
Литература и электронные публикации в Интернете

1. *Raouf, A.* МІАМ: Несчастные случаи и управление техникой безопасности / А. Raouf // Энциклопедия по охране и безопасности труда. — Женева: МОТ, 1998.
2. *Засухин, И.Н.* Количественная оценка состояния охраны труда / И.Н. Засухин // Справ. специалиста по охране труда. — 2004. — № 2.
3. *Кузнецов, Г.А.* Система соцстраха против производственного травматизма. Зарубежный опыт / Г.А. Кузнецов, С.В.Малютин, Э.В. Петросянец; под общ. ред. Э.В. Петросянца. — М.: Эксклюзив, 2003.
4. Предельно допустимые уровни риска [Электронный ресурс]. — 2004. — Режим доступа: <http://www.sga-russia.ru/russian/index.php?type=7>. — Дата доступа: 11.06. 2007.
5. *Такала, Ю.* Достойный труд — безопасный труд. Вступительный доклад (введение в дискуссию) / Ю. Такала // Библиотека безопасного труда [Электронный ресурс]. — 2005. — Режим доступа: <http://base.safework.ru>. — Дата доступа: 14.04. 2007.

Е.П. ГОРБЕЛИК

МЕТОДЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ПОТРЕБНОСТИ В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Злокачественные новообразования являются одной из ведущих медико-социальных и экономических проблем. В настоящее время основной проблемой деятельности онкологической службы в Республике Беларусь остается несвоевременное выявление злокачественных новообразований, что связано с рядом факторов организационного характера, в частности, недостаточным уровнем просвещения среди населения по вопросам профилактики онкологических заболеваний, оснащенностью амбулаторно-поликлинических учреждений современным медицинским оборудованием, наличием в них высококвалифицированных врачей-онкологов и др. Несвоевременное выявление злокачественных новообразований в большинстве случаев приводит к росту инвалидности и к утрате трудоспособности. Временная и тем более полная утрата трудоспособности наносит ущерб самому больному, предприятию и обществу в целом [1]. Поэтому проведение ранней диагностики и выявление заболевания на первичных стадиях — один из путей достижения максимальных результатов лечения и повышения социально-экономического эффекта здравоохранения.

Важной составляющей системы лечения злокачественных новообразований является лекарственное обеспечение. С позиции системного подхода процесс лекарственного обеспечения онкологическими препаратами может рассматриваться как комплекс взаимосвязанных методов анализа потребления, прогнозирования потребности, организации закупок лекарственных средств, а также их рационального использования.

Одним из ключевых элементов названного процесса является прогнозирование потребности в препаратах. Существующие методики планирования потребности в онкологических препаратах предполагают использование нормативных показателей расхода противоопухолевых средств на локализации

злокачественных опухолей, с учетом доли больных, подлежащих химиотерапии конкретным препаратом. Данная методика позволяет на основе утвержденных норм расхода на одного больного в год и динамики заболеваемости рассчитать прогноз потребности в противоопухолевых средствах.

Общая потребность в противоопухолевом средстве рассчитывается как сумма потребностей для лечения каждой нозологической формы заболеваний по алгоритму:

$$П_l = \sum_{i=1}^n P_i A_i^l L_i^l, \quad (1)$$

где $П_l$ — расчетная потребность в l -м лекарственном средстве; P_i — число больных на планируемый период i -й нозологии; A_i — доли больных, подвергаемых химиотерапии l -м лекарственным средством по i -й нозологической форме злокачественной опухоли; n — количество нозологических форм заболеваемости, при которых назначается противоопухолевое средство; L_i — норма расхода l -го лекарственного средства на онкологического больного по i -й нозологической форме заболевания.

Динамика заболеваемости планируется по методу экстраполяции, который дает возможность выявлять тенденции изменений показателей на основе прошлой динамики. С помощью этого метода можно приблизительно предположить изменения показателей в последующие годы. Однако такой прогноз носит формальный характер и не учитывает влияния на потребность в препаратах многочисленных разнонаправленных факторов.

Главный недостаток действующей методики расчета потребности в противоопухолевых препаратах заключается в том, что она основывается на нормативных методах, принимая во внимание лишь потребность первой линии химиотерапевтического воздействия, без учета клинической модели течения опухолевого процесса. Вместе с тем на основе построения модели течения заболевания можно прогнозировать численность больных на различных стадиях лечения, а при помощи протоколов лечения с более высокой степенью точности определять потребность в лекарственных препаратах.

Рассмотрим наиболее известные модели течения опухолевого процесса [2; 3].

Модель Skipper-Schabel-Wilcox. Исторически это первая модель опухолевого роста. Была разработана на основании наблюдения за динамикой увеличения числа клеток при лейкемии у мышей. В частности, было установлено, что время удвоения числа клеток при лейкемии у мышей остается постоянным.

При моделировании лечебного воздействия химиотерапевтическим препаратом на опухолевый рост было показано, что при одном и том же способе лечения уничтожается одна и та же доля клеток вне зависимости от того, каков был размер опухоли в момент начала лечения. Следовательно, чем меньше размер опухоли в момент начала лечения, тем больше шансов, что в результате него останется менее одной опухолевой клетки и опухолевый рост не возобновится. Кроме того, на этой модели был исследован мультипликативный эффект сочетания химиотерапевтических препаратов, который является фундаментальным принципом комбинированной химиотерапии.

Модель Goldie-Coldman. Данная модель была разработана на основании наблюдения, свидетельствующего, что эффект от повторного применения химиотерапевтического препарата слабее по сравнению с эффектом от первого применения. Предполагается, что причина данного явления — наличие в клеточной популяции нечувствительных к данному препарату клеток. Такие клетки появляются вследствие клеточных мутаций.

Данная модель показывает, что с ростом опухоли вероятность существования в ней нечувствительных клеток возрастает экспоненциально, а, следовательно, эффективность лечения химиотерапевтическим препаратом существенно снижается. Практический вывод состоит в том, что чем на более ранних стадиях развития процесса начинается лечение, тем больше шансов на успех.

В основу **модели Гомперца** заложено следующее: по мере накопления данных, отражающих рост экспоненциальных опухолей, стало очевидно, что только некоторые из них растут экспоненциально, с постоянным временем удвоения. Во многих экспериментальных опухолях по мере увеличения опухоли времени удвоения ее размеров также увеличивается.

Модель Norton-Simon. Данная модель была разработана для изучения динамики роста опухолей под воздействием химиотерапевтического лечения. При этом предполагалось, что опухоль до, во время и после лечения растет согласно модели Гомперца. Поскольку после проведения лечения опухоль становится меньше, то скорость ее роста по окончании лечения увеличивается. Данная модель используется для изучения эффективности различных режимов введения препаратов.

Традиционный подход к пониманию опухолевого роста рассматривает его как нарушение баланса между делением и гибелью клеток. Поэтому многие математические модели базируются на уравнении

$$dN(t) / dt = dN_b(t) / dt - dN_d(t) / dt, \quad (2)$$

где $dN_b(t) / dt$ — скорость деления клеток; $dN_d(t) / dt$ — скорость гибели клеток в опухолевой ткани.

Следует отметить, что данные модели описывают только одну характеристику онкологического заболевания — динамику общего числа клеток. Возможность моделирования таких параметров течения болезни, как длительность и многоэтапность, предполагает использование дискретных цепей Маркова. В качестве основы для выделения состояний пациентов удобно использовать принятую в онкологической службе обобщенную систему учета и классификации пациентов, учитывающую особенности данной группы заболеваний [4].

Онкологическое заболевание выявляется в одной из четырех стадий. Если заболевание выявлено в IV стадии, то радикальное лечение, целью которого является полное исцеление пациента, невозможно, и пациент сразу попадает в IV клиническую группу. Пациентам этой группы необходимо симптоматическое и паллиативное лечение, направленное на поддержание и, насколько это возможно, улучшение качества жизни. При выявлении заболевания в I, II и III стадиях пациенты попадают во II клиническую группу. При отсутствии противопоказаний им проводят радикальное лечение, после которого пациент попадает в III клиническую группу. В дальнейшем, при прогрессии заболевания, пациенты из III клинической группы могут возвращаться во II, если возможно повторное проведение радикального лечения. Пациенты из II и III клинических групп при прогрессии заболевания могут переходить в IV клиническую группу для получения симптоматического и паллиативного лечения. Граф состояний и переходов пациента в соответствии с обобщенной системой их классификации приведен на рис. 1.

Данная классификация, однако, не учитывает скрытый период течения заболевания, который, согласно некоторым оценкам, для онкологических больных может составлять до 75 % времени от начала развития болезни до смерти при отсутствии лечения. Так как важным параметром при лечении является раннее выявление заболеваний, представляется необходимым ввести дополни-

тельные данные о состоянии пациента, соответствующие периоду скрытого течения болезни (рис. 2).

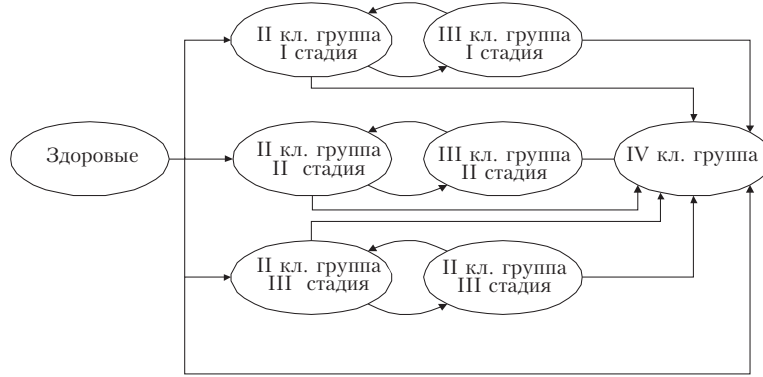


Рис. 1. Граф состояний и переходов пациента в соответствии с классификацией, принятой в системе онкологической помощи

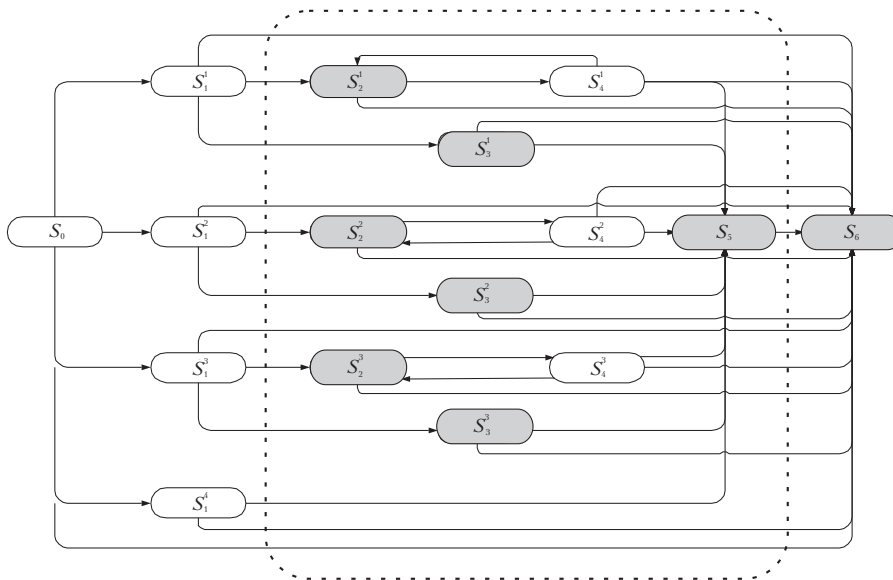


Рис. 2. Граф состояний и переходов пациентов:

S_0 — здоровые. В данном случае под здоровыми понимаются люди без онкологического заболевания; $S_1^1, S_1^2, S_1^3, S_1^4$ — пациенты в состоянии скрытого течения заболевания, которое будет выявлено соответственно в I, II, III и IV стадиях; S_2^1, S_2^2, S_2^3 — пациенты, выявленные соответственно в I, II, III стадиях заболевания и получающие радикальное лечение; S_3^1, S_3^2, S_3^3 — пациенты, выявленные соответственно в I, II, III стадиях и не получающие радикальное лечение по каким-либо причинам; $S_4^1, S_4^2, S_4^3, S_4^4$ — пациенты, выявленные в I стадии заболевания и получившие радикальное лечение, состояния II клинической группы; S_5^1, S_5^2, S_5^3 — пациенты, выявленные в I, II, III стадиях заболевания и получающие радикальное лечение, состояния III клинической группы; S_5^4 — пациенты в IV (запущенной) стадии заболевания, которым необходимо паллиативное лечение. Пациенты, находящиеся в состоянии S_5^4 , относятся к IV клинической группе; S_6 — умершие

Пунктирной линией на рис. 2 обведены состояния пациентов в онкологической службе. Рассмотрим возможные переходы между состояниями.

Из состояния S_0 (здоровые) возможен переход в следующие состояния: в состояние S_1^1 , если пациент будет выявлен в I стадии заболевания; в состояние S_1^2 , если пациент будет выявлен во II стадии заболевания; в состояние S_1^3 , если пациент будет выявлен в III стадии заболевания; в состояние S_1^4 , если пациент будет выявлен в IV стадии заболевания. Из перечисленных состояний возможен переход в состояние S_6 вследствие смерти от других причин.

При выявлении заболевания во II стадии пациент может перейти из состояния S_1^2 в состояние S_2^2 , если ему проводят радикальное лечение, и в состояние S_3^2 , если радикальное лечение не проводится. После проведения радикального лечения пациент из состояния S_2^2 переходит в состояние S_4^2 , т.е. в III клиническую группу. Из состояния S_4^2 пациент при прогрессировании заболевания может вернуться в состояние S_2^2 для получения радикального лечения. Из состояний S_3^2, S_4^2 пациенты могут переходить также в состояние S_5 вследствие прогрессирования заболевания. Кроме того, из состояний $S_1^2, S_2^2, S_3^2, S_4^2$ пациенты также могут переходить в состояние S_6 вследствие смерти от других причин.

При выявлении заболевания в III стадии пациент может перейти из состояния S_1^3 в состояние S_2^3 , если ему проводят радикальное лечение, и в состояние S_3^3 , если радикальное лечение не проводится. После проведения радикального лечения пациент из состояния S_2^3 переходит в состояние S_4^3 , т.е. в III клиническую группу. Из состояния S_4^3 пациент при прогрессировании заболевания может вернуться в состояние S_2^3 для получения радикального лечения. Из состояний S_3^3, S_4^3 пациенты могут переходить в состояние S_5 вследствие прогрессирования заболевания. Кроме того, из состояний $S_1^3, S_2^3, S_3^3, S_4^3$ пациенты также могут переходить в состояние S_6 вследствие смерти по другим причинам.

При выявлении заболевания в IV стадии пациент переходит из состояния S_1^4 в состояние S_5 . Из состояния S_5 пациенты могут переходить в состояние S_6 вследствие смерти от онкологического заболевания или по другим причинам.

На основе графа состояний и перехода пациентов разрабатывается марковская модель движения пациентов при условии, что потоки пациентов между состояниями — простейшие.

Для описания модели будут использоваться следующие обозначения: $L_a(t)$ — число пациентов в состоянии S_a в момент времени t ; $b(t)$ — показатель рождаемости в момент времени t ; $m(t)$ — показатель смертности от других причин кроме онкологического заболевания в момент времени t ; $g(t)$ — показатель истинной заболеваемости в момент времени t ; $p_i(t)$ — вероятность выявления онкологического заболевания в i -й стадии $i \in [1..4]$; $\tau_1^1, \tau_1^2, \tau_1^3, \tau_1^4$ — средняя длительность скрытого течения заболевания при условии, что пациент будет выявлен соответственно в I, II, III и IV стадии; $\tau_2^1, \tau_2^2, \tau_2^3$ — средняя длительность пребывания пациентов во II клинической группе до перехода в III, при условии, что онкологическое заболевание выявлено соответственно в I, II, III стадии и пациенту проводится радикальное лечение; $\tau_3^1, \tau_3^2, \tau_3^3$ — средняя длительность пребывания пациентов во II клинической группе при условии, что заболевание выявлено соответственно в I, II, III стадии и пациенту не проводится радикальное лечение; $\tau_4^1, \tau_4^2, \tau_4^3$ — средняя длительность пребывания пациентов в III клинической группе при условии, что заболевание выявлено соответственно в I, II, III стадии; τ_5 — средняя длительность пребывания пациентов в IV клинической группе; h_1^1, h_1^2, h_1^3 — доля пациентов, выявленных соответственно в I,

II, III стадии, получающих радикальное лечение; h_4^1, h_4^2, h_4^3 — доля пациентов, выявленных соответственно в I, II, III стадии и получающих радикальное лечение, которым, возможно, будет повторно проведено радикальное лечение при прогрессировании заболевания.

Динамика численности пациентов в разных состояниях описывается системой обыкновенных дифференциальных уравнений (3)–(8).

$$dL_0/dt = b(t)(L_0 + \sum_{i=1}^4 L_1^i + \sum_{i=1}^3 L_2^i + \sum_{i=1}^3 L_3^i + \sum_{i=1}^3 L_4^i + L_5) - (m(t) + g(t))L_0(t). \quad (3)$$

Как видно из (3), число здоровых увеличивается за счет числа рожденных и уменьшается за счет числа умерших по причинам, не связанным с онкологическим заболеванием, и числа заболевших онкологическим заболеванием.

$$dL_1^i / dt = g(t)p_i(t)L_0(t) - m(t)L_1^i(t) - L_1^i(t) / \tau_1^i, \quad i = 1..4. \quad (4)$$

Из уравнения (4) следует, что число пациентов в состоянии L_1^i , $i = 1..4$ увеличивается за счет заболеваемости здоровых, уменьшается за счет смертности по другим причинам и выявления пациентов в i -й стадии заболевания.

$$dL_2^i / dt = h_1^i L_1^i(t) / \tau_1^i - (m(t) + 1 / \tau_2^i) L_2^i(t) + (h_4^i / \tau_4^i) L_4^i(t), \quad i = 1..3. \quad (5)$$

Из уравнения (5) следует, что число пациентов в состоянии S_2^i , $i = 1..3$: увеличивается за счет пациентов, выявленных в i -й стадии заболевания, которым проводят радикальное лечение, и пациентов, у которых при прогрессии заболевания возможно повторное проведение радикального лечения; уменьшается за счет пациентов, умерших по другим причинам, и пациентов, получивших радикальное лечение и перешедших в состояние S_4^i .

$$dL_3^i / dt = (1 - h_1^i) L_1^i(t) / \tau_1^i - (m(t) + 1 / \tau_3^i) L_3^i(t), \quad i = 1..3. \quad (6)$$

Как видно из уравнения (6), число пациентов в состоянии S_3^i увеличивается за счет пациентов, выявленных в i -й стадии заболевания, которым радикальное лечение не проводится по каким-либо причинам, уменьшается за счет пациентов, умерших по другим причинам, и пациентов, перешедших в состояние S_5 вследствие прогрессирования заболевания.

$$dL_4^i / dt = L_2^i(t) / \tau_2^i - (m(t) + 1 / \tau_4^i) L_4^i(t), \quad i = 1..3. \quad (7)$$

Из уравнения (7) следует, что число пациентов в состоянии S_4^i , $i = 1..3$, увеличивается за счет пациентов, находящихся в состоянии S_2^i и получивших радикальное лечение, и уменьшается за счет пациентов, находившихся в состоянии S_4^i и умерших по другим причинам, и пациентов, вышедших из состояния S_4^i вследствие прогрессирования заболевания.

$$\begin{aligned}
dL_5 / dt = & L_1^4(t) / \tau_1^4 + L_3^1(t) / \tau_3^1 + L_3^2(t) / \tau_3^2 + \\
& + L_3^3(t) / \tau_3^3 + (1 - h_4^1) L_4^1(t) / \tau_4^1 + (1 - h_4^2) L_4^2(t) / \tau_4^2 + \\
& + (1 - h_4^3) L_4^3(t) / \tau_4^3 - (m(t) + 1 / \tau_5) L_5(t).
\end{aligned} \tag{8}$$

Как видно из уравнения (8), число пациентов в состоянии S_5 увеличивается за счет пациентов, выявленных в IV стадии заболевания, пациентов, находившихся в состояниях S_3^1, S_3^2, S_3^3 , не получивших радикального лечения и перешедших в состояние S_5 вследствие прогрессирования заболевания, пациентов, находящихся в состояниях S_4^1, S_4^2, S_4^3 , получивших радикальное лечение и перешедших в состояние S_5 вследствие прогрессирования заболевания. Число пациентов, находящихся в состоянии S_5 , уменьшается за счет пациентов, умерших по другим причинам, и пациентов, умерших вследствие онкологического заболевания.

Важным преимуществом модели движения пациентов на основе построения цепей Маркова является возможность прогнозировать численность онкологических больных в каждом из состояний при различных вариантах развития демографической ситуации (различных прогнозах динамики рождаемости и смертности по причинам, не связанным с онкологическим заболеванием) и различных вариантах развития эпидемиологической ситуации (различных прогнозах динамики онкологической заболеваемости).

Построение цепей Маркова дает возможность прогнозировать численность пациентов в каждой стадии нозологической формы заболевания. Принимая во внимание протоколы, где прописаны схемы лечения заболевания, комбинации химиопрепаратов, их дозировку в конкретном случае [5], представляется возможным использование цепей Маркова в планировании потребности в препаратах для лечения злокачественных новообразований.

Литература

1. Эпидемиология злокачественных новообразований в Беларуси / И.В. Залуцкий [и др.]. — Минск: Зорны верасень, 2006.
2. Эмануэль, Н.М. Кинетика экспериментальных опухолевых процессов / Н.М. Эмануэль. — М.: Наука, 1977.
3. Угляница, К.Н. Общая онкология: учеб. пособие / К.Н. Угляница, Н.Г. Луд, Н.К. Угляница. — Гродно: ГрГМУ, 2007.
4. Ганцев, Ш.Х. Использование методов математического моделирования в здравоохранении / Ш.Х. Ганцев, И.Р. Рахматуллина, М.В. Таниюкевич // Здравоохранение Рос. Федерации. — 2003. — № 5. — С. 35–38.
5. Алгоритмы диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями: приказ М-ва здравоохранения Респ. Беларусь от 09.02. 2007 г. № 80 // Онколог. журн. — 2007. — № 3. — Приложение.