

药物覆盖日占比在药物流行病学中的应用

于欢 武轶群 胡永华 詹思延

(北京大学公共卫生学院流行病学与卫生统计学系 北京 100191)

摘要 介绍了用药强度指标“药物覆盖日占比”(PDC)的概念与应用。作为用药依从性的一项衡量指标, PDC $\geq 80\%$ 认为患者在该时间段内依从性好, $< 20\%$ 认为不依从, $20\% \leq \text{PDC} < 80\%$ 则认为部分依从。PDC可应用于具有长期记录的药房数据库、医院数据库、和大型医疗保险数据库的研究分析, 探究药物利用现状及其与疾病结局的关联性, 为在真实世界开展药物流行病学研究提供了新的方法和思路。

关键词 药物覆盖日占比; 依从性; 用药强度; 药物利用; 药物流行病学

中图分类号: R181.3⁺5 文献标识码: A 文章编号: 1005-0698(2022)08-0563-04

DOI: 10.19960/j.cnki.issn1005-0698.2022.08.010

Application of Proportion of Days Covered in Pharmacoepidemiology

Yu Huan, Wu Yiqun, Hu Yonghua, Zhan Siyan

Department of Epidemiology and Biostatistics, School of Public Health, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

ABSTRACT Introduce proportion of days covered (PDC), which indicates adherence in pharmaco-epidemiological study. PDC $\geq 80\%$ is considered to have a good adherence, PDC $< 20\%$ is considered as non-adherence, and $20\% \leq \text{PDC} < 80\%$ is considered as partial adherence. PDC can be used in studies with long-term medicational records from pharmacy databases, hospital databases, and large health insurance databases to explore the drug utilization and its association with diseases, providing new methods for pharmaco-epidemiological studies in the real world.

KEY WORDS Proportion of days covered; Adherence; Intensity of drug; Drug utilization; Pharmacoepidemiology

随着大数据的兴起和医学数据库的建立, 应用大数据开展药物利用 (drug utilization) 研究、药效 (efficacy) 和药物安全性 (safety) 评价研究已成为药物流行病学领域的研究热点。研究表明, 决定药物的效果和安全性因素不仅在于是否用药——在真实世界中, 它们还包括药物治疗的持续时间和治疗期间服药强度 (依从性) 两个维度^[1]。关于药物治疗持续时间的定义通常较为明确, 可以用服药的时间跨度 (如天、周、月、年等) 表示; 但服药依从性却存在概念不清的现状, 存在许多不同的估计方法, 缺乏统一的标准^[2]。

药物覆盖日占比 (proportion of days covered, PDC) 是一个在 21 世纪初提出的服药强度的量化指标, 可以用以评价药物依从性 (adherence)^[3]。PDC 可利用处方信息计算得到, 因此在利用电子医疗数据库进行基于个体的药物流行病学分析时较为有效。该指标在建立后得到了广泛应用^[4~14], 但国内

的相关研究仍较少。本文介绍 PDC 的定义及其应用情况, 为在真实世界开展药物流行病学研究提供了新的方法和思路。

1 定义

2002 年,《美国医学会杂志》(The Journal of the American Medical Association, JAMA) 在一项关于老年患者他汀类药物治疗的药物利用研究中首次提出了 PDC 这一概念, 将其作为特定用药时间内药物依从性的定量测量指标^[3]。PDC 的定义为: 患者一段时间内所有处方中的特定药物按标准剂量能够使用的天数占比。PDC $\geq 80\%$ 认为患者在该时间段内依从性好 (adherence), $< 20\%$ 认为不依从 (nonadherent), $20\% \leq \text{PDC} < 80\%$ 则认为部分依从 (partially adherent)^[3]。

2 相关概念与计算公式

PDC 在计算时需先由药物总剂量除以限定日

基金项目: 国家自然科学基金项目 (编号: 91846303)

通信作者: 詹思延 Tel: (010) 82805162 E-mail: siyan-zhan@bjmu.edu.cn

剂量(defined daily dose, DDD)得到药物覆盖天数,再用药物覆盖天数除以研究时间跨度得到。

2.1 药物总剂量

指被研究的特定药物在研究期间的总处方剂量。由于不同厂商生产的药物规格不尽相同,因此在计算时需要注意分类累加。例1:患者A在为期180 d的研究期间服用甲公司生产的阿司匹林肠溶片(规格:25 mg/片,100片/瓶),处方记录其共购买2瓶,则其研究期间的阿司匹林药物总剂量为 $25\text{ mg} \times 100 \times 2 = 5\,000\text{ mg}$ 。患者B在研究期间服用甲公司生产的阿司匹林肠溶片(规格:25 mg/片,100片/瓶),处方记录其共购买3瓶;后服用乙公司生产的阿司匹林肠溶片(规格:25 mg/片,60片/瓶),处方记录其共购买2瓶,则其研究期间的阿司匹林药物总剂量为 $25\text{ mg} \times 100 \times 3 + 25\text{ mg} \times 60 \times 2 = 10\,500\text{ mg}$ 。具体公式:药物总剂量 = Σ (处方内特定药物数目 \times 药物剂量)。

2.2 药物覆盖天数

药物覆盖天数在计算方式上与用药频度(DDD)相似,但DDD概念更为宏观,而药物覆盖天数通常是以个体为单位计算得到。药物覆盖天数的计算方式有两种。第一种是根据处方中研究药物的药物总剂量除以DDD得到,其计算公式为:药物覆盖天数 = 药物总剂量/DDD。

其中,药物总剂量的计算方式见“2.1”项;DDD是世界卫生组织(WHO)推荐在药物利用研究中使用的一个度量指标^[15],为用于主要治疗目的的成人的常用每日平均剂量^[16]。治疗相同疾病,不同药物有不同的DDD;同一种药物,在治疗不同疾病时也有不同的DDD。因此,在确定DDD时必须确定其主要治疗目的。DDD的具体数值可在WHO药物统计方法合作中心官网下的解剖-治疗-化学的药物分类体系/限定日剂量指数(ATC/DDD Index)目录中查找^[15]。例2:某患者在100 d的研究期限内,为治疗骨关节炎购买塞来昔布;处方信息记录其购买1盒甲公司生产的塞来昔布(规格:0.2 g/片,30片/瓶)和1盒乙公司生产的塞来昔布(规格:0.2 g/片,20片/瓶);查询ATC/DDD Index得知治疗骨关节炎的塞来昔布DDD为 $0.2\text{ g} \cdot \text{d}^{-1}$,则该患者在研究期间塞来昔布覆盖天数 = $(0.2\text{ g} \times 30 \times 1 + 0.2 \times 20 \times 1) \div 0.2\text{ g} \cdot \text{d}^{-1} = 50\text{ d}$ 。

第二种方式为直接根据处方天数计算。部分医院在处方中直接给出了处方天数,因此不需要。使用剂量换算。

2.3 药物覆盖日占比

药物覆盖日占比计算公式为:PDC = 药物覆盖天数/研究时间跨度。

顾名思义,PDC指药物覆盖天数占总研究时间的百分比,其取值范围在0%~100%。在例2中,该患者的PDC为 $50\text{ d} \div 100\text{ d} \times 100\% = 50\%$ 。例3:假设研究期限为180 d,某药物要求每天服用。图1所示的三名患者分别服药30 d、100 d、160 d,他们的PDC分别为16.5%、55.6%和88.9%;按药物依从性划分,A患者为不依从,B患者为部分依从,C患者为依从。

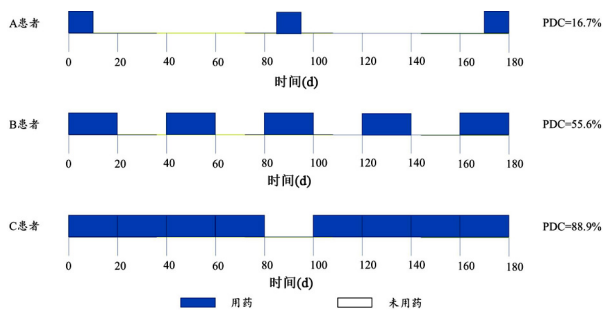


图1 药物覆盖日占比(PDC)计算示意图

3 应用

3.1 评估患者、药物、或机构/地区的药物利用情况

作为连续变量,PDC可以定量反映患者的药物利用情况。PDC越高,表明患者在研究期间药物利用的依从性越高。在人群中,PDC还能表示某种特定药物的人群利用情况,PDC越高,说明该人群对该药物的利用越高。PDC还可以用来衡量机构和医院的总体依从性水平,但在具体应用时需要考虑不同药物的PDC的对应权重。

心房颤动患者极易发生血栓,因此必须坚持服用抗凝药。Shore等^[17]为研究抗凝药达比加群在不同门诊位点(site)之间的依从性差异及影响因素,将PDC作为结局指标,比较了51所门诊位点的用药依从性。研究最终发现不同门诊位点的达比加群依从性存在差异,药师的行为则是患者依从性的重要影响因素。

为比较不同医院间心肌梗死后用药依从性高低,并探索其与长期心血管结局之间的关联,Mathews等^[18]在美国347家医院中利用PDC指标开展了研究,该研究以心肌梗死出院后90d内的PDC作为依从性判定标准。研究发现不同医疗机构之间用药依从性存在明显差异,相比于依从性最低的一批医院,具有最高依从性的一批医院的患者,在心肌梗死后两年内发生心血管不良事件更少。

3.2 作为暴露的分级工具

在关联性研究中,对药品剂量的缺失往往会使研究产生较大的偏倚。不同剂量和不同依从性对用药的结局有十分重要的影响。因此在药物流行病学关联性研究中,将药物暴露组进一步细分为不同PDC的亚组,并分别与对照组比较(或进行组间比较),可以获得更贴近药物真实效应的结果。

为探究急性心肌梗死后患者的用药依从性和远期死亡率的关联,Rasmussen等^[19]将急性心肌梗死后使用他汀类药物、 β 受体阻断药和钙离子拮抗药的患者,按照PDC高低划分为高依从性、中等依从性和低依从性等3层,结果大量证据表明,有效的他汀类药物和 β 受体阻断药的用药依从性与远期(中位随访时长2.4年)死亡率呈负相关剂量反应关系,即依从性越低,远期死亡率越高;而对于临床实验发现无明显收益的钙离子拮抗药,这种剂量反应关系却不存在。该研究不仅证实了急性心肌梗死后患者的用药依从性与远期死亡率存在关联,还证明了这种关联不是由于用药的“健康习惯效应”造成的。

4 优势与局限性

4.1 优势

既往研究中,药物治疗的依从性多采用患者自我报告或自评量表的方式获得,然而患者自我报告的依从性与其实际依从性之间往往存在差异^[20,21];此外,尽管部分依从性量表得到了广泛的应用,但目前仍缺乏统一的依从性量表——在不同的国家、地区,针对不同的疾病、不同的药物、和不同的患者时,依从性量表的内容存在较大差异,因此也难以相互比较。PDC作为药物依从性的定量测量指标,获取方式容易,其不仅可以用来评价单一疾病单一药物的用药依从性,还可以比较多种疾病多种药物的用药依从性差异。相比于药物用量、处方数目等药物利用的指标,PDC综合考虑了用药时间跨度的影响,消除了量纲,更好地反映了依从性的本质特征。

4.2 局限性

4.2.1 对于需要间隔服用的药物,直接计算PDC可能会错误判断其依从性 PDC等于药物覆盖天数除以研究时间跨度,其计算原理是基于被研究药物在研究期间需要连续服用的假设,因此用于评价需要长期持续使用的药物时效果较好。当相关指南中推荐药物间隔服用时,直接使用药物覆盖天数除以研究时间跨度会错误判断其用药依从性。因此,在使用PDC时应充分考虑药物的适应证与疗程,合理

调整研究时间跨度。在评价需要间隔服用的药物时,可将“2.3”项下公式中的分母替换为研究期间需要服用药物的总天数。如使用伊曲康唑治疗甲癣病时,一般采用短程间歇疗法,连服7d伊曲康唑后需要停药3周。因此假定研究期为28d,则实际需要服用伊曲康唑的总天数为7d。

4.2.2 利用处方信息计算的PDC可能与患者的实际用药情况存在差别 利用处方信息计算的PDC与患者的实际用药情况的差别主要来自于以下两个方面:①处方信息不能完全代表患者的实际用药情况。在每张药物处方开出后,患者是否将药物全部服用、是否存在将药物交予他人服用的情况,研究者并不能得知。患者具体的用药剂量和剂次可能与处方信息存在差别,因此可能造成潜在的信息偏倚。在有条件的情况下,应同时结合患者自我报告的依从性进行相互验证。②在使用单中心医院处方信息进行分析时,无法排除患者在其它医疗机构就诊时是否购买了相同的药物;在使用医保数据库进行分析时,部分医保外的自费购药信息也无法获得,导致研究药物的PDC可能被低估。因此,在研究中应该尽量全面考虑和评估可能存在的信息偏倚。

5 小结

在大数据时代,随着药物流行病学的发展,亟待出现一个合理的用药强度量化指标。PDC的提出既解决了衡量用药强度的难题,又为在临床实验环境外评价药物的安全性和有效性提供了强有力的手段。本文介绍了PDC的定义与应用,为利用大数据开展真实世界药物流行病学研究提供了新的方法和思路。

参 考 文 献

- 1 Lin LK, Sun Y, Heng BH, et al. Medication adherence and glycemic control among newly diagnosed diabetes patients [J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2017, 5(1): e000429
- 2 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 [J]. *Clin Ther*, 2006, 28(9): 1411-1424
- 3 Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, et al. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients [J]. *JAMA*, 2002, 288(4): 455-461
- 4 Galbraith AA, Ross-Degnan D, Zhang F, et al. Controller medication use and exacerbations for children and adults with asthma in high-deductible health plans [J]. *JAMA Pediatr*, 2021, 175(8): 807-816

- 5 Graetz I, Huang J, Muelly ER, et al. Association of mobile patient portal access with diabetes medication adherence and glycemic levels among adults with diabetes[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(2): e1921429
- 6 Ho PM, Lambert-Kerzner A, Carey EP, et al. Multifaceted intervention to improve medication adherence and secondary prevention measures after acute coronary syndrome hospital discharge: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Intern Med*, 2014, 174(2): 186-193
- 7 Lee MT, Mahtta D, Ramsey DJ, et al. Sex-related disparities in cardiovascular health care among patients with premature atherosclerotic cardiovascular disease[J]. *JAMA Cardiol*, 2021, 6(7): 782-790
- 8 Mahtta D, Ramsey DJ, Al Rifai M, et al. Evaluation of aspirin and statin therapy use and adherence in patients with premature atherosclerotic cardiovascular disease [J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(8): e2011051
- 9 McWilliams JM, Najafzadeh M, Shrank WH, et al. Association of changes in medication use and adherence with accountable care organization exposure in patients with cardiovascular disease or diabetes [J]. *JAMA Cardiol*, 2017, 2(9): 1019-23
- 10 Munshi KD, Amelung K, Carter CS, et al. Impact of a diabetes remote monitoring program on medication adherence [J]. *J Manag Care Spec Pharm*, 2021, 27(6): 724-731
- 11 Di Martino M, Kirchmayer U, Agabiti N, et al. The impact of time-window bias on the assessment of the long-term effect of medication adherence: the case of secondary prevention after myocardial infarction[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(6): e007866
- 12 Emmerick ICM, Campos MR, Luiza VL, et al. Retrospective interrupted time series examining hypertension and diabetes medicines usage following changes in patient cost sharing in the ‘Farmácia Popular’ programme in Brazil [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11): e017308
- 13 Sanfèlix-Gimeno G, Rodríguez-Bernal CL, Hurtado I, et al. Adherence to oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation—a population-based retrospective cohort study linking health information systems in the Valencia region, Spain: a study protocol[J]. *BMJ Open*, 2015, 5(10): e007613
- 14 Zhang T, Kingwell E, Zhu F, et al. Effect of adherence to the first-generation injectable immunomodulatory drugs on disability accumulation in multiple sclerosis: a longitudinal cohort study[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9): e018612
- 15 World Health Organization Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC/DDD Index 2021[Z]. 2021
- 16 李艳, 丁庆明. 限定日剂量在药物利用研究中的应用 [J]. *中国执业药师*, 2010, 7(9): 6-8
- 17 Shore S, Ho PM, Lambert-Kerzner A, et al. Site-level variation in and practices associated with dabigatran adherence [J]. *JAMA*, 2015, 313(14): 1443-1450
- 18 Mathews R, Wang W, Kaltenbach LA, et al. Hospital Variation in Adherence Rates to Secondary Prevention Medications and the Implications on Quality [J]. *Circulation*, 2018, 137(20): 2128-2138
- 19 Rasmussen JN, Chong A, Alter DA. Relationship between adherence to evidence-based pharmacotherapy and long-term mortality after acute myocardial infarction [J]. *JAMA*, 2007, 297(2): 177-186
- 20 Bright EE, Stanton AL. Correspondence between objective and self-reported endocrine therapy adherence among women with breast cancer [J]. *Ann Behav Med*, 2019, 53(9): 849-857
- 21 Kristiansen O, Sverre E, Peersen K, et al. The relationship between directly measured statin adherence, self-reported adherence measures and cholesterol levels in patients with coronary heart disease [J]. *Atherosclerosis*, 2021, 336: 23-29

(2022-02-22 收稿 2022-06-02 修回)

《中国药师》杂志 欢迎订阅 欢迎投稿

《中国药师》1998年6月创刊,为科技部中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊,湖北医学优秀精品期刊,国内各大检索数据库和《国际药学文摘》收录,2010年被遴选进入WHO西太平洋地区医学索引。设有“研究论文”“药学进展”“药物与临床”“药品监管”“研究报告”“综述”“医药信息”等栏目,国内统一刊号CN42-1626/R,月刊,大16开180页,2022年每期定价28元,全年定价336元,邮发代号38-325,漏订者可向编辑部补订。地址:湖北省武汉市武昌区东湖路169号武汉大学中南医院9号楼《中国药师》编辑部,邮编:430071,电话:027-67812505。杂志网址: <http://zgyszz.cnjournals.org>; 电子邮箱: zgyszz@ijournals.cn。欢迎踊跃投稿!

该刊早在2003年就开设杂志独立网站,改造工作流程,自行设计开发了远程稿件处理系统,大大加快了稿件审理流转速度,方便了与作者的信息交互,打破专家地域局限,增加了一批国际编委,权威的审稿专家网络和便捷的信息传递系统,保证了杂志对重要基金项目产文等优质稿件的快速审理和优先及时发表;同行评价水平高,审结周期短,成为受作者青睐的重点。编辑部承诺:在作者密切配合下,80天左右可获知稿件处理结果;省、部级基金或重要成果的首发论文60天左右刊登;国家级基金首发论文30天左右刊登。