионе, стране с течением времени, а также проводить сравнения потребления ЛС внутри одной терапевтической группы, между лечебными учреждениями, регионами, странами [22,32].

Методология DDD имеет ряд ограничений, связанных с тем, что DDD не является реально назначаемой суточной дозой, которая может существенно варьировать в разных странах и регионах, зависит от возраста и индивидуальных характеристик пациента, а в некоторых случаях еще и от показания к применению, степени тяжести и характера течения заболевания [13,22,32]. Оценка потребления с использованием DDD методологии является достаточно точной только в том случае, если DDD близка к реально назначаемой суточной дозе или Prescribed Daily Dose (PDD) в исследуемой популяции.

Необходимо отметить, что DDD некорректно отражает уровень потребления ЛС в детской популяции [13]. Кроме того, DDD неудобна для стран, где значительную часть рынка составляют препараты локальных производителей, которые не используются в других странах, так как для них нет разработанных значений DDD [13].

Практическое применение данных ФЭ исследований

В проведении ФЭ исследований заинтересованы различные стороны: производители и потребители ЛС, организаторы здравоохранения, научные сообщества, страховые компании, оплачивающие медицинские услуги [25,37]. При этом, независимо от того, какая сторона принимает решение и какие ставит перед собой задачи, необходимо сопоставление «пользы» от применения ЛС (или сложившейся практики его использования в обществе) с потенциальным риском и/или затратами, связанными с его применением.

За короткий период своего существования ФЭ продемонстрировала большой потенциал и возможность оказывать существенное влияние на состояние общественного здоровья. Многочисленные исследования позволили выявить ранее неизвестные НЛР одних ЛС и опровергнуть ложные представления о неблагоприятном действии других ЛС, открыть новые показания к применению давно известных ЛС, изменить стратегию лечения и прогноз многих социально-значимых заболеваний [24,33,41,42].

Результаты ФЭ исследований способны оказывать влияние на политику применения ЛС в масштабах как конкретного лечебного учреждения и местных органов здравоохранения, так и целого государства, например ограничение применения одних ЛС (ограничение показаний, внесение в инструкцию особых предупреждений о НЛР, например, «black-box» warnings, изменения условий отпуска ЛС из аптек) и более активное использование других путем включения их в клинические рекомендации, стандарты терапии, ограничительные перечни ЛС, которые частично или полностью финансируются государством.

ИИЛС являются важным инструментом повышения качества медицинской помощи, так как позволяют выявлять проблемы, связанные с чрезмерным или неправильным применением ЛС, используются для разработки действенных интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии и контроля их эффективности [18,43].

Для производителей и дистрибьютеров ЛС ФЭ исследования дают возможность получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности ЛС при их использовании в реальной клинической практике, оценить перспективы нового ЛС по сравнению с традиционными режимами терапии, определить новые показания к применению ЛС, а также выявить потенциальных «потребителей» ЛС [25,37].

Данные о профиле эффективности/безопасности необходимы каждому врачу в повседневной клинической практике для оценки риска использования ЛС у конкретного пациента [37]. Кроме того, ФЭ исследования являются важным источником информации для клинико-экономических исследований [37].

Особенности и перспективы развития ФЭ в РФ

ФЭ 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 ФЭ исследований. Этому в немалой степени способствовало расширение контактов с международными научными обществами, участие в международных ФЭ исследованиях, а также появление первых русскоязычных руководств и глав, посвященных ФЭ, в учебниках для студентов медицинских и фармацевтических вузов [7,9].

В настоящее время в РФ наибольшее распространение среди ФЭ исследований получили ИИЛС, в рамках которых изучаются существующие «модели» использования в обществе различных групп ЛС (антибиотиков, психотропных, гипоплипидемических, антигистаминных, антитромботических ЛС и т.д.), анализируется адекватность и соответствие современным стандартам схем лечения наиболее распространенных заболеваний, исследуются фак-

торы, оказывающие влияние на сложившуюся практику применения ЛС [6,9].

Так, с 2001 г. в РФ осуществляется регулярный мониторинг объема и структуры потребления системных антимикробных препаратов (АМП) [10]. На рубеже 20-21 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 [5,6,10,34]. Для мониторинга практики использования данной группы ЛС в многопрофильных стационарах разрабатываются системы дистанционного сбора данных [1,10].

ФЭ 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 ФЭ 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 [8].

В РФ появились примеры использования ФЭ данных при выполнении отечественных клинико-экономических исследований [4,14]. Методы ФЭ исследований применяются для оценки эффективности информационных кампаний и других интервенционных программ, направленных на оптимизацию фармакотерапии различных заболеваний или использования определенных групп ЛС [2,3].

Дальнейшие перспективы внедрения ФЭ 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 ИИЛС, так и аналитических ФЭ исследований. Не менее важной является подготовка квалифицированных специалистов, владеющих методологией проведения и интерпретации результатов ФЭ исследований, и это, на наш взгляд, должно стать первостепенной задачей службы клинической фармакологии.

Литература:

1. Белькова Ю.А., Рачина С.А., Козлов Р.С., Мищенко В.М., Кожухова Л.Л., Абубакирова А.И. и соавт. Потребление и затраты на системные антимикробные препараты в многопрофильных стационарах Российской Федерации и Республики Беларусь: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2012; 14: 322-41.
2. Бодяева Е.В., Рачина С.А., Отвагин И.В., Гудков И.В. Анализ эффективности комплексного вмешательства у пациентов с острым тонзиллофарингитом в амбулаторной практике Смоленска. *Клин. микробиол. антимикроб. химиотер.* 2011; 13: 46-55.
3. Голуб А.В. Показатели качества и пути улучшения антибактериальной профилактики в абдоминальной хирургии. Автореф. дисс. ...канд. мед. наук. Смоленск. 2007; 23 с.
4. Клинико-экономические исследования. Доступно на сайте: <http://www.hta-rus.ru/research-2/>.
5. Козлов С.Н. Фармакоэпидемиологические подходы к оптимизации лекарственной терапии внебольничных инфекций в амбулаторных условиях. Автореф. дисс. ...докт. мед. наук. Смоленск. 2004. 37 с.
6. Козлов С.Н., Рачина С.А., Андреева И.В. Фармакоэпидемиология антиинфекционных химиопрепаратов. В кн.: Л.С. Страчунского, Ю.Б. Белоусова, С.Н. Козлова. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленск. 2007; 47-55.

7. Козлов С.Н., Рачина С.А., Стречунский Л.С. Фармакоэпидемиология. В кн.: В.Г. Кукеса, А.К. Стародубцева. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М. 2003; 134-136.
8. Леонова М.В., Белоусов Д.Ю., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А., Белоусов Ю.Б., аналитическая группа исследования ПИФАГОР. Первые результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III. Качественная клиническая практика 2010; 1: 54-60.
9. Прикладная фармакоэпидемиология. Учебник под ред. академика РАМН В.И. Петрова. М. 2008; 384 с.
10. Рачина С.А. Оптимизация использования антимикробных препаратов в многопрофильном стационаре: чем может быть полезен анализ реальной клинической практики? Московский медицинский журнал. 2012; 3: 5-11.
11. Рачина С.А., Андреева А.С., Беденков А.В. АТС/DDD методология: основные принципы и практическое использование в исследованиях потребления лекарственных средств. Клиническая фармакология и терапия 2002; 11: 44-8.
12. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Е. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. 3-е изд. Перевод с англ. под ред. С.Е. Башинского, С.Ю. Варшавского. М. 1998; 382 с.
13. Фокин А.А., Рачина С.А., Козлов С.Н. Исследования использования лекарственных средств: методология проведения и перспективы практического применения в России. Клиническая фармакология и терапия. 2009; 18 (1): 1-7.
14. Шаль Е.П. Клинико-экономические и фармакоэпидемиологические аспекты антибактериальной терапии респираторных инфекций в амбулаторной практике. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Смоленск. 2013; 27 с.
15. Bombardier C. Research challenges; overview of epidemiological study design. *J. Rheumatol.* 1998; 15 (17): 5-8.
16. Drug utilization studies. Methods and uses. Edited by Dukes M.N.G. WHO Regional Publications, European Series, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. Denmark. 1993; 45.
17. Educational Programs in Pharmacoepidemiology. Available from: <http://www.pharmacoepi.org/resources/programs.cfm>.
18. Einarson T.R., Bergman U., Wiholm B.-E. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight T.M., Holford N.H.G., editors. *Avery's Drug Treatment*. 4th ed. New Zealand: Adis International Limited. 1997; 371-392.
19. Engel A., Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 1968 (EURO 3101).
20. European Drug Utilization Research Group. Available from: <http://www.eurodrug.com/>.
21. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Available from: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm.
22. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.
23. Haaijer-Ruskamp F.M., Andersen M., Vander Stichele R.H. Prescribing Quality Indicators. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 197-218.
24. Hartzema A.G. Pharmacoepidemiology – its relevance to clinical practice. *J. Clin. Pharm. and Therapeutics*. 1992; 17: 73-74.
25. Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A. The Contribution of Pharmacoepidemiology to the Study of Drug Uses and Effects, and Risk Management. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008; 1-38.
26. Jones J.K., Tilson H.H., Lewis J.D. Pharmacoepidemiology: defining the field and its core content. *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* 2012; 21 (7): 677-689.
27. Kennedy D. Assessing national drug utilization in the United States. WHO Drug Utilization Research Group Meeting. 1983 Aug 5; Washington, USA.
28. Kurth T., Seeger J.D. Propensity Score Analyses in Pharmacoepidemiology. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti. 2008. p. 301-24.
29. Lee J.A.H., Draper P.A., Weatherall M. Prescribing in three English towns. *Milbank Mem Fund Q* 1965; 43: 285-290.
30. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*. 1961; 2: 1358.
31. Meade T.W. Prescribing of chloramphenicol in general practice. *BMJ*. 1967; 1: 671-674.
32. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000; 1-9.
33. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1987; 21: 994-1001.
34. 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.
35. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 17-30.
36. Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000; 3-16.
37. Strom B.L. When Should One Perform Pharmacoepidemiology Studies? In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology*. 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 63-72.
38. 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; 219-38.
39. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCEPP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2). EMA/95098/2010. Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances.
40. Urquhart J. Role of pharmacoepidemiology in drug development. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. and Toxicol.* 1992; 30: 456-458.
41. Verhamme K., Sturkenboom M. Study designs in paediatric pharmacoepidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67 (1): 67-74.
42. Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (1): 43-51.
43. Wettermark B., Vlahovic-Palcevski V., Salvesen Blix H., Rønning M., Vander Stichele R.H. Drug utilization research. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti; 2008. p. 159-95.
44. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and anti-diabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 29: 1-8.
45. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. 2000; 36-55.
46. World Health Organization Expert Committee. The selection of essential drugs. Geneva: World Health Organization, 1977.

References:

1. Bel'kova Ju.A., Rachina S.A., Kozlov R.S., Mishhenko V.M., Kozhuhova L.L., Abubakirova A.I. i soavt. Potreblenie i zatraty na sistemnye antimikrobyne preparaty v mnogoprofil'nyh stacionarah

- Rossijskoj Federacii i Respubliki Belarus': rezul'taty mnogocentrovogo farmakojepidemiologičeskogo issledovanija. *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.* 2012; 14: 322-41.
2. Bodjaeva E.V., Rachina S.A., Otvagin I.V., Gudkov I.V. Analiz jeffektivnosti kompleksnogo vmeshatel'stva u pacientov s ostrym tonzillofaringitom v ambulatornoj praktike Smolenska. *Klin. mikrobiol. antimikrob. himioter.* 2011; 13: 46-55.
 3. Golub A.V. Pokazateli kachestva i puti uluchshenija antibakterial'noj profilaktiki v abdominal'noj hirurgii. Avtoref diss. ... kand. med. nauk. Smolensk. 2007; 23 s.
 4. Kliniko-jekonomicheskie issledovanija. Dostupno na sajte: <http://www.hta-rus.ru/research-2/>.
 5. Kozlov S.N. Farmakojepidemiologičeskie podhody k optimizacii lekarstvennoj terapii vnebol'nichnyh infekcij v ambulatornyh uslovijah. Avtoref. diss. ...dokt. med. nauk. Smolensk. 2004. 37 s.
 6. Kozlov S.N., Rachina S.A., Andreeva I.V. Farmakojepidemiologija antiinfekcionnyh himiopreparatov. V kn.: L.S. Strachunskogo, Ju.B. Belousova, S.N. Kozlova. *Praktičeskoe rukovodstvo po antiinfekcionnoj himioterapii.* Smolensk. 2007; 47-55.
 7. Kozlov S.N., Rachina S.A., Strachunskij L.S. Farmakojepidemiologija. V kn.: V.G. Kukes, A.K. Starodubceva. *Kliničeskaja farmakologija i farmakoterapija.* M. 2003; 134-136.
 8. Leonova M.V., Belousov D.Ju., Shtejnberg L.L., Galickij A.A., Belousov Ju.B., analičeskaja gruppa issledovanija PIFAGOR. Pervye rezul'taty farmakojepidemiologičeskogo issledovanija arterial'noj gipertonii PIFAGOR III. *Kachestvennaja kliničeskaja praktika* 2010; 1: 54-60.
 9. *Prikladnaja farmakojepidemiologija.* Učebnik pod red. akademika RAMN V.I. Petrova. M. 2008; 384 s.
 10. Rachina S.A. Optimizacija ispol'zovanija antimikrobnnyh preparatov v mnogoprofil'nom stacionare: chem mozhet byt' polezen analiz real'noj kliničeskoj praktiki? *Moskovskij medicinskij žurnal.* 2012; 3: 5-11.
 11. Rachina S.A., Andreeva A.S., Bedenkov A.V. ATC/DDD metodologija: osnovnye principy i praktičeskoe ispol'zovanie v issledovanijah potreblenija lekarstvennyh sredstv. *Kliničeskaja farmakologija i terapija* 2002; 11: 44-8.
 12. Fletcher R., Fletcher S., Vagner E. *Kliničeskaja jepidemiologija. Osnovy dokazatel'noj mediciny.* 3-e izd. Perevod s angl. pod red. S.E. Bashinskogo, S.Ju. Varshavskogo. M. 1998; 382 c.
 13. Fokin A.A., Rachina S.A., Kozlov S.N. Issledovanija ispol'zovanija lekarstvennyh sredstv: metodologija provedenija i perspektivy praktičeskogo primenenija v Rossii. *Kliničeskaja farmakologija i terapija.* 2009; 18 (1): 1-7.
 14. Shal' E.P. Kliniko-jekonomicheskie i farmakojepidemiologičeskie aspekty antibakterial'noj terapii respiratornyh infekcij v ambulatornoj praktike. Avtoref. diss. kand. med. nauk. Smolensk. 2013; 27 s.
 15. Bombardier C. Research challenges; overview of epidemiological study design. *J. Rheumatol.* 1998; 15 (17): 5-8.
 16. *Drug utilization studies. Methods and uses.* Edited by Dukes M.N.G. WHO Regional Publications, European Series, WHO Regional Office for Europe. Copenhagen. Denmark. 1993; 45.
 17. Educational Programs in Pharmacoepidemiology. Available from: <http://www.pharmacoepi.org/resources/programs.cfm>.
 18. Einarson T.R., Bergman U., Wiholm B.-E. Principles and practice of pharmacoepidemiology. In: Speight T.M., Holford N.H.G., editors. *Avery's Drug Treatment.* 4th ed. New Zealand: Adis International Limited. 1997; 371-392.
 19. Engel A., Siderius P. The consumption of drugs. Report on a study 1966-1967. Copenhagen. WHO Regional Office for Europe. 1968 (EURO 3101).
 20. European Drug Utilization Research Group. Available from: <http://www.eurodrug.com/>.
 21. Guidelines for Good Pharmacoepidemiology Practices. Available from: http://www.pharmacoepi.org/resources/guidelines_08027.cfm.
 22. Guidelines for ATC classification and DDD assignment. Oslo, Norway: WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2005.
 23. Haaijer-Ruskamp F.M., Andersen M., Vander Stichele R.H. Prescribing Quality Indicators. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment.* Harwey Whitney Books, Cincinnati. 2008; 197-218.
 24. Hartzema A.G. Pharmacoepidemiology – its relevance to clinical practice. *J. Clin. Pharm. and Therapeutics.* 1992; 17: 73-74.
 25. Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A. The Contribution of Pharmacoepidemiology to the Study of Drug Uses and Effects, and Risk Management. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment.* Harwey Whitney Books, Cincinnati. 2008; 1-38.
 26. Jones J.K., Tilson H.H., Lewis J.D. Pharmacoepidemiology: defining the field and its core content. *Pharmacoepidemiol Drug. Saf.* 2012; 21 (7): 677-689.
 27. Kennedy D. Assessing national drug utilization in the United States. WHO Drug Utilization Research Group Meeting. 1983 Aug 5; Washington, USA.
 28. Kurth T., Seeger J.D. Propensity Score Analyses in Pharmacoepidemiology. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A., editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment.* Harwey Whitney Books, Cincinnati. 2008. p. 301-24.
 29. Lee J.A.H., Draper P.A., Weatherall M. Prescribing in three English towns. *Milbank Mem Fund Q* 1965; 43: 285-290.
 30. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet.* 1961; 2: 1358.
 31. Meade T.W. Prescribing of chloramphenicol in general practice. *BMJ.* 1967; 1: 671-674.
 32. Ronning M. Setting-up the WHO ATC classification of drugs and the Defined Daily Dose – problems and potential for standardizing drug use research worldwide. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology.* 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group; 2000; 1-9.
 33. Serradel J.S., Bjornson D.C., Hartzema A.G. Drug utilization study methodologies: national and international perspectives. *Drug. Intell. Clin. Pharm.* 1987; 21: 994-1001.
 34. 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.
 35. Strom B.L. Study Designs Available for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology.* 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 17-30.
 36. Strom B.L. What is pharmacoepidemiology? In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology.* 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc.; 2000; 3-16.
 37. Strom B.L. When Should One Perform Pharmacoepidemiology Studies? In: Strom B.L., editor. *Pharmacoepidemiology.* 3d ed. New York: John Wiley & Sons, Inc. 2000; 63-72.
 38. 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, Cincinnati. 2008; 219-38.
 39. The European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance (ENCePP). Guide on Methodological Standards in Pharmacoepidemiology (Revision 2). EMA/95098/2010. Available at http://www.encepp.eu/standards_and_guidances.
 40. Urquhart J. Role of pharmacoepidemiology in drug development. *Int. J. Clin. Pharm. Ther and Toxicol.* 1992; 30: 456-458.
 41. Verhamme K., Sturkenboom M. Study designs in paediatric pharmacoepidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2011; 67 (1): 67-74.
 42. Wettermark B. The intriguing future of pharmacoepidemiology. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (1): 43-51.
 43. Wettermark B., Vlahovic-Palcevski V., Salvesen Blix H., Rønning

M., Vander Stichele R.H. Drug utilization research. In: Hartzema A.G., Tilson H.H., Chan K.A, editors. *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk assessment*. Harwey Whitney Books, Cincinatti; 2008. p. 159-95.

44. WHO Drug Utilization Research Group (DURG). Validation of observed differences in the utilization of antihypertensive and anti-diabetic drugs in Northern Ireland, Norway and Sweden. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1985; 29: 1-8.

45. Wilson-Davis K. Study design and the use of statistics in drug use research. In: McGavock H., editor. *Handbook of Drug Use Research Methodology*. 1st ed. Newcastle: The United Kingdom Drug Utilization Research Group. 2000; 36-55.

46. World Health Organization Expert Committee. *The selection of essential drugs*. Geneva: World Health Organization, 1977.

PHARMACOEPIDEMIOLOGY: FROM THEORY TO PRACTICE

Rachina S.A., Kozlov R.S., Belkova Yu.A.

Smolensk State Medical Academy

Abstract: pharmacoepidemiology is a well recognized throughout the world scientific discipline studying the use of and the effects of drugs in the whole population or in large groups of people in order to improve efficacy and safety of pharmacotherapy. Despite its relatively short history pharmacoepidemiology demonstrated significant influence on public health, due to new findings in efficacy and safety, broadening of indications lists for well recognized drugs, as well as changes in treatment strategies and prognosis for many socially-significant disorders. The history of pharmacoepidemiological studies, their methodology, practical application as well as special aspects and prospects of pharmacoepidemiology development in Russia are described in the article.

Key words: pharmacoepidemiology, drug utilization studies, pharmacotherapy.