



МОДЕЛИРАНЕ НА ЗДРАВНИ СЪСТОЯНИЯ – ПРИЛОЖЕНИЕ ВЪВ ФАРМАКОИКОНОМИКАТА

1

Доц. д-р Емил Христов, дф
Факултет по химия и фармация
СУ "Климент Охридски"



УВОД

- **Какво представлява моделирането в здравеопазването?**

- Разработване на **методи за опростено представяне на дадена система или здравно състояние.**
- За много болести и здравни състояния е нужно да се изготвят **модели, съдържащи комплексни данни или резултати, събирани за дълги периоди на проследяване.**
- Пациентите могат да **прехождат (преминават, придвижват) назад, напред или да се местят вътре в едно здравно състояние** или между различни здравни състояния **в определен период от време или след определени периоди от време.**

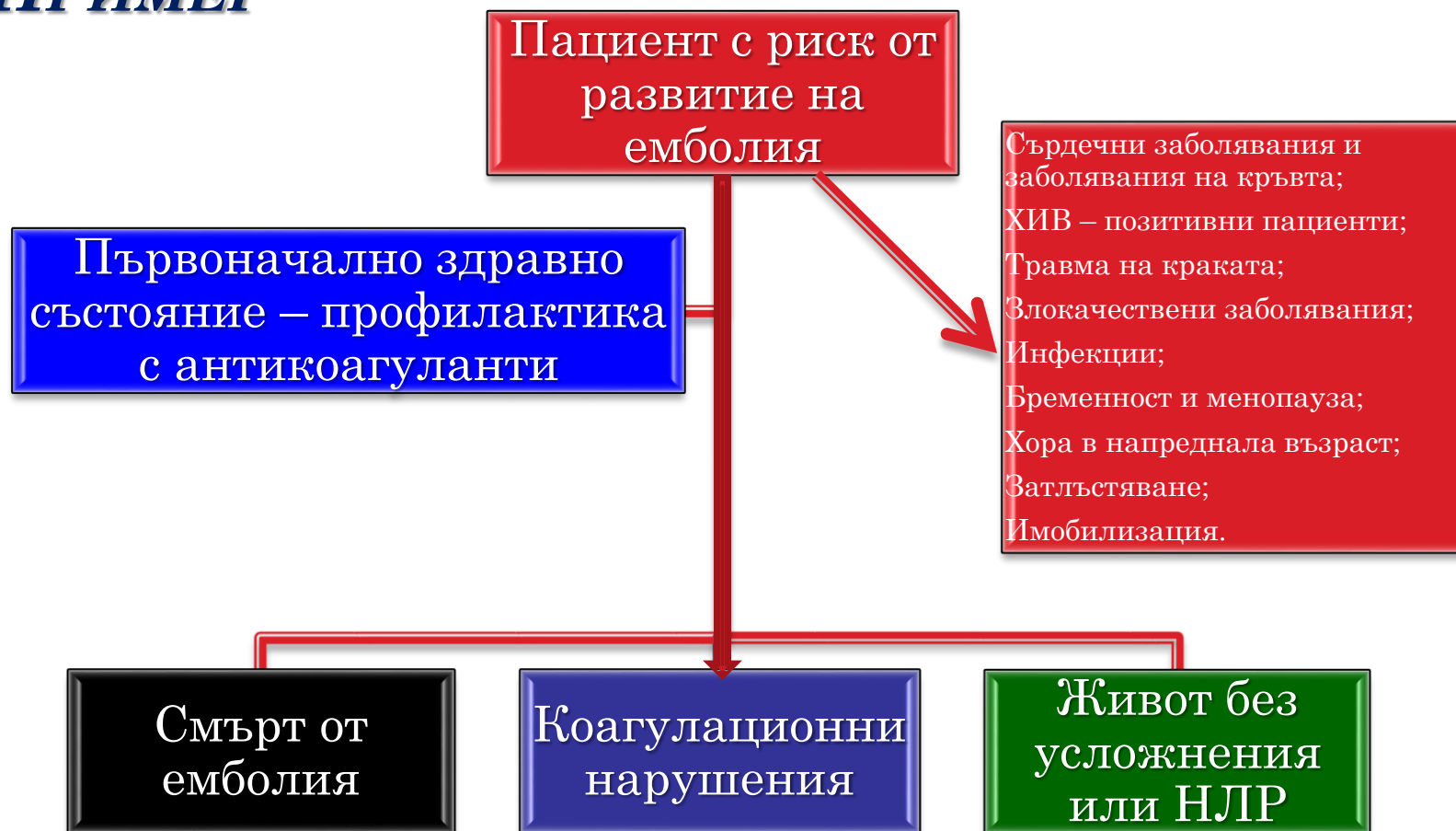


Андрей Андреевич
Марков

14 юни 1856 – 20 юли 1922 г.
Рязан, Русия



ПРИМЕР





ЕТАПИ ПРИ МОДЕЛИТЕ НА МАРКОВ

Етап 1.

- Избор на здравните състояния за всяка алтернатива.

Етап 2.

- Определяне на възможните здравни състояния, през които преминава пациентът.

Етап 3.

- Избор на продължителността на всеки цикъл и брой цикли, които ще се анализират.

Етап 4.

- Изчисляване на вероятностите, свързани с преминаване през и излизането от различните здравни състояния.

Етап 5.

- Изчисляване на разходите и резултатите за всяка алтернатива.



ЕТАП 1. ИЗБОР НА ЗДРАВНИТЕ СЪСТОЯНИЯ

1. **Определяме здравните състояния**, които описват различните етапи от развитието на заболяването (сценарии) на пациента.
2. Означаваме здравните състояния като **състояния на Марков**.
3. Всяко здравно състояние изобразяваме **графично** като **елипса (овал) или кръг** в балонна диаграма.
4. **Времевите цикли** се изобразяват вляво на графиката.
1. Ще разгледаме пример със захарен диабет.
2. Определяме **две състояния**:
 - **нарушен въглехидратен толеранс** (преддиабет) и
 - **захарен диабет**.
3. **Пациентът не може да бъде в повече от едно състояние по време на всеки цикъл.**
4. Най-простият общ пример е „**добре, болен или умрял**“.



ЗАХАРНА БОЛЕСТ – *DIABETES MELLITUS*

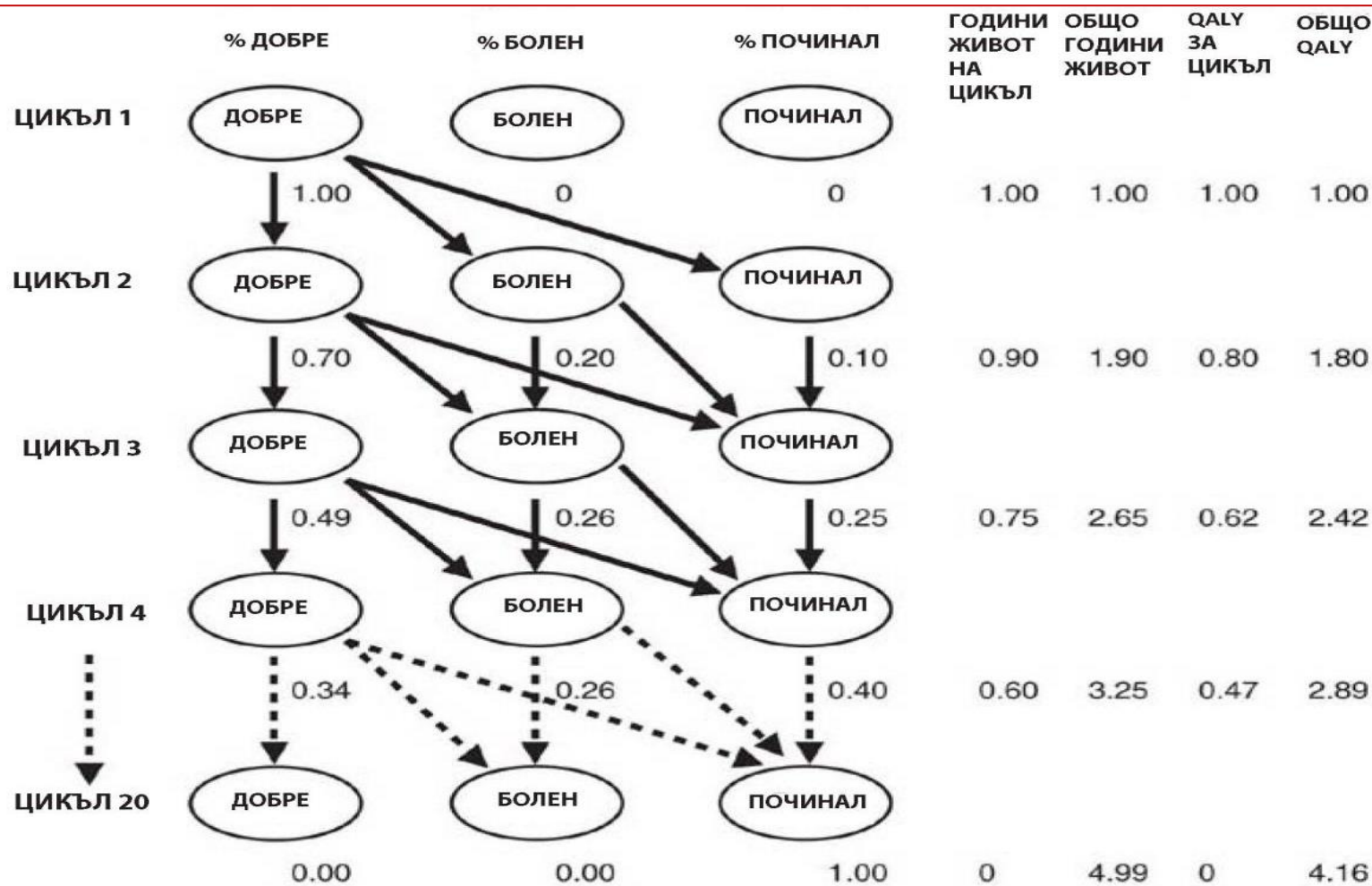
Хронично метаболитно заболяване, характеризиращо се с хипергликемия вследствие абсолютен или релативен дефицит на инсулин

1. Захарен диабет тип I
2. Захарен диабет тип II
3. Други специфични форми

1. Микроангиопатия
2. Диабетна нефропатия
3. Диабетна полиневропатия
4. Макроангиопатия

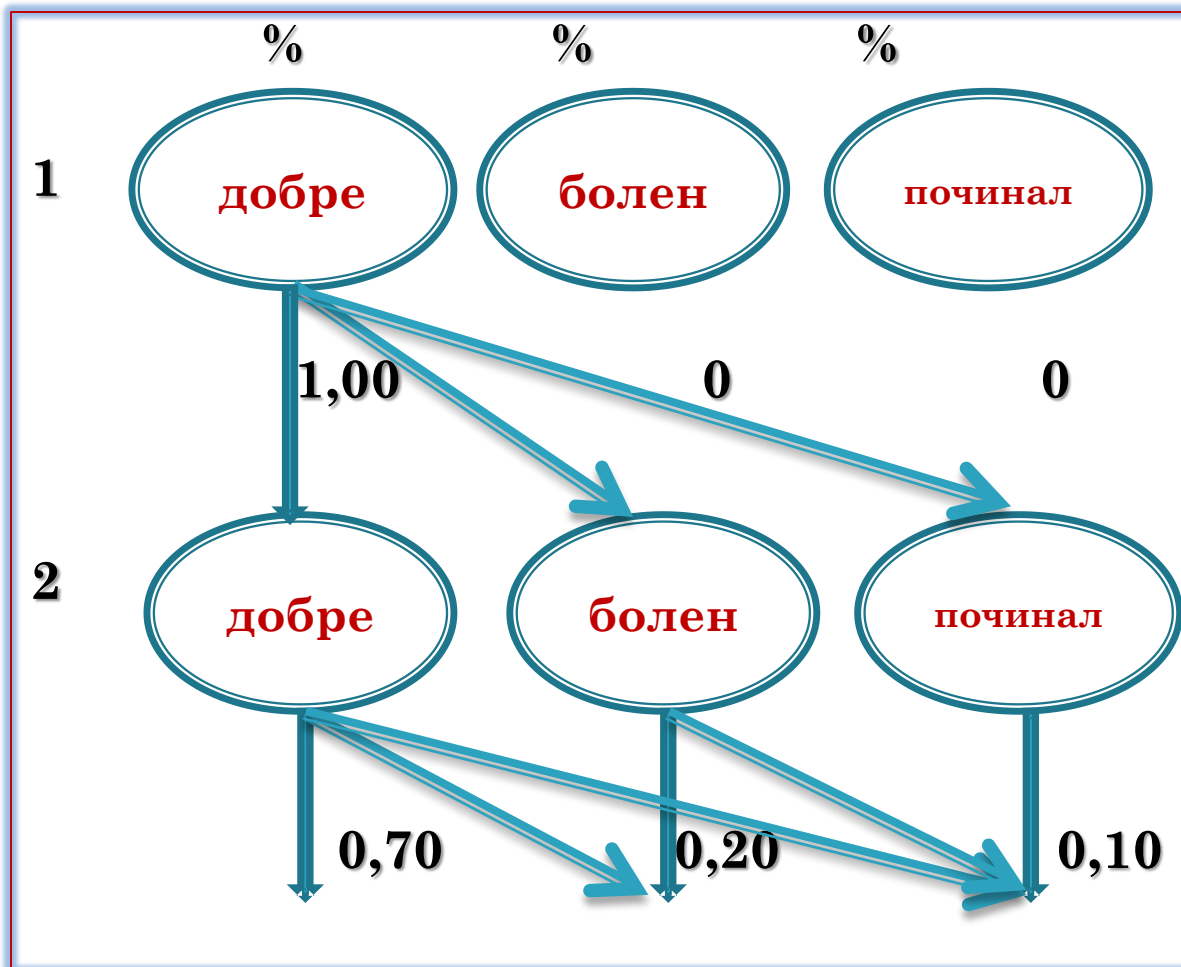


ОБЩ ПРИМЕР НА МАРКОВ





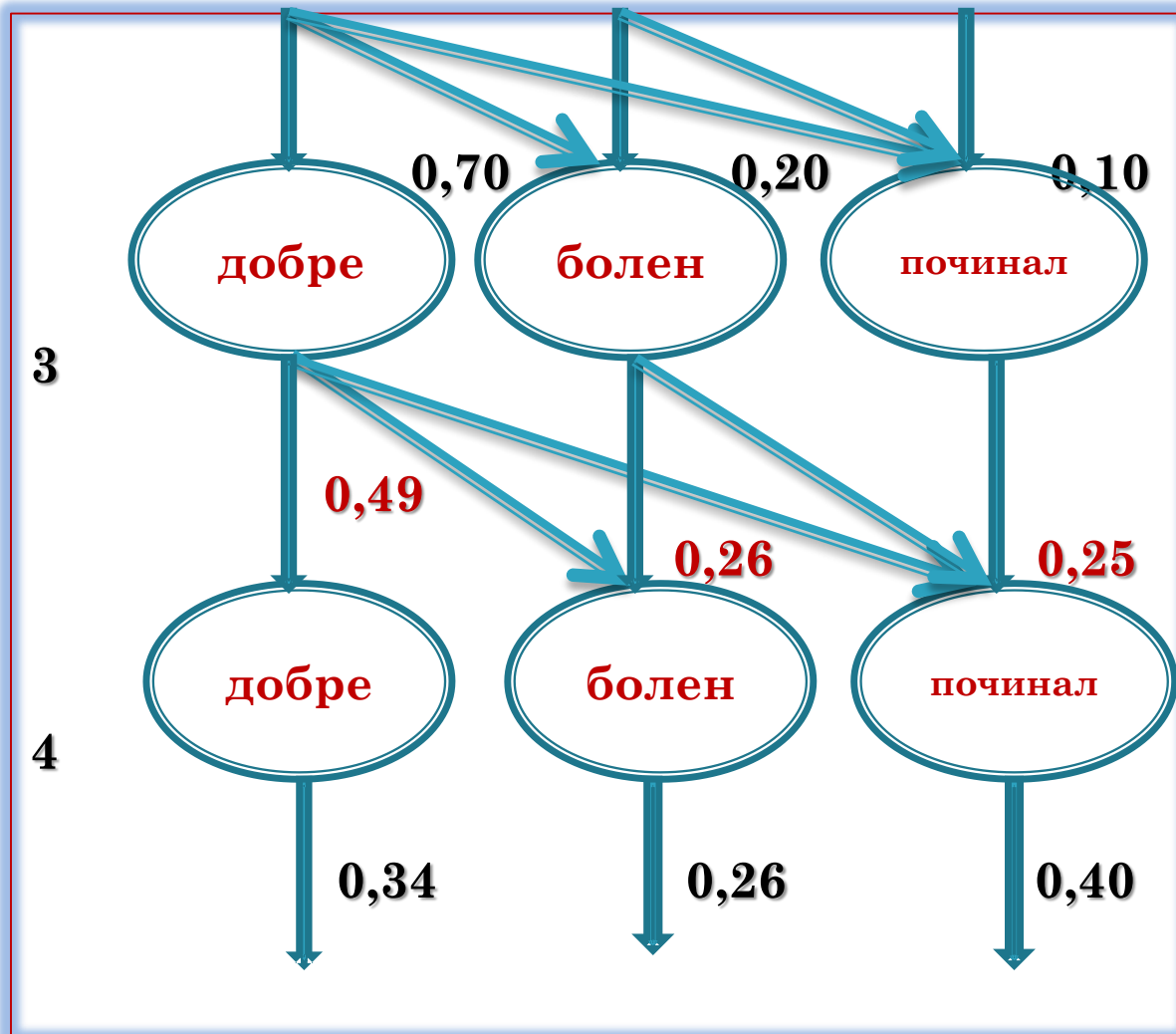
ИЗЧИСЛЕНИЯ - ЦИКЪЛ 1 КЪМ ЦИКЪЛ 2



- 70 % от пациентите са в добро здравословно състояние (или ремисия)
- 20 % от пациентите са болни
- 10 % починали



ИЗЧИСЛЕНИЯ – ЦИКЪЛ 2 КЪМ ЦИКЪЛ 3 И 4



Цикъл 2 към 3

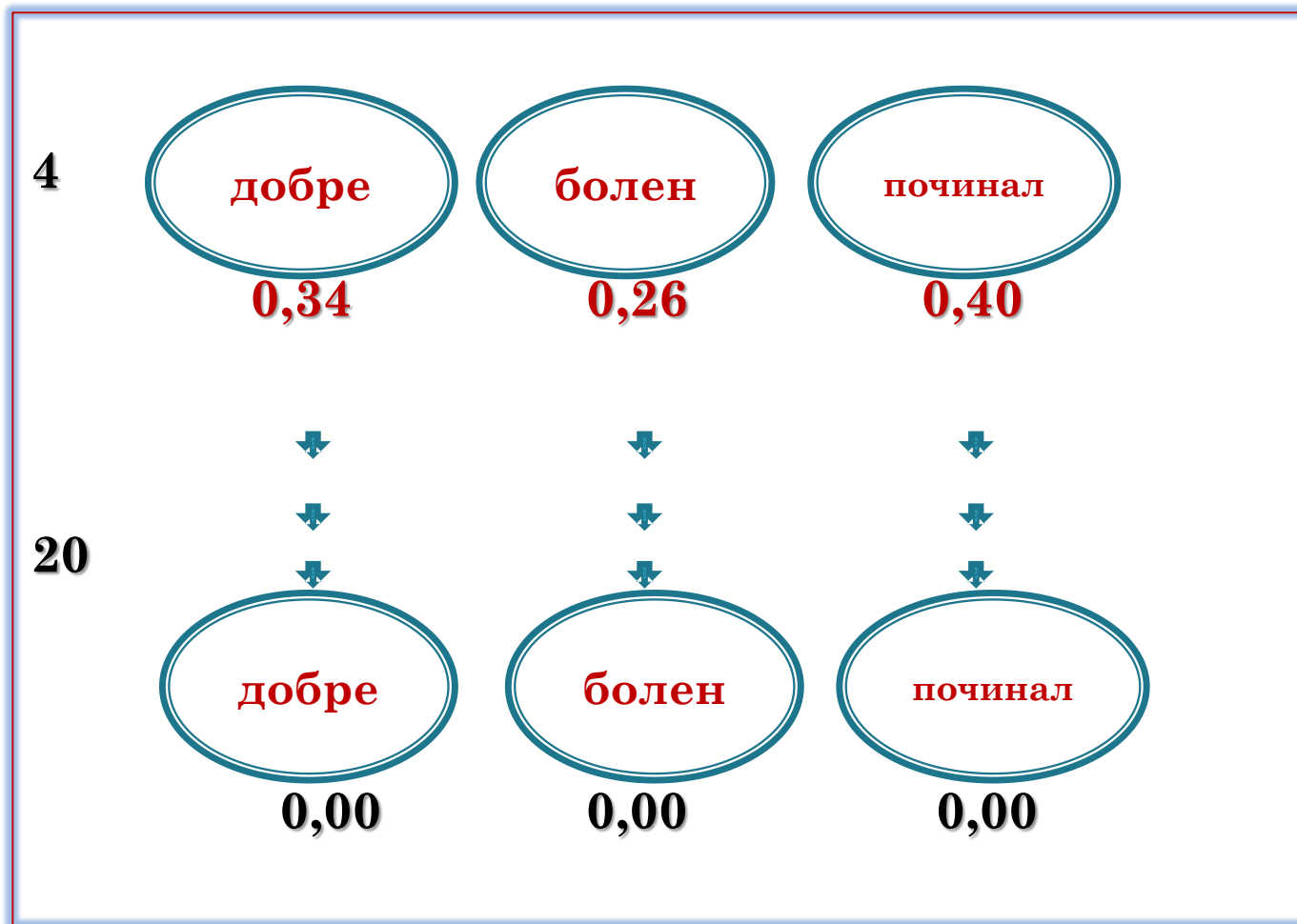
- 70 % от 70 % остават добре – 49 % от пациентите са в добро здравословно състояние (или ремисия)
- 20 % от 70 % се разболяват + 60 % от 20 % са болни - 26 % от пациентите са болни
- 10 % от 70 % умират + 40 % от 20 % умират + 10 % са починали - 25 % са починали

Цикъл 3 към 4

- 70 % от 49 % са добре – 34 % от пациентите са в добро здравословно състояние (или ремисия)
- 20 % от 49 % се разболяват + 60 % от 26 % остават болни - 26 % от пациентите са болни
- 10 % от 49 % умират + 40 % от 26 % умират + 25 % са починали - 40 % са починали



ИЗЧИСЛЕНИЯ – ЦИКЪЛ 4 КЪМ ЦИКЪЛ 20





ИЗЧИСЛЕНИЯ НА QALY

- Цикъл 1 = $100\% \times 1,0 \text{ QALY} = 1,00 \text{ QALY}$**
- Цикъл 2 = $(70\% \times 1,0 \text{ QALY}) + 20\% (0,5 \text{ QALY}) + 10\% (0 \text{ QALY}) = 0,8 \text{ QALY}$**
- Цикъл 3 = $(49\% \times 1,0 \text{ QALY}) + 26\% (0,5 \text{ QALY}) + 25\% (0 \text{ QALY}) = 0,62 \text{ QALY}$**
- Цикъл 4 = $(34\% \times 1,0 \text{ QALY}) + 26\% (0,5 \text{ QALY}) + 40\% (0 \text{ QALY}) = 0,47 \text{ QALY}$**



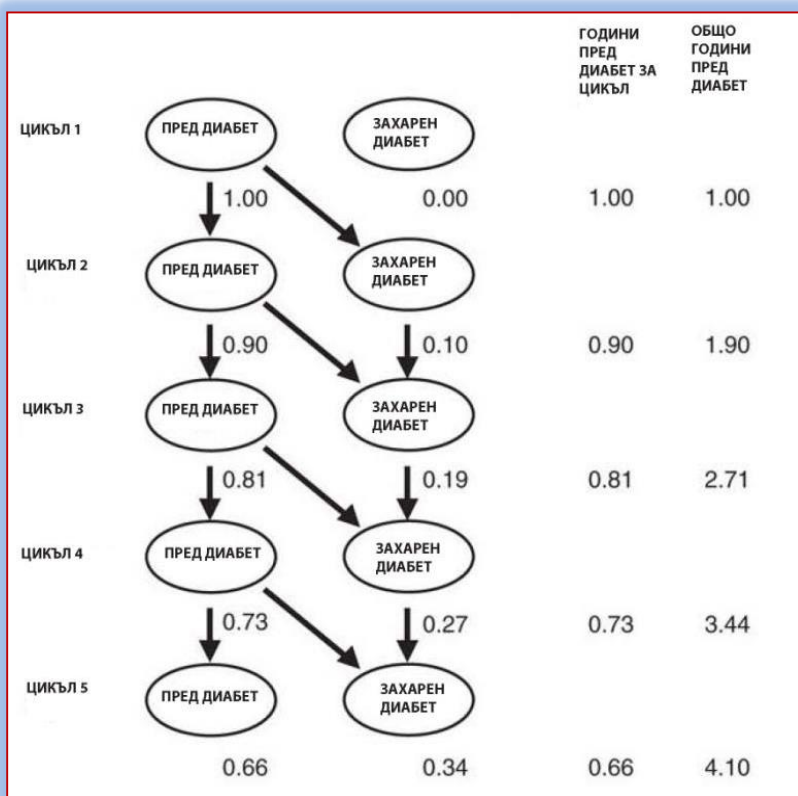
ПРИМЕР – ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

- **Моделиране на разходи - ефективността** от прилагането на диетичен режим и умерена физическа активност за пациентите в преддиабетно състояние.
- **Нарушен въглехидратен толеранс** (НВТ – impaired glucose tolerance (IGT)) - нива на кръвната захар между 7,8 mmol/l и 11,1 mmol/l на 2-час след обременяване с глюкоза.
- **Захарен диабет** (diabetes mellitus) - с кръвна захар > 11,1 mmol/l на 2-час след обременяването с глюкоза.
- **Проследяване за 5 години** и се приема, че нито един пациент не е починал през това време.
- **Разходите** по програмата за физически упражнения и за диета са 360 лв. за година.

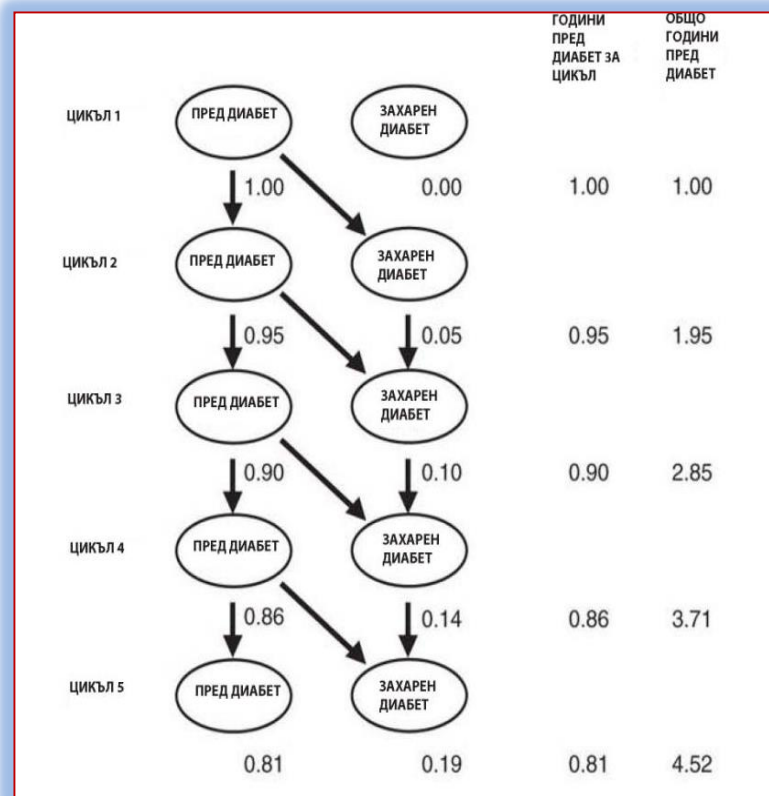


ПРИМЕР – ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Без диета и физически упражнения



С диета и физически упражнения

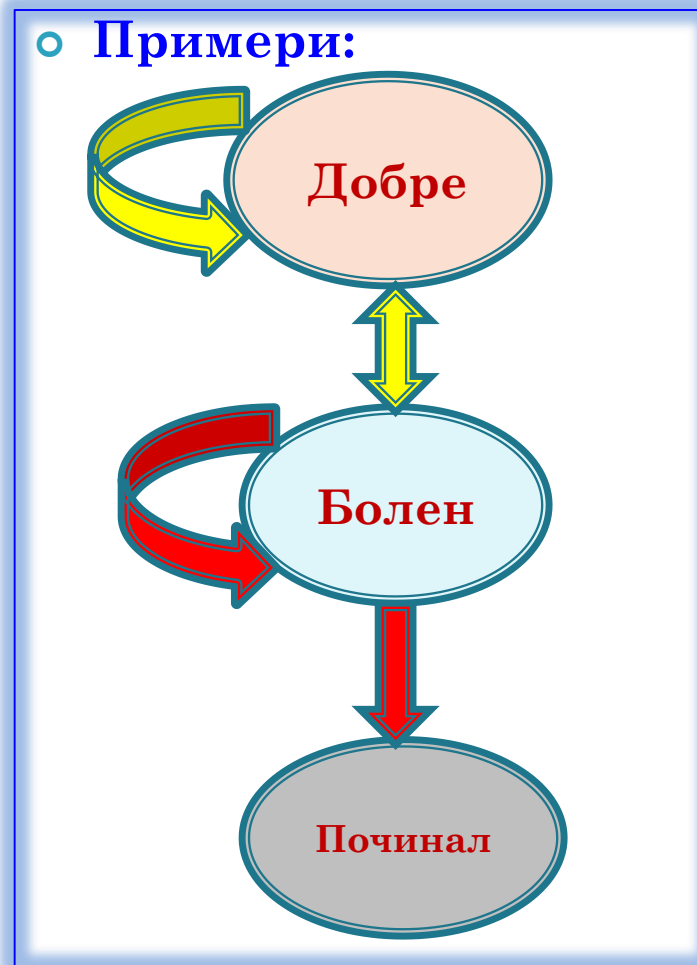




ЕТАП 2. ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ПРЕХОДИТЕ МЕЖДУ ЗДРАВНИТЕ СЪСТОЯНИЯ

- Може ли пациентът да се придвижи от едно здравно състояние в друго?
- Поглъщащо състояние - пациентът не може да се движи към друго здравно състояние в по-късен цикъл.
- Транзитно състояние – двупосочно преминаване
- Графично се използват **стрелки**, които посочват кои придвижвания са позволени.

○ Примери:





ЕТАП 3. ИЗБОР НА ВРЕМЕТРАЕНЕТО НА ЕДИН ЦИКЪЛ И БРОЙ ЦИКЛИ

- **Продължителността на цикъла зависи от заболяването**, което се моделира.
- **Броят на циклите** зависи от клиничното състояние.
- Понякога **моделът се продължава до естествената продължителност на живота** на пациентите или докато някакъв % от кохортата е в поглъщащо състояние.
- За **хронични заболявания** най-често се използва **цикъл с продължителност една година**.
- В **общия пример** моделът включва цикли, докато нито един пациент не остане в състояние „добре“ или „болен“.
- В **примера за емболия и профилактичното и лечение с антикоагуланти**, цикъл от една седмица би предоставил достатъчно време, за да се определи броят на пациентите с вътрешни кръвоизливи или допълнително кървене.
- В **примера със захарния диабет** моделът включва 5 едногодишни цикли, с цел определяне влиянието на диетата и програмата за физически упражнения върху прогресията на диабета.



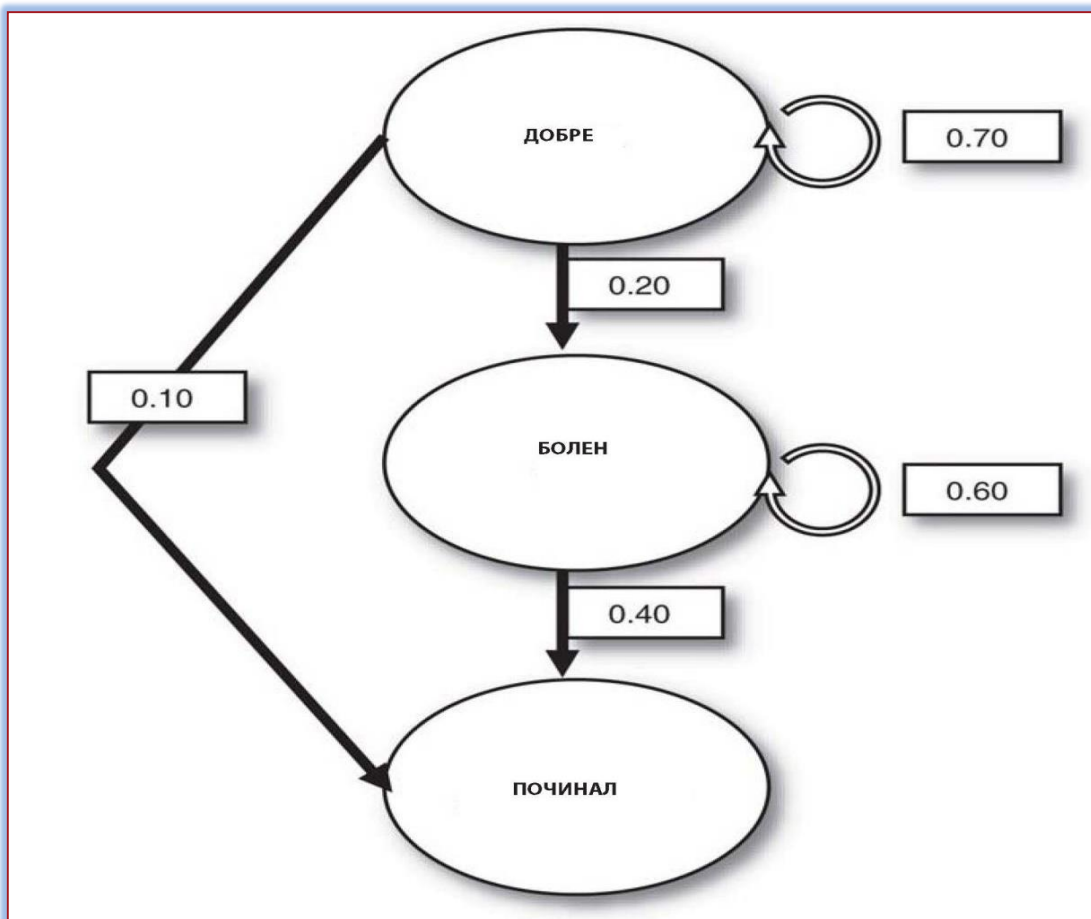
ЕТАП 4. ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА ВЕРОЯТНОСТИТЕ ЗА ПРИДВИЖВАНЕ

- Вероятностите за придвижване се използват, за да се изчисли % на пациентите, които е вероятно да се придвижат от едно в друго здравно състояние по време на всеки цикъл.
- Стойностите на вероятностите се определят на база публикувани в научната литература епидемиологични данни за съответното заболяване, данни от клинични проучвания, данни от националната статистика и специализирани експертни комисии и научни дружества.

Към ЗС От ЗС	Добре	Болен	Починал	Общо за всеки цикъл
Добре	0,70	0,20	0,10	1,00
Болен	0,00	0,60	0,40	1,00
Починал	0,00	0,00	1,00	1,00



ПРИМЕР – ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

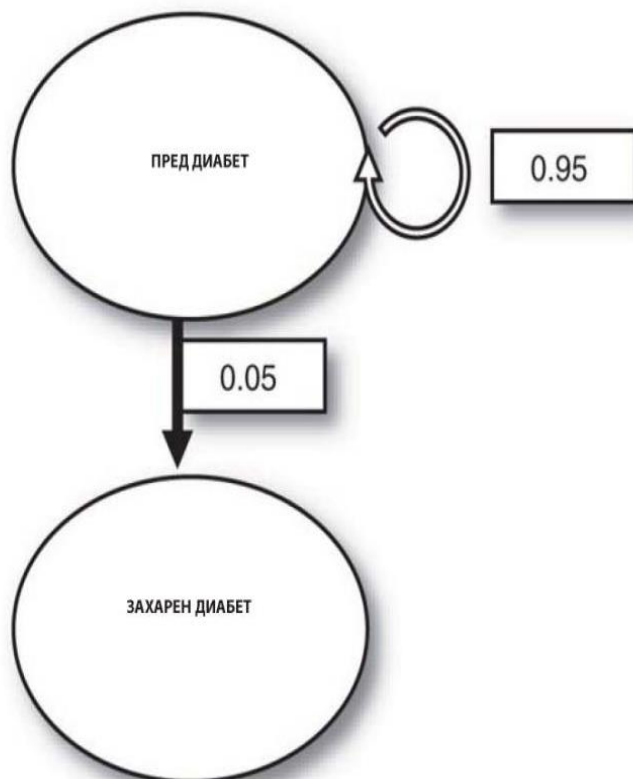


- Различен метод за представяне на общия модел на Марков, включващ вероятности означени със стрелка, която свързва само възможните преходи между здравните състояния.

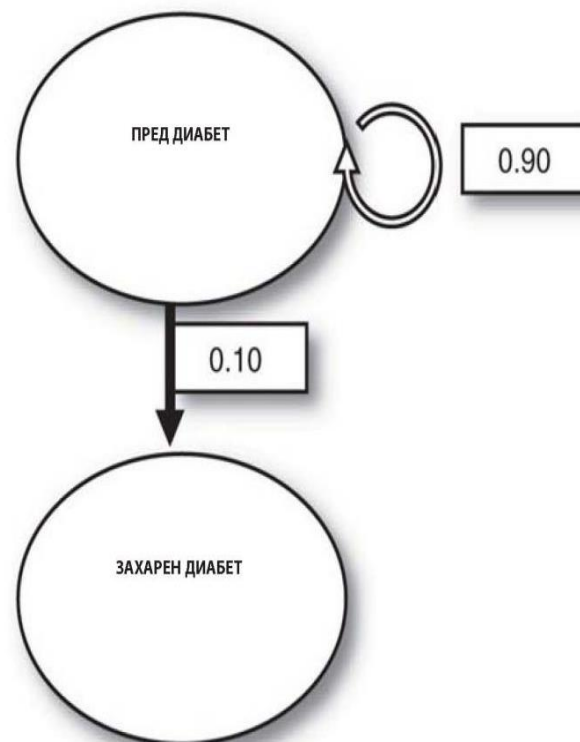


ПРИМЕР – ЗАХАРЕН ДИАБЕТ

Модел и вероятности за
преход с диета и упражнения



Модел и вероятности за
преход без диета и
упражнения





МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ

Определение:

- Дифузно възпаление на черния дроб, което продължава повече от 6 месеца.

Видове:

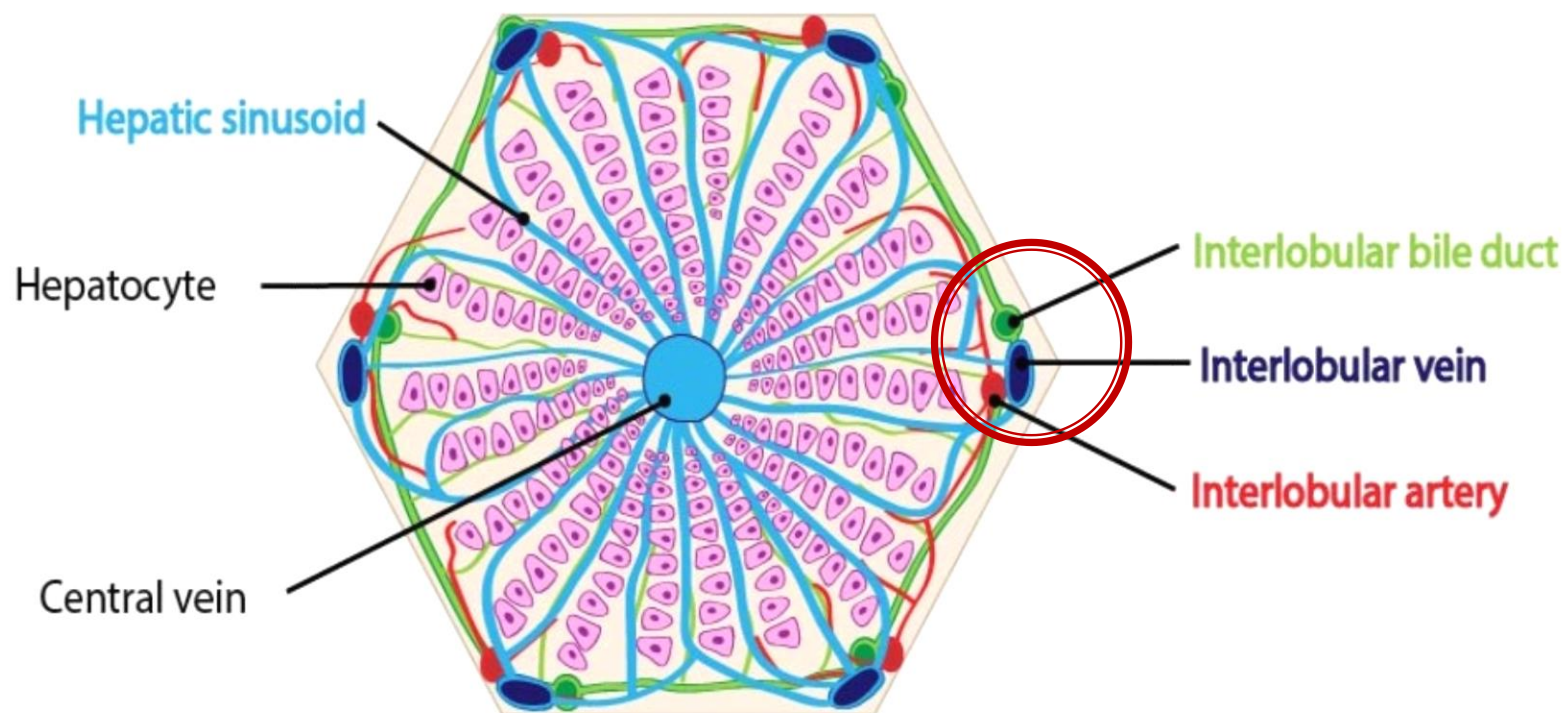
- Хроничен активен и
- Хроничен персистиращ (постоянен, неактивен) хепатит.

Етиология

- Вирусна инфекция - В, С и D вирус;
- Лекарствени увреждания – антиретровирусни лекарства, НСПВС- ацетаминофен, алопуринол, амитриптилин, анаболни стероиди, фенитоин, карбамзаепин и др;
- Токсично увреждане;
- Хронична употреба на алкохол;
- Метаболитни нарушения - алфа₁-антитрипсинов дефицит, хемохроматоза, болест на Уилсън и др;
- Автоимунни хепатити.



МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ





МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ

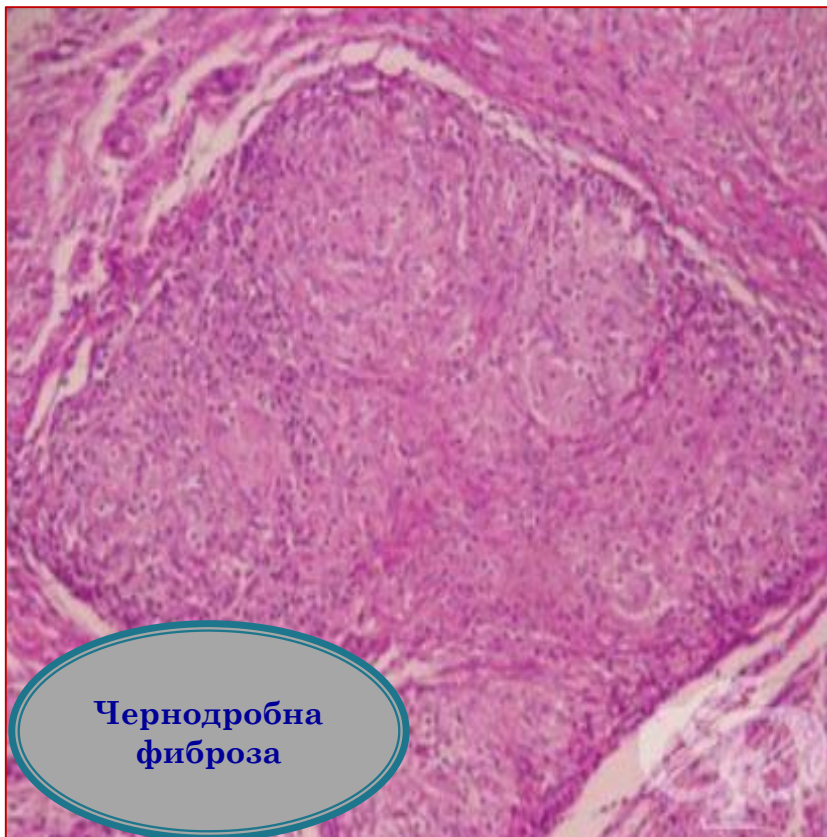
Патогенеза и патоанатомия

- Огнищна некроза
- Субмасивна и масивна некроза
- Холостатичен хепатит





МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ



Чернодробна
фиброза



Чернодробна
цироза

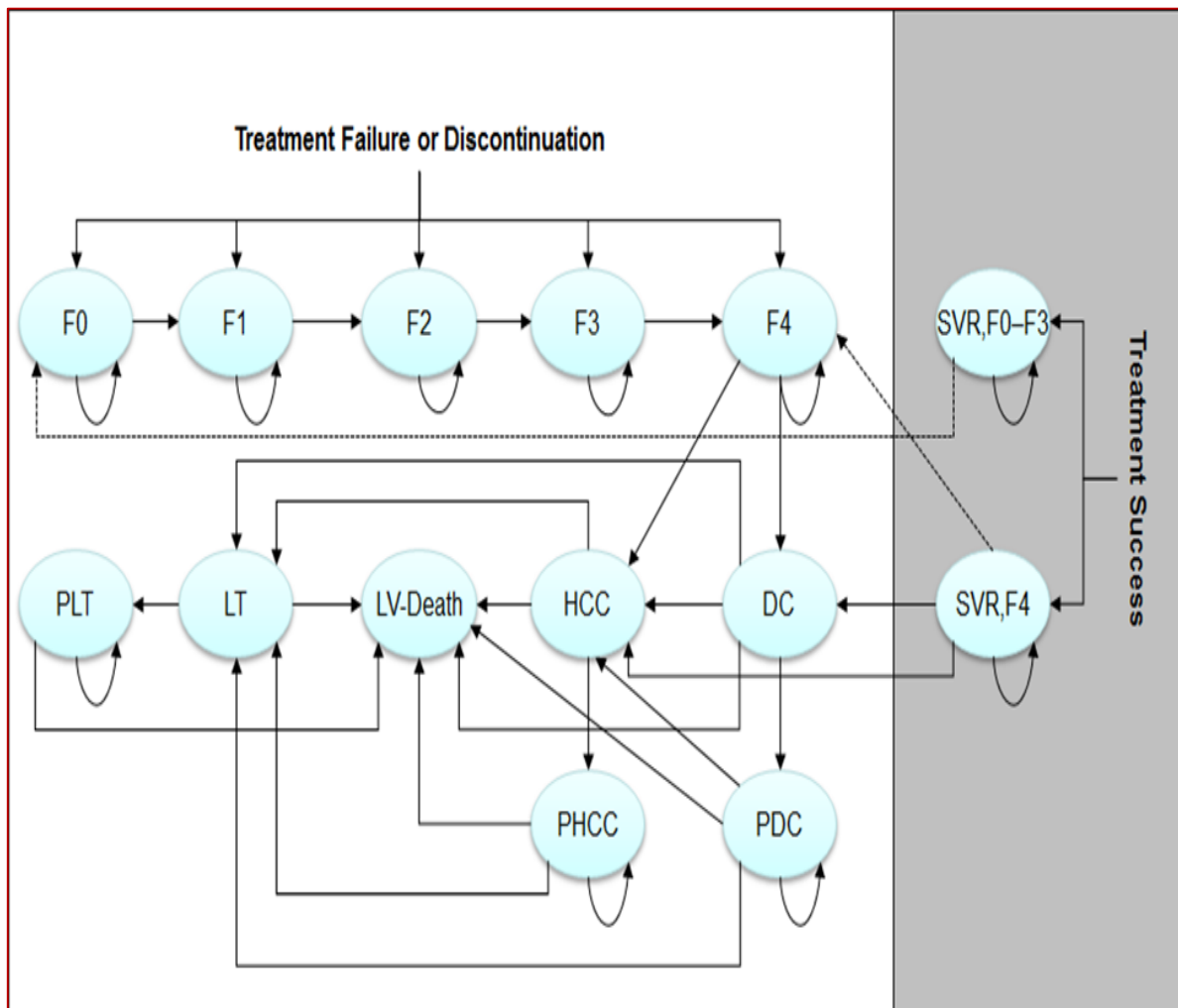


МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

- Вирусът на хепатит С е едноверижен RNA вирус.
- Представител на род *Hepacivirus* от семейство *Flaviviridae*.
- **Съществуват седем основни генотипа на вирус С.**
- Генотип 1 причинява 70% от случаите, генотип 2 причинява 20%, а всеки от останалите генотипове причинява 1%.
- **Генотип 1 е най-често срещаният и в България.**
- Хепатит С причинява остри симптоми в едва 15% от случаите.
- **80% от заразените с вируса развиват хронична инфекция.**
- Хепатит С е главната причина за цирроза и рак на черния дроб сред дългогодишни носители на инфекцията.
- **Хепатит С е причината за 27% от случаите на цирроза и 25% от случаите на рак на черния дроб.**



МОДЕЛ НА ХРОНИЧЕН ХЕПАТИТ С

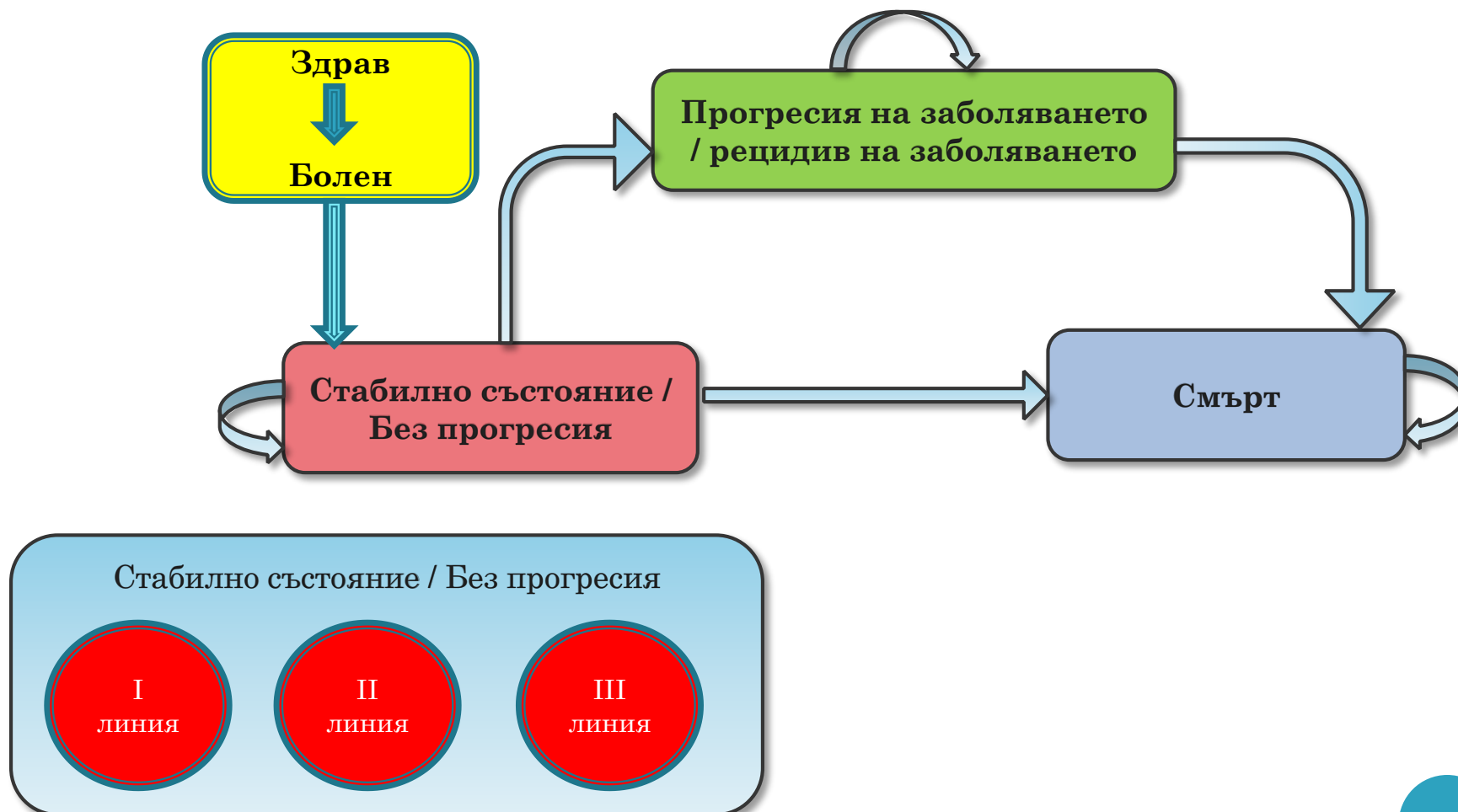


14 здравни състояния

- F0 - без фиброза,
- F1 - портална фиброза без септи,
- F2 - портална фиброза със септи
- F3 - портална фиброза със септи без цироза
- F4 - компенсирана цироза
- DC - декомпенсирана цироза на първата година
- PDC - декомпенсирана цироза след първата година
- HCC - хепатоцелуларен карцином на първата година
- PHCC - хепатоцелуларен карцином след първата година
- LT - чернодробна трансплантация на първата година
- PLT - чернодробна трансплантация на първата година
- LV-Death - чернодробно свързана смърт и свързана с други причини
- SVR – траен вирусологичен отговор
- 'SVR F0-F3' и 'SVR F4' – състояния класифицирани по степен на фиброза.



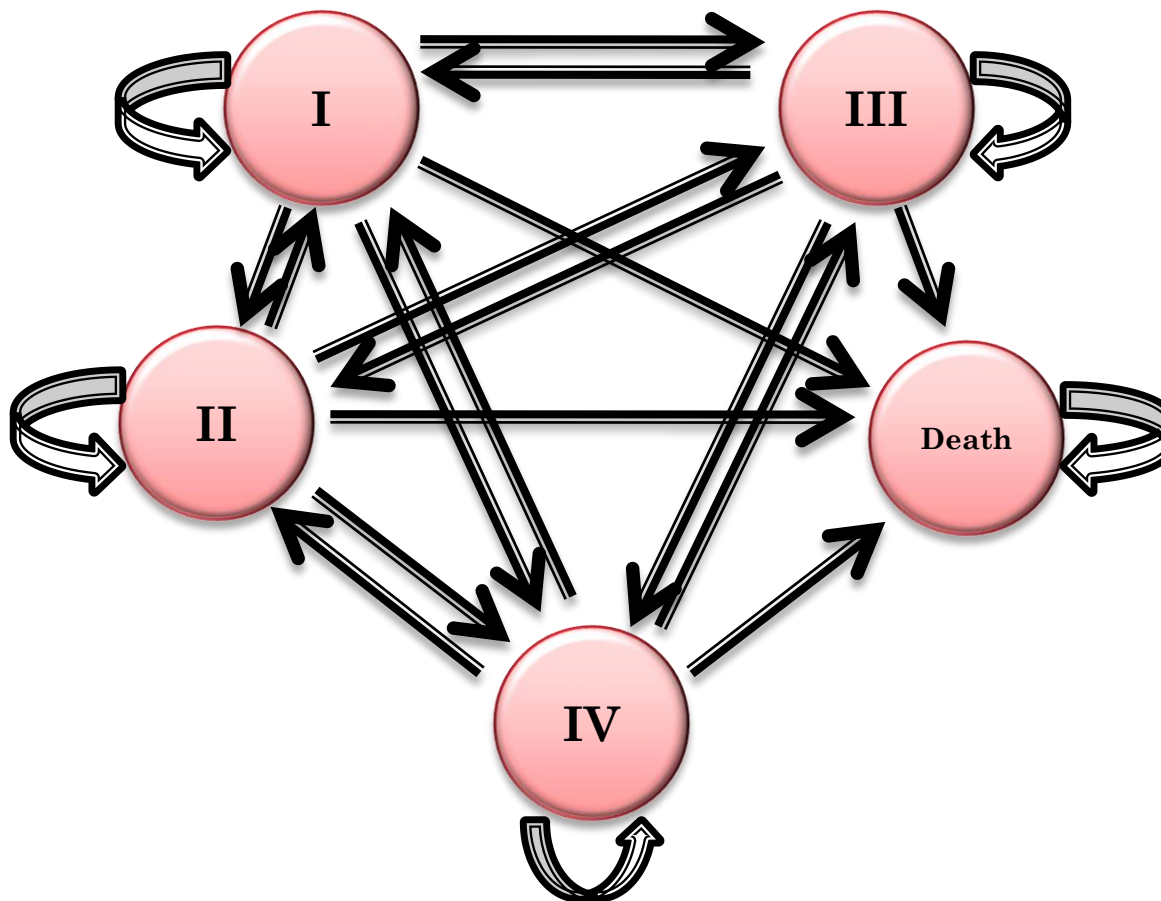
МОДЕЛ НА НЕ-ХОДЖКИНОВ ЛИМФОМ





МОДЕЛ НА СЪРДЕЧНА НЕДОСТАТЪЧНОСТ

CH I-IV клас (NYHA Class)



www.eufunds.bg



ЕТАП 5. ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ И РЕЗУЛТАТИТЕ

- За всяко здравно състояние трябва да се изчислят резултатите и да им се даде стойност.
- Ако резултатът е години удължен живот или спасени години живот и всеки цикъл продължава 1 година, тогава всяко лице, което е живо през цикъла, получава стойност 1,0 като негов резултат за този цикъл.
- Обикновено всяка година живот във всеки цикъл трябва да се адаптира за качеството на живот през тази година.
- За всяка година в добро здраве се поставя стойност 1,0, за всяка година в състояние „болен“ – 0,5 и стойността за състояние „починал“ е 0.
- Разходите за всяко здравно състояние се изчисляват, както при прост анализ на решенията.
- Общите разходи и резултати се сумират след това за всички цикли.



ЕТАП 5. ИЗЧИСЛЯВАНЕ НА РАЗХОДИТЕ И РЕЗУЛТАТИТЕ

- 5 години диета и програма за упражнения отговарят на допълнителни 0,42 години (около 5 месеца), през които пациентите са в състояние на НВТ, преди да бъдат диагностицирани със ЗД (4,52 години или 4,10 години в IGT).
- Допълнителните разходи за пациентите в програмата са 300 лв. за година или 1500 лв. за 5 години, ако разходите не се дисконтират.
- Ако се дисконтират при 3% ниво на дисконтиране, тези разходи за 5 години ще бъдат 1415 лв.
- Инкременталните разходи за 1 допълнителна година без ЗД ще бъдат 3571,1 лв. (1560/0,42), ако не се дисконтират, и съответно 3369 лв., ако се дисконтират (1415/0,42).



НЕДОСТАТЪЦИ НА МОДЕЛИТЕ НА МАРКОВ

1. Моделите на Марков са **значително по-сложни от простото дърво на решенията** и това ги прави много по-неясни за медицинските специалисти, вземащи решенията.
2. Изследователите се опитват да намерят **адекватен баланс** между разработваните **по-сложни модели**, с възможност да обхванат действителния характер на болестта, и разработваните **по-прости модели**, които по-лесно се интерпретират, но могат да не включат важни клинични фактори.
3. Най-често отбелязваният недостатък на модела на Марков е, че **той е „с по-малка памет“**, защото в този начин на моделиране се допуска, , че вероятността за придвижване от едно състояние в друго не се базира на предишен опит от предходните цикли.



НЕДОСТАТЪЦИ НА МОДЕЛИТЕ НА МАРКОВ

4. В практиката **медицинската история на пациента** е важен детерминант на вероятността за бъдещето му здраве.
5. Много по-сложни изчисления (като използването на тунелни състояния) позволяват **интегриране на здравен опит** от предишните цикли.
6. Друг недостатък на този метод е, че **данните**, необходими за изчисляване на вероятностите и на разходите, много често **са недостатъчни за изчисления в дългосрочен аспект**.
7. Повечето клинични проучвания **измерват резултатите за кратко време** и екстраполирането им в бъдещи периоди може да доведе до грешки в изчисленията.



ПОСТОЯННИ СРЕЩУ ПРОМЕНЛИВИ ВЕРОЯТНОСТИ ЗА ПРИДВИЖВАНЕ ОТ ЕДНО СЪСТОЯНИЕ В ДРУГО

- В модела на Марков **вероятността за преминаване от едно здравно състояние в друго е постоянна величина във времето.**
- Това обаче **не** винаги **съответства** на информацията и данните за **еволюцията** на болестния процес.
- Например** - вероятността пациентите да бъдат в клинична ремисия (т.е. асимптоматични пациенти) може да е 90% на година за първите 5 години от заболяването и след това може да се намали на 80% за година за следващите 5 години.
- Ако моделът се разпростре върху дълъг период от време, **коhortата пациенти ще „стареє“** и за бъдещите цикли трябва да се има предвид по-високо ниво на смъртност поради застаряването на анализираната популация.
- Зависимите от времето процесни модели на Марков могат да инкорпорират промени във вероятностите във всеки цикъл и чрез включване на допълнителни данни от литературата за вероятностите за всеки цикъл на основата на много по-реалистична информация.



МЕТОДИ ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ

Симулация на кохортата

- Използва **хипотетична група (кохорта)** от пациенти, които **винаги започват от едно и също здравно състояние**.
- **На всеки цикъл** се прилагат вероятностите за **преход от едно състояние в друго**.
- **Вероятностите** могат да бъдат **еднакви за всеки цикъл**, ако се използва верижният анализ на Марков; и могат да бъдат **различни**, ако се използва процесният анализ на Марков.



МЕТОДИ ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ

Симулация на кохортата

- Броят на пациентите във всеки цикъл се изчислява и сумира алгебрично. Изчисленията включват и нива на дисконтиране.
- Кохортната симулация и анализът дърво на решенията** се наричат **детерминирани** (предварително определени) анализи.
Т.е. за специфичен модел **анализът винаги дава едни и същи числени резултати.**



МЕТОДИ ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ

Монте Карло симулация

- Монте Карло симулациите са вид **стохастичен (произволно определен) анализ**, който взема предвид несигурността или променливостта на ниво пациент.
- **Случаен пациент се изпраща да премине през модела** и разходите, и резултатите се изчисляват индивидуално за този пациент.
- След това **един след друг повече случайни пациенти преминават през модела.**
- **Пътят**, който изминава всеки пациент през модела, **е различен поради случайната вариация** и резултатите за специфичен модел могат да резултират в различни отговори всеки път, когато се провежда симулация поради **случайността на възлите на шанса** в модела.



МЕТОДИ ЗА ИЗЧИСЛЯВАНЕ

Монте Карло симулация

- Ако голям брой пациенти (напр. 100 000) премине през модела едновременно, резултатите може да са близко до резултатите от кохортната симулация.
- Първа линия Монте Карло симулации** (микросимулация или индивидуална симулация) се използва, за да се вземе предвид променливостта на ниво пациент, наблюдавана в медицинската практика.
- Втора линия Монте Карло симулации** се занимава с несигурността на статистическите параметри (срещу несигурността на ниво пациент).



КОРЕКЦИЯ НА ПОЛУЦИКЪЛ

- Основните модели на Марков приемат, че **пациентите остават в едно здравно състояние през целия цикъл** (напр. 1 година) и **преминават в друго състояние едва в края на всеки цикъл**.
- В действителност обаче, **пациентите се придвижват между здравните състояния непрекъснато по време на всеки цикъл**, вместо всички премествания да са в края на цикъла.
- В примера за захарния диабет всеки пациент предварително **получава „доверие“**, че **през цялата година за първия цикъл ще остане в здравното състояние – нарушен въглехидратен толеранс**, преди да премине в състояние ЗД.
- В действителност **някои** от тези **пациенти са преминали** вече към клинично изявен захарен диабет **преди края на първата година**.
- При това положение, трябва да се преизчислят (адаптират) разходите и резултатите чрез използване на **т.н. корекция за полуцикъл**, която придвижва пациентите между различни здравни състояния на различни етапи между началото и края на съответния цикъл.
- Математически това се извършва чрез разделяне на стойностите на разходите и резултатите през първия и последния цикъл на 2.



ИЗВОДИ

- Анализът на Марков е метод, който **добавя компонентата време към анализа на решенията** и е особено полезен, когато се моделират здравни състояния и събития, които се повтарят във времето.
- **По-реалистично представяне** на по-сложните болестни състояния.
- Моделирането **може да започне с клинични данни** и да инкорпорира данни от по-дългосрочни проучвания на прогресията на болестта и от епидемиологията на съответното заболяване.



ИЗВОДИ

- При проучване на специфичен въпрос се определят възможните здравни състояния, определят се съответната продължителност и броят на циклите, изчисляват се вероятностите за преминаване между здравните състояния и накрая се изчисляват и сумират и разходите, и резултатите за всички цикли.
- Вероятностите за преминаване от едно състояние в друго може да са постоянни през цялото време (**верижен анализ на Марков**) или може да са различни в зависимост от цикъла (**процесен анализ на Марков**).



ИЗВОДИ

- Моделирането на здравните състояние е основа за фармакоикономическите анализи:
 - разход – ефективност
 - разход – полезност
 - разход – полза
- Ограничение на модела на Марков е приемането, че вероятността за преминаване от едно в друго здравно състояние не зависи от предишните здравни състояния на болния, което може да доведе до получаване на нереалистични резултати на изследваните въпроси в проучването.



Благодаря
за вниманието!