

УДК 617.7-007.681:615.036:571

Математичне моделювання в ранжуванні монопрепаратів тимололу за критерієм їх ефективності

В. М. Сакович, д-р мед. наук, проф.; **О. В. Макаренко**, д-р мед. наук, проф.;
О. В. Кривов'яз, д-р фарм. наук; **Ю. О. Томашевська**, канд. фарм. наук;
В. М. Коваль, канд. фарм. наук

¹ ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»;
 Дніпропетровськ(Україна)

² Вінницький національний медичний університет ім. Пирогова;
 Вінниця (Україна)

E-mail: tomasevskau@gmail.com

Ключові слова:

апріорне ранжування, глаукома, препарати Тимололу

Вступ. Глаукома – це патологія, що супроводжується підвищеним внутрішньоочним тиском. Традиційно лікування пацієнтів з первинною відкритокутовою глаукомою (ПВКГ) починається з призначення однокомпонентних препаратів бета-адреноблокаторів, зокрема тих, що містять Тимолол.

Мета: порівняти ефективність препаратів тимололу, представлених на фармацевтичному ринку України, в монотерапії ПВКГ за даними експертної оцінки.

Методи. В опитуванні взяли участь 44 лікарів-фахівців (офтальмологів) з різних регіонів України, з різним стажем роботи, науковим ступенем та досвідом лікування хворих на глаукому. Анкети були оброблені з використанням методу апріорного факторного ранжування.

Результати. Після обробки результатів експертної оцінки з використанням методу математичного моделювання була побудована рангова діаграма, а рівень впливу фактора на досліджуваний параметр оцінювався за значенням рангової суми. Таким чином, було встановлено ряд переваг монопрепаратів Тимололу.

Висновок. Використовуючи метод апріорного ранжування було встановлено, що препарати під торговими назвами Кузімопол, Арутимол і Офтан тимолол демонструють найвищу ефективність.

Актуальність. Глаукома є патологією, що супроводжується підвищенням внутрішньоочного тиску, яке, в свою чергу, спричиняє атрофію зорового нерва та призводить до втрати зорових функцій і в подальшому – сліпоті. Ранні стадії захворювання характеризуються відсутністю скарг пацієнтів, але поступово відбувається звуження полів зору та необоротне прогресування атрофії зорового нерва. При цьому пацієнт втрачає частину зорових функцій, що може обмежувати його фізичну активність та виконання професійних обов'язків. Серед клінічних форм захворювання найбільшого розповсюдження набула первинна відкритокутова глаукома (ПВКГ), на частку якої припадає від 70 до 92% [1, 2].

Аналіз контингенту хворих на ПВКГ в динаміці свідчить про помолодшання цього захворювання [1]. Це є важливою соціальною проблемою, оскільки інвалідизація працездатного населення на рівні держави призводить до негативних економічних наслідків.

Першочерговим завданням фармакотерапії глаукоми на сучасному етапі є раціональний підбір протиглаукомних препаратів (ПГП) з плануванням використання коштів на них.

Однією з першочергових та найперспективніших ланок лікування ПВКГ є застосування лікарських засобів, що покращують відтік внутрішньоочної рідини – інстиляції препаратів із групи β-адреноблокаторів та синтетичних аналогів простагландинів, а при необхідності додають з часом α-адреноміметики, холінергічні засоби. Але, як правило, лікування пацієнтів з ПВКГ розпочинається з застосування монокомпонентних препаратів, зокрема на основі міжнародної непатентованої назви – Тимолол.

Метою дослідження стало порівняння ефективності препаратів тимололу для монотерапії ПВКГ представлених на фармацевтичному ринку України на основі даних експертної оцінки.

Матеріали і методи

Проведений аналіз державного реєстру лікарських засобів та визначені монопрепарати тимололу, які використовуються для терапії ПВКГ. Методом анкетного

опитування встановлена думка експертів, щодо ефективності монопрепаратів тимололу у лікуванні ПВКГ.

Обробку результатів анкетного опитування проводили за допомогою методу апріорного ранжування факторів [3, 4].

Результати дослідження та їх обговорення

В анкетному опитуванні взяли участь 44 лікарі-спеціалісти (офтальмологи) Вінницької області з різним стажем роботи, науковим ступенем та досвідом лікування пацієнтів з глаукомою.

Лікарям на основі власних теоретичних знань та практичного досвіду було запропоновано визначити, під якими торговими назвами монопрепарати тимололу вони частіше використовують у своїй практичній діяльності при лікуванні хворих на первинну відкритокутову глаукому, та які, на їх думку, володіють кращою ефективністю.

Під основними критеріями ефективності монопрепаратів тимололу для лікування ПВКГ ми розуміли зниження рівня внутрішньоочного тиску та його мінімальні добові коливання, тривалість гіпотензивної дії, безпечність, зручний та простий режим інстиляцій. Саме ці показники і враховувались анкетованими лікарями при оцінці.

На основі Державного реєстру лікарських засобів нами були відібрані 10 препаратів тимололу, які були зареєстровані в Україні (станом на 20.01.2019) [5]. Для зручної обробки інформації відібраним препаратам було присвоєно відповідне позначення:

– Арутимол® – краплі очні, розчин 5 мг/мл, по 5 мл у флаконі-крапельниці, по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці (Др. Герхард Манн, Хем. - фарм. Фабрик ГмбХ, Франція) – фактор Х1;

– Кузімол® краплі очні 0,5 %; по 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в коробці з картону (Алкон Кузі, С.А, Іспанія) – фактор Х2;

– Норматин – краплі очні, розчин 0,5% по 5 мл у флаконах-крапельницях №1, ("Е.І.П.І.Ко.", Єгипет) – фактор Х3;

– Окумед – краплі очні, розчин 0,5% по 5 мл або 10 мл у пластиковому флаконі-крапельниці з ковпачком-скарфікатором; №1 у пачці (Промед Експорте Pvt. Ltd., Індія) – фактор Х4;

– Офтан® Тимолол – краплі очні 0,5 % по 5 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону в картонній коробці (Сантен АТ, Фінляндія) – фактор Х5;

– Офтимол® – краплі очні, 5 мг/мл по 5 мл або по 10 мл у флаконі; по 1 флакону в пачці з картону (ПАТ "Фармак", Україна) – фактор Х6;

– Тимолол – краплі очні, розчин 0,5% по 5 мл у флаконах; 1 флакон із кришкою-крапельницею у пачці ("Еlegant Індія", Індія) – фактор Х7

– Тимолол-Дарниця – краплі очні, розчин, 5 мг/мл по 5 мл або по 10 мл у флаконі, по 1 флакону у пачці (ПрАТ "Фармацевтична фірма "Дарниця", Україна) – фактор Х8;

– Тимолола Малєат – краплі очні, розчин, 5 мг/мл по 5 мл або 10 мл у флаконі, вкладеному в пачку (ВАТ «Фармак», Україна) – фактор Х9;

– Тимолола Малєат – краплі очні, розчин, 5 мг/мл по 5 мл або 10 мл у скляних флаконах разом із кришкою-крапельницями (ПрАТ "Біофарма", Україна) – фактор Х10.

Анкетованим фахівцям було запропоновано розмістити препарати у порядку ефективності на підставі власного клінічного досвіду, призначаючи їм відповідні ранги від 1 до 10: «1» - препарат має найкращі показники на думку експерта, «10» - найгірші. Результати опитування спеціалістів наведені в таблиці 1.

У зв'язку з тим, що окремі спеціалісти не змогли розділити ступінь впливу факторів на досліджувані показники і присвоїли деяким факторам один і той самий ранг виникла необхідність у перетворенні рангів за таким відношенням:

$$a = \frac{\sum_{i=1}^{k_1} (k_2+1)}{k_1},$$

де a – перетворений ранг; k_1 -число однакових рангів у відповідній групі рангів для певного опитаного спеціаліста;

k_2 – кількість факторів, які стоять попереду групи факторів з однаковими рангами.

На основі отриманих результатів експертної оцінки ефективності препаратів тимололу та їх первинної обробки і переформування рангів було створено матрицю перетворених рангів (таблиця 2).

Обробку результатів опитування проводили наступним чином. Спочатку для кожного фактору визначали суму рангів:

$$\sum_{i=1}^m a_{ij},$$

де m – кількість опитаних спеціалістів та вираховували відхилення від середньої суми рангів:

$$S_j = \sum_{i=1}^m a_{ij} - \frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^m a_j,$$

де S_j – відхилення суми рангів від j фактора від середньої суми рангів; k – число факторів;

$$\frac{1}{k} \sum_{j=1}^k \sum_{i=1}^m a_j - \text{середня сума рангів.}$$

Оцінку ступеня узгодженості думок спеціалістів проводили за допомогою коефіцієнта конкордації. Для цього ми використали коефіцієнт конкордації Кендела, який розраховували за формулою:

$$\omega = \frac{\sum_{j=1}^k S_j^2}{\frac{1}{12} m^2 (k^3 - k) - m \sum_{i=1}^m T_i}, T_i = \frac{1}{12} \sum_{u=1}^m t_u^3 - t_u,$$

де u – число груп утворених факторами однакового рангу в i -ранжуванні; t_u – число однакових рангів в u -групі i -ранжування;

$\sum_{j=1}^k S_j^2$ - сума квадратів відхилень суми j -фактору від середньої суми рангів; k – число факторів; m -число спеціалістів.

В нашому випадку коефіцієнт конкордації становив 0,3. Невелике значення коефіцієнту конкордації,

Таблиця 1. Результати опитування спеціалістів щодо впливу факторів на ефективність препаратів тимололу

Номери спеціалістів	Номери факторів									
	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	X ₅	X ₆	X ₇	X ₈	X ₉	X ₁₀
1	1	3	10	9	2	4	8	7	5	6
2	2	3	8	9	1	10	7	6	4	5
3	2	1	3	6	4	5	7	8	9	10
4	5	2	6	7	1	8	9	10	3	4
5	2	1	5	9	3	4	8	7	6	10
6	4	3	5	6	2	1	10	9	8	7
7	1	2	3	6	5	4	7	8	10	9
8	6	2	7	5	1	8	10	9	3	4
9	4	3	4	2	3	1	4	4	5	6
10	2	1	8	5	4	3	6	9	10	7
11	2	1	5	10	8	3	4	7	6	9
12	1	3	10	9	2	4	8	7	5	6
13	2	3	8	9	1	10	7	6	4	5
14	3	1	4	3	1	3	2	2	3	3
15	4	1	6	7	2	8	9	10	3	5
16	1	2	5	8	3	4	9	10	6	7
17	5	4	3	6	1	2	10	8	9	7
18	1	2	3	4	5	6	7	9	10	8
19	6	3	7	4	1	8	9	5	2	10
20	3	1	3	2	1	3	2	1	2	4
21	2	4	7	5	1	3	6	9	10	8
22	2	1	5	10	6	3	8	7	4	9
23	2	5	7	1	3	4	10	8	6	9
24	1	2	3	6	4	5	7	8	9	10
25	2	1	6	5	3	4	10	9	7	8
26	3	7	6		4	5	8	2	1	
27	1	3			2					
28	2	1		4	3	5				
29	3	2	5		1			4		
30	2				1		3	4	5	6
31	4				3			3		4
32	1	3					4	5	2	
33	2	3		8	1	7	2	5	6	
34	1	2	3		4		6	5	7	8
35	2	4		8	1	5	9	7	6	3
36	3				2	1	5	6	4	7
37	3	2		4	1	5	7	6	8	9
38	2	3	8	10	1	9	7	6	4	5
39	1	3			3		3	4	7	6
40	3	2	4	6	1	5				
41	6	3	7	4	1	9	8	5	2	10
42	4	3	5	6	2	1	10	9	8	7
43	3	2	8	7	1	5	10	6	4	9
44	1	2	6	3	4	5	7	8	9	10

Таблица 2. Матрица перетворених рангів

Номери спеціалістів	Номери факторів										t_u	T_i
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	0	0
1	1	3	10	9	2	4	8	7	5	6	0	0
2	2	3	8	9	1	10	7	6	4	5	0	0
3	2	1	3	6	4	5	7	8	9	10	0	0
4	5	2	6	7	1	8	9	10	3	4	0	0
5	2	1	5	9	3	4	8	7	6	10	0	0
6	4	3	5	6	2	1	10	9	8	7	0	0
7	1	2	3	6	5	4	7	8	10	9	0	0
8	6	2	7	5	1	8	10	9	3	4	0	0
9	6,5	3,5	6,5	2	3,5	1	6,5	6,5	9	10	2,3	2,5
10	2	1	8	5	4	3	6	9	10	7	0	0
11	2	1	5	10	8	3	4	7	6	9	0	0
12	1	3	10	9	2	4	8	7	5	6	0	0
13	2	3	8	9	1	10	7	6	4	5	0	0
14	7	1,5	10	7	1,5	3	3,5	3,5	7	7	2,2,4	6
15	4	1	6	7	2	8	9	10	3	5	0	0
16	1	2	5	8	3	4	9	10	6	7	0	0
17	5	4	3	6	1	2	10	8	9	7	0	0
18	1	2	3	4	5	6	7	9	10	8	0	0
19	6	3	7	4	1	8	9	5	2	10	0	0
20	8	2	8	5	2	8	5	2	5	10	3,3,3	6
21	2	4	7	5	1	3	6	9	10	8	0	0
22	2	1	5	10	6	3	8	7	4	9	0	0
23	2	5	7	1	3	4	10	8	6	9	0	0
24	1	2	3	6	4	5	7	8	9	10	0	0
25	2	1	6	5	3	4	10	9	7	8	0	0
26	3	7	6		4	5	8	2	1		0	0
27	1	3			2						0	0
28	2	1		4	3	5					0	0
29	3	2	5		1			4			0	0
30	2				1		3	4	5	6	0	0
31	4				3			3		4	0	0
32	1	3					4	5	2		0	0
33	2	3		8	1	7	2	5	6		0	0
34	1	2	3		4		6	5	7	8	0	0
35	2	4		8	1	5	9	7	6	3	0	0
36	3				2	1	5	6	4	7	0	0

Таблиця 2. Матриця перетворених рангів (продовження)

Номери спеціалістів	Номери факторів										t_u	T_i
	X_1	X_2	X_3	X_4	X_5	X_6	X_7	X_8	X_9	X_{10}	0	0
37	3	2		4	1	5	7	6	8	9	0	0
38	2	3	8	10	1	9	7	6	4	5	0	0
39	1	3			3		3	4	7	6	0	0
40	3	2	4	6	1	5					0	0
41	6	3	7	4	1	9	8	5	2	10	0	0
42	4	3	5	6	2	1	10	9	8	7	0	0
43	3	2	8	7	1	5	10	6	4	9	0	0
44	1	2	6	3	4	5	7	8	9	10	0	0
$\sum a_{ij}$	124,5	102	206,5	220	106	185	280	273	233	274	$\sum T_i = 14,5$	
\bar{a}_{ij}	2,83	2,49	6,07	6,29	2,47	5,00	7,18	6,66	5,97	7,41		
Sj	-75,9	-98,4	6,1	19,6	-94,4	-15,4	79,6	72,6	32,6	73,6		
Sj^2	5760,81	9682,56	37,21	384,16	8911,36	237,16	6336,16	5270,76	1062,76	5416,96	$\sum Sj^2 = 43317,4$	

мабуть, можна пояснити великою кількістю факторів, що утруднює ранжування спеціалісту у послідовний ряд.

Статистичну значимість коефіцієнту конкордації встановлювали за допомогою χ^2 критерію. При рівні значимості $\alpha=0,05$ і числі ступенів свободи $10-1=9$ табличне значення χ^2 критерію становить 16,9. Так як $\chi^2_{\text{розрах}}=107,57$ і є більшим за табличне, можна вважати, що думки спеціалістів узгоджуються.

В результаті обробки результатів анкетного опитування методом математичного моделювання було побудовано діаграму рангів при експертній оцінці лікарями застосування монопрепаратів на основі тимололу при первинній відкритокутовій глаукомі (рис.1). Ступінь впливу фактору на досліджувану величину оцінювався

по величині суми рангів: чим меншою є величина суми рангів тим більшим є вплив досліджуваного фактору на досліджуваний показник.

Таким чином, найкращі показники ефективності, на думку експертів, належать таким препаратам, як Кузімолл® – краплі очні 0,5%; по 5 мл у флаконі-крапельниці; по 1 флакону-крапельниці в коробці з картону (Алкон Кузі, С.А, Іспанія); Арутімол® – краплі очні, розчин 5 мг/мл, по 5 мл у флаконі-крапельниці, по 1 флакону-крапельниці у картонній коробці (Др. Герхард Манн, Хем.- фарм. Фабрик ГмбХ, Німеччина, Лабораторія Шовен, Франція); Офтан® Тимолол – краплі очні 0,5 % по 5 мл у флаконі з крапельницею; по 1 флакону в картонній коробці (СантенАТ, Фінляндія).

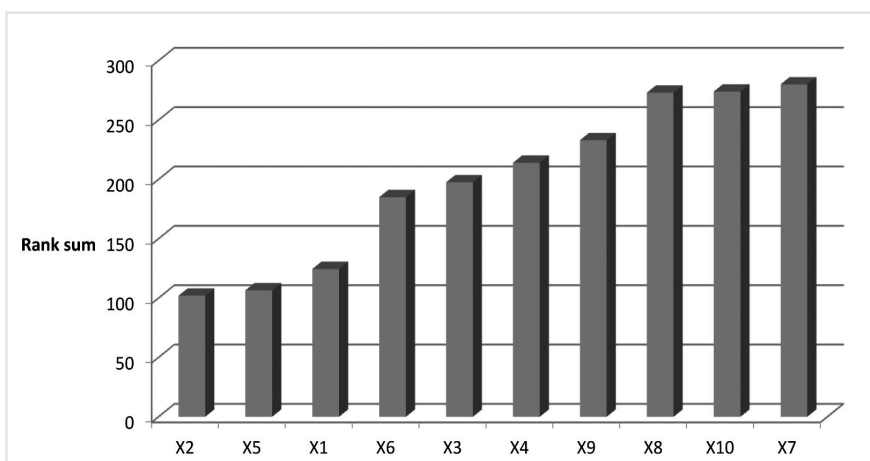


Рис.1. Діаграма рангів впливу факторів на ефективність препаратів тимололу

Висновки

1. Проведено аналіз Державного реєстру лікарських засобів України, та визначено 10 монопрепаратів тимололу під різними торговими назвами, які використовуються для лікування глаукоми.

2. За допомогою методу апіорного ранжування факторів встановлено, що на думку опитаних спеціалістів, найбільшою ефективністю володіють препарати під торговими назвами кузімол, арутимол та офтан тимолол.

Література

1. Кривов'яз О. В. Якість життя хворих на глаукому: соціальні та фармакоекономічні аспекти. Дніпро : Літограф, 2017. – 144 с.
2. European Glaucoma Society – Terminology and guidelines for glaucoma. – 2014. – 195 p. – (4th ed.).

3. Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / Т. А. Грошовий, В. П. Марценюк, Л. І. Кучеренко та ін. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2008. – 368 с.
4. Бабінцева Л. Ю. Експертне оцінювання у визначенні ефективності лікарських засобів/ Л. Ю. Бабінцева.// Медична інформатика та інженерія. 2014. № 1 С.21-23.
5. Державний реєстр лікарських засобів України [Електронний ресурс]. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.drlez.com.ua>.

Автори засвідчують про відсутність конфлікту інтересів, які б могли вплинути на їх думку стосовно предмету чи матеріалів, описаних та обговорених в даному рукопису.

Поступила 05.06.2020

Математическое моделирование в ранжировании монопрепаратов тимолола по критерию эффективности

Сакович В.Н., Макаренко О.В., Кривовяз Е.В., Томашевская Ю.А., Коваль В.Н.

ДУ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»; Дніпропетровськ (Україна)

Вінницький національний медичний університет ім. Пирогова; Вінниця (Україна)

Введение. Глаукома – это патология, сопровождающаяся повышенным внутриглазным давлением. Традиционно лечение пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) начинается с назначения однокомпонентных препаратов бета-адреноблокаторов, в частности, содержащих Тимолол.

Цель: сравнить эффективность препаратов тимолола, представленных на фармацевтическом рынке Украины, в монотерапии ПОУГ по данным экспертной оценки.

Методы. В опросе приняли участие 44 врача-специалиста (офтальмолога) из разных регионов Украины, с разным стажем работы, научной степенью и опытом лечения больных глаукомой. Анкеты были обрабо-

таны с использованием метода априорного факторного ранжирования.

Результаты. После обработки результатов экспертной оценки с использованием метода математического моделирования была построена ранговая диаграмма, а уровень влияния фактора на исследуемый параметр оценивался по значению ранговой суммы. Таким образом, был установлен ряд преимуществ монопрепаратов Тимолола.

Заключение. Методом априорного ранжирования было установлено, что препараты под торговыми названиями Кузімол, Арутимол и Офтан тимолол демонстрируют наивысшую эффективность.

Ключевые слова: априорное ранжирование, глаукома, препараты Тимолола