

Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания — основа рациональной фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких)

Жукова О. В.¹, Хохлов А. Л.²

¹ — ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Нижний Новгород

² — ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Россия, Ярославль

Аннотация. Цель исследования заключалась в оценке долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания на основании Марковского моделирования (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких). *Материалы и методы.* Материалами для исследования послужили данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) о зависимости обострений от стадии ХОБЛ. Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel на основании Марковской модели. Входными данными служили 1 000 пациентов с ХОБЛ II стадии. Временной горизонт составил 10 лет. Марковский цикл составлял 1 год. Дополнительные пациенты в модель не включались и не выбывали в ходе моделирования. *Результаты.* При добавлении в схему терапии ХОБЛ рофлумиласта число пациентов с IV стадией на последний цикл моделирования (10-й год) составит 265 пациентов, без рофлумиласта — этот показатель составит 296 пациентов. Добавление рофлумиласта в схему терапии ХОБЛ замедляет переход в IV стадию ХОБЛ на 10,5 % в течение 10 лет. *Заключение.* Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ, по стадиям заболевания характеризует течение заболевания на временном горизонте в 10 лет. Из модельной группы в 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, в данной стадии на конец моделирования остаются лишь 48,4 % пациентов. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 %. При моделировании с использованием частот переходов между состояниями, полученными в ходе исследований, в которых изучалась эффективность добавления к схемам лечения ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, в ходе моделирования установлено замедление темпов прогрессирования заболевания.

Ключевые слова: ХОБЛ; модель Маркова; рофлумиласт; ингибитор ФДЭ-4

Для цитирования:

Жукова О.В., Хохлов А.Л. Анализ долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания — основа рациональной фармакотерапии (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких) // *Качественная клиническая практика*. — 2020. — №3. — С.35-39. DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-35-39

Analysis of the long-term effectiveness of a drug in the treatment of a chronic disease is the basis of rational pharmacotherapy (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease)

Zhukova OV¹, Khokhlov AL²

¹ — FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod

² — FSBEI HE YaSMU MOH Russia, Yaroslavl

Abstract. The aim of the study consisted in assessing the long-term effectiveness of the drug in the treatment of chronic disease based on Markov modeling (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease). *Materials and methods.* The data on the dependence of exacerbations on the stage of COPD from the ECLIPSE study (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) were used as materials for the study. The simulation was carried out using MO Excel software based on the Markov model. The input data were 1 000 patients with COPD II stage. The time horizon was 10 years. The Markov cycle was 1 year. Additional patients were not included in the model and did not drop out during the simulation. *Results.* The number of patients with stage IV for the last modeling cycle (10 years) will be 265 patients with the addition of roflumilast to COPD, then without roflumilast, this figure will be 296 patients. The addition of roflumilast to COPD therapy slows the transition to stage IV COPD by 10.5 % for 10 years. *The conclusion.* The Markov model of the transition of patients suffering from COPD through stages of the disease characterizes the course of the disease on the time horizon

at 10 years. Of the model group of 1000 patients (suffering from stage II COPD), only 48.4 % of patients remain in this stage at the end of the simulation. On the last cycle of the modeling time horizon, in stage III there are 22.1% of the initial cohort of patients, in stage IV — 29.6 %. These data reflect actual clinical practice. When modeling using the frequencies of transitions between states obtained during studies in which the efficacy of adding roflumilast, inhibitor of PDE-4 to treatment regimens was studied, modeling slowed down the progression of the disease.

Keywords: COPD; Markov model; roflumilast, inhibitor of PDE-4

For citation:

Zhukova OV, Khokhlov AL. Analysis of the long-term effectiveness of a drug in the treatment of a chronic disease is the basis of rational pharmacotherapy (on the example of the use of roflumilast in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease). *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;(3):35-39. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0519-2020-3-35-39

Введение

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) представляет собой комплекс расстройств дыхательных путей, характеризующийся хроническим ограничением воздушного потока и усилением воспалительного процесса в дыхательных путях [1].

Сопутствующие заболевания часто встречаются при ХОБЛ и оказывают значительное влияние на качество жизни пациентов, частоту обострений и выживаемость [2—4].

Хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ) является глобальной проблемой здравоохранения, которая составляет четвертую причину смертности в мире [5].

Согласно некоторым источникам, ХОБЛ страдает от 4—6 % до 10—25 % взрослого населения [6].

По оценкам, 3,17 млн человек в мире умерли от этого заболевания в 2015 г., что составило почти 5 % всех случаев смерти в мире за год. (Информационный бюллетень ВОЗ. Ноябрь 2017 г.) [4]. Смертность от ХОБЛ продолжает увеличиваться [7, 8].

Обострения ХОБЛ являются ведущей причиной госпитализаций при данной нозологии. Частые обострения являются причиной длительного ухудшения показателей функции дыхания и газообмена, более быстрому прогрессированию заболевания, приводят к значимому снижению качества жизни, что в свою очередь приводит к увеличению экономических расходов (медицинских и немедицинских) [9—11].

В крупном популяционном исследовании, посвящённом изучению профиля изменения тяжёлых обострений ХОБЛ с течением времени, а также их связи с прогнозом у больных, установлено, что при развитии обострения ХОБЛ значительно увеличился риск последующих обострений, что приводит к прогрессированию заболевания и переходу заболевания в более тяжёлую степень течения [12].

В ходе 3-летнего наблюдательного исследования ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints), в котором приняли участие 2 138 пациентов с ХОБЛ, была подтверждена прямая корреляция частоты обострений с тяжестью бронхообструкции [13].

Снижение частоты обострений является ведущей задачей в ведении пациентов с ХОБЛ. Определённое место в терапии ХОБЛ, направленной на предупреждение обострений, занимает блокада фосфодиэстеразы-4 [14]. Достаточно хорошо изученным ингибитором ФДЭ-4 является рофлумиласт [15—19].

Марковское моделирование, как метод долгосрочной оценки эффективности фармакотерапии, даёт наглядное представление о течении заболевания на определённом (заданном исследователем) временном промежутке. Полученные в ходе моделирования данные могут быть полезны организациям здравоохранения, клиническим фармакологам при разработке и пересмотре схем фармакотерапии. Также Марковское моделирование позволяет оценить эффективность того или иного препарата при монотерапии и при включении в схему лечения. Данный вид моделирования идеально подходит для описания хронических заболеваний, в течении которых различают стадии, наглядно показывая масштаб проблемы в популяции.

Цель данной работы заключалась в оценке долгосрочной эффективности лекарственного препарата в терапии хронического заболевания на основании Марковского моделирования (на примере использования рофлумиласта в терапии хронической обструктивной болезни лёгких).

Материалы и методы

Материалами для исследования были данные, полученные в исследовании ECLIPSE (Evaluation of COPD Longitudinally to Identify Predictive Surrogate Endpoints) о зависимости обострений **от стадии** ХОБЛ. Моделирование проводилось с использованием программного обеспечения MO Excel на основании Марковской модели.

Входными данными служили 1 000 пациентов с ХОБЛ II стадии. Пациенты с ХОБЛ I стадии (лёгкой) не включались в данную модель. Временной горизонт составил 10 лет. Марковский цикл составлял 1 год. Дополнительные пациенты в модель не включались и не выбывали в ходе моделирования. Для описания перехода из одного состояния в другое по Марковской модели использовали уравнение (1).

$$N_{i,t+1} = N_{i,t} + \Delta t \sum_j p_{j \rightarrow i} N_{j,t} \quad (1)$$

где: i и j могут принимать значения «ХОБЛ II ст.», «ХОБЛ III ст.», «ХОБЛ IV ст.»;
 $t = 1, 2, 3, \dots, 10$ — номер Марковского цикла;
 $N_{i,t}$ — количество пациентов в состоянии i , соответствующее циклу t ;
 $p_{i \rightarrow j}$ — вероятность перехода из состояния i в состояние j , соответствующие Марковской модели.

Вероятность перехода из одного состояния в другое по Марковской модели взята из результатов исследования ECLIPSE, в которое были включены 2 138 пациентов, из них 945 страдали ХОБЛ II стадии, 900 — ХОБЛ III стадии, 293 — IV стадии. Результатами наблюдательного исследования являются данные о зависимости обострений и госпитализаций от стадии течения ХОБЛ. Установлено, что при ХОБЛ II стадии в 22 % случаев имели место частые (≥ 2) обострения и в 7 % случаев имели место госпитализации по поводу обострений; при ХОБЛ III стадии — в 33 и в 18 %, соответственно; при ХОБЛ IV стадии — в 47 и 33 %, соответственно. Значения частоты случаев госпитализаций при частых обострениях ХОБЛ были нами приняты за вероятности перехода в более тяжёлую стадию течения.

Результаты

На основании результатов исследования ECLIPSE была составлена модель Маркова, характеризующая переход пациентов из одной стадии ХОБЛ в другую (рис. 1).



Рис. 1. Модель Маркова для описания перехода пациентов по стадиям ХОБЛ

На основании представленной модели была составлена матрица переходов (табл. 1).

Таблица 1

Матрица переходов по стадиям течения заболевания пациентов, страдающих ХОБЛ

Стадии ХОБЛ	ХОБЛ II ст.	ХОБЛ III ст.	ХОБЛ IV ст.
ХОБЛ II ст.	0,93	0,07	0
ХОБЛ III ст.	0	0,82	0,18
ХОБЛ IV ст.	0	0	1

Далее, учитывая выбранный временной горизонт в 10 лет, на основании уравнения (1) были проведены расчёты переходов когорты пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии в более тяжёлые (табл. 2).

Таблица 2

Результаты Марковского моделирования переходов стадий ХОБЛ в течение 10 лет

Временной цикл, год	Возможные состояния			Общее число пациентов в каждом временном цикле
	ХОБЛ II ст.	ХОБЛ III ст.	ХОБЛ IV ст.	
0	1000	0	0	1 000
1	930	70	0	1 000
2	864,90	122,50	12,60	1 000
3	804,357	160,99	34,65	1 000
4	748,05	188,32	63,63	1 000
5	695,69	206,79	97,53	1 000
6	646,99	218,26	134,75	1 000
7	601,70	224,26	174,03	1 000
8	559,58	226,02	214,40	1 000
9	520,41	224,50	255,09	1 000
10	483,98	220,52	295,50	1 000

Из 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, через 10 Марковских циклов в данной стадии остаются лишь 48,4 % пациентов. Остальные переходят в III стадию и IV стадию. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 % (рис. 2). Причём данная модель не учитывала числа умерших пациентов, учитывая лишь прогрессирование болезни по стадиям течения.

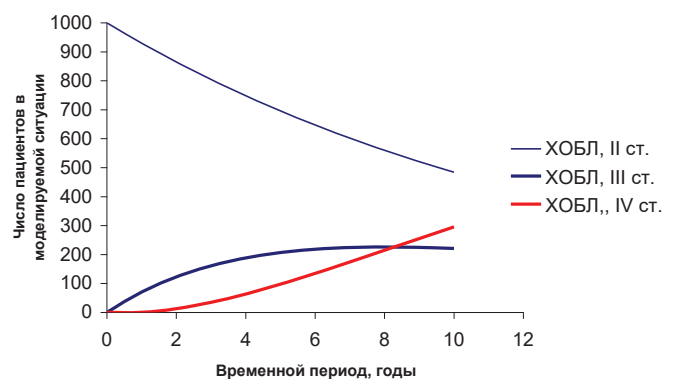


Рис. 2. Переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания (модельная группа — 1 000 пациентов, временной горизонт — 10 лет)

На следующем этапе исследования в Марковскую модель (рис. 1) были добавлены данные частоты переходов при использовании дополнительного лекарственного препарата. Перспективным является использование ингибитора ФДЭ-4 — рофлумиласта. Согласно рекомендациям рофлумиласт целесообразно

но назначать пациентам с тяжёлым течением ХОБЛ [1]. Использование рофлумиласта способно снижать частоту обострений у пациентов с $ОФВ_1 < 50\%$ от должного дополнительно на фоне использования бронхолитиков длительного действия [20, 21].

Использование эффективной комбинированной терапии в течение длительного времени приводило к снижению количества тяжёлых обострений в среднем на 20 % [22, 23].

Результаты исследований M2-124 и M2-125 демонстрируют снижение обострений в течение года у пациентов с частыми (≥ 2) обострениями при добавлении к схеме лечения рофлумиласта на 23,3 %, а у пациентов с редкими обострениями — на 16,6 % [24]. В целом у всех пациентов, включённых в исследование, наблюдалось снижение количества обострений на 16,9 % на фоне терапии рофлумиластом [25].

При добавлении к схеме лечения пациентов III и IV стадий ХОБЛ ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта наблюдается замедление прогрессирования заболевания, которое проявляется в снижении количества переходов пациентов из III стадии в IV стадию и увеличением временного интервала этого перехода (рис. 3).

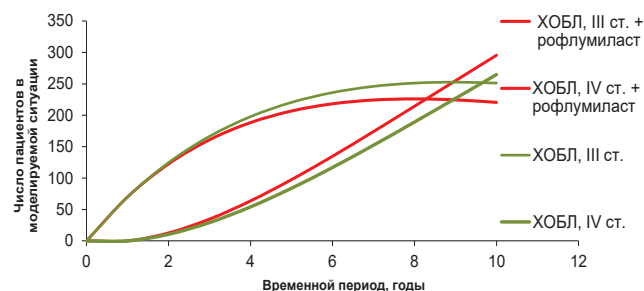


Рис. 3. Результаты Марковского моделирования: переход пациентов, страдающих ХОБЛ по стадиям заболевания при включении в схему рофлумиласта и без него (модельная группа — 1 000 пациентов, временной горизонт — 10 лет)

Если при добавлении в схему терапии ХОБЛ рофлумиласта число пациентов с IV стадией на последний цикл моделирования (10 год) составит 265 пациентов, то без рофлумиласта — этот показатель составит 296 пациентов. Добавление рофлумиласта к схемам терапии ХОБЛ снижает переход в IV стадию ХОБЛ на 10,5 % в течение 10 лет.

Заключение

Марковская модель перехода пациентов, страдающих ХОБЛ, по стадиям заболевания, характеризует течение заболевания на временном горизонте в 10 лет. Из модельной группы в 1 000 пациентов, страдающих ХОБЛ II стадии, в данной стадии на конец моделирования остаются лишь 48,4 % пациентов. Остальные переходят в III стадию и IV стадию. На последний цикл временного горизонта моделирования в III стадии находится 22,1 % от начальной когорты пациентов, в IV — 29,6 %. При моделировании с использованием частот переходов между состояниями, полученными в ходе исследований, в которых изучалась эффективность добавления к схемам лечения ингибитора ФДЭ-4 рофлумиласта, в ходе моделирования установлено замедление темпов прогрессирования заболевания. Добавление рофлумиласта к схемам терапии ХОБЛ снижает переход в IV стадию на 10,5 % в течение 10 лет.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Жукова Ольга Вячеславовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6454-1346

к. ф. н., доцент кафедры управления и экономики фармации и фармацевтической технологии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Россия, Нижний Новгород

Хохлов Александр Леонидович

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN-код: 9389-8926

д. м. н., профессор, член-корр. РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, Ярославль

Zhukova Olga V.

Corresponding author

e-mail: e-mail: ov-zhukova@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-6454-1346

PhD in Pharmaceutical Sciences, Associate Professor of the Department of management and Economics of pharmacy and pharmaceutical technology FSBEI HE PRMU MOH Russia, Nizhny Novgorod

Khokhlov Alexander L.

ORCID ID: 0000-0002-0032-0341

SPIN code: 9389-8926

D. Sci. in Medicine, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of the Clinical Pharmacology, Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Russia, Yaroslavl

Литература / References

1. Хроническая обструктивная болезнь легких: клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Год пересмотра — 2018. 69 с. [Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Clinical recommendation. Russian Federation. Revised. 2018, 69p. (In Russ).]
2. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised. 2016. [Internet]. [cited 2020 May 28]. Available from: www.goldcopd.com.
3. Putcha N, Puhan MA, Hansel NN, et al. Impact of co-morbidities on self-rated health in self-reported COPD: an analysis of NHANES 2001–2008. *COPD*. 2013;10(3):324–332. DOI: 10.3109/15412555.2012.744963
4. Divo M, Cote C, de Torres J, et al. Comorbidities and risk of mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(2):155–161. DOI: 10.1164/rccm.201201-0034OC
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Descriptive note: chronic obstructive pulmonary disease (COPD). 2016, November. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/fact sheets/fs315/en/>. Accessed January 2017.
6. Buist SA. The economic burden of COPD. Proceedings of the satellite symposium N1 «The Impact of COPD». Int. 9th ERS annual congress. 1999;8–11.
7. Пронина Е.Ю. Вершина айсберга: эпидемиология ХОБЛ (обзор литературы) // Вестник современной клинической медицины. — 2011. — Т.4. — №3. — С.18–23. [Pronina EYu. Top of the iceberg — epidemiology of COPD (Literature overview). *Vestnik Sovremennoi Klinicheskoi Mediciny*. 2011;4(3):18–23. (In Russ).]
8. Pavord ID, Jones PW, Burgel PR, et al. Exacerbations of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11 Spec Iss(Spec Iss):21–30. DOI:10.2147/COPD.S85978
9. Halpin DM, Miravittles M, Metzendorf N, Celli B. Impact and prevention of severe exacerbations of COPD: a review of the evidence. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:2891–2908. Published 2017 Oct 5. DOI: 10.2147/COPD.S139470
10. López-Campos JL, Tan W, Soriano JB. Global burden of COPD. *Respirology*. 2016;21(1):14–23. DOI: 10.1111/resp.12660
11. European Lung White Book. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. European Lung Foundation. 2003;34–43.
12. Suissa S, Dell'aniello S, Ernst P. Longterm natural history of chronic obstructive pulmonary disease: severe exacerbations and mortality. *Thorax* 2012;67(11):957–63. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2011-201518
13. McIvor RA. Future options for disease intervention: important advances in phosphodiesterase 4 inhibitors. *Eur. Respir. Rev*. 2007;16:105–112. DOI: 10.1183/09059180.00010504
14. Izquierdo JL, Aparicio J. Roflumilast for COPD. *Drugs Today (Barc)*. 2010;46(11):823–831. DOI: 10.1358/dot.2010.46.11.1521831
15. Rogliani P, Calzetta L, Cazzola M, Matera MG. Drug safety evaluation of roflumilast for the treatment of COPD: a meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(8):1133–1146. DOI: 10.1080/14740338.2016.1199683
16. Wedzicha JA, Calverley PM, Rabe KF. Roflumilast: a review of its use in the treatment of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:81–90. DOI: 10.2147/COPD.S89849
17. Yuan L, Dai X, Yang M, Cai Q, Shao N. Potential treatment benefits and safety of roflumilast in COPD: a systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016;11:1477–1483. DOI: 10.2147/COPD.S106370
18. Cilli A, Bal H, Gunen H. Efficacy and safety profile of roflumilast in a real-world experience. *J Thorac Dis*. 2019;11(4):1100–1105. DOI: 10.21037/jtd.2019.04.49
19. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N. Engl. J. Med*. 2010;363(12):1128–38. DOI: 10.1056/NEJMoa0909883
20. Chong J, Poole P, Leung B, Black PN. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011. 5:CD002309. DOI: 10.1002/14651858.CD002309.pub3
21. Calverley PMA, Rabe KF, Goehring U-M et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685–94. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61255-1
22. Calverley PM, Sanchez-Toril F, McIvor A, et al. Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;361(9356):449–56.
23. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, et al. A long-term evaluation of once daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2002;19(2):217–24. DOI: 10.1183/09031936.02.00269802
24. Bateman ED, Rabe KF, Calverley PM, et al. Roflumilast with long-acting β_2 -agonists for COPD: influence of exacerbation history. *Eur Respir J*. 2011;38(3):553–60. DOI: 10.1183/09031936.00178710
25. Архипов В.В. Клиническая фармакология рофлумиласта // Пульмонология. — 2012. — №2. — С.90–98. [Arkhipov VV. Clinical pharmacology of roflumilast. *Pulmonology*. 2012;(2):90–98. (In Russ).]