

# ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ «ПЕРЕХОДА СОСТОЯНИЙ» В КЛИНИКО-ЭКОНОМИЧЕСКОМ АНАЛИЗЕ

И.С. Крысанов<sup>1</sup>, Н.Д. Бунятян<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва  
krysanov-ivan@mail.ru

**Резюме:** Представляя моделируемый процесс как набор определенных состояний здоровья и вероятностей перехода между ними, модели «перехода состояний» являются одной из самых распространенных методик, используемых в клинико-экономическом анализе и оценке технологий здравоохранения (ОТЗ). Цель данной публикации – определить основные подходы к использованию моделей «перехода состояний» в ОТЗ. Данные рекомендации направлены как на лиц, занимающихся моделированием, так и на лиц использующих результаты моделирования: клиницисты, производители ЛС, лица принимающие решение по лекарственному обеспечению.

**Ключевые слова:** модели «перехода состояний», модель Маркова, микросимуляция, Монте-Карло симуляция.

## BASIC «STATE-TRANSITION» MODELING PRINCIPLES IN CLINICAL AND ECONOMICAL ANALYSIS

I.S. Krysanov<sup>1</sup>, N.D. Bunyatyan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

<sup>2</sup>Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

**Abstract:** Presenting modeling process as a set of health states and transition probabilities among these states, state-transition modeling is one of the most widespread modeling techniques in clinical and economical analysis and health technology assessment (HTA). The goal of the present article is to identify main approaches to state-transition models application in the context of HTA. These recommendations are intended both for modelers and for users of modeling results such as clinicians, drug manufacturers, policymakers in pharmaceutical benefits.

**Key words:** state-transition modeling, Markov model, microsimulation, Monte-Carlo simulation.

Модель «перехода состояний» (МПС), как и любая фармакоэкономическая модель позволяет, используя математический аппарат, оценить определенные аспекты течения заболевания на достаточном для принятия клинических и организационных решений уровне [9].

При построении таких моделей нужно в первую очередь определиться с рядом вопросов:

- какие характеристики реального объекта включить;
- на какой промежуток времени рассчитать модель (временной горизонт);
- какую целевую популяцию выбрать;
- какие вмешательства включить;
- какой дизайн выбрать и др.

Цель данной статьи – дать читателю ответы на базовые вопросы, возникающие при построении моделей «перехода состояний». Использование МПС это один из методов компьютерного аналитического моделирования, включающий Марковскую модель (когортную симуляцию) и индивидуальную микросимуляцию (симуляция Монте Карло первого порядка) [1, 2]. Чаше всего МПС используется при оценке факторов риска для различных вмешательств, скрининговых программ, диагностических процедур, лечебных стратегий и др. [11].

## ИСПОЛЬЗОВАНИЕ МОДЕЛЕЙ «ПЕРЕХОДА СОСТОЯНИЙ»

Итак, множество клинических ситуаций возможно описать концепцией цепи «состояний», «переходов» между ними и «вероятностями переходов». При этом методология МПС предполагает большое разнообразие подходов, так, в некоторых моделях допускается возможность взаимодействия между группами пациентов (вероятности переходов зависят от других пациентов), сами переходы возможны как в определенные временные интервалы, так и непрерывно.

В данной публикации мы подробно рассмотрим: «когортные» (или модели Маркова) [1] и «индивидуальные модели» (Монте-Карло симуляции первого порядка, «микросимуляции») [2].

## СТРУКТУРА МОДЕЛИ

К ключевым параметрам МПС относятся: клинически и экономически значимые состояния здоровья, переходы между ними, вероятности переходов, длина цикла, экономическая и клиническая ценность состояний. Процесс моделирования предполагает, что пациент находится в одном из множества взаимоисключающих состояний в течение одного марковского цикла. События, которые происходят внутри одного цикла, могут

быть смоделированы при помощи «дерева марковских циклов». Зная клиническую, экономическую ценность и количество циклов, в течение которых каждый пациент находится в том или ином состоянии можно рассчитать продолжительность жизни пациентов, продолжительность жизни пациентов с поправкой на качество и ожидаемые затраты. Принципиальным преимуществом использования когортной симуляции является простота использования самого процесса моделирования если количество состояний невелико и используется специальное программное обеспечение. К недостаткам следует отнести «марковское допущение», из которого следует, что направление и вероятность последующих переходов не зависит от предыдущих, что не всегда возможно с клинической точки зрения. Этого можно избежать, если создать достаточное количество промежуточных состояний, но при этом усложняется сама модель и ее анализ. Использование микросимуляции в МПС, не имеет ограничения в виде «марковского допущения» (Табл. 1). Для анализа таких моделей используется Монте-Карло симуляция первого порядка, при которой переходы между состояниями носят случайный характер, что позволяет сильно сократить количество состояний. Сложность заключается в том, что данный подход для получения достоверных результатов требует проведение расчетов на примере очень больших когорт пациентов (сотен тысяч и даже миллионов), что накладывает ограничения на вычислительную мощность используемых компьютеров. Рисунок 1 показывает сущность процесса марковского моделирования и микросимуляции.

Обычно процесс моделирования начинается с узла «принятия решения», из которого выходят ветви, обозначающие различные виды вмешательств, — каждая приводит к марковскому циклу (Рис. 2А) или «дереву решений», а затем к марковскому циклу (Рис. 2Б).

### ВИДЫ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

В процессе построения моделирования выделяют несколько типов вмешательств [13]:

- профилактика;
- скрининг;
- диагностика;
- лечение.

Модель, построенная для оценки эффективности профилактики и риска развития заболевания, анализирует какие факторы риска действуют и приводят к развитию заболевания [6]. В качестве моделируемой когорты выбираются здоровые пациенты.

При оценке скрининговых стратегий различают два типа: одноразовый скрининг (новорожденные [7], генетический скрининг [8] и т.д.) и повторяющийся (онкологические заболевания [14] или ВИЧ [10]). Скрининговые стратегии могут различаться по типу используемых тестов, скрининговых интервалов и возрастным группам.

Модели по оценке диагностических технологий, позволяют выбрать оптимальную стратегию для когорты

### СРАВНЕНИЕ МАРКОВСКОЙ МОДЕЛИ И МИКРОСИМУЛЯЦИИ

Таблица 1

Характеристики	Модель Маркова	Микросимуляция
Простота создания модели	Высокая	Средняя
Простота анализа модели	Высокая	Средняя
Простота восприятия модели для неспециалиста	Высокая	Средняя
Марковское допущение	Да	Нет
Простота моделирования в подгруппах	Средняя	Высокая
Большое количество промежуточных состояний	Да	Нет
Наличие специального программного обеспечения	Да	Да (нужны дополнительные навыки)

пациентов с симптомами определенного заболевания. При этом возможно сравнение простого диагностического тестирования со сложным, одного критерия тестирования с другим и т.д.

Оценка эффективности различных видов терапии возможна для популяции пациентов с известной вероятностью наступления определенных исходов. В данном случае процесс моделирования отражает естественное течение заболевания и вероятный прогноз без надлежащего лечения [12].

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВЫБОРУ ТИПА МОДЕЛИ

Прежде чем перейти к выбору между когортной симуляцией и микросимуляцией, нужно определиться с основными характеристиками моделируемой когорты (начальное состояние, факторы риска, время нахождения в состоянии), которые определяют вероятности переходов (заболеваемость, смертность) и ценности состояний. Преимущества использования микросимуляции заключаются в возможности индивидуального моделирования, при котором будущие состояния зависят от предыдущих [5]. Надо отметить, что этот процесс требует большой вычислительной мощности компьютера, которая может быть ограничена при использовании вероятностного анализа чувствительности. В когортной МПС имеется сложность с моделированием непрерывных переменных (артериальное давление и т.д.), однако существуют руководства, которые позволяют решить эту проблему [4]. Если предполагаемая модель может быть представлена разумным количеством состояний здоровья, которые включают все характеристики изучаемой проблемы, выбор лучше остановить на когортной симуляции из-за ее прозрачности, эффективности и простоты вычислений, в противном случае лучше отдать предпочтение микросимуляции.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, моделирование с использованием МПС является мощным инструментом, который нужно использовать при принятии решений в системе ОТЗ. К сожалению, в рамках одной

статьи невозможно рассмотреть все вопросы, возникающие при построении МПС, поэтому более подробно к рекомендациям по дизайну и анализу МПС мы надеемся вернуться в последующих публикациях.

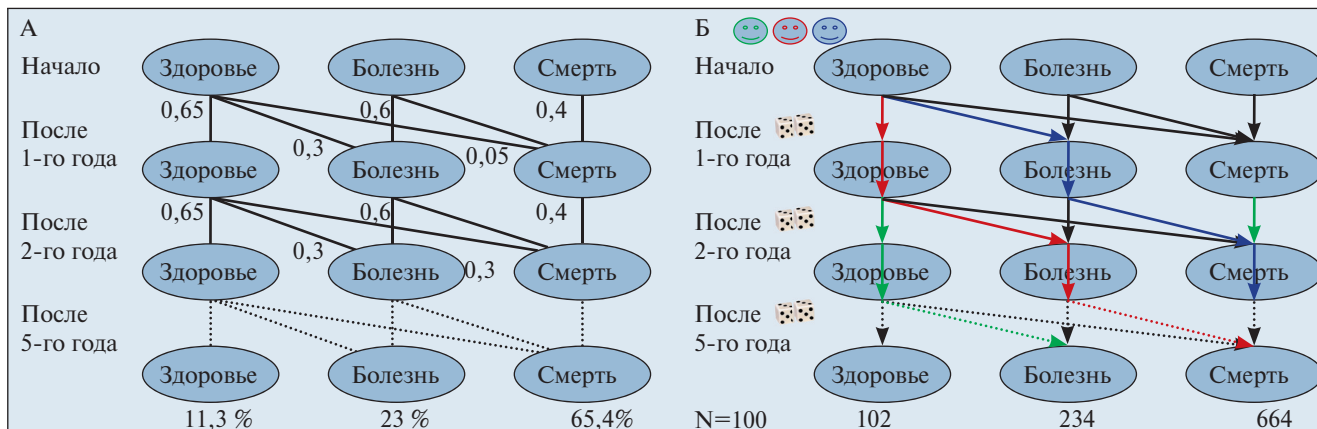


Рис. 1. Отличие когортной симуляции (А) от микросимуляции (Б) [11]

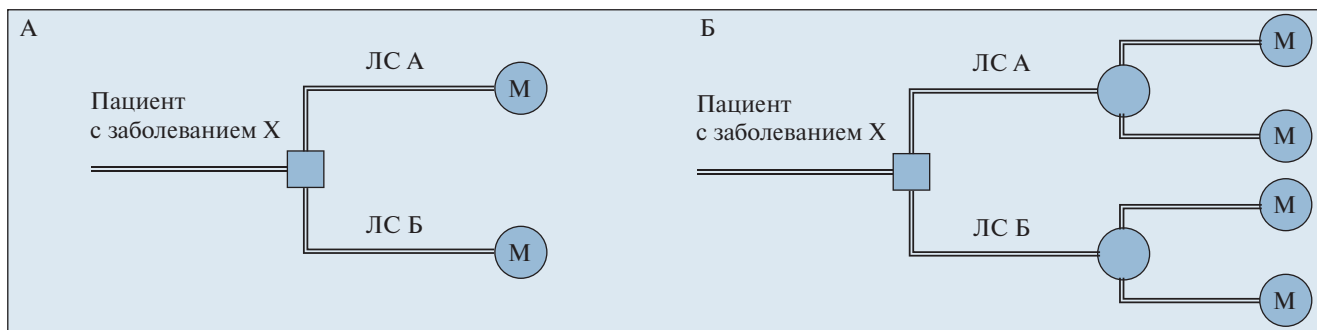


Рис. 2. Структура моделей «перехода состояний» [11].

А – первое событие моделируется с помощью «дерева марковских циклов», для каждой стратегии лечения ветви сразу переходят к марковскому циклу. Б – модель начинается с «дерева решений» и затем переходит к множественным марковским циклам

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Крысанов И.С. Введение в фармакоэкономическое моделирование // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2008. № 1. С. 7–9.
2. Крысанов И.С. Имитационное моделирование на примере метода Монте-Карло симуляции // Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология. 2008. № 2. С. 3–5.
3. Beck J.R., Pauker S.G. The Markov process in medical prognosis // Med. Decis. Making. 1983. № 3. P. 419–58.
4. Bentley T.G.K., Weinstein M.C., Kuntz K.M. Effects of categorizing continuous variables in decision-analytic models // Med. Decis. Making. 2009. № 29. P. 549–56.
5. Clarke P.M., Gray A.M., Briggs A., et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) outcomes model // Diabetologia. 2004. № 47. P. 1747–59.
6. Col N.F., Eckman M.H., Karas R.H. et al. Patient-specific decisions about hormone replacement therapy in postmenopausal women // JAMA. 1997. № 277. P. 1140–7.
7. Grill E., Hessel F., Siebert U. et al. Comparing the clinical effectiveness of different new-born hearing screening strategies: a decision analysis // BMC Public Health. 2005. № 5. P. 12.
8. Meckley L.M., Gudgeon J.M., Anderson J.L., et al. A policy model to evaluate the benefits, risks and costs of warfarin pharmacogenomic testing // Pharmacoeconomics. 2010. № 28. P. 61–74.
9. Roberts M., Russel L., Paltiel A.D. et al. Conceptualizing a model: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-2 // Value Health. 2012. № 15. P. 804–811.
10. Sanders G.D., Bayoumi A.M., Sundaram V. et al. Cost effectiveness of screening for HIV in the era of highly active antiretroviral therapy // N. Engl. J. Med. 2005. № 352. P. 570–85.
11. Siebert U., Alagoz O., Bayoumi A.M. et al. State-transition modeling: a report of the ISPOR-SMDM modeling good research practices task force-3 // Value Health. 2012. № 15. P. 812–820.
12. Siebert U., Sroczynski G. German Hepatitis C Model (GEHMO) Group, HTA Expert Panel on Hepatitis C. Effectiveness and cost-effectiveness of initial combination therapy with interferon/peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C in Germany: a health technology assessment commissioned by the German Federal Ministry of Health and Social Security // Int. J. Tech. Assess Health Care. 2005. № 21. P. 55–65.
13. Siebert U. When should decision-analytic modeling be used in the economic evaluation of health care? // Eur. J. Health. Econom. 2003. № 4. P. 143–50.
14. Zauber A.G., Lansdorp-Vogelaar I., Knudsen A.B. et al. Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force // Ann. Intern. Med. 2008. № 149. P. 659–69.