

Популяционные модели прогнозирования сердечно-сосудистого риска: целесообразность моделирования и аналитический обзор существующих моделей

Концевая А. В., Шальнова С. А.

ФГБУ “Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России”. Москва, Россия

В статье обобщены данные о подходах к моделированию популяционного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), включая методологические аспекты и практическую значимость результатов моделирования. Представлена общая схема популяционного моделирования, состоящая из трех этапов: сбор исходных данных для входных параметров, непосредственно процесс моделирования и его результаты, а также практическое применение результатов моделирования. Описаны основные популяционные модели популяционного риска ССЗ с примерами и результатами их использования. Дано заключение о целесообразности разработки отечественной модели прогнозирования популяционного сердечно-сосудистого риска, максимально адаптированной как к специфике России,

так и к требуемым исходам моделирования в российской популяции. Наличие такого инструмента позволит лицам, принимающим решение, прогнозировать эффективность профилактических мер и адекватно распределять ограниченные ресурсы.

Ключевые слова: математическое моделирование, популяционный сердечно-сосудистый риск, марковские модели.

Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2015; 14(6): 54–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-54-58>

Поступила 22/10-2015

Принята к публикации 29/10-2015

Population models of cardiovascular risk prediction: expedience of modeling and analytic review of current models

Kontsevaya A. V., Shalnova S. A.

National Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health. Moscow, Russia

The review collects the data on the approaches to modeling of population risk of cardiovascular diseases (CVD), including methodological aspects and practical significance of modeling results. The general scheme is provided for population modeling that includes three steps: collection of data for incoming parameters, the modeling process itself and its results, and practical application of the modeling. The main population models are described of the CVD risk with examples and results of its usage. The conclusion provided on the airworthiness for national model development of the prediction of population cardiovascular risk,

maximally adapted for Russia specifics and for the expected outcomes of modeling in Russian population. The presence of such instrument makes it, for the policy makers, to predict efficacy of prevention meres and effectively disperse shortened resources.

Key words: mathematic modeling, population cardiovascular risk, Markov models.

Cardiovascular Therapy and Prevention, 2015; 14(6): 54–58
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2015-6-54-58>

АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ССР — сердечно-сосудистый риск, ФР — факторы риска, ХНИЗ — хронические неинфекционные заболевания.

Одним из значимых достижений эпидемиологии является многофакторная теория развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и применение многофакторной модели оценки риска, т.е. переход от изучения отдельных факторов риска (ФР) к оценке суммарного риска ССЗ. В эпидемиологических исследованиях было впервые показано, что от 70% до 90% заболеваемости и смертности населения может быть обусловлено ФР хронических неинфекционных заболеваний (ХНИЗ), в которых ССЗ занимают ведущее место [1].

Прогнозирование риска в настоящее время включает два основных направления: прогнозирование индивидуального риска человека и прогнозирование популяционного риска (все население, отдельный регион и др.). Прогнозирования индивидуального риска необходимо для оценки прогноза конкретного человека в клинических условиях для принятия решений в отношении стратегии лечения. Во многих случаях именно определение суммарного сердечно-сосудистого риска (ССР) позволяет принимать клинические решения о назначении или

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: akontsevaya@gnicpm.ru

[Концевая А. В.* — д.м.н., руководитель лаборатории экономического анализа эпидемиологических исследований и профилактических технологий отдела эпидемиологии ХНИЗ, Шальнова С. А. — д.м.н., профессор, руководитель отдела].

отказе от медикаментозной терапии или ее интенсификации, что, например, отражено в Европейских рекомендациях по артериальной гипертензии (АГ) [2]. Разработано большое количество моделей прогнозирования индивидуального риска в клинических условиях, наиболее известными из которых Фремингемская шкала, PROCAM (Prospective Cardiovascular Munster) и SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) [3]. Создан также российский способ оценки индивидуального риска, основанный на отечественных данных [4], который представляет собой шкалу оценки риска фатальных сердечно-сосудистых событий и других ХНИЗ в течение ближайших 10 лет. Разработанная шкала включает в себя демографические параметры, ФР ХНИЗ, и позволяет определять врачебную лечебную и профилактическую тактику в реальной клинической практике

Популяционные прогностические модели ССР необходимы для анализа прогноза в популяции (страны, региона и др.) в целом и планирования мер по укреплению здоровья. Моделирование ССР — это распространенный подход к прогнозированию не только здоровья популяции, но и социально-экономического бремени ССЗ, позволяющий трансформировать научные знания о ССР в результаты моделирования, применимые на практике для принятий решения в сфере здравоохранения и профилактики. Эти модели называют симуляционными моделями, и они представляют собой моделирование/симуляцию риска развития основных сердечно-сосудистых исходов в течение определенного периода времени на основе комплекса входных данных, характеризующих определенную популяцию. Популяционные модели, как правило, позволяют прогнозировать влияние профилактических мер, направленных на коррекцию ФР и/или улучшение процессов оказания медицинской помощи.

В систематическом обзоре 2006г были описаны 42 популяционные модели, прогнозирующие только риск ишемической болезни сердца (ИБС) [5]. В целом, процесс популяционного моделирования ССР и применения его результатов на практике представлен на рисунке 1.

Первым этапом моделирования является сбор исходной информации — входных параметров модели. Их набор может существенно варьировать в зависимости от типа модели и целей моделирования. Но в целом это обычно распространенность ФР в популяции по данным эпидемиологических исследований. При отсутствии таковых достоверность входных параметров модели будет весьма низкой, т.к. результаты эпидемиологических исследований, выполненных в других странах, экстраполировать сложно, а данные полученные в первичном звене здравоохранения не всегда репрезентативны. Примером эпидемиологиче-

ского исследования, которое может стать источником данных по ФР для популяционного моделирования в России может служить исследование ЭССЕ-РФ (Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в регионах Российской Федерации) [6]. Второй блок входных данных — это социально-демографическая структура популяции, заболеваемость и смертность. Как правило, эти данные доступны в официальной статистике. Осложнения возникают в том случае, если необходима информация по каким-либо заболеваниям, которые не отражаются в официальной статистике. Например, в России сложно найти данные по сердечной недостаточности, которая не кодируется, как основное заболевание и не попадает в официальную статистику отдельной строкой. Для некоторых моделей нужны, так называемые, вероятности перехода из одного состояния/болезни в течение 1 года, которые могут быть получены в проспективных исследованиях/регистрах.

Третий блок входных данных — это типичная практика лечения имеющихся ССЗ, т.е. частота



Рис. 1 Прогнозирование ССР на популяционном уровне.

Примечание: ФОМС — фонд обязательного медицинского страхования.

использования тех или иных методов лечения. Эти данные могут быть получены в регистрах пациентов (желательно проспективных для анализа исходов) и фармакоэпидемиологических исследованиях.

После сбора информации наступает процесс моделирования, в основе которого могут лежать различные математические методы. Это могут быть микросимуляционные модели или модели перехода состояния — это марковские модели или ее вариант — модель Монте-Карло, может быть анализ таблиц выживаемости и др. методы. На выходе модели могут быть относительные показатели — уровни популяционного риска ССЗ и смертей, абсолютные показатели — количество новых случаев заболеваний и смертей, в т.ч. потенциально предотвратимых при определенных профилактических и лечебных мерах. Экономические результаты моделирования могут включать прогноз затрат системы здравоохранения и других элементов экономического ущерба от ССЗ, а также прогнозирование экономической эффективности мер по снижению бремени ССЗ с расчетом экономии затрат системы здравоохранения и затрат на 1 год сохраненной качественной жизни (QALY).

Популяционное моделирование используется для решения конкретных практических задач, таких как определение оптимальных стратегий популяционного скрининга в рамках конкретной популяции с расчетом количества лиц, которых необходимо скринировать для выявления одного случая заболевания (целесообразность скрининга) и числа пациентов, которых необходимо пролечить в последующем, чтобы предотвратить один случай ССЗ [7].

С другой стороны моделирование может использоваться для прогноза объема затрат системы здравоохранения, связанного с увеличением продолжительности жизни и соответственно ростом бремени ХНИЗ и снижением качества жизни [8]. Например, в США показано, что улучшение лечения ССЗ и снижение курения не перекроет отрицательных эффектов увеличения продолжительности жизни и роста ожирения на систему здравоохранения, поэтому затраты будут расти.

Основные модели прогнозирования популяционного ССР

Марковские модели — это относительно несложный способ моделирования, часто применяемый для прогноза экономической целесообразности того или иного вмешательства в конкретной популяции/группе пациентов. Это модель перехода состояний, когда в определенный момент времени каждый человек может находиться в определенном состоянии и через дискретные промежутки времени, как правило, 1 год, может осуществляться переход между состояниями. Марковские состояния реалистичны для изучаемого заболевания/состояния только в том случае, когда есть достовер-

ные исходные данные для анализа вероятностей переходов [9]. Однако биологические и клинические процессы гораздо сложнее тех марковских процессов, которые данная модель включает, так, например, она учитывает состояние только в текущей точке и не учитывает то, что было ранее, это приводит к существенному упрощению реальных процессов.

Примером марковской модели является Cardiovascular Disease Policy Model, разработанная на основе исследований NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), позволяющая прогнозировать новые случаи, распространенность, смертность и затраты на ИБС и инсульт у лиц в возрасте 35-94 лет в США [10]. Эту модель использовали для анализа трендов смертности от ИБС, прогнозирования эффективности мер первичной профилактики ССЗ, включая пропаганду здорового образа жизни, а также лечебных мер при отдельных ССЗ. Одним из последних примеров ее использования является прогноз эффективности полного следования Рекомендациям по АГ 2014г в масштабе всей американской популяции с точки зрения предотвращения смертей и экономических последствий [11]. Показано, что полное следование рекомендациям позволило бы предотвратить 56 тыс сердечно-сосудистых событий и 13 тыс. смертей от ССЗ в год, что приведет к экономии затрат системы здравоохранения в целом, однако лечение отдельных категорий пациентов, в частности молодых женщин с неосложненной АГ 1 степени, экономически нецелесообразно.

Марковское моделирование используется и в РФ, примером этого является моделирование экономической целесообразности интервенционных методов лечения резистентной АГ в масштабах российской популяции [12].

Еще один из вариантов модели перехода состояний является модель Монте-Карло, которая также относится к классу марковских моделей. Данная модель симулирует возникновение сердечно-сосудистых событий у лиц с и без ССЗ в анамнезе на основе вероятностей перехода, зависящих от ФР с использованием регрессии Кокса [13]. Примером такой модели является RISC model (The Rotterdam Ischemic Heart Disease and Stroke Computer Simulation), основанная на результатах Роттердамского проспективного исследования, которая позволяла прогнозировать вероятность новых случаев ИБС, инсульта, смертей от ССЗ и внесердечных причин.

Модель IMPACT (CHD mortality model) изучает эффекты изменения в лечении и распространенность факторов риска относительно тенденций в изменении показателей смертности от ИБС среди взрослого населения в возрасте 25-84 года [14]. Моделирование ведется в программе MS EXCEL

по двум временным точкам. На основании параметров в первой точке получают *ожидаемый* показатель смертности от ИБС. Разница между *ожидаемым* и *наблюдаемым* количеством смертельных случаев, вызванных ИБС, представляет собой падение смертности, т.е. общее число *предотвращенных или отсроченных смертельных случаев* (DPP), полученное вследствие комбинированных изменений в схемах лечения и распространенности ФР. Входные параметры модели — это распространенность ФР, заболеваемость, охват различными методами лечения по группам пациентов.

Модель позволяет оценить вклад различных профилактических мер и методов лечения в положительную/отрицательную динамику смертности от ИБС на протяжении анализируемого периода, как правило, 10 лет, и на основании этого спрогнозировать потенциальные эффекты снижения ФР и улучшения лечения. Данная модель использовалась в целом ряде исследований в разных странах [15]. В частности показано, что в конце XX века в Великобритании основное снижение смертности происходило за счет коррекции ФР на популяционном уровне (58%), а за счет вторичной профилактики смертность от ИБС снизилась на 42%. Были проанализированы случаи предотвращенных смертей и сохраненные годы жизни. Также изучены эффекты увеличения охвата пациентов с ИБС лечением [16]. При увеличении охвата лечением и профилактическими мерами пациентов ИБС до 80% от необходимого объема в британской популяции, удалось бы предотвратить 20 910 смертей от ИБС в год [16].

Эта модель позволяет оценить прогноз по количеству предотвращенных смертей от ИБС при сохранении текущих трендов ФР и при более значимом снижении ФР за счет дополнительных мер.

GBD (The Global Burden of Disease) — модель, разработанная Всемирной организацией здравоохранения, в которой используется популяционный атрибутивный риск. Модель позволяет рассчитать атрибутивный ущерб заболевания для определенного ФР, популяции и времени, определяемого как разница между текущим бременем и бременем, которое наблюдали бы, если бы уровни ФР в прошлом соответствовали наименьшему относительному риску [17]. Модель включает 5 компонентов: причины смерти, описательную эпидемиологию, риски, ассоциированные с определенными ФР, проекции бремени болезни на будущее и анализ чувствительности. Модель включает 107 состояний/заболеваний, и позволяет рассчитывать ущерб, ассоциированный с 10 ФР. На выходе модели получают потерянные годы жизни с поправкой на нетрудоспособность (DALY) как выражение ущерба, ассоциированного с определенными ФР.

Модель Archimedes ориентирована на прогнозирование потребностей системы здравоохранения,

в т.ч. клинических, организационных и финансовых [18]. Она состоит из двух основных частей: “физиологической модели” и “модели процессов оказания помощи”. Детальные анатомические, биологические и клинические данные являются как входными параметрами модели, так частью смоделированных биологических процессов. Модель позволяет прогнозировать элементы системы здравоохранения: процессы, персонал, оборудование и бюджеты, что позволяет рассчитывать потребности как врачей, так и организаторов здравоохранения разного уровня. В моделирование включены такие заболевания как ИБС, инсульт, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, ожирение, курение, бронхиальная астма и метаболический синдром.

Примером использования этой модели является оценка потребности в профилактических вмешательствах взрослой популяции США в возрасте 20-80 лет [19]. В этом исследовании показано, что 78% популяции нуждаются хотя бы в одном профилактическом вмешательстве, а внедрение 11 профилактических стратегий позволило бы предотвратить 36% инфарктов миокарда и 20% инсультов [19] и увеличить продолжительность жизни на 1,3 года. Вместе с тем большинство профилактических мер потребуют значительных затрат, за исключением мер по стимулированию отказа от курения, которые приведут к экономии затрат.

Модель Архимеда использовалась для прогнозирования эффективности профилактических мер в России. Исследование представляло собой прогнозирование эффективности комплекса мер, направленных на улучшение приверженности лечению АГ и контроля АГ в популяции [20]. Часть входных параметров модели была откалибрована под российскую популяцию, однако ряд данных для калибровки входных параметров не удалось найти. В исследовании показано, что улучшение контроля АГ до 40% и 60%, соответственно, привело бы к снижению смертности от ССЗ на 13,2% и 29,6% за 10 лет (1 млн и 2,4 млн, соответственно), предотвращенные потери системы здравоохранения составили бы 1,1 и 2,65 млрд долл. США, соответственно. Однако при моделировании не учитывали затраты на реализацию вмешательств, что снижает ценность экономического фрагмента результатов моделирования.

Многие страны осознали важность подобных популяционных моделей для оценки ущерба ассоциированного с ССЗ и необходимости прогнозирования для принятия решений в сфере охраны здоровья и профилактики заболеваний. Однако модели, разработанные в других странах, бывает достаточно сложно адаптировать под нужды и особенности другой страны. Поэтому ряд стран пошли по пути разработки собственных моделей с учетом националь-

ной специфики, которые обладали бы максимально возможной точностью для конкретной популяции.

В Шотландии разработана Cardiovascular disease policy model, которая прогнозирует ожидаемую продолжительность жизни с учетом социальной депривации [21]. В настоящее время в Канаде разрабатывается CVDPoRT (Cardiovascular Disease Population Risk Tool) [22]. Целью этой модели будет улучшение принятия решений в области здоровья популяции с точки зрения потенциального ущерба и потенциального эффекта профилактических мер, а также стратегии для снижения неравенства состояния здоровья, а особенностью — включение такого параметра как ощущение принадлежности к местному сообществу [22], что было бы вряд ли важно, для РФ.

Заключение

В мире накоплен большой опыт разработки и применения популяционных моделей прогнозирования ССР и целесообразность их разработки в настоящее время не вызывает сомнений. Популяционные модели являются важным инструментом принятия решений в сфере охраны здоровья, позволяющим оценить социально-экономическую целесообразность тех или иных мер первичной и вторичной профилактики и спрогнозировать их эффектив-

ность, что может быть крайне важно для принятия решений при выборе альтернативных мер в условиях ограниченных ресурсов как в системе здравоохранения, так и социальной политики в целом.

Универсальных моделей не существует, и задача исследователя выбрать или разработать ту модель, которая в наибольшей степени будет соответствовать поставленной задаче и характеристикам анализируемой популяции. Модели, которые существуют в настоящее время, разработаны на основе данных, полученных в той или иной стране и с учетом специфических потребностей этой страны, поэтому не всегда могут быть применимы в России, либо их применение ассоциировано с очень большим количеством допущений, что снижает прогностическую ценность модели.

Вместе с тем накопленный международный опыт позволяет выбрать оптимальные подходы к моделированию и разработать собственную модель, максимально адаптированную как к специфике страны, включая доступность данных и важность тех или иных параметров, так и к исходам моделирования в российской популяции. Наличие такого инструмента позволит лицам принимающим решение прогнозировать эффективность профилактических мер и целесообразно распределять ограниченные ресурсы.

Литература

1. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364(9438): 937-52.
2. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2013; 34: 2159-219.
3. Matheny M, McPheeters ML, Glasser A, et al. Systematic Review of Cardiovascular Disease Risk Assessment Tools. Evidence Synthesis No. 85. AHRQ Publication No. 11-05155-EF-1. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; May 2011.
4. Shalnova SA, Kalinina AM, Deev AD, et al. Russian expert system for risk assessment of major noncommunicable diseases (ORISKON). *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2013; 12 (4):51-5. Russian (Шальнова С.А., Калинина А.М., Деев А.Д. и др. Российская экспертная система Оценки РИСКА Основных Неинфекционных заболеваний (ОРИСКОН). *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2013; 12 (4): 51-5).
5. Unal B, Capewell S, Critchley JA. Coronary heart disease policy models: a systematic review. *BMC Public Health* 2006; 6: 213.
6. Balanova YA, Kontsevaya AV, Shalnova SA. Prevalence of behavior cardiovascular risk factors in Russian population: results of ESSE epidemiological study. *Cardiovascular Therapy and Prevention* 2014; 5: 42-52. Russian (Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ. *Профилактическая медицина* 2014; 5: 42-52).
7. Chamnan P, Simmons RK, Khaw K-T, et al. Estimating the population impact of screening strategies for identifying and treating people at high risk of cardiovascular disease: modelling study. *BMJ* 2010; 340: c1693.
8. Pandya A, Gaziano TA, Weinstein MC, et al. More Americans Living Longer With Cardiovascular Disease Will Increase Costs While Lowering Quality Of Life. *Health Aff* 2013; 32(10): 1706-14.
9. Eddy D. Bringing Health Economic Modeling to the 21st Century. *Value in health* 2006; 9(3): 168-78.
10. Weinstein MC, Coxson PG, Williams LW, et al. Forecasting coronary heart disease incidence, mortality, and cost: the Coronary Heart Disease Policy Model. *Am J Public Health* 1987; 77: 1417-26.
11. Moran AE, Odden MC, Thanataveerat A, et al. Cost-Effectiveness of Hypertension Therapy According to 2014 Guidelines. *N Engl J Med* 2015; 372: 447-55.
12. Kontsevaia AV, Suvorova EI, Khudiakov MB. Economic efficiency of renal denervation in patients with resistant hypertension: results of Markov modeling. *Kardiologiya* 2014; 54(1): 41-7. Russian (Концевая А.В., Суворова Е.И., Худяков М.Б. Экономическая эффективность ренальной денервации у пациентов с резистентной артериальной гипертонией: результаты марковского моделирования. *Кардиология* 2014; 54(1): 41-7).
13. van Kempen BJ, Ferket BS, Hofman A, et al. Validation of a model to investigate the effects of modifying cardiovascular disease (CVD) risk factors on the burden of CVD: the Rotterdam ischemic heart disease and stroke computer simulation (RISC) model. *BMC Med* 2012; 10: 158.
14. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81: 380-6.
15. Unal B, Critchley JA, Capewell S. Modelling the decline in coronary heart disease deaths in England and Wales, 1981-2000: comparing contributions from primary prevention and secondary prevention. *BMJ* 2005; 331: 614.
16. Capewell S, Unal B, Critchley JA, et al. Over 20 000 avoidable coronary deaths in England and Wales in 2000: the failure to give effective treatments to many eligible patients. *Heart* 2006; 92(4): 521-3.
17. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-42.
18. Schlessinger L, Eddy DM. Archimedes: a new model for simulating health care systems—the mathematical formulation. *J Biomed Informat* 2002; 35: 37-50.
19. Kahn R, Robertson RM, Smith R, et al. The impact of prevention on reducing the burden of cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 576-85.
20. Shum K, Alperin P, Shalnova S, et al. 2014 Simulating the Impact of Improved Cardiovascular Risk Interventions on Clinical and Economic Outcomes in Russia. *PLoS ONE* 2014; 9(8): e103280.
21. Lewsey JD, Lawson KD, Ford I, et al. A cardiovascular disease policy model that predicts life expectancy taking into account socioeconomic deprivation. *Heart* 2015; 101(3): 201-8.
22. Taljaard M, Tuna M, Bennett C, et al. Cardiovascular Disease Population Risk Tool (CVDPoRT): predictive algorithm for assessing CVD risk in the community setting. A study protocol. *BMJ Open* 2014; 4: e006701.