

УДК 614.2

**О.В. Жукова,**  
канд. фармацевт. наук, старший преподаватель  
кафедры управления и экономики фармации  
и фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная  
медицинская академия» Минздрава России

**O.V. Zhukova,**  
Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor at the  
Department of Management and Economics of Pharmacy  
and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State  
Medical Academy

## ИМИТАЦИОННОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ – НАГЛЯДНЫЙ МЕТОД ОЦЕНКИ КЛИНИЧЕСКОЙ И КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

(на примере противоастматической терапии  
у детей в условиях стационара на основании  
ретроспективных исследований)

## IMITATION MODELING: AN ILLUSTRATIVE METHOD TO ESTIMATE DRUG CLINICAL AND ECONOMIC EFFECTIVENESS (retrospective meta-analysis of anti-asthmatic therapy in children in a hospital setting)

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

**Жукова Ольга Вячеславовна**, канд. фармацевт. наук,  
старший преподаватель кафедры управления и эконо-  
мики фармации и фармацевтической технологии  
ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная ме-  
дицинская академия» Минздрава России  
Адрес: 603950, г. Нижний Новгород, пл. Минина  
и Пожарского, 10/1  
Тел.: +7 (831) 465-09-27  
e-mail: ov-zhukova@mail.ru  
Статья поступила в редакцию: 16.06.2017  
Статья принята к печати: 30.06.2017

### CONTACT INFORMATION:

**Olga Zhukova**, Candidate of Pharmaceutical Sciences, Professor  
at the Department of Management and Economics of Pharmacy  
and Pharmaceutical Technology, Nizhny Novgorod State Medical  
Academy  
Address: 10/1, Minin and Pozharsky Sq., Nizhny Novgorod, 603950,  
Russia  
Tel.: +7 (831) 465-09-27  
e-mail: ov-zhukova@mail.ru  
The article received: June 16, 2017  
The article approved for publication: June 30, 2017

**Аннотация.** В статье представлена оценка клинической, экономической и клинико-экономической составляющих схем базисной противоастматической терапии, используемых в стационаре у детей. Анализ проведен на основании математико-статистических методов моделирования, таких как бета-распределение, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, основой которого является моделирование распределения. В качестве материала для исследования использовались данные базисной терапии обострения бронхиальной астмы у детей в условиях стационара. В работу включены данные фармакотерапии историй болезни 608 пациентов в стационаре за 2014–2015 гг. В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали: 1) ингаляционный глюкокортикостероид (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и коротко действующего  $\beta_2$ -агониста; 3) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста; 4) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 5) комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида, коротко действующего  $\beta_2$ -агониста и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 6) комбинацию коротко действующего  $\beta_2$ -агониста и антагониста лейкотриеновых рецепторов. Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение, а для описания издержек – гамма-распределение. Наибольшие значения доверительной клинической эффективности, рассчитанные на основании бета-распределения и демонстрирующие вероятность наступления положительного клинического эффекта от их использования, характерны для схем, включающих комбинацию ингаляционного глюкокортикостероида и антагониста лейкотриеновых рецепторов, а также для схемы ингаляционного глюкокортикостероида и длительно действующего  $\beta_2$ -агониста. Аналогично на основании гамма-распределения были определены средние затраты на схемы лечения. Объединение результатов этих двух распределений для каждой схемы лечения на графике

позволило получить облако распределений, которое наглядно иллюстрирует клинико-экономическую эффективность анализируемых схем терапии при использовании в популяции. В статье представлены кривые бета-распределения, графическое изображение результатов моделирования методом Монте-Карло.

**Abstract.** The article presents an assessment of the clinical, economic and clinical-economic components of the basic anti-asthmatic therapy regimens in children in hospital setting. The analysis involved mathematical and statistical modeling methods, such as beta distribution, gamma distribution, Monte-Carlo simulation based on simulation of the distribution. The study material was the baseline therapy of bronchial asthma exacerbation in children in hospital setting. The study includes the pharmacotherapy data from 608 inpatient records in 2014–2015. The basic anti-asthmatic therapy in hospital setting in the analyzed period was: 1) inhalation glucocorticoid (as a monotherapy); 2) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a short-acting  $\beta_2$ -agonist; 3) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a long-acting  $\beta_2$ -agonist; 4) a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a leukotriene receptor antagonist; 5) a combination of an inhalation glucocorticosteroid, a short acting  $\beta_2$ -agonist and a leukotriene receptor antagonist; 6) a combination of a short acting  $\beta_2$ -agonist and a leukotriene receptor antagonist. Beta-distribution was used to calculate the clinical outcome probability, and gamma distribution was used to calculate the costs. The highest values of confidence-based clinical efficacy, calculated on the basis of beta distribution and demonstrating the probability of a positive clinical effect, are characteristic for the regimens that include a combination of an inhalation glucocorticosteroid and a leukotriene receptor antagonist, as well as an inhalation glucocorticosteroid regimen and a long-acting  $\beta_2$ -agonist. Similarly, the average cost of treatment regimens were determined. It based on gamma distribution. The combination of the results of these two distributions for each treatment regimen on the graph allowed us to obtain a cloud of distributions that clearly illustrates the clinical and economic effectiveness of the therapy regimens analyzed when used in the population. The article presents the curves of beta distributions and a graphic representation of Monte-Carlo simulation results.

**Ключевые слова.** Бронхиальная астма, противоастматическая терапия, клиническая эффективность, клинико-экономическая составляющая, имитационное моделирование, бета-распределение, доверительная клиническая эффективность, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, антагонисты лейкотриеновых рецепторов.

**Keywords.** Bronchial asthma, anti-asthmatic therapy, clinical efficacy, clinical and economic component, simulation modeling, beta distribution, confidential clinical efficacy, gamma distribution, Monte-Carlo modeling, leukotriene receptor antagonists.

Бронхиальная астма (БА) – хроническое заболевание, являющееся причиной значительного ограничения жизнедеятельности, снижения социальной и физической активности. Постоянное внимание к проблеме БА обусловлено и тем, что при недостаточно эффективном лечении, частых обострениях болезни снижается качество жизни больных, ограничивая их жизнедеятельность. Тяжелые формы БА сопровождаются нарушением функций не только органов дыхания, но и других систем организма. Инвалидность развивается у 7% из числа официально зарегистрированных больных БА детей. В настоящее время эта проблема приобрела не только медицинское, но и социально-экономическое значение [1; 2].

Целью лечения БА является достижение стойкой ремиссии и высокого качества жизни у всех пациентов вне зависимости от тяжести заболевания.

Подход к лечению БА в настоящее время ориентирован преимущественно на степень контроля заболевания [1].

Существенный прогресс в лечении БА был достигнут при введении базисной (контролирующей) терапии, воздействующей на хронический аллергический воспалительный процесс в бронхах, тем самым уменьшая вероятность развития бронхообструкции и формирования необратимой структурной перестройки стенки бронха. К средствам базисной терапии относятся:

- глюкокортикостероиды (ингаляционные и системные);
- антагонисты лейкотриеновых рецепторов;
- пролонгированные  $\beta_2$ -агонисты в комбинации с ингаляционными глюкокортикостероидами;
- кромоны (кромоглициевая кислота, недокромил натрия);
- пролонгированные теофиллины;
- антитела к IgE [3].

В международных руководствах (GINA, PRACTALL), а также российской Национальной программе «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» отмечается, что вне зависимости от степени тяжести БА у детей для контроля за течением заболевания необходимо использовать препараты, обладающие противовоспалительной активностью.

Лечение больных тяжелой, рефрактерной к терапии БА представляет серьезную проблему. Больные БА тяжелого течения нуждаются в высоких дозах комбинированных препаратов: ингаляционных глюкокортикостероидов (ИГКС) и длительно действующих  $\beta_2$ -агонистов (ДДБА), а при их неэффективности возникает потребность в назначении системных глюкокортикостероидов [4].

Клинико-экономический анализ представляет собой направление планирования и определения приоритетных лечебных мероприятий. Основой клинико-экономического анализа является коли-

чественное сравнение (клиническое — в виде частоты наступления положительных клинических исходов; экономическое — в виде уменьшения и увеличения медицинских затрат; клинико-экономическое — в виде таких показателей, как, например, «затраты — эффективность», инкрементальный коэффициент «затраты — эффективность») качества двух и более методов профилактики, диагностики, лекарственного и нелекарственного лечения. В условиях ограниченного финансирования методы клинико-экономического анализа все больше приобретают свою значимость и ценность. Определение рациональных схем терапии является важной задачей службы клинических фармакологов, принимающих участие в формировании формулярной системы. Таким образом, применение точных математико-статистических методов является доступным и эффективным способом проведения оценки медицинских технологий, позволяя получать объективные результаты, которые можно переносить в другие популяции. Особую ценность математико-статистические методы приобретают при отсутствии возможности экспериментировать на реальном объекте [5].

Ретроспективный анализ терапии той или иной нозологии в медицинской организации, городе или регионе позволяет получить ценные результаты по клинической эффективности лекарственных препаратов или их комбинаций, а также оценить экономические и социально-экономические затраты, связанные с их использованием. Проведение качественного клинико-экономического анализа с применением математических и статистических методов позволит выбрать оптимальные комбинации и способно значительно улучшить медицинскую помощь в части лекарственного обеспечения, что является приоритетной задачей.

**Цель работы** — проведение клинической, экономической и клинико-экономической оценки схем базисной противоастматической терапии, используемых в стационаре у детей, на основании математико-статистических методов моделирования, таких как бета-распределение, гамма-распределение, моделирование методом Монте-Карло, основой которого является моделирование распределения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В качестве материала для исследования использовались данные базисной терапии обострения БА у детей в условиях стационара. В работу включены данные фармакотерапии историй болезни 608 пациентов с БА в стационаре за 2014–2015 гг.

Для расчета вероятности наступления клинического исхода использовано бета-распределение, а для описания издержек — гамма-распреде-

ление [6]. Бета-распределение применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных (типа «болен — здоров»). Бета-распределение в теории вероятностей и статистике представляет двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Оно ограничено интервалом от 0 до 1 и характеризуется двумя параметрами  $\alpha$  и  $\beta$ . Параметры бета-распределения вычисляются на основе имеющихся экспериментальных данных. Если данные представлены для выборки из  $n$  событий (пациентов, для которых применялся исследуемый лекарственный препарат или схема терапии), при этом число успешных реализаций равно  $r$  (количество положительных клинических исходов при использовании исследуемых лекарственных препаратов или схем терапии), то параметры  $\alpha$  и  $\beta$  определяются как  $\alpha=r$ ,  $\beta=n-r$ . Таким образом, бета-распределение соответствует поставленным задачам.

Для анализа экономической составляющей терапии использовалось гамма-распределение. Гамма-распределение в теории вероятностей — это двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений. Гамма-распределение определено и непрерывно на интервале от 0 до бесконечности, т.е. подходит для описания затрат.

На основе бета и гамма-распределений с заданными для каждой из схем базисной противоастматической терапии параметрами генерировались выборки, содержащие по 1 000 случайных реализаций (можно — 10 000, 100 000 и т.д.). Полученное множество точек было представлено на графике. Метод Монте-Карло используется для решения экстремальных задач, для нахождения экстремума функции распределения, что является задачей оптимизации в математике.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В качестве базисной противоастматической терапии в стационаре в анализируемом периоде использовали следующие ЛП и их комбинации: 1) ИГКС (в качестве монотерапии); 2) комбинацию ИГКС и КДБА; 3) комбинацию ИГКС и ДДБА; 4) комбинацию ИГКС и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 5) комбинацию ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов; 6) комбинацию КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов (табл. 1).

В ходе исследования было выявлено, что наиболее эффективной схемой является комбинация ИГКС, ДДБА (комбинированные ЛП) и АЛР (рис. 1). Частота наступления таких положительных клинических эффектов, как «значительное улучшение» и «выздоровление» наблюдалось в 95,50% случаев использования данной схемы с начала терапии.

Структура схем противоастматической терапии БА в стационаре

Схема терапии	Частота назначения, %	Структура назначения, ЛП (МНН), %	
ИГКС	29,93	Флутиказона пропионат	36,31
		Будесонид	63,69
Комбинация ИГКС и КДБА	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид	100,00
Комбинация ИГКС и ДДБА	14,55	Формотерол / будесонид	49,43
		Салметерол / флутиказона пропионат	50,57
Комбинация ИГКС и антагониста лейкотриеновых рецепторов	15,22	Будесонид / монтелукаст	100,00
Комбинация ИГКС, ДДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,04	Формотерол / будесонид / монтелукаст	51,52
		Салметерол / флутиказона пропионат / монтелукаст	48,48
Комбинация ИГКС, КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	11,37	Будесонид / ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100,00
Комбинация КДБА и антагониста лейкотриеновых рецепторов	6,52	Ипратропия бромид / фенотерола гидробромид / монтелукаст	100,00

Для сравнения клинической эффективности схем базисной противоастматической терапии были построены кривые бета-распределения эффективности (рис. 2).

Для комбинаций ИГКС и КДБА, КДБА и АЛР характерны широкие, растянутые кривые. В этом случае следует говорить о невысокой воспроизводимости клинической эффективности представленных схем лечения.

Узкая, сжатая кривая (как для комбинации ИГКС, ДДБА и АЛР) свидетельствует о высокой степени воспроизводимости результатов измерений (в нашем случае вероятность наступления положительного клинического эффекта). А ее смещение вправо по оси абсцисс (клиническая эффективность) доказывает целесообразность ее использования в качестве базисной схемы лечения. Такую же тенденцию можно отметить у схемы ИГКС/АЛР, ИГКС/КДБА/АЛР.

Полученные в результате моделирования значения могут измениться при расчете на другой выборке. Поэтому на следующем этапе исследования необходимо определить, насколько существенны будут эти изменения, и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомых частот, т.е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой клинической эффективности с вероятностью, например, 95%. Такой интервал является в статистике 95%-ным доверительным интервалом. С практической точки зрения 95%-ный доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок использования лекарственных препаратов или их схем при изучаемой нозологии дадут значения клинической эффективности, попадающих в полученные интервалы, и лишь в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы. Для этого определяется площадь под кривой бета-распределения клинических

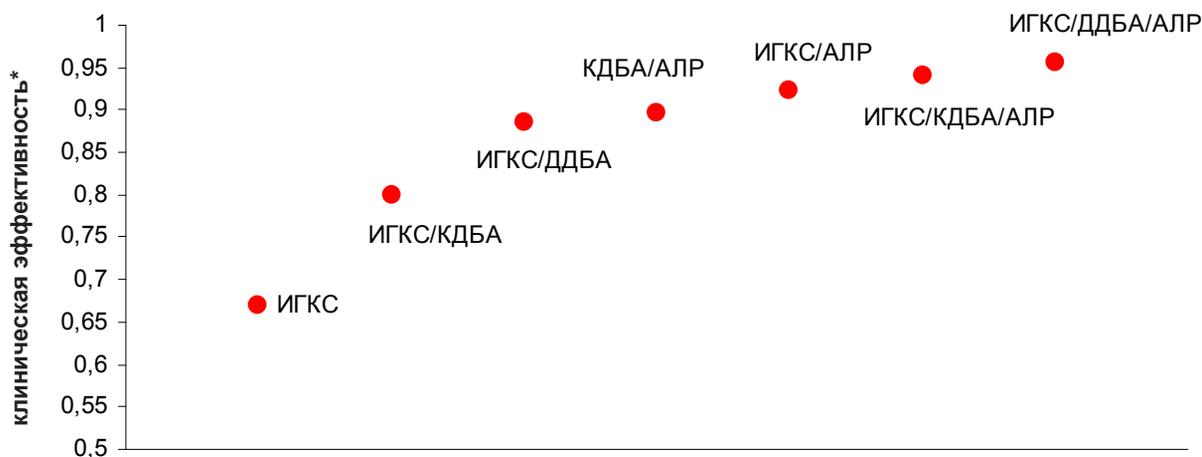


Рис. 1. Клиническая эффективность схем базисной противоастматической терапии у детей в условиях стационара (\* в долях от единицы)

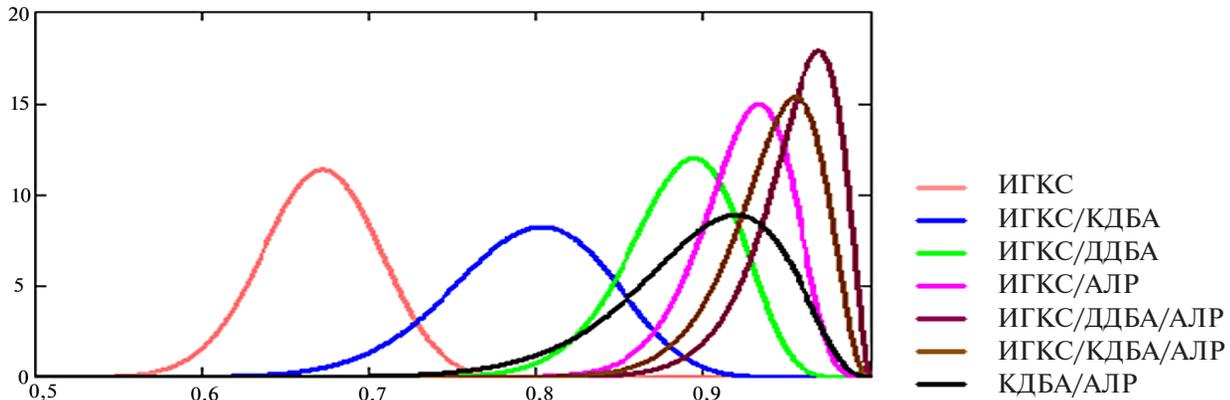


Рис. 2. Бета-распределение клинических исходов применения схем базисной противоастматической терапии в анализируемом периоде

исходов схем базисной терапии, применяемых в лечении БА у детей в условиях стационара. Отсекали по 2,5% площади справа и слева. Соответствующие значения  $x$  принимали за минимальную доверительную клиническую эффективность (min (95%)) и максимальную доверительную клиническую эффективность (max (95%)) (табл. 2).

Таблица 2

**Доверительная клиническая эффективность схем противоастматической терапии, используемых у детей в стационаре**

Схема противоастматической терапии	Min (95%)	Max (95%)
ИГКС	0,600	0,737
ИГКС/КДБА	0,691	0,881
ИГКС/ДДБА	0,811	0,943
ИГКС/АЛР	0,824	0,968
ИГКС/ДДБА/АЛР	0,820	0,990
ИГКС/КДБА/АЛР	0,875	0,983
КДБА/АЛР	0,786	0,971

Из таблицы 2 следует, что наибольшие значения доверительной клинической эффективности характерны для схем, включающих комбинацию ИГКС и АЛР и для схемы ИГКС/ДДБА.

Аналогично был проведен анализ затрат на схемы лечения. В ходе предварительного исследования были установлены затраты на все анализируемые схемы лечения с учетом наступления как положительных, так и отрицательных клинических исходов, что в свою очередь было связано с назначением дополнительных лекарственных препаратов и как следствие с дополнительными затратами (табл. 3).

После этого возможно и целесообразно определить клинико-экономическую составляющую базисной противоастматической терапии на основании имитационного моделирования или моделирования

методом Монте-Карло. Клиническую составляющую характеризует бета-распределение, экономическую составляющую – гамма-распределение. Объединение результатов этих двух распределений для каждой схемы лечения на графике позволяет получить облако распределений, которое позволяет оценить клинико-экономическую эффективность

Таблица 3

**Средние затраты на схемы базисной противоастматической терапии**

Схема терапии	Стоимость курса, руб.
ИГКС (в качестве монотерапии)	350,68
ИГКС и КДБА	420,95
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП)	303,80
ИГКС и АЛР	949,87
ИГКС+ДДБА (комбинированные ЛП) + АЛР	1037,29
ИГКС, КДБА и АЛР	1025,39
КДБА и АЛР	776,21

анализируемых схем терапии при использовании в популяции (рис. 3).

Из рисунка 3 видно, что для ИГКС/КДБА и для КДБА/АЛР характерны наиболее «растянутые» по оси абсцисс облака, что указывает на широкий разброс вероятности достижения положительных клинических исходов. Для ИГКС/КДБА/АЛР и для ИГКС/ДДБА/АЛР характерны наиболее сжатые облака распределений, находящиеся практически на одном уровне. Несколько ниже по оси ординат, характеризующей затраты на лечение, находится компактное облако распределений для ИГКС/АЛР. Его центр несколько смещен влево по оси абсцисс, что указывает на снижение клинической эффективности данной схемы относительно ИГКС/КДБА/АЛР и ИГКС/ДДБА/АЛР. Относительно компактным

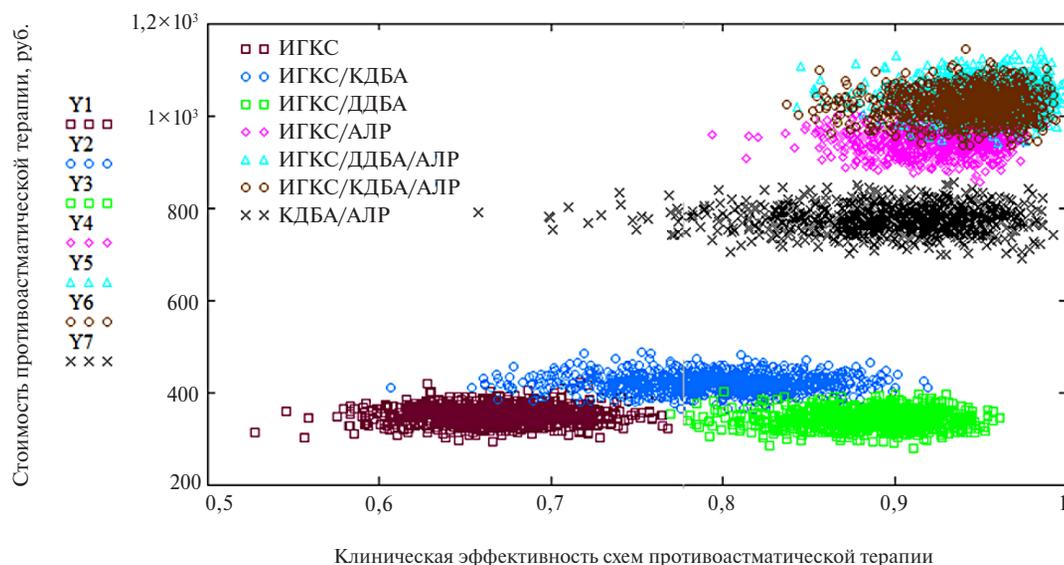


Рис. 3. Результаты имитационного моделирования методом Монте-Карло затрат и эффективности схем противоастматической терапии, используемых в лечении детей с БА в стационаре

является облако распределений для ИГКС/ДДБА. Центр облака распределения находится незначительно левее центра облаков распределения самых эффективных в клиническом плане схем терапии. Однако с точки зрения экономической эффективности данная схема лечения в разы менее затратная в сравнении с самыми эффективными в клиническом плане схемами лечения. В клинико-экономическом плане схема ИГКС/ДДБА (в виде комбинированного лекарственного препарата) самая оптимальная (наименьшие затраты при клинической эффективности, лишь незначительно уступающей самым эффективным схемам). Однако обращает на себя внимание, что добавление к лечению АЛР повышает его клиническую эффективность, но при этом значительно возрастают затраты на лечение. В данном случае необходимы длительные наблюдения (минимум в течение года) за хроническими больными БА на предмет обострений, приступов при добавлении АЛР в лечение (в клиническом плане) и социально-экономический анализ, позволяющий оценить выплаты по больничным листам из-за обострений БА, потери ВВП (в экономическом плане). После этого следует сопоставить дополнительные затраты на введение в схему лечения АЛР с социально-экономическими затратами. Такие дополнительные исследования и расчеты необходимы только при анализе схем терапии хронических заболеваний.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотрены основы бета-распределения для описания клинической эффективности схем базисной противоастматической терапии у детей, используемых в условиях стационара, основы гам-

ма-распределения — для описания затрат на исследуемые схемы лечения, а также основы моделирования методом Монте-Карло.

### Список литературы

1. Зайцева О.В., Муртазаева О. Бронхиальная астма у детей: современные аспекты терапии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011; 10: 148–156. [Zaitseva O., Murtazaeva O. Bronchial asthma in children: modern aspects of therapy. *Current pediatrics*. 2011; 10: 148–156 (in Russian).]
2. Емельянов А., Сергеева Г., Лешенкова Е. Тяжелая бронхиальная астма. *Медицинский совет*. 2014; 16: 18–22. [Emelyanov A., Sergeeva G., Leshenkova E. Severe bronchial asthma. *Meditsinsky sovet*. 2014; 16: 18–22 (in Russian).]
3. Зайцева О.В. Бронхиальная астма и респираторные инфекции у детей. *Медицинский совет*. 2013; 1: 34–41. [Zaitseva O.V. Bronchial asthma and respiratory infections in children. *Meditsinsky sovet*. 2013; 1: 34–41 (in Russian).]
4. Шапорова Н., Трофимов В., Марченко В. Бронхиальная астма тяжелого течения. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2013; 4: 3–6. [Shaporova N., Trofimov V., Marchenko V. Severe bronchial asthma. *Atmosphere. Pulmonology and allergology*. 2013; 4: 3–6 (in Russian).]
5. Barton P., Bryan S., Robinson S. Modelling in the economic evaluation of health care: selecting the appropriate approach. *J. Health Serv. Res. Policy*. 2004; 9(2): 110–18.
6. Briggs A., Claxton K., Sculpher M. Decision modelling for health economic evaluation. Oxford Univ. Press; 2007.