

издается с 1952 года

ISSN 0367 3014

# ФАРМАЦИЯ

научно-практический журнал

[www.rusvrach.ru](http://www.rusvrach.ru)

в номере:

- НОВОЕ О ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЯХ
- ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ С ГОЛОВНОЙ БОЛЬЮ
- НАНОСОМАЛЬНАЯ ФОРМА РИФАМПИЦИНА
- ХОЛИНОЛИТИКИ В НЕМЕДИЦИНСКИХ ЦЕЛЯХ

**2**  
**2012**

# МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ ПОТРЕБНОСТИ В ПРЕПАРАТАХ, ИЗМЕНЯЮЩИХ ТЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

О.А. Дун<sup>1</sup>, Д.Х. Шакирова<sup>1</sup>, канд. фарм. наук, Ф.А. Хабилов<sup>2,3</sup>, докт. мед. наук, профессор,  
Т.И. Хайбуллин<sup>2,3</sup>, канд. мед. наук, Н.Н. Бабичева<sup>3</sup>, Л.А. Аверьянова<sup>3</sup>, Е.В. Гранатов<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет

<sup>2</sup>Казанская государственная медицинская академия

<sup>3</sup>Республиканский клинико-диагностический центр по демиелинизирующим заболеваниям  
Министерства здравоохранения Республики Татарстан

E-mail: d\_olka@list.ru

Представлены результаты математического прогнозирования потребности в препаратах, изменяющих течение рассеянного склероза. Оценено влияние эпидемиологических, демографических, медицинских и социальных факторов; изучена их прогностическая значимость с точки зрения влияния на число пациентов; обсуждены возможности и ограничения практического применения этих препаратов.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз; препараты, изменяющие течение рассеянного склероза; интерферон бета-1b; интерферон бета-1a; глатирамера ацетат; регрессионный анализ.

Рассеянный склероз (РС) — одно из наиболее тяжелых заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) — актуальная проблема современной неврологии, что связано с его высокой распространенностью, поражением лиц молодого трудоспособного возраста и неблагоприятным влиянием на социальную активность и качество жизни больных [1, 4].

В последнее время достигнут очевидный прогресс в терапии этого заболевания, что в первую очередь связано с разработкой и внедрением в практику препаратов, изменяющих течение РС (ПИТРС), — интерферонов бета [интерферон бета-1b (ИФН бета-1b) — бетаферон, экставиа, ронбетал; интерферон бета-1a для подкожного введения (ИФН бета-1a пк) — ребиф-44, генфаксон-44; интерферон бета-1a для внутримышечного введения (ИФН бета-1a вл) — авонекс и глатирамера ацетата (ГА) — копаксон. ПИТРС во многих случаях позволяют отсрочить или даже предупредить наступление тяжелой инвалидизации пациентов, способствуя сохранению многих лет активной жизни. Указанные иммуномодулирующие средства составляют основу патогенетической терапии РС. снабжение ими больных РС осуществляется в рамках Федеральной программы «7 высокочувствительных нозо-

логий». Очевидно, что прогнозирование необходимого количества ПИТРС представляется весьма актуальной проблемой, а ее практическая значимость с точки зрения рационального использования ресурсов здравоохранения подчеркивается высокой стоимостью препаратов этой группы. Точная оценка потребности в ПИТРС — непростая задача. Это связано со спецификой показаний к применению ПИТРС и с рядом нозологических особенностей РС. Основным эффектом от применения ПИТРС заключается в замедлении прогрессирования заболевания за счет снижения частоты обострений РС, поэтому они показаны только при ремитирующем или вторично-прогрессирующем течении РС с обострениями. Кроме того, их применение оправдано в относительно узком диапазоне степени неврологического дефицита [4, 6]. Так как ПИТРС показаны не всем больным РС, потребность в них невозможно точно прогнозировать, основываясь на числе больных РС и показателях, влияющих на его динамику (заболеваемость, смертность). Традиционные прогностические показатели, в частности частота отмены препарата в связи с неэффективностью или развитием нежелательных явлений в рассматриваемой ситуации, также имеют ограниченное значение.

По данным Республиканского клинико-диагностического центра по демиелинизирующим заболеваниям Министерства здравоохранения Республики Татарстан (РКДЦ ДЗ МЗ РТ), отмена ПИТРС по медицинским показаниям обуславливает не более 25–45% (в зависимости от конкретного препарата) случаев прекращения терапии. Существенное значение имеет отказ от терапии по инициативе пациента. Относительно невысокая приверженность больных РС к терапии ПИТРС обусловлена множеством факторов — сомнениями в эффективности лечения, опасениями нежелательных явлений и болезненностью

частых инъекций (все основные ПИТРС представлены лекарственными формами для парентерального введения): дополнительно усугубляют ситуацию развивающиеся на той или иной стадии заболевания эмоциональные и когнитивные расстройства. Кроме того, часть пациентов отказывается от традиционных ПИТРС, отдавая предпочтение терапии экспериментальными препаратами в рамках научно-исследовательских программ либо альтернативным методам лечения.

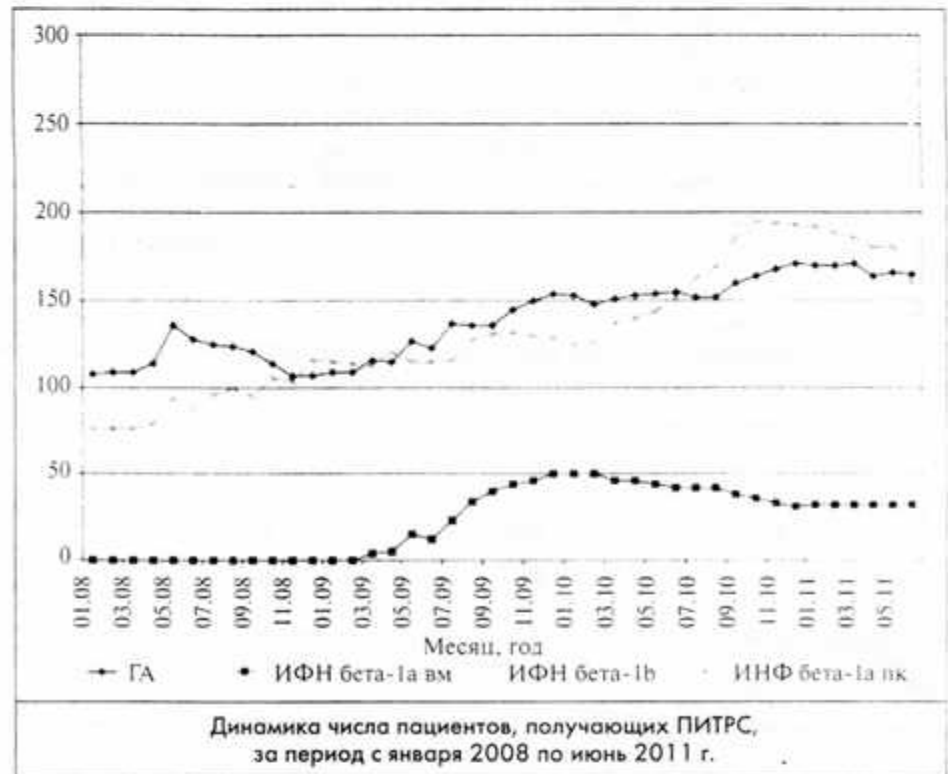
С учетом вышесказанного для точного прогнозирования потребности в ПИТРС необходим многофакторный анализ на основе эпидемиологических, демографических, медицинских и социальных факторов, который и определил цель настоящего исследования.

Исследование проведено на базе РКДЦ ДЗ МЗ РТ, осуществляющего диспансерное наблюдение за всеми больными РС в Республике и ведущего Республиканский регистр больных РС. По состоянию на июнь 2011 г. в РТ 1235 больных РС, из них 619 получают ПИТРС. При проведении анализа были сделаны два допущения, приемлемые для РТ, однако потенциально накладывающие ограничения при анализе других популяций. В Татарстане, благодаря Федеральной целевой программе «7 высокозатратных нозологий» и Региональной программе Министерства здравоохранения РТ «Рассеянный склероз», все пациенты с РС обеспечены ПИТРС. Поэтому считалось, что количество больных, получающих терапию, точно отражает потребность в лекарственных средствах (ЛС). Кроме того, была принята гипотеза о равной доступности отдельных ПИТРС и их относительно стабильной частоте назначения в соответствии с рекомендациями, указанными в Стандарте медицинской помощи таким больным [2].

Математическое моделирование осуществлялось с помощью многофакторного регрессионного анализа. В качестве зависимого признака рассматривалось ежемесячное количество больных РС, получающих тот или иной ПИТРС в период с января 2008 по июнь 2011 г. (для ИФН бета-1a вм — с марта 2009 по июнь 2011). На основании данных литературы [1, 4] и логического анализа сотрудниками РКДЦ ДЗ МЗ РТ были выделены 8 факторов, потенциально влияющих на потребность в ПИТРС: относительное увеличение количества больных РС (разница между ко-

личеством впервые диагностированных случаев РС и количеством пациентов, выведенных из регистра по тем или иным причинам (летальный исход, переезд в иной регион, снятие диагноза РС и др.) ( $Y_1$ ); средний возраст пациентов, получающих анализируемый препарат ( $Y_2$ ); половой состав — относительное количество женщин среди пациентов, получающих анализируемый препарат ( $Y_3$ ); средняя продолжительность заболевания у пациентов, получающих анализируемый препарат ( $Y_4$ ); средняя продолжительность терапии анализируемым препаратом ( $Y_5$ ); охват пациентов, получающих анализируемый препарат, системой медико-социального патронажа (учитывали наличие телефонного контакта с представителем службы в течение текущего месяца) ( $Y_6$ ); охват пациентов, получающих анализируемый препарат, диспансерными осмотрами (учитывали наличие диспансерного осмотра за 1 квартал) ( $Y_7$ ); степень инвалидизации пациентов, получающих анализируемый препарат (оценка по расширенной шкале инвалидизации, EDSS [4]) ( $Y_8$ ). При регрессионном анализе указанные факторы использовались в качестве прогностических.

Статистический анализ данных проводили с помощью IBM PC-совместимого компьютера с использованием ПО StatSoft Statistica 7.0, Excel из пакета MS Office 2003. Для описания выборочных количественных признаков с нормальным распределением рассчитывали среднее арифметическое ( $M$ ), стандартное отклонение ( $S$ ). Для описания качественных порядковых признаков и количественных признаков с распределением, отличным от нормального, высчитывали медиану ( $Me$ ), нижний и верхний квартили ( $LQ$



**СРЕДНИЕ ЗНАЧЕНИЯ ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ПИТРС,  
И ВЫБРАННЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ЗА АНАЛИЗИРУЕМЫЙ ПЕРИОД**

Показатель	ГА	ИФН бета-1а вм	ИФН бета-1а пк	ИФН бета-1б
Среднемесячное число пациентов, получающих данный препарат, M(S)	139,2 (22,1)	34,5 (12,7)	132,8 (37,2)	216,4 (16,5)
Относительное увеличение числа больных РС за 1 мес, % [M(S)]	1,10 (0,07)			
Средний возраст пациентов, лет [M(S)]	42,8 (1,7)	35,35 (3,98)	37,6 (2,3)	42,6 (1,5)
Относительное число женщин среди пациентов, % [M(S)]	82,50 (1,05)	62,31 (4,98)	68,16 (1,59)	73,56 (2,01)
Средняя продолжительность терапии, мес [M(S)]	24,5 (4,4)	10,2 (6,7)	13,7 (6,6)	33,2 (7,9)
Средняя продолжительность заболевания, мес	149,9 (7,3)	80,9 (14,1)	95,7 (4,1)	142,7 (13,7)
Среднемесячный показатель охвата диспансерными осмотрами, % [M(S)]	79,3 (9,8)	78,8 (9,0)	81,4 (8,7)	76,7 (11,2)
Среднемесячный показатель охвата медико-социальным патронажем, % [M(S)] или [Me [LQ; UQ]]	52,4 (21,3)	64 [10; 80]	73,0 (28,3)	62,0 (19,3)
Степень инвалидизации, баллы EDSS [Me [LQ;UQ]]	3,0 [2,5; 4,5]	2 [1;2,5]	3,5 [3; 4,5]	4,0 [3,5; 5,5]

*Примечание.* Для ГА, ИФН бета-1б и ИФН бета-1а ПК показатели вычислены за период с января 2008 по июнь 2011 г. включительно, для ИФН бета-1а вм — с марта 2009 по июнь 2011 г. включительно.

и UQ). Для оценки корреляции (ассоциации) между отдельными признаками использовали метод Пирсона (для количественных признаков с нормальным распределением) или метод Спирмена (для качественных порядковых признаков или количественных признаков с распределением, отличным от нормального). Множественный регрессионный анализ проводили со стандартной процедурой отбора признаков. Критическое значение уровня значимости принимали равным 5% [3,5]. Динамика количества пациентов, получающих ПИТРС, отображена на рисунке; средние значения анализируемых прогностических факторов приводятся в табл. 1.

На основании рассчитанных коэффициентов корреляции была выявлена значимая взаимосвязь между потребностью в ПИТРС, зашифрованной как X, и факторами, предположительно на нее влияющими, зашифрованными как Y (табл. 2).

В результате проведенного корреляционно-регрессионного анализа установлена обратная корреляция между потребностью в ГА (X<sub>1</sub>) и средним возрастом больных РС в Республике (Y<sub>2</sub>) (r=-0,79), что

обусловлено «омолаживанием» больных РС, требующих лечения ПИТРС.

Средняя продолжительность заболевания у больных РС, зашифрованная как Y<sub>4</sub>, имеет значительную взаимосвязь с потребностью в ГА (X<sub>1</sub>), ИФН бета-1а пк (X<sub>3</sub>), ИФН бета-1б (X<sub>4</sub>), их коэффициенты корреляции 0,80; 0,70; 0,72 соответственно, что подтверждает прямую зависимость потребности в ЛС от продолжительности заболевания, требующего постоянного лечения.

Фактор средней продолжительности терапии (Y<sub>5</sub>), по результатам нашего анализа, влияет на потребность только в ИФН бета-1а пк (X<sub>3</sub>), коэффициент корреляции составил 0,92. Специалисты объясняют это разнонаправленностью влияния средней продолжительности терапии на потребность в ПИТРС. Также возможно отражение различия выборок с точки зрения значений средней продолжительности терапии. Так, в выборках с относительно небольшой средней продолжительностью терапии ИФН бета-1а пк (X<sub>3</sub>) положительная корреляция (r=0,92) в ней отражала повышенную частоту отмены ПИТРС при на-

Таблица 2

**ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА КОРРЕЛЯЦИИ/АССОЦИАЦИИ (R) ПОТРЕБНОСТИ  
В ОСНОВНЫХ ПИТРС С ВЫБРАННЫМИ ПРОГНОСТИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ**

Препарат	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub>	Y <sub>6</sub>	Y <sub>7</sub>	Y <sub>8</sub>
Глатирамера ацетат (X <sub>1</sub> )	0,31	<b>-0,79</b>	0,32	<b>0,80</b>	-0,54	<b>0,89</b>	<b>0,84</b>	-0,86
ИФН бета-1а вм (X <sub>2</sub> )	0,31	0,01	0,04	-0,31	0,41	0,44	0,21	-0,31
ИФН бета-1а пк (X <sub>3</sub> )	0,32	0,29	-0,58	<b>0,70</b>	<b>0,92</b>	<b>0,70</b>	<b>0,79</b>	-0,05
ИФН бета-1б (X <sub>4</sub> )	0,39	-0,48	0,38	<b>0,72</b>	-0,31	0,38	0,34	<b>0,70</b>

*Примечание.* Статистически значимые коэффициенты выделены полужирным шрифтом.

**ЗНАЧЕНИЯ КОЭФФИЦИЕНТА МНОЖЕСТВЕННОЙ ДЕТЕРМИНАЦИИ И РЕГРЕССИОННЫХ КОЭФФИЦИЕНТОВ АНАЛИЗИРУЕМЫХ ПРОГНОСТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ ПОТРЕБНОСТИ В ПИТРС**

Препарат	R <sup>2</sup> (p)	Y <sub>1</sub>	Y <sub>2</sub>	Y <sub>3</sub>	Y <sub>4</sub>	Y <sub>5</sub>	Y <sub>6</sub>	Y <sub>7</sub>
Елатирамера ацетат	0,9207 (<0,001)	0,16	-0,42	0,07	0,22	0,05	0,23	0,51
ИФН бета-1a вм	0,4588 (0,002)	0,12	н/п*	н/п*	-1,3	1,76	0,37	н/п*
ИФН бета-1a пк	0,8588 (<0,001)	0,08	н/п*	0,03	-0,34	1,24	0,18	0,16
ИФН бета-1b	0,8457 (<0,001)	-0,014	-0,196	0,06	1,13	-0,57	0,17	0,19

*Примечание.* Статистически значимые коэффициенты выделены полужирным шрифтом. Степень инвалидизации пациентов (Y<sub>7</sub>) (оценка по шкале EDSS), получающих анализируемый препарат, как неколичественный признак в регрессионную модель не включалась. н/п\* – анализируемый прогностический признак не включен в регрессионную модель из-за отсутствия статистически значимой корреляции с зависимым признаком.

чале терапии из-за развития нежелательных явлений или ее плохой переносимости.

Факторы охвата пациентов, получающих анализируемые препараты, службой медико-социальной поддержки (Y<sub>6</sub>) и диспансерными осмотрами (Y<sub>7</sub>) оказались значимыми для потребности в ГА (X<sub>1</sub>), коэффициенты корреляции 0,89 и 0,84 соответственно, и ИФН бета-1a пк (X<sub>3</sub>),  $r=0,70$  и  $r=0,79$  соответственно, так как регулярное наблюдение за пациентом закономерно повышает его приверженность терапии и снижает частоту прекращения приема ПИТРС по инициативе пациента.

Средняя степень инвалидизации пациентов, получающих анализируемый препарат (Y<sub>8</sub>), имеет обратную взаимосвязь с потребностью в ГА (X<sub>1</sub>),  $r=-0,86$ , что отражает отрицательную ассоциацию оценки по шкале EDSS с потребностью в ГА по причине использования ГА у пациентов с ремитирующим РС и незначительной инвалидизацией.

Установленная прямая корреляция ( $r=0,70$ ) средней степени инвалидизации пациентов (Y<sub>8</sub>) с потребностью в ИФН бета-1b (X<sub>4</sub>) является следствием назначения данного препарата пациентам со вторично-прогрессирующим РС и выраженной инвалидизацией. Для ИФН бета-1a вм значимой ассоциации выявить не удалось. В регрессионную модель данный фактор не вводился (табл. 3).

Математические модели были построены для всех 4 анализируемых препаратов, но при этом обращает на себя внимание выраженная гетерогенность с точки зрения значимости отдельных прогностических факторов, что может отражать как специфику того или иного ПИТРС, так и различия в выборках пациентов.

Следует отметить, что при построении моделей, отражающих взаимосвязь анализируемых признаков ( $p < 0,05$  для всех 4 уравнений регрессии), были получены невысокие значения коэффициентов множественной детерминации.

Таким образом, для многофакторного математического моделирования потребности в ПИТРС необходим дифференцированный подход к выбору прогностических факторов. С учетом вариабельности

показаний к назначению отдельных ПИТРС и связанных с этим различиями в популяциях пациентов, очевидно, что значимые для одного препарата факторы оказываются не столь важными для другого и даже могут оказывать разнонаправленное влияние на итоговую потребность в них.

### Вывод

Для повышения прогностической ценности математических моделей потребности в препаратах, изменяющих течение рассеянного склероза, следует вводить показатели, характеризующие комплаентность и маркеры высокого риска развития нежелательных явлений, которые служат показаниями к отмене препарата.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. – М.: Миклош. 2004. – 540 с.
2. Приказ Минздрава России от 22.02.2006 № 105 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным рассеянным склерозом»
3. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: Медиа Сфера. 2004. – 312 с.
4. Хабиров Ф.А., Бойко А.Н. Клиническая картина, диагностика и лечение рассеянного склероза: Руководство для врачей. – Казань. 2010. – 88 с.
5. Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. – М., 2008. – 320 с.
6. Putzki N., Hartung H-P. Treatment of multiple sclerosis / Bremen: UNI-MED. 2009. – 108 p.

### SUMMARY

**MATHEMATICAL SIMULATION OF DEMAND FOR DRUGS ALTERING THE COURSE OF MULTIPLE SCLEROSIS**  
 O.A. Dun<sup>1</sup>; D.Kh. Shakirova, PhD<sup>2</sup>; Professor F.A. Khabirov, MD<sup>3</sup>; T.I. Khaibullin, MD<sup>3</sup>; N.N. Babicheva<sup>3</sup>; L.A. Averyanova<sup>3</sup>; E.V. Granatov<sup>3</sup>  
<sup>1</sup>Kazan State Medical University;  
<sup>2</sup>Kazan State Medical Academy;  
<sup>3</sup>Republican Clinical Diagnostic Center for Demyelinating Diseases, Ministry of Health of the Republic of Tatarstan

The paper gives the results of mathematical prediction of demand for drugs altering the course of multiple sclerosis. The influence of epidemiological, medical, and social factors is evaluated; their prognostic value has been studied in terms of their influence on the number of patients; the possibilities and limitations of the practical use of these drugs are discussed.

**Key words:** multiple sclerosis; drugs altering the course of multiple sclerosis; interferon beta-1b; interferon beta-1a; glatiramer acetate; regression analysis.