

## Фармакоэпидемиологический мониторинг назначений противоастматических лекарственных средств на основе административной базы данных

Каракулова Е.В.<sup>1</sup>, Зенкова Ж.Н.<sup>2</sup>, Клокова М.В.<sup>1</sup>

### Using administrative databases for pharmacoepidemiological monitoring of asthma drug prescribing

Karakulova Ye.V., Zenkova Z.N., Klokova M.V.

<sup>1</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

<sup>2</sup> Томский государственный университет, г. Томск

© Каракулова Е.В., Зенкова Ж.Н., Клокова М.В.

Изучена возможность использования административной базы данных назначений лекарственных средств для фармакоэпидемиологического мониторинга. Обоснована целесообразность применения АТС/DDD-методологии для оценки тенденций потребления лекарственных средств в системе льготного лекарственного обеспечения. Установлено более интенсивное потребление комбинированных противоастматических лекарственных средств пациентами г. Томска, а системных кортикостероидов и короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков — пациентами районов области.

**Ключевые слова:** фармакоэпидемиология, административная база данных, бронхиальная астма, потребление лекарственных средств.

Possibility of using administrative drug utilization database for pharmacoepidemiological monitoring is studied. The expediency of application ATC/DDD methodology for estimation tendencies in drug utilization in the system of preferential medicinal support is proved. It was determined more intensive use of combined asthma drug by patients of Tomsk, and oral corticosteroids and short-acting  $\beta_2$ -agonists by patients from Tomsk region (without Tomsk).

**Key words:** pharmacoepidemiology, administrative database, asthma, drug utilization.

УДК 615.03/06-047.36:615.234

#### Введение

Ведущая роль фармакотерапии в современных врачебных стратегиях определяет зависимость результата деятельности системы здравоохранения от качества функционирования системы лекарственного обеспечения, являющегося как в России, так и в других странах одним из ключевых и затратных элементов системы здравоохранения, потребляющим 25—30% финансовых средств [5, 7]. Поскольку лекарственная помощь представляет собой часть социальной функции, она не может не быть объектом социальной политики государства. Современные тенденции развития системы лекарственного обеспечения характеризуются усилением механизмов государственного регулирования и сдерживанием затрат бюджета. Однако подлинная экономия, без ущерба для лечебного про-

цесса, может быть достигнута только в случае снижения расходов на неэффективные лекарственные препараты и направления высвободившихся средств на приобретение более безопасных и качественных медикаментов [5].

Принятие управленческих решений в сфере лекарственного обеспечения в условиях дефицита ресурсов требует наличия соответствующей информационной базы, обеспечивающей возможность научного обоснования выбора тех или иных методов лечения и составления формуляров. Функционирование формулярной системы любого уровня предполагает систематический анализ и оптимизацию перечней лекарственных средств (ЛС) посредством фармакоэкономических исследований, являющихся важнейшим инструментом информационного обеспечения

управленческих решений в сфере лекарственной политики. Другими словами, фармакоэкономика предоставляет государству и практическому здравоохранению механизмы повышения эффективности использования бюджетных средств, выделяемых на лекарственное обеспечение [4].

В качестве информационной базы экономической оценки могут использоваться данные рандомизированных контролируемых клинических испытаний. Однако при интерпретации результатов таких исследований необходимо учитывать, что характеристики пациентов и условия лечения в рамках клинических испытаний могут существенно отличаться от реальной клинической практики [1].

Другим инструментом оценки качества фармакотерапии и базой для разработки управленческих решений в сфере лекарственного обеспечения является фармакоэпидемиологический мониторинг сложившейся практики назначения и потребления ЛС. Первые фармакоэпидемиологические обзоры потребления ЛС на уровне популяции были инициированы еще в конце 1960-х гг. в Чехословакии и Швеции. В этих исследованиях потребление ЛС выражалось в объемах продаж и частоте назначения. Однако столь общие характеристики существенно ограничивали оценку качества фармакотерапии и не могли служить базой для фармакоэкономических исследований.

Для решения данной проблемы в последней четверти XX в. исследовательской группой по изучению лекарственных средств ВОЗ была разработана концепция Defined daily dose (DDD) — установленных суточных доз, которая применялась сначала только в скандинавских странах, а затем Европейским бюро ВОЗ. В 1996 г. данная концепция рекомендована ВОЗ для международного применения и в настоящее время широко используется при проведении популяционных исследований потребления ЛС [9]. По определению ВОЗ, DDD представляет собой среднюю поддерживающую дозу ЛС при использовании его по основному показанию у взрослых. Обычно данные о потреблении ЛС представляют как количество DDD на 1 тыс. жителей в сутки или количество DDD на одного жителя в год (для ЛС, применяющихся короткими курсами), а для стационаров — в виде количества DDD на 100 койко-дней. Использование DDD-методологии позволяет получать количественные характеристики потребления ЛС и оценивать тенденции потребления в

отдельном лечебном учреждении, регионе, стране или проводить международные сравнения [6].

В последующие годы прогресс в фармакоэпидемиологии в значительной степени связан с увеличением использования компьютерных баз данных системы здравоохранения. Развитие информационных технологий привело к значительному увеличению разнообразных регистров и баз данных, основанных на индивидуальной информации, которые активно используются для проведения фармакоэпидемиологических исследований в скандинавских странах [9, 11], Великобритании [12], США и Канаде [10]. В нашей стране в 2005 г. в процессе реализации программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан были созданы и поддерживаются в настоящее время реестры выписанных рецептов и отпущенных из аптечных организаций лекарственных препаратов. Однако эти административные базы данных используются преимущественно для определения обоснованности расходования бюджетных средств.

Цель исследования — оценка возможности использования административной базы данных персонализированного учета назначений и отпуска из аптек ЛС в системе обеспечения необходимыми лекарственными средствами (ОНЛС) для фармакоэпидемиологического анализа и изучения на ее основе назначений лекарственных средств больным бронхиальной астмой (БА), занимающей в настоящее время одно из ведущих мест среди других хронических неинфекционных заболеваний по распространенности, тяжести течения, сложности диагностики, терапии и затратам.

## **Материал и методы**

Ретроспективный фармакоэпидемиологический анализ назначений ЛС больным бронхиальной астмой (БА) в рамках реализации на территории Томской области программы ОНЛС за период 2005—2008 гг. осуществлялся на основе административной базы данных назначений и отпуска аптечными организациями ЛС. Основными структурообразующими элементами базы данных являются рецепт на лекарственный препарат, указание номера рецепта, даты отпуска ЛС из аптеки, международного непатентованного и торгового наименования ЛС, дозировки, лекарственной формы, производителя ЛС, количества отпущенных упаковок и стоимости лекарственного препарата.

Наряду с этими сведениями имеется информация о пациенте: персональные данные, пол, возраст, прикрепление к определенному лечебно-профилактическому учреждению (ЛПУ), категория льгот, дающая основание на включение в программу ОНЛС. Реестр был предоставлен для анализа в депersonифицированном виде, что обеспечило как возможность фармакоэпидемиологической оценки, так и соблюдение требования конфиденциальности персональных данных.

В отличие от ряда зарубежных административных баз данных и реестров [11] анализируемая база содержит коды заболеваний в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), что позволило структурировать информацию по заболеванию. Анализ был подвергнут фрагмент базы данных, содержащий рецепты на ЛС, отпущенные пациентам в возрасте 18 лет и старше с диагнозом «бронхиальная астма». Фармакоэпидемиологическая оценка проводилась с использованием АТС/DDD-методологии, рекомендуемой ВОЗ, что позволило агрегировать данные по применению ЛС с учетом различий в дозировках и активности действующего вещества. Коды анатомо-терапевтическо-химической (АТС) классификации и установленные суточные дозы — DDD, рекомендованные центром по статистике лекарств ВОЗ [9], дополнительно были внесены в базу данных в процессе анализа. Сравнение средней стоимости условной упаковки ЛС для каждого ЛПУ посредством кластерного анализа методом К-средних позволило сформировать два кластера лечебных учреждений. В первый кластер вошли 19 ЛПУ, из них 18 — ЛПУ г. Томска, во второй кластер вошли 23 ЛПУ, из которых 4 ЛПУ г. Томска, остальные из районов области.

Статистическая обработка проводилась с использованием пакетов программ Statistica 7.0 и Excel 2007. Оценки средних значений количественных показателей приведены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее выборочное значение,  $m$  — ошибка среднего. Для проверки гипотез однородности одномерных независимых выборок применялся непараметрический критерий Манна—Уитни при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ .

## Результаты и обсуждение

Анализ динамики общих характеристик лекарственного обеспечения больных БА за период 2005—2008 гг. (табл. 1) продемонстрировал, что в 2006 г. имело место увеличение числа пациентов, количества отпущенных ЛС и затраченных на лекарственное обеспечение средств федерального бюджета с последующим снижением этих показателей в 2007—2008 гг., в то время как доля расходов на противоастматические ЛС в общей структуре расходов на лекарственное обеспечение больных БА постепенно увеличивалась, достигнув максимальных значений в 2008 г. Подобные характеристики лекарственного обеспечения, как правило, систематически анализируются органами управления фармацевтической деятельностью, но на их основе невозможно составить представление о рациональности расходования бюджетных средств, направляемых на реализацию программы ОНЛС. Анализируемая база данных содержит значительно больший объем информации, которую возможно использовать для фармакоэпидемиологической оценки.

Таблица 1

Динамика общих характеристик лекарственного обеспечения больных бронхиальной астмой в рамках реализации в Томской области программы ОНЛС

Показатель	Год			
	2005	2006	2007	2008
Количество пациентов с диагнозом «бронхиальная астма»	2480	3024	2543	2124
Общее количество рецептов	25520	36540	25592	20066
Общее количество отпущенных упаковок лекарственных средств	38021	53042	33699	24357
Сумма затраченных средств, млн руб.	11,8	26,2	22,4	13,6
Доля рецептов на противоастматические лекарственные препараты, %	79,3	89,1	89,2	95,0
Доля упаковок противоастматических лекарственных препаратов, %	70,7	84,3	85,1	94,0
Доля средств, затраченных на противоастматические лекарственные препараты, %	92,8	97,6	96,9	97,4

Несмотря на то что Глобальная стратегия по диагностике и лечению бронхиальной астмы (GINA) применяется в России более 10 лет [3], на ее основе сформированы современные стандарты лечения и руководства по фармакотерапии БА, в ряде исследований показана значительная дистанция между положениями GINA и реальной клинической практикой в различных регионах нашей страны [2], что определяет необходимость фармакоэпидемиологического мониторинга врачебных стратегий отдельных территорий. С целью оценки предпочтений врачей ЛПУ Томской

области в выборе противоастматических препаратов был произведен анализ частоты назначений ЛС по международным непатентованным наименованиям в динамике за 2005—2008 гг. (табл. 2). Обнаружено существенное уменьшение частоты назначения системных кортикостероидов, кромоглициевой кислоты и теофиллина.

Таблица 2

**Частота назначения противоастматических лекарственных средств**

Наименование лекарственного средства	Частота назначения ЛС, %			
	2005 г.	2006 г.	2007 г.	2008 г.
Аминофиллин	10,2	12,1	2,6	—
Беклометазон	30,4	32,3	32,5	37,1
Будесонид	13,9	7,6	5,9	6,1
Дексаметазон	2,1	2,2	0,1	—
Ипратропия бромид	13,9	13,2	13,6	15,1
Ипратропия бромид + фенотерол	29,6	30,3	38,4	38,5
Кромоглициевая кислота	2,2	2,8	1,8	1,3
Преднизолон	17,5	14,9	6,2	5,1
Салметерол	1,3	2,5	—	—
Салметерол + флутиказон	21,7	32,9	45,1	44,4
Сальбутамол	48,1	46,7	43,8	45,0
Сальбутамол ( <i>per os</i> )	6,0	1,4	0,4	—
Ксантины в комбинации с адренергическими средствами (теофедрин)	6,2	0,9	—	—
Теофиллин	9,9	10,2	5,7	1,7
Тиотропия бромид	0,9	5,9	10,5	8,9
Триамцинолон	10,1	8,2	4,6	3,2
Фенотерол	46,0	41,7	39,4	37,1
Флутиказон	16,8	15,7	—	—
Формотерол	4,1	9,1	8,0	7,4
Формотерол + будесонид	3,6	9,6	15,4	23,9

Такие лекарственные средства, как дексаметазон, салметерол, аминофиллин, флутиказон, теофедрин, сальбу-

тамол, для системного применения к 2008 г. перестали назначаться больным бронхиальной астмой в сегменте ОНЛС. Частота назначения ингаляционных кортикостероидов в целом несколько уменьшилась за счет будесонида и флутиказона, при этом частота назначения беклометазона незначительно возросла — с 30,4% в 2006 г. до 37,1% в 2008 г. В то же время существенно увеличилась частота назначения современных комбинированных препаратов — ипратропия бромид + фенотерол, салметерол + флутиказон, формотерол + будесонид. Полученные результаты свидетельствуют о существенном изменении за период реализации программы ОНЛС врачебных стратегий, их приближении к современным рекомендациям по фармакотерапии БА.

Дальнейший фармакоэпидемиологический анализ проводился на основе реестров назначений 2006 г. и 2008 г., поскольку на 2006 г. пришелся пик количества выписанных рецептов, расхода средств федерального бюджета и числа пациентов, воспользовавшихся правом на дополнительное лекарственное обеспечение. В свою очередь, данные 2008 г. представляли интерес для оценки в связи с изменением схемы управления процессом лекарственного обеспечения в сегменте ОНЛС и более активным участием органов управления фармацевтической деятельностью субъектов РФ в реализации данной программы. Обнаружено, что как в 2006 г. (табл. 3), так и в 2008 г. (табл. 4), несмотря на установленную относительно высокую частоту назначения таких ЛС, как сальбутамол, фенотерол, салметерол + флутиказон, беклометазон (см. табл. 2), потребление данных ЛС в количественном выражении было незначительным.

Таблица 3

**Интенсивность потребления противоастматических лекарственных средств в 2006 г. ( $M \pm m$ )**

АТС-код	Наименование лекарственных средств	DDD <sub>s</sub> на 100 больных в сутки	
		ЛПУ (кластер 1)	ЛПУ (кластер 2)
H02AB. Глюкокортикоиды системного действия	Дексаметазон	0,81 ± 0,15	2,02 ± 0,73
	Преднизолон	5,82 ± 0,93	8,19 ± 1,29
	Триамцинолон	3,81 ± 0,69	3,61 ± 0,91
R03AC. Селективные β <sub>2</sub> -адреномиметики	Сальбутамол	10,57 ± 1,32	13,91 ± 1,50
	Фенотерол	20,97 ± 2,43	20,94 ± 2,19
	Салметерол	0,33 ± 0,05	0,19 ± 0,04*
	Формотерол	1,58 ± 0,42	1,01 ± 0,30
R03AK. Адренергические и другие средства	Ипратропия бромид + фенотерол	10,72 ± 1,34	12,09 ± 1,37
	Салметерол + флутиказон	15,01 ± 1,11	7,12 ± 0,68***
	Будесонид + формотерол	1,62 ± 0,28	0,60 ± 0,12***
R03BA. Кортикостероиды для ингаляционного введения	Беклометазон	10,62 ± 1,44	17,48 ± 1,94**
	Будесонид	3,99 ± 0,77	3,65 ± 0,98
	Флутиказон	4,36 ± 0,66	2,44 ± 0,58**
R03BB. Антихолинергические средства	Ипратропия бромид	3,39 ± 0,46	4,00 ± 0,74
	Тиотропия бромид	2,34 ± 0,30	0,90 ± 0,19***

R03BC. Противоаллергические средства, кроме кортикостероидов	Кромоглициевая кислота	0,43 ± 0,12	0,23 ± 0,06
R03DA. Ксантины	Теофиллин	3,10 ± 0,62	3,47 ± 0,50
	Аминофиллин	0,43 ± 0,09	0,78 ± 0,13
R03DB. Ксантины в комбинации с адренергическими средствами	Теофедрин	0,04 ± 0,02	0,08 ± 0,02

Примечание. Здесь и в табл. 4: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ ; \*\*\* —  $p < 0,001$  ( $U$ -критерий Манна—Уитни).

Таблица 4

Интенсивность потребления противоастматических лекарственных средств в 2008 г. ( $M \pm m$ )

АТС-код	Наименование лекарственных средств	DDD, на 100 больных в сутки	
		ЛПУ (кластер 1)	ЛПУ (кластер 2)
H02AB. Глюкокортикоиды системного действия	Дексаметазон, преднизолон, триамцинолон	1,02 ± 0,34	3,49 ± 0,74*
R03AC. Селективные $\beta_2$ -адреномиметики	Сальбутамол	5,68 ± 0,89	10,00 ± 1,39*
	Фенотерол	8,85 ± 1,46	16,80 ± 2,25*
R03AK. Адренергические и другие средства	Ипратропия бромид + фенотерол	10,14 ± 1,78	15,53 ± 1,84*
	Салметерол + флутиказон	14,90 ± 1,61	10,69 ± 1,30
	Будесонид + формотерол	4,48 ± 0,57	1,68 ± 0,32***
R03BA. Кортикостероиды для ингаляционного введения	Беклометазон	5,83 ± 1,13	26,70 ± 3,50***
	Будесонид	0,96 ± 0,30	0,94 ± 0,41
R03BB. Антихолинергические средства	Ипратропия бромид	4,06 ± 1,11	2,98 ± 0,53
	Тиотропия бромид	3,90 ± 0,97	0,90 ± 0,24
R03BC. Противоаллергические средства, кроме кортикостероидов	Кромоглициевая кислота	0,06 ± 0,05	0,09 ± 0,04
R03DA. Ксантины	Теофиллин	—	0,55 ± 0,40

Выявленные существенные различия в частотных и количественных характеристиках позволяют предположить использование ЛС в низких дозах либо отсутствие систематического лекарственного обеспечения противоастматическими ЛС в рамках программы ОНЛС в должном объеме, что требует глубокого фармакоэпидемиологического анализа на уровне пациента. Проведенный предварительный анализ средней стоимости упаковки ЛС выявил существенные различия между ЛПУ Томска и районов области. На основе данного показателя были сформированы два кластера, различающиеся по средней стоимости упаковки ЛС. В кластер 1 преимущественно вошли ЛПУ г. Томска, в кластер 2 — ЛПУ районов области. В дальнейшем была произведена оценка равнодоступности эффективных ЛС больным БА, проживающим в областном центре и районах области. Обнаружено, что в 2006 г. (см. табл. 3) интенсивность потребления пациентами ЛПУ кластера 1 современных дорогостоящих комбинированных ЛС салметерола + флутиказон и формотерола + будесонид, а также тиотропия бромиды более чем в 2 раза превышала интенсивность потребления данных ЛС пациентами ЛПУ кластера 2. Можно предположить, что это обусловлено как лучшей информированностью врачей Томска о современных лекарственных препаратах и схемах фармакотерапии, большей

активностью медицинских представителей фармацевтических компаний, так и различиями в демографических и социально-экономических характеристиках пациентов. Однако для ответа на эти вопросы необходимо проведение дальнейших исследований. Анализ назначений ЛС в 2008 г. (см. табл. 4) показал, что произошло увеличение объема потребления беклометазона и салметерола + флутиказон в 1,5 раза пациентами ЛПУ кластера 2. В обоих кластерах в 2,8 раза увеличилось количество потребляемого формотерола + будесонид, сократилось потребление системных кортикостероидов и теофиллина. Несмотря на положительные тенденции в потреблении ЛС, необходимо отметить сохраняющиеся в 2008 г. статистически значимые различия между ЛПУ г. Томска и районов области в объемах потребления комбинированных ЛС в пользу пациентов г. Томска и большего потребления системных кортикостероидов и короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков пациентами ЛПУ области.

Необходимо отметить в целом низкие объемы потребления базисных препаратов как пациентами г. Томска, так и районов области.

### Заключение

Исследование показало возможность использования административных баз данных системы ОНЛС в

качестве источника информации для фармакоэпидемиологического анализа. Применение АТС/DDD-методологии позволило выявить существенные различия в частоте назначения и интенсивности потребления противоастматических ЛС больными БА в рамках программы ОНЛС. Анализ территориальных различий в использовании ЛС жителями областного центра и районов области показал более интенсивное потребление больными БА, проживающими в областном центре, комбинированных ЛС (будесонид + формотерол и салметерол + флутиказон) и менее интенсивное потребление глюкокортикоидов системного действия и короткодействующих  $\beta_2$ -адреномиметиков. Выявление причин, обусловивших обнаруженные статистически значимые различия, требует дальнейших исследований.

#### Литература

1. Авксентьева М. Стандартизация клинико-экономических исследований // Ремедиум. 2002. № 9. С. 44—46.
2. Архипов В.В., Цой А.Н., Гавришина Е.В. Клинико-экономическая модель базисной терапии бронхиальной астмы // Клинич. медицина. 2007. № 2. С. 63—67.
3. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхи-

- альной астмы / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2007. 104 с.
4. Быков А. Фармакоэкономика как инструмент гармоничного развития рынка // Ремедиум. 2002. № 4. С. 36—39.
5. Белоусов Ю.Б., Быков А.В. Фармакоэкономика: оптимальный выбор для формуляров // Фарматека. 2003. № 3. С. 10—12.
6. Страчунский Л.С., Козлов С.Н., Рачина С.А. Фармакоэпидемиология: основные понятия и практическое применение // Клинич. фармакология и терапия. 2001. Т. 10, № 4. С. 48—53.
7. Язудина Р.И., Юсупова С.Д. Фармакоэпидемиология и оптимизация использования лекарственных средств // Эконом. вестн. фармации. 2003. № 10. С. 38—46.
8. АТС/DDD Index 200 // WHO collaborating centre for drug statistic methodology — URL: <http://www.whocc.no/atcddd>
9. Bergman U. Pharmacopidemiology — from description to quality assessment // Norwegian Journal of Epidemiology. 2001. V. 11. P. 31—36.
10. Lauderdale D.S., Furner S.E., Miles T.P., Golgberg J. Epidemiologic use of Medicare // Epidemiol Rev. 1993. V. 15. P. 319—327.
11. Sorensen H.T., Johnsen S.P., Norgard B. Methodological issues in using prescription and other databases in pharmacoepidemiology // Norv. J. Epidemiol. 2001. V. 11. P. 13—18.
12. Garcia Rodriguez L.A., Gutthann S.P. Use of the general practice research database for pharmacoepidemiology // Br. J. Clin. Pharmacol. 1998. V. 45. P. 419—425.

Поступила в редакцию 03.07.2009 г.

Утверждена к печати 28.10.2009 г.

#### Сведения об авторах

**Е.В. Каракулова** — канд. биол. наук, доцент кафедры фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

**Ж.Н. Зенкова** — канд. физ.-мат. наук, доцент кафедры теоретической кибернетики ТГУ (г. Томск).

**М.В. Клокова** — канд. биол. наук, доцент кафедры фармации ФПК и ППС СибГМУ (г. Томск).

#### Для корреспонденции

**Каракулова Елена Владимировна**, тел./факс (3822) 53-31-58.