Методология моделирования в фармакоэкономике

Куликов А. Ю.[1], Нгуен Т. Т.[2], Тихомирова А. В.[3]

[1] *Кафедра организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва*
[2] *Кафедра фармакологии фармацевтического факультета Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва*
[3] *ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития России, г. Москва*

Резюме: Моделирование в фармакоэкономике является логическим количественным сочетанием стоимости терапии и фактических данных клинических исследований, включающих исходы лечения пациентов и/или качество их жизни. Знание основ моделирования необходимо для проведения качественных фармакоэкономических исследований, требующих прогнозирования исходов терапии на основе результатов собственных или опубликованных клинических исследований.

Ключевые слова: моделирование, модель Маркова, модель «дерево решений», дискретно-событийное моделирование, Монте-Карло симуляция, математическо-статистическая модель

Моделирование в науке – это изучение объекта посредством моделей с переносом полученных знаний на оригинал. Широко представленное как метод исследования, оно позволяет сформулировать модель изучаемой технологии в виде алгоритма выполнения; представляет собой модели объектов, процессов, явлений, на примере которых изучаются рассматриваемые технологии (математическая и вычислительная модели, физические модели, образные модели, различные виды информационных моделей, модели поведения, модели погоды и др.).

В настоящее время можно выделить такие виды моделирования, как *физическое моделирование*, при котором модель и моделируемый объект представляют собой реальные объекты или процессы единой или различной физической природы; *концептуальное моделирование*, при котором с помощью некоторых специальных знаков, символов, операций над ними истолковывается концепция относительно исследуемого объекта; *интуитивное моделирование*, которое сводится к мысленному эксперименту на основе практического опыта работников и широко применяется в экономике; *компьютерное моделирование*, при котором моделями являются схемы, графики, чертежи, диаграммы, таблицы, рисунки, дополненные специальными правилами их объединения и преобразования; *математическое моделирование*, при котором моделирование, включая построение модели, осуществляется средствами математики; *имитационное моделирование*, при котором математическая модель исследуемого объекта представляет собой алгоритм функционирования объекта, реализованный в виде программного комплекса для компьютера [5].

В здравоохранении же моделирование традиционно применялось при оценке распространения эпидемий инфекционных заболеваний и относительно недавно стало применяться при проведении фармакоэкономических исследований.

Фармакоэкономическое моделирование в здравоохранении – это современный многофакторный метод исследования, используемый в оценке технологий здравоохранения и позволяющий на компьютерной модели оценить без клинических данных прямого сравнения анализируемых медицинских технологий или лекарственных средств, эффективность и затраты на заданный временной горизонт с проведением стоимостного анализа полученных дополнительных лет жизни и дополнительных лет качественной жизни при использовании нескольких сравниваемых альтернатив.

В последние годы фармакоэкономические исследования проводятся с использованием метода моделирования, преимуществом которого является не только анализ рассматриваемой проблемы с различных сторон, но и возможность прогнозирования события при недостаточности данных.

В процессе моделирования можно выделить следующие этапы (рис. 1):

1. ***Разработка идеи модели***. Необходимо выбрать вид, структуру и параметры модели для анализа результатов и оценки достижения заданной точности моделирования с последующим выбором критериев оценки эффективности в зависимости от заданной нозологии.
2. ***Графическое изображение***. Необходимо создать графическое изображение модели с помощью современных компьютерных технологий, например таких как MS Excel, TreeAge Pro и др.
3. ***Выбор методов фармакоэкономического анализа.*** Необходимо интегрировать в модель такие фармакоэкономические методы, как анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», анализ «влияния на бюджет», исходя из цели исследования, а также использовать дисконтирование при временном горизонте модели более одного года.
4. ***Апробация и получение результатов.*** Необходимо ввести различные исходные данные в разработанную модель, получить результаты различных сценариев, определить доминирующую технологию или инкрементальные затраты, оценить их относительно «порога готовности платить», выявить возможные ошибки или отклонения в модели.
5. ***Оценка устойчивости.*** Необходимо оценить изменения результатов в будущем при уменьшении или увеличении одного и нескольких параметров затрат и оценить устойчивость результатов, т. е. провести анализ «чувствительности».

При проведении фармакоэкономических исследований используются математическое, аналитическое, компьютерное, статистическое, имитационное моделирование. По дизайну наиболее часто встречающимися в фармакоэкономике моделями являются «дерево решений» и модель Маркова [2; 4].

Модель «дерево решений»

«Дерево решений» – способ математического моделирования, при котором процесс лечения представляется в виде диаграммы, иллюстрирующей вероятность каждого из исходов, а также его стоимости применительно к конкретной ситуации при этом не учитывается временной фактор. Построение модели в виде дерева решений возможно при условии анализа внутреннего содержания элементов системы; при анализе нескольких медицинских технологий, имеющих различные вероятности достижения различных результатов; при аналогичности измеряемых показателей и количественной оценки каждого исхода; при известной вероятности каждого из достигаемых результатов при исследовании альтернативных медицинских технологий [1].

Диаграмма «дерева решений» представляет собой разветвленную структуру. Ветви «дерева решений», которые сами по себе обозначают выбор конкретной технологии или же возникновение побочных явлений препарата, могут относиться к первому, второму, третьему и последующим порядкам. Каждая ветвь дерева решений заканчивается клинически значимым с точки зрения исследователя результатом, например выздоровлением, улучшением клинических показателей, смертью. Последние ветви носят название терминальных. Места разветвлений, называемые узлами, представляют собой точки, в которых могут произойти разные события. Вероятности каждого клинического исхода исчисляются в виде десятичной дроби (в интервальной шкале от 0 до 1), в результате чего сумма вероятностей ветвей каждого порядка должна составлять единицу. Далее рассчитывается стоимость для альтернативных схем терапии путем последовательного перемножения значения вероятностей по каждой ветви справа налево и последующего умножения полученного итогового значения вероятности на величину значимости исхода, представленную в конце ветви [1]. «Дерево решений» позволяет учесть затраты, связанные с лечением заболевания, которые складываются из стоимости на диагностику, медицинские услуги, лекарственные средства, входящие в схемы терапии, их доз и кратности приема; стоимости ЛС, используемых для вспомогательной фармакотерапии; частоты осложнений, возникающих на фоне стоимости терапии, и, лекарственных средств, используемых для купирования этих осложнений.

На рисунке 2 рассматривается лечение заболевания. Затраты на лечение препаратами А и Б составляют 1500 руб. и 1000 руб., соответственно, а затраты в случае неудачного лечения – 3000 руб. с учетом того, что при неэффективности терапии пациенту понадобится назначение дополнительных лекарственных средств. Стоимость лечения препаратом А на 500 руб. больше, чем стоимость лечения препаратом Б, а вероятность неудачи меньше и составляет для препарата А – 10% в сравнении с препаратом Б – 40%. При успешной терапии число лет жизни составляет 10 лет, а при неудачной – 5 лет. Таким образом для лечения препаратом А затраты составят 0,9x1500+0,1x(1500+3000)=1350+450=1800 руб.; для лечения препаратом Б – 0,6x1000+0,4x(1000+3000)=600+1600=2200 руб. При этом, при лечении препаратом А число лет сохраненной жизни (LYG) составит 0,9x10+0,1x5=9,5 лет; при лечении препаратом Б – 0,6x10+0,4x5=8,0 лет. Итак можно сделать вывод, что несмотря на большую стоимость, в целом препарат А представляет собой менее дорогостоящий выбор с более высокой эффективностью, т. е. препарат А является наиболее фармакоэкономичным в сравнении с препаратом Б.

Реальным примером использования модели «дерево решений» может служить фармакоэкономическое исследование, проведенное лабораторией кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова по применению магнитно-резонансной томографии с контрастированием Примовистом (П-МРТ) в сравнении с внеклеточным контрастным средством (ВНКС-МРТ) и трехфазной мультиспиральной компьютерной томографией (МСКТ) с контрастированием для визуализации очагов повреждений печени (рис. 3).

С учетом того, что в период исследуемого заболевания события могут повторяться, количество ветвей в модели будет с каждым разом увеличиваться, достигая нескольких десятков, поэтому, модель «дерево решений» очень объемной, что может в последствие привести к неточности и ошибкам в модели. В этом случае грозит быть преимущественно используется модель Маркова, отличающаяся наибольшей эластичностью в сравнении с «деревом решений».

Модель Маркова

Разработанная выдающимся русским математиком, представителем петербургской математической школы, специалистом по теории чисел, теории вероятностей и математическому анализу

Рисунок 1. Этапы проведения моделирования

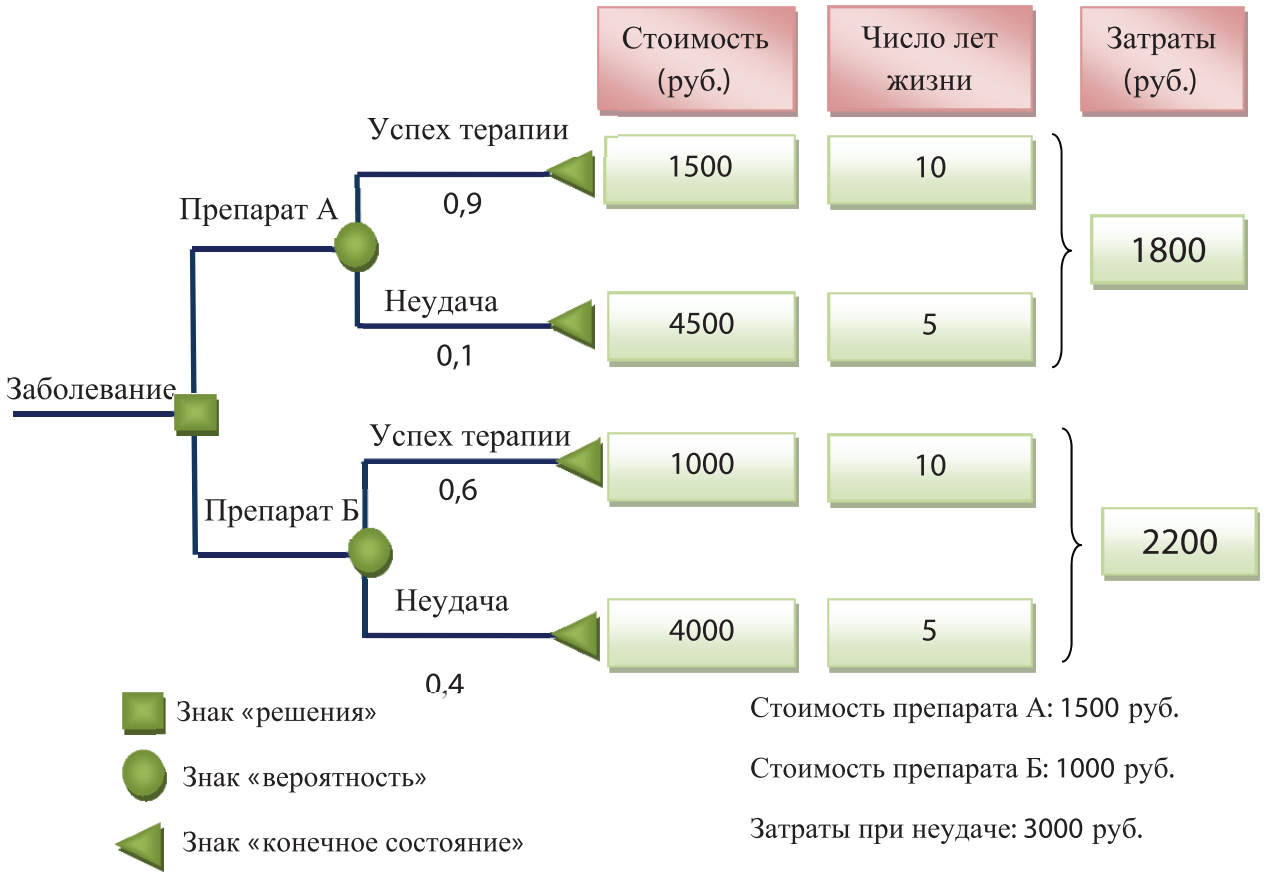

Рисунок 2. Диаграмма метода «дерево решений» при терапии заболевания

Марковым А. А. (1856-1922) модель Маркова является одним из популярных методов, применяемых в фармакоэкономике. Марковское моделирование используется в том случае, если время наступления события не определено или может повлиять на результат. Модель Маркова, представляющая собой математическую модель, строится из состояний и вероятностей перехода из одного состояния в другое в течение данного временного интервала [1, 2, 5, 14, 17], и определяет особенности течения и исходов заболевания, используя клинические данные пациента. Модель Маркова особенно важна, когда результаты лечения зависят от времени, момента и состояния начала лечения, поэтому данный тип модели широко применяется при исследовании хронических заболеваний.

В отличие от «дерева решений» модель Маркова позволяет учесть время развития осложнений, наступление неблагоприятных исходов терапии. Основными характеристиками для модели Маркова являются: возможные состояния пациента; вероятности перехода от одного состояния к другому; фиксированный период или цикл, внутри которого применяется вероятность перехода [13, 15, 18, 19].

Модель Маркова допускает, что пациент все время находится в одном из возможных состояний, которые называются состояниями Маркова. Количество и выбор состояний Маркова зависят от важности интересующего вопроса и также от характера конкретной нозологии. В онкологии, например, чаще всего пациент может находиться в состояниях «без прогрессии», «прогрессия» и «смерть» [6, 15]. При этом через определенный промежуток времени, называемый циклом Маркова, возможен переход из одного состояния в другое с определенной вероятностью, которая может оставаться постоянной или меняться на протяжении анализа и определяться на основании результатов клинических исследований [1, 11] по следующей формуле [10]:

$$\textit{Вероятность перехода} = 1 - e^{-rt};$$

где r - относительный риск;
t - временной интервал;
e – иррациональное число.

Временной интервал исследования разделяется на равные отрезки времени, которые называются циклами Маркова. Продолжительность циклов Маркова выбирается таким образом, чтобы каждый из них представлял собой минимально короткий промежуток времени, имеющий в процессе лечения определенное существенное значение. Обычно в фармакоэкономическом анализе цикл Маркова принимается за 1 год, 6 месяцев или 1 месяц, исходя из характеристики заболевания. Например, в онкологии цикл Маркова часто составляет 1 год, а в модели, оценивающей результаты применения тромболитических препаратов для острого инсульта, рассматривается более короткий цикл – 1 месяц.

Для того, чтобы марковский цикл прекратился, в нем должно присутствовать по крайней мере одно состояние, выйти из которого пациент не сможет. Так как после прохождения достаточного количества циклов весь изучаемый контингент пациентов переходит в замкнутое состояние, подобное состояние именуется абсорбирующим. Из состояния абсорбции не возможен переход в другое состояние [1]. Наиболее часто использующимся абсорбирующим состоянием является смерть пациента (твердая конечная точка). При этом временной горизонт в модели Маркова может быть конкретным (например, 10 лет) или соответствовать всей жизни пациента, т. е., учитывается с цикла 0 до момента, когда весь изучаемый контингент пациентов находится в абсорбирующем состоянии.

В модели Маркова исследуется гипотетическая когорта пациентов, которая находится в начальном состоянии (например, состояние «здоров» или «без прогрессирования») до исследования и распределяется в разные состояния через каждый цикл. В конце каждого цикла с помощью вероятностей перехода между

состояниями рассчитывается количество пациентов, находящихся в определенном состоянии, что позволяет оценить расходы и эффективность терапии для каждой исследуемой стратегии. При этом необходимо отметить, что количество пациентов в когорте во всех циклах не меняется и не отличается от первоначального значения. Например, если когорта состоит из 100 пациентов, то во всех циклах количество пациентов должно составлять 100. Обычным методом представления марковских моделей является дерево марковских циклов, каждое состояние отображается на нем в виде ответвления от марковского узла. Марковский процесс обычно представляется в виде диаграммы перехода состояний.

На рисунке 4 представлена простая модель Маркова, состоящая из трех состояний («здоровье», «болезнь» и «смерть») с возможными переходами между ними. Модель начинается с вступления в исходное состояние «здоровье», при этом в исследуемую когорту входят 100 человек, марковский цикл составляет 1 год, а временной горизонт – 15 лет. Вероятность перехода человека из состояния «здоровье» в состояние «болезнь» равна 0,1. В состоянии «здоровье» человек может также остаться с вероятностью 0,89. Вероятность перехода человека из состояния «здоровье» в состояние «смерть» составляет 0,01, а у больного человека вероятность умереть составляет 0,3. Таким образом сумма вероятностей переходов от одного состояния в другое как правило равна 1 (0,1+0,89+0,01=1,0). Согласно данным таблицы 1, изначально каждый из 100 человек находится в состоянии «здоровье», через год 10 человек перейдут в состояние «болезнь» (0,1x100=10) и 1 человек перейдет в состояние «смерть» (0,01x100=1). Через год из 100 человек в состоянии «здоровье» будут находиться уже 89 человек (100-10-1=89). Через 2 года 9 человек перейдут в состояние «болезнь» (89x0,1=8,9, округлено до 9) и 1 в состояние «смерть» (89x0,01=0,89, округлено до 1). В здоровом состоянии останется 79 человек (89-9-0,9=79,1, округлено до 79). Переход из состояния «болезнь» осуществляется несколько иначе. Через год в модели присутствует 10 человек в состоянии «болезнь», через 2 года из 10 больных умрет 3 (0,3x10=3), так что в состоянии «болезнь» останется 7 человек, а также еще 9 человек, которые в предшествующем г. были здоровы (всего 16 человек). По прошествии 1 года умрет 1 человек, через 2 года – еще 1 человек из числа «здоровых» и 3 человека из числа больных (всего 5 человек). С учетом того, что временной горизонт составляет 15 лет, расчет на последующие годы проводится аналогично.

Модель Маркова позволяет рассчитать суммарные затраты путем сложения затрат в каждом из состояний, которые являются

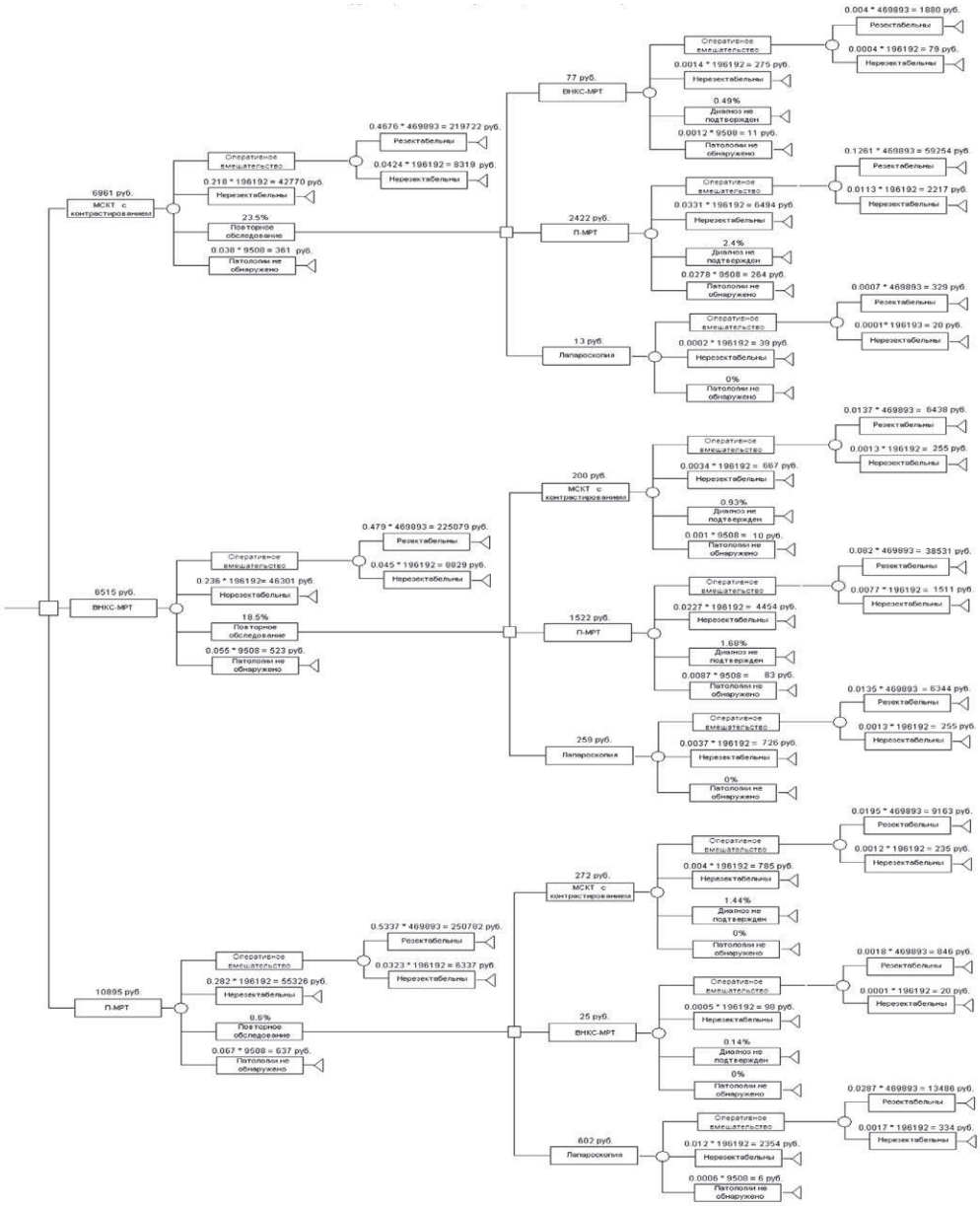

Рисунок 3. Дерево решений визуализации очаговых поражений печени

произведением количества пациентов в каждом состоянии на стоимость лечения этого состояния, по формуле

$$Cost_t = \frac{(З_{1t} \times K_{1t} + З_{2t} \times K_{2t} + З_{3t} \times K_{3t})}{K};$$

где $Cost_t$ – средние затраты на лечение 1 пациента в год лечения t;

$З_{1t}$, $З_{2t}$, $З_{3t}$ – затраты лечения 1 пациента в год t в состоянии «здоровье», «болезнь», «смерть», соответственно;

K_{1t}, K_{2t}, K_{3t} – количество пациентов в год лечения t в состоянии «здоровье», «болезнь», «смерть», соответственно;

K – общее количество пациентов в когорте.

С учетом дисконтирования затраты на лечение одного пациента в течение t-лет лечения рассчитываются по формуле

$$Cost_T = Cost_{t-1} + Cost_t \times (1+r)^t;$$

где $Cost_T$ – средние затраты на лечение 1 пациента в течение t лет лечения;

$Cost_{t-1}$ – средние затраты на лечение 1 пациента за (t-1) лет лечения;

$Cost_t$ – средние затраты на лечение 1 пациента в t-год лечения;

r – коэффициент дисконтирования;

t – количество лет лечения.

Кроме того, модель Маркова позволяет рассчитать эффективность и полезность терапии, в качестве которых часто применяются LYG (life-years gained – число лет сохраненной жизни) и QALY (quality-adjusted life-years gained – число лет сохраненной качественной жизни). При этом показатель LYG рассчитывается путем сложения вероятностей выживших пациентов в год, которые представляют собой отношение количества выживших пациентов в цикле к общему количеству пациентов в когорте по следующей формуле:

$$LYG_{(t)} = \frac{K_{1(t)} + K_{2(t)} + K_{3(t)}}{K},$$

где $LYG_{(t)}$ – число лет сохраненной жизни в t-год лечения;

$K_{1(t)}$, $K_{2(t)}$, $K_{3(t)}$ – количество выживших пациентов в состояниях «здоровье», «болезнь», «смерть» в t-год лечения;

K – общее количество пациентов в когорте.

Суммарный LYG за t-лет лечения с учетом дисконтирования рассчитывается по формуле

$$LYG_T = LYG_{t-1} + LYG_t \times (1+r)^t,$$

где LYG_T – суммарное число лет сохраненной жизни в течение t-лет лечения;

LYG_{t-1} – суммарное число лет сохраненной жизни за (t-1) лет лечения;

LYG_t – число лет сохраненной жизни в t-год лечения;

r – коэффициент дисконтирования;

t – год лечения.

С учетом того, что LYG рассчитывается за год, длительность цикла Маркова должна соответствовать аналогичному временному промежутку, например, если цикл Маркова составляет 6 месяцев, то его следует пересчитать на 0,5 лет.

Показатель QALY рассчитывается путем сложения полезностей каждого цикла, являясь суммой произведений вероятностей переходов пациентов из различных состояний, и уровнями полезности для каждого из исследуемых состояний по следующей формуле:

$$QALY_t = \frac{\sum V_{i(t)} \times K_{i(t)}}{K},$$

где $QALY_t$ – число сохраненных лет качественной жизни в год лечения t;

$V_{i(t)}$ – уровень полезности, определенный пациентом в состоянии i в год t;

$K_{i(t)}$ – количество пациентов, находящихся в состоянии i в год t.

K – общее количество пациентов в когорте.

С учетом дисконтирования суммарный QALY, полученный в течение t лет лечения рассчитывается по формуле

$$QALY_T = QALY_{t-1} + QALY_t \times (1+r)^t,$$

Состояние	В начале года	Через 1 год	Через 2 года
«Здоровье»	100	89	79
«Болезнь»	0	10	16
«Смерть»	0	1	5
Итого	100	100	100

Таблица 1. Результаты переходов из состояний «здоровье», «болезнь», «смерть» в модели Маркова

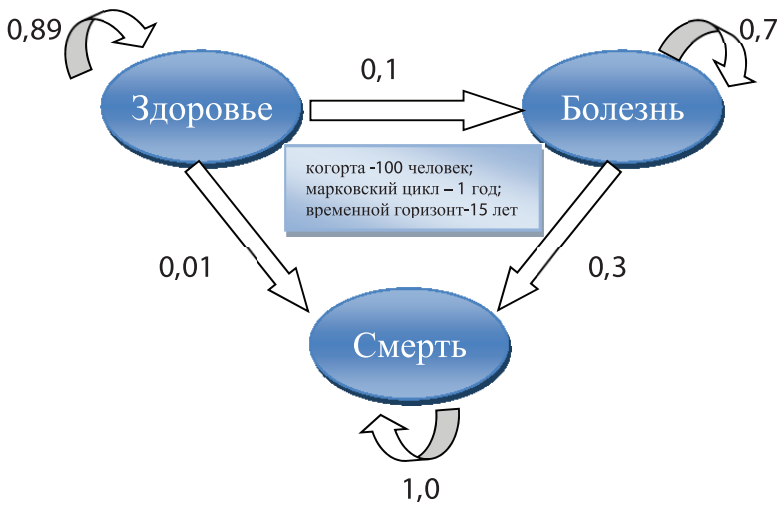

Рисунок 4. Пример модели Маркова

где $QALY_T$ – число сохраненных лет качественной жизни за t-лет лечения;

$QALY_{t-1}$ – число сохраненных лет качественной жизни за (t-1) лет лечения;

$QALY_t$ – число сохраненных лет качественной жизни в t-год лечения;

r – коэффициент дисконтирования;

t – количество лет лечения.

На рисунке 5 изображен расчет затрат, эффективности и полезности терапии на основании модели Маркова [9].

Реальным примером использования модели Маркова может служить фармакоэкономическое исследование, проведенное лабораторией кафедры организации лекарственного обеспечения и фармакоэкономики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в котором оценивалось применение режимов, содержащих капецитабин, оксалиплатин, в сравнении с фторурацилом, кальция фолинатом и оксалиплатином у пациентов с метастатическим колоректальным раком. На рисунке 6 изображена модель Маркова, включающая в себя три состояния «без прогрессии», «прогрессия», «смерть», при которых состояние «без прогрессии» характеризуется показателем «выживаемость без прогрессирования», а состояние «прогрессия» представляет собой разницу между показателями общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, являющимися первичными критериями эффективности в клинических исследованиях.

При проведении моделирования необходимо учитывать влияние временного фактора на затраты и результаты лечения путем введения коэффициента дисконтирования в расчетах. Однако в настоящее время не определено оптимальное значение коэффициента дисконтирования для фармакоэкономических исследований в России и в других странах. Наиболее распространенное значение коэффициента дисконтирования находится в интервале от 3% до 5% в год [16]. В России целесообразно использование коэффициента – 3%, согласно рекомендации Всемирной организации здравоохранения [8].

Для оценки адекватности построенной фармакоэкономической модели и достоверности полученных результатов проводится анализ чувствительности, который определяет степень зависимости результатов фармакоэкономических исследований от изменения исходных параметров, таких как стоимость на лекарственные средства, показатели эффективности, частота побочных действий, коэффициент дисконтирования и т. п. Данный анализ позволяет оценить тот параметр, который оказывает наибольшее влияние на результаты фармакоэкономического исследования.

Существует три типа анализа чувствительности: первого порядка, второго порядка и вероятностный анализ чувствительности. При анализе чувствительности первого порядка оценивается стабильность результатов, полученных с помощью модели при систематическом изменении параметров, связанных с характеристикой населения или особенностями заболевания. Анализ чувствительности второго порядка относится к оценке результатов при изменении значения переменных, входящих внутрь модели (стоимость лекарственных средств, коэффициент дисконтирования, масса тела). В зависимости от количества одновременно исследуемых переменных анализ чувствительности бывает однофакторный, двухфакторный или n-факторный. Единственным ограничением данного вида анализа чувствительности является сложность в описании и анализе результатов при увеличении количества одновременно исследуемых факторов. В отличие от анализа чувствительности первого и второго порядка вероятностный анализ чувствительности позволяет более легко оценить результаты при одновременном изменении всех переменных, но не позволяет выяснить и определить, какой именно фактор наиболее влияет на результаты. На рисунке 7 представлен пример анализа чувствительности второго порядка при фармакоэкономическом исследовании терапии HER2 положительного рака молочной железы ранних

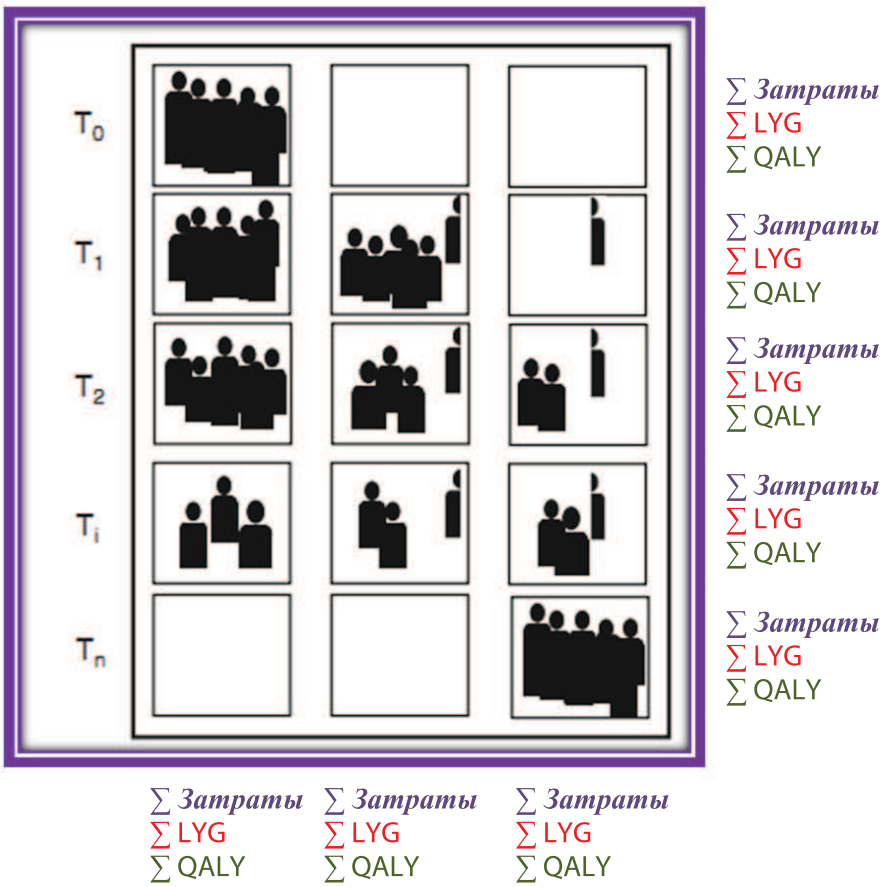

Рисунок 5. Расчет затрат, эффективности и полезности терапии на основании модели Маркова

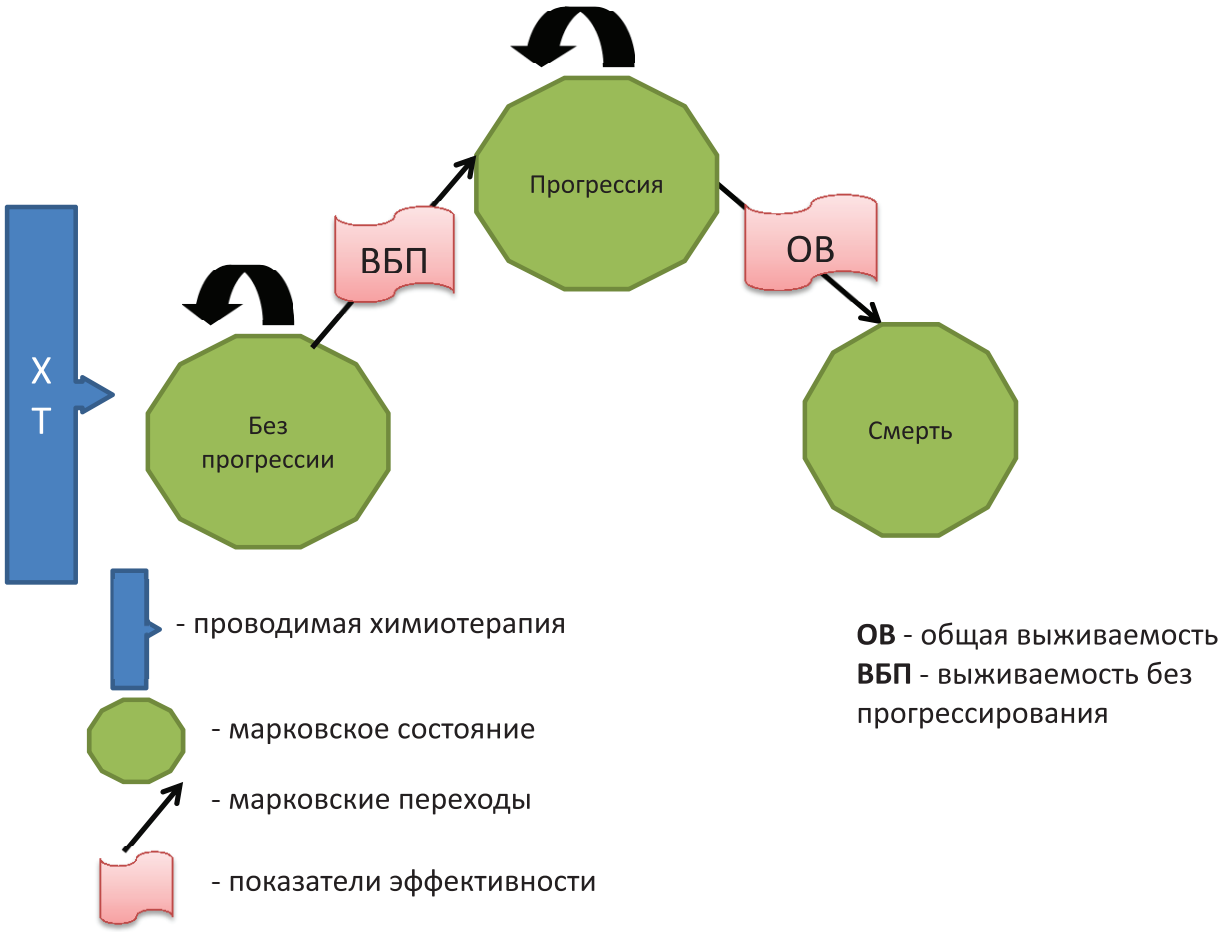

Рисунок 6. Модель Маркова метастатического колоректального рака

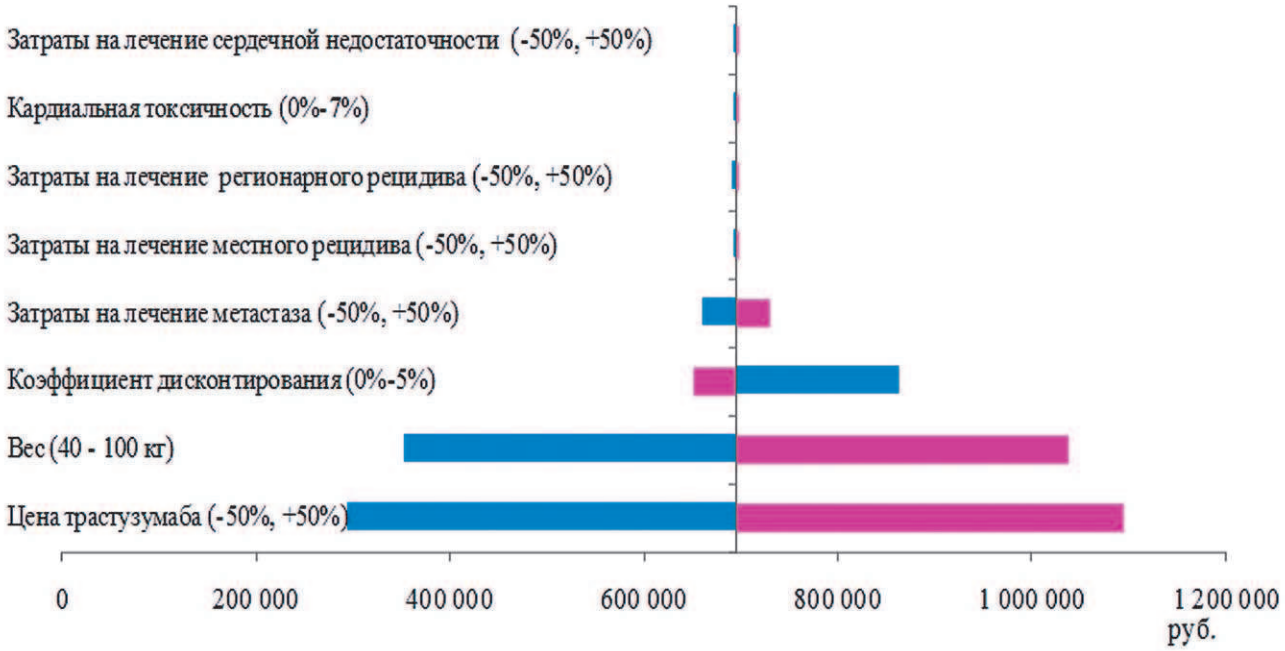

Рисунок 7. Пример анализа чувствительности второго порядка при фармакоэкономическом исследовании терапии HER2 положительного рака молочной железы

стадий, при котором к изменяемым факторам отнесены – стоимость трастузумаба; затраты на лечение метастазов, местного рецидива, регионарного рецидива и сердечной недостаточности; вес пациентки; коэффициент дисконтирования и кардиальная токсичность; а в качестве результата исследования – инкрементальный коэффициент «затраты-полезность» (ICUR/QALY) как наиболее важный фармакоэкономический показатель.

При применении модели Маркова существуют некоторые основные ограничения. Во-первых, переход от состояния к состоянию осуществляется только в конце цикла, что может впоследствии приводить к субъективной оценке. Во-вторых, модель Маркова не сохраняет данные о событиях на более ранних циклах исследования, т. е., в конце цикла описывает количество пациентов в каждом из исследуемых состояний. Данное ограничение называется марковским допущением [2].

Таким образом согласно данным таблицы 2 «дерево решений» представляет собой математическую модель с разветвленной структурой, не учитывающую временной фактор, дисконтирование, а также проведение анализа чувствительности в сравнении с моделью Маркова, относящейся так же к математической модели, для которой характерен переход из состояния в состояние, «отсутствие памяти», временной фактор, возможность проведения дисконтирования и анализа чувствительности в рамках построенной модели.

Кроме того, при проведении фармакоэкономического исследования возможно использование дополнительных методов моделирования, таких как Монте-Карло симуляции, дискретно-событийное моделирование и математическо-статистическая модель.

Метод Монте-Карло относится к имитационному моделированию, в котором при расчете какой-либо системы воспроизводится и исследуется поведение всех ее компонентов [11]. В настоящее время общепризнано, что системы имитационного моделирования являются наиболее эффективным средством исследования сложных систем. В имитационных моделях используется математический аппарат конечно-разностных уравнений, позволяющий в фармакоэкономике по исходным данным, содержащим сведения о начальном состоянии пациента, получить сведения о его состоянии на каждом последующем этапе. При проведении фармакоэкономических исследований часто используется имитационное моделирование, в частности метод Монте-Карло, позволяющий например, определить, какое ожидается изменение результатов в ответ на решение специалиста изменить тактику лечения пациента и к каким последствиям оно приведет спустя некоторое время. Метод Монте-Карло основан на получении большого числа реализаций стохастического (случайного) процесса, который формируется таким образом, чтобы его вероятностные характеристики совпадали с аналогичными величинами решаемой задачи [3].

Подобно модели Маркова, в дискретно-событийной модели пациенты находятся в одном и том же состоянии до появления определенных событий, например до изменения течения болезни, изменения тактики лечения, смерти. Находясь в определенном состоянии пациенты могут иметь различные характеристики с течением времени и, следовательно, различные расходы на терапию, что обеспечивает большую гибкость модели, которая отсутствует при использовании модели Маркова. Лучший способ описания дискретно-событийной модели представлен в виде хронологической последовательности событий на рисунке 8.

Математическо-статистическая модель включает набор переменных и уравнений, описывающих отношение между интересующими переменными, с помощью которых охарактеризована и оценена система. Данный тип модели может быть линейным или нелинейным, детерминированным или вероятностным, статическим или временно-зависимым и часто применяется в исследованиях, связанными с эпидемиологией. На рисунке 9 приведен пример простой математической модели.

Одним из примеров исследований с применением метода моделирования является фармакоэкономическое исследование на основе модели CORE, позволившее спрогнозировать результаты лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина, в сравнении с терапией диетой или пероральными сахароснижающими препаратами, учитывая влияние на течение сахарного диабета 2 типа смоделированных клинических показателей, таких как уровни HbA1c, артериального давления, содержание липидов и холестерина в плазме крови и индекс массы тела. Программа интерактивного компьютерного моделирования включала подпрограммы, моделирующие наиболее частые диабетические осложнения, такие как стенокардия,

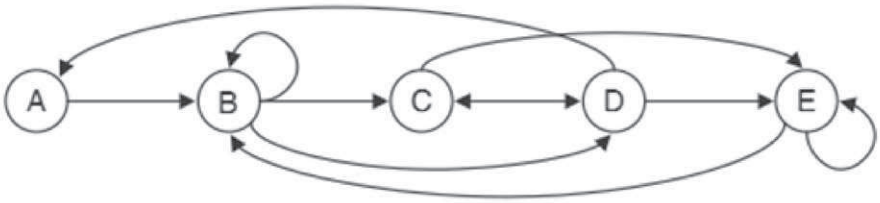

Рисунок 8. Пример дискретно-событийной модели

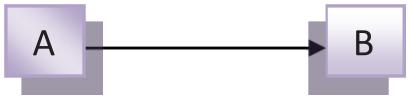

Рисунок 9. Пример математическо-статистической модели

Характеристика	«Дерево решений»	Модель маркова
метод моделирования	математический	математический
состояние заболевания	острое	хроническое
структура	разветвленная диаграмма	диаграмма перехода состояний
влияние времени	не учитывается	учитывается
дисконтирование	не применимо	применимо
«отсутствие памяти»	не характерно	характерно
анализ чувствительности	не применимо	применимо

Таблица 2. Сравнение модели «дерево решений» и модели Маркова

застойная сердечная недостаточность, синдром диабетической стопы и ампутация, гипогликемия, кетоацидоз, инфаркт миокарда, нефропатия, нейропатия, ретинопатия, инсульт и др. В модель были включены клинические данные о 3688 российских пациентах, страдающих сахарным диабетом. Путем математических расчетов и компьютерного моделирования были продемонстрированы результаты, отражающие годовые и общие затраты на лечение сахарного диабета, стоимость лечения осложнений, стоимость показателя QALY (анализ «затраты-полезность»), ICER (анализ «затраты-эффективность»), анализ чувствительности и анализ влияния на бюджет на 20 лет вперед [7].

В настоящее время при проведении фармакоэкономического анализа применяют современные компьютерные программы, которые позволяют проводить фармакоэкономическое исследование с использованием различных методов при наименьшей затрате времени. TreeAge Pro™ представляет собой аналитическую программу, позволяющую строить объемные модели с учетом большого количества данных. Программа TreeAge Pro Healthcare применяется в здравоохранении для определения экономической эффективности, например, исследуемой терапии, включая в себя множество функций (модель Маркова, «дерево решений», микромоделирование, Монте-Карло симуляции, анализ «затраты-эффективность», анализ «затраты-полезность», дискретное моделирование), что упрощает и ускоряет проведение анализа принятия решений.

В процессе анализа моделирования возможны ошибки, связанные с неправильно выбранными критериями эффективности, переносом результатов фармакоэкономического исследования из страны в страну, ошибками в допущениях, которые можно отнести к недостаткам моделирования, совместно с недостаточной достоверностью полученных результатов, а также анализом данных из различных источников. Моделирование позволяет восполнить недостающие клинические данные для прямого сравнения оцениваемых медицинских технологий. Модель необходимо строить четко с учетом прозрачности вводимых данных, что позволит достоверно обосновать принятие решения в вопросе лекарственного обеспечения.

Литература

1. Воробьев П. А., Авксентьева М. В., Борисенко О. В., Воробьев А. И., Вялков Д. В., Лукъянцева Д. В., Сура М. В., Юрьев А. С. Клинико-экономический анализ. Издание 3-е, дополненное с приложениями// – М. – Ньюдиамед. – 2008. – 778 с.
2. Крысанов И. С. Введение в фармакоэкономическое моделирование// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2008; №1: С. 7-9
3. Крысанов И. С. Имитационное моделирование на примере метода Монте-Карло симуляции// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2008. – №. 2. – С. 3-5
4. Моделирование. Википедия. http://ru. wikipedia. org
5. Мухин О. И. Моделирование систем. http://www. stratum. ac. ru
6. Солодянкина Т. Н., Елисеева Е. В. Вопросы фармакоэкономики в онкологии// Тихоокеанский медицинский журнал. – 2009. – № 2. – С. 57-59.
7. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Аринина Е. Е. и др. Фармакоэкономическое моделирование отдаленных результатов лечения сахарного диабета 2 типа у пациентов, получавших современные аналоги инсулина в сравнении с терапией диетой или пероральными сахароснижающими препаратами в России // Фармакоэкономика. 2010. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология – Т. 3 – №3. – С. 11-20.
8. Ягудина Р. И., Куликов А. Ю., Серпик В. Г. Дисконтирование при проведении фармакоэкономических исследований// Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. – 2009. – Т. 2. – № 4. – С. 10-13.
9. Bart M.S. Heeg, Joep Damen, Erik Buskens et al., Modelling Approaches. The Case of Schizophrenia//Pharmacoeconomics 2008; 26(8): 633-648.
10. Beck J, Pauker S. The Markov process in medical decision making. Med Decis Making 1983; 3: 419-58
11. Briggs A, Claxton K, Sculpher M. Decision Modelling for Health Economic Evaluation. Oxford University Press, 2007, – p. 237.
12. James E.Stahl. Modelling Methods for Pharmacoeconomics and Health Technology Assessment. An overview and guide// Pharmacoeconomics 2008; 26(2): 131-148.
13. Kobelt G. Modelling in economic evaluation. EJHP Practice, vol.14, 2008, p.48-50
14. Menn Petra, Holle Rolf. Comparing Three Software Tools for Implementing Markov Models for Health Economic Evaluations// Pharmacoeconomics 2009; 27(9): 745-753.
15. National Institute for Clinical Excellence. Guidance of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Technology appraisal guidance 118. London:NICE, 2007;
16. Smith D.H, Gravelle H. The practice of discounting in economic evaluations of healthcare interventions// International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2001. Vol. 17. № 2. P. 236-243.
17. Sonnenberg FA, Beck JR: Markov models in medical decision making: a practical guide. Medical Decision Making, Philadelphia, 1993, 13:322-338
18. Tappenden P, Jones R, Paisley S and Carroll C. Systematic review and economic evaluation of bevacizumab and cetuximab for the treatment of metastatic colorectal cancer. Health Technology Assessment 2007; Vol. 11: No. 12:1-128, iii-iv
19. Weinstein M., Brien B., Hornberger J., et al., Principles of good practice of decision analytic modeling in health care evaluation: Report of the ISPOR Task Force on Good Research Practices-Modeling Studies.Value Health. 2003; 6: 9-17

MODELING METHODOLOGY IN PHARMACOECONOMICS

Kulikov A. Yu.[1], Nguyen T. T.[2], Tikhomirova A. V.[3]

[1] Department of organization of medicinal provision with pharmacoeconomics course, laboratory of pharmacoeconomics, First MGMU I. M. Sechenov, Moscow.
[2] Pharmacology Faculty of Pharmacy, First MGMU I. M. Sechenov, Moscow.
[3] Research Center on the Expertise of Funds for Medical Use, The Ministry of Health and Social Welfare of Russian Federation, Moscow

Summary: Simulation in pharmacoeconomics is a logical combination of the quantitative value of therapy and evidence of clinical studies involving treatment outcomes of patients and/or quality of life. Basic knowledge of modeling is necessary to ensure high quality of pharmacoeconomic studies, outcomes requiring a prediction of therapy based on their own or published clinical studies.

Keywords: modeling, Markov model, «decision tree» model, discrete event simulation, Monte Carlo simulation, mathematical and statistical model.