

Přednáška Svetlany Skurtveit na 1. LF UK „Léky na předpis u těhotných žen: Proč je důležité správně aplikovat farmakoepidemiologické metody“

Michaela Malinová

e-mail | michaela.malinova@lf1.cuni.cz

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze



V březnu tohoto roku navštívila Klinikou adiktologie 1. LF UK **prof. Svetlana Skurtveit, Ph.D.** Svetlana Skurtveit je vedoucí výzkumnou pracovnící Norwegian Institute of Public Health (Norský institut národního zdraví, Oddělení duševních poruch) a profesorkou výzkumu závislosti a farmakoepidemiologie na univerzitě v Oslu. Publikovala 295 původních vědeckých výzkumných prací (h-index 41). Jejím výzkumnému profilu dominují epidemiologické studie se zaměřením na duševní poruchy, závislosti, zneužívání léků na předpis a užívání nelegálních drog. Používání národních zdravotnických registrů a zdravotních průzkumů je ústředním bodem jejího výzkumu. Má také zkušenosti s výukou epidemiologie na bakalářské, magisterské a doktorské úrovni. Dlouhodobě spolupracuje s Klinikou adiktologie 1. LF UK a Všeobecnou fakultní nemocnicí v Praze na výzkumu zaměřeném na zdravotnické registry.

Dne 15. března 2022 přednesla prof. Skurtveit v prostorách děkanátu 1. LF UK přednášku s názvem **Léky na předpis u těhotných žen** a podtitulem **Proč je důležité správně aplikovat farmakoepidemiologické metody**. Přednáška byla primárně určena studentům 1. a 2. ročníku doktorského studia adiktologie a byla součástí seri-

álu přednášek zahraničních odborníků organizovaného v rámci projektu modernizace doktorského studijního programu adiktologie na 1. LF UK. Přednášky se zúčastnili i školitelé doktorandů a další zájemci z řad pracovníků Kliniky adiktologie a z širšího okruhu jejich vědecko-pedagogických spolupracovníků.

Některé léky mohou ovlivnit těhotenství a plod a některým lékům je třeba se v těhotenství vyhnout. Přesto je důležité v těhotenství léčit vážné stavy. Je důležité zjistit, zda léky mají negativní účinky na plod, a pokud ano, jaké. Je třeba sledovat dobré studie.

V úvodu přednášky prof. Skurtveit uvedla **základní definice**: Farmakoepidemiologie je studium použití a účinků léků v přesně definovaných populacích. Moderní definice pak zní: „výzkum užívání a účinků/nežádoucích účinků léků u velkého počtu lidí za účelem podpory racionálního a nákladově efektivního užívání léků v populaci a tím zlepšení zdravotních výsledků“. Farmakoepidemiologie je mostem mezi farmakologií a epidemiologií, přičemž farmakologie je studium účinku léků a klinická farmakologie je studium účinku léků na člověka. Součástí úkolu klinické farmakologie je poskytnout hodnocení rizika a přínosu působení léků na pacienta. Epidemiologie je pak studium distribuce a determinant nemoci a jiných zdravotních stavů v populacích. V rámci přednášky prof. Skurtveit slíbila probrat jak správně používat farmakoepidemiologické metody při studiu efektu medikace užívané v těhotenství. Jako příklad zvolila užívání léků proti bolesti, jako jsou opioidy a paracetamol.

Z historického pohledu prof. Skurtveit uvedla, že farmakoepidemiologie se dostala do popředí zájmu v 60. letech 20. století, kdy se v některých evropských zemích začalo sledovat, jak se používají antibiotika, jejichž spotřeba rostla. Též to byl užitečný nástroj, když v roce 1961 na-

stala thalidomidová krize: vědci tehdy zaznamenali nárůst procenta abnormalit u dětí narozených ženám, které užívaly thalidomid k léčbě nevolnosti v těhotenství. Farmakoepidemiologie se začala etablovat jako vědecký obor a začaly vznikat registry reprodukčního zdraví.



Obor se v současnosti dále rozvíjí. Prof. Skurtveit ukázala **základní rozdělení epidemiologických/farmakoepidemiologických studií**. Ty se dělí na observační studie (deskriptivní epidemiologie, analytická epidemiologie) a experimentální studie (klinické studie nebo randomizované klinické studie). Deskriptivní epidemiologie popisuje onemocnění a/nebo expozici a může sestávat z výpočtu míry, např. incidence a prevalence. Takové deskriptivní studie v současnosti nepoužívají zdravotní kontrolní skupiny a mohou pouze vytvářet hypotézy, ale ne je testovat. Studie užívání léků by obecně spadaly pod deskriptivní studie. Analytická epidemiologie zahrnuje observační studie (kohortové studie, případové kontrolní studie) a experimentální studie (klinické studie nebo randomizované klinické studie). Na příkladu konkrétní studie prevalence užívání antidepresiv v těhotenství (Norsko, USA, Dánsko, Evropa – ženy ve fertilním věku, těhotné ženy) se prof. Skurtveit věnovala metodologii jednotlivých typů studií (randomizované klinické studie – experimentální studie, kohortové studie – observační studie) a době sledování účastníků ve studii (jednostupňová – průřezové studie; dynamická – kohortové studie/prospektivní, případové kontrolní studie/retrospektivní, klinické studie/prospektivní).

Další část přednášky byla věnována **zdrojům dat o léčivech**. Data jsou shromažďována nebo jsou dostupná na úrovni národních, regionálních a místních zdravotnických zařízení nebo domácností a lze je odvozovat z kvantitativních nebo kvalitativních studií. Kvantitativní data mohou být běžně sbírané údaje, nebo data získaná z průzkumů.

Rostoucí zájem o efektivní využívání zdrojů zdravotní péče vedl k vytvoření počítačových databází pro studie o užívání léků. Databáze mohou nebo nemusí být propojené s diagnózou. Aby analýza byla užitečná, je třeba porozumět zdrojům a organizaci dat. Byly zde vyjmenovány **výhody výzkumu pomocí registrů**:

- Snížení recall biasu/informačního biasu (prospektivní registrace, sběr dat nezávisle na výzkumné otázce).

- Menší zkreslení výběru (mohou být zahrnuti všichni jedinci v populaci – méně problémů s chybou vzorkování, tradiční statistická významnost nemusí být podstatná; menší ztráty ve follow-up; značná úplnost údajů v registrech).
- Možnost identifikovat relevantní kontrolní skupiny.

Norsko má národní registr předepisovaných léků (<http://www.norpd.no/>), který eviduje, kdo je pacient, jaký lék si vyzvedl, kde ho vyzvedl, kdo ho předepsal.

Prof. Skurtveit též vyzdvihla důležitost validačních studií. Pokud si údaje např. z patientských dotazníků a údaje o preskripci z registru navzájem odpovídají, jsou použitá data správná.

Obecnými omezeními studií v období těhotenství jsou velikost studijní populace, volba vhodné srovnávací skupiny, informační zkreslení (některé ženy nechťejí nebo se bojí vyplňovat dotazníky), správné měření výstupů, metody použité ke kontrole faktorů ovlivňujících výsledek (confounding). Zde prof. Skurtveit zprostředkovala posluchačům studii, za niž autorský kolektiv obdržel prestižní cenu nakladatelství Wiley, The Ronald D. Mann Best Paper Award, v roce 2021: **In utero opioid exposure and risk of infections in childhood: A multinational Nordic cohort study**. Mahic M, Hernandez-Diaz S, Wood M, Kieler H, Odsbu I, Nørgaard M, Öztürk B, Bateman BT, Hjellvik V, Skurtveit S, Handal M. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2020 Dec;29(12):1596-1604. doi: 10.1002/pds.5088. Epub 2020 Aug 7. PMID: 32767610). Cenu studie obdržela právě pro svou metodologickou kvalitu směřující k maximální redukci výše zmíněných obecných omezení.

Studie ověřovala názor, že opioidy mohou modulovat imunitní systém a zvyšovat riziko infekcí, že roste počet dětí s *in utero* expozicí opioidům a že znalosti o bezpečnosti opioidů v těhotenství, zejména pokud jde o dopady později v dětství, jsou omezené. Cílem práce bylo studovat vliv *in utero* expozice opioidům na imunitní systém a riziko infekcí v dětství. S cílem využít co nejširší studijní populaci byly zahrnuty všechny matky a jejich děti narozené v Dánsku 1997–2015, Norsku 2005–2015 a Švédsku 2006–2013; celkem 2,679.395 živě narozených dětí. Rozsáhlý byl i zdroj dat – byly využity registry lékařsky vedených porodů, registry lékařských předpisů (expozice), registry pacientů (výsledek – diagnostika MKN-10), registr příčin úmrtí. Pozornost autorů se též soustředila na výběr co nejpodobnější srovnávací skupiny (dlouhodobé uživatelky opioidních analgetik rok před těhotenstvím, které v těhotenství pokračují vs. nepokračují; krátkodobé uživatelky vs. dlouhodobé uživatelky; substituční léčba závislosti na opiátech v těhotenství vs. substituční léčba závislosti na opiátech přerušena). Výstup studie, tj. zda opioidy zvyšují riziko infekce u dětí, byl měřen dvěma způsoby, jednak sledováním diagnózy v registrech, jednak zjištěním, jak jsou dětem předepisována antibiotika. Výsledky lze porovnat a zkontrolovat tak správnost měření výstupů. Pro kontrolu faktorů ovlivňujících výsledek (confounders) byl opět kladen důraz na správnou volbu kontrolních jedinců.

Přednášku přednesla prof. Skurtveit díky svým rodinným kořenům ve slovenštině a doprovodila ji anglickou powerpointovou prezentací, což poskytlo posluchačům mimo jiné i zajímavý vhled do odborné terminologie, jejíž překlad do i z angličtiny nebývá snadný.

Kontakt na prof. Svetlanu Skurtveit:

svetlana.skurtveit@fhi.no

Opioidový projekt (POINT – Preventing an opioid epidemic in Norway: Focusing on treatment of chronic pain):

<https://www.med.uio.no/klinmed/english/research/projects/point-preventing-opioid-epidemic-in-norway/>

Foto: SlidesLive, s. r. o.

Přednáška je součástí projektu „Modernizace doktorského studijního programu oboru adiktologie v oblastech výzkumu prevence a léčby závislostního chování“, reg. číslo CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002489, který byl podpořen z Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání.



EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání



MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ,
MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY