



Моделиране във ФИ



Доц. Г. Петрова

Цел на моделирането



- Прилагане на методологии, разработени от други науки като епидемиология, статистика, изследване на операциите и управленчески науки за илюстриране на терапевтичния процес и неговите постижения.

Причини за моделирането - несигурност

При вземане на решение в здравеопазването съществуват редица несигурни фактори за изхода на терапията, като например.

- диагнозата – някои диагностични тестове не дават точни резултати;
- естествено протичане на заболяванията – не всички с едно и също заболяване се чувстват по един и същ начин или страдат от същите ефекти на заболяването, например не всеки хипертоник развива инфаркт на миокарда;
- терапевтична ефикасност и ефективност – не всяко лечение е 100% ефективно, т.е. винаги съществува риск при някои пациенти терапията да не действа, например при антидепресантите;
- развитието на НЛР, например само някои пациенти развиват алергични реакции към пеницилините;
- ресурсите, консумирани при отделните терапевтични алтернативи – ако терапията не действа може да се наложи да се прибегне към друга алтернатива и да се консумират допълнителни ресурси;
- единичната цена на ресурсите – цените на услугите и лекарствата се различават и се променят с времето, както и времето и разходите за персонал.

Моделирането не помага да се намали несигурността, а помага тя да се изчисли

Същност на ФИ модел



- Опростено представяне и идеализация на действителността, използвани, за да подчертаят или направят разбираеми системите и прогнозите за бъдещото им поведение.

Типология на моделите и разлика

- Експериментални модели (проспективни рандомизирани проучвания)
- Не-експериментални модели (ретроспективни економетрични проучвания)
- Синтетични модели (дърво на терапевтичните решения)
- **Разлики между моделите** - Според източника на данните се различават клинични и синтетични модели.
 - *Клиничните модели* се основават директно на данните, получени от клиничните проучвания
 - *Синтетичните модели* събират техните данни от различни източници като клинични изследвания, експертни мнения и наблюдения.
- **Синтетичните модели биват три вида**
 - Модели основани на рандомизирани клинични проучвания (Type I)
 - Модели, които екстраполират клиничните проучвания (Type II)
 - Модели конструирани от терапевтични ръководства или ретроспективен преглед на терапевтичната практика (Type III)
- Синтетичните модели се основават на честотата. Те представят естествения ход на заболяванията (хронични или остри). Синтетичните модели могат да представят или възможностите за добра практика при лечението или действителната практика и да се опитват да предвидят поведението на лекарството при дадена ситуация.

Видове модели според използваната техника



- Дърво на решенията;
- Екстраполационни модели;
- Епидемиологични модели;
- Марковски модели.

Дърво на решенията

Целта е да се разработи количествено клиничко-епидемиологично пособие, което да спомогне изчисляването на очакваните рискове, ползи и някои разходи, свързани с алтернативни терапевтични възможности за пациентите.

По дефиниция моделирането чрез дървото на терапевтичните решения представлява систематичен количествен подход за оценка на относителната стойност на една или повече терапевтични възможности.

Исторически този подход се описва като средство подпомощо лекарите при избора на конкретно лечение за даден пациент. Понастоящем моделирането се използва повече при вземане на решение за терапия на група пациенти.

Основа на анализа е построяването на дърво на решенията, чрез което внимателно се структурира проблема (алтернатива А или В) и се очертават всички възможни пътеки и последици, които се явяват в даден момент.

При построяването на модела са необходими четири вида данни – алтернативите за избор, последиците от приложението им, вероятностите и техните резултати.

Основният въпрос на който трябва да се отговори чрез този модел е: Ако терапията с алтернативите следва вероятностите на резултатите описани в клиничните проучвания какви са действителните разходи и последици от използването на отделните алтернативи.

Главна цел на модела е да представи естественият ход на развитие на заболяването и да се представи въздействието на отделните терапевтични алтернативи

Структуриране на модела

- Провежда се в шест последователни стъпки:
 - идентифициране и определяне границите на модела;
 - построяване на дървото на решенията;
 - определяне на вероятностите за настъпване на събитията – по данни от клинични проучвания, епидемиологични данни или укспертни мнения. Сумата от вероятностите за всички събития от дадена алтернатива е равна на единица;
 - определяне на разходите и свързаните с тях резултати;
 - избор на алтернатива;
 - анализ на чувствителността на данните – проверява чрез промяна на разходите (i) или вероятностите (ii) за настъпване на даден подвариант и оценка на влиянето им при избора на алтернатива.
- Графично модела се построява като диаграма на дърво на решенията, на която всеки клон съответства на алтернативните схеми, а техните подразделения на структурата на проблема.

Дърво на решенията

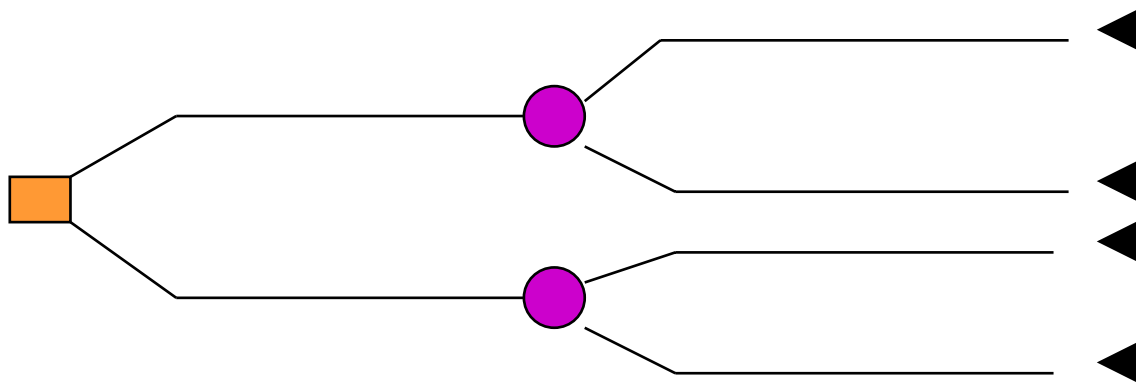
- Дървото на решенията има 5 принципни компоненти.
- 1. Начална точка – в кой момент на процеса на лечение започваме оценката на интервенциите;
- 2. Определяне на всички терапевтични алтернативи – различните изследвани стратегии;
- 3. Разклонения ■ – трябва да има едно разклонение за това дали да се използва дадена терапия или не;
- 4. Вероятност ● - има несигурни събития и има стойности свързани с тях;
- 5. Резултати / времеви хоризонт ◀ - резултатите трябва да се дефинират и мястото където завършва оценката.

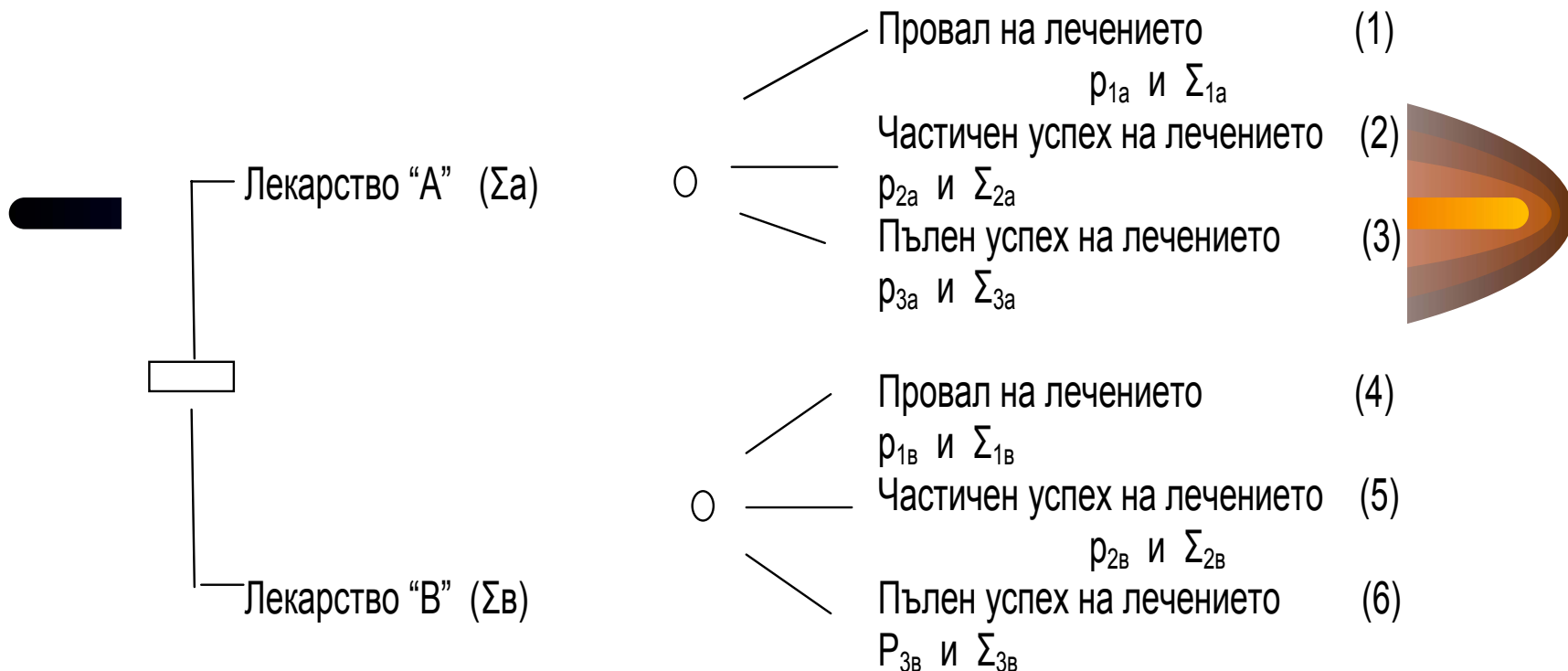
Дърво на решенията

■ ИЗБОР

● Вероятност

◀ Резултати (стойност)





На дървото на терапевтичните решения графично са представени възможностите при двете алтернативи - на отделните клонове (1, 2, 3, 4, 5, 6), техните вероятности (p_{1a} до p_{3a}) и разходите за всяка една вероятност (Σ_{1a} до Σ_{6b}).

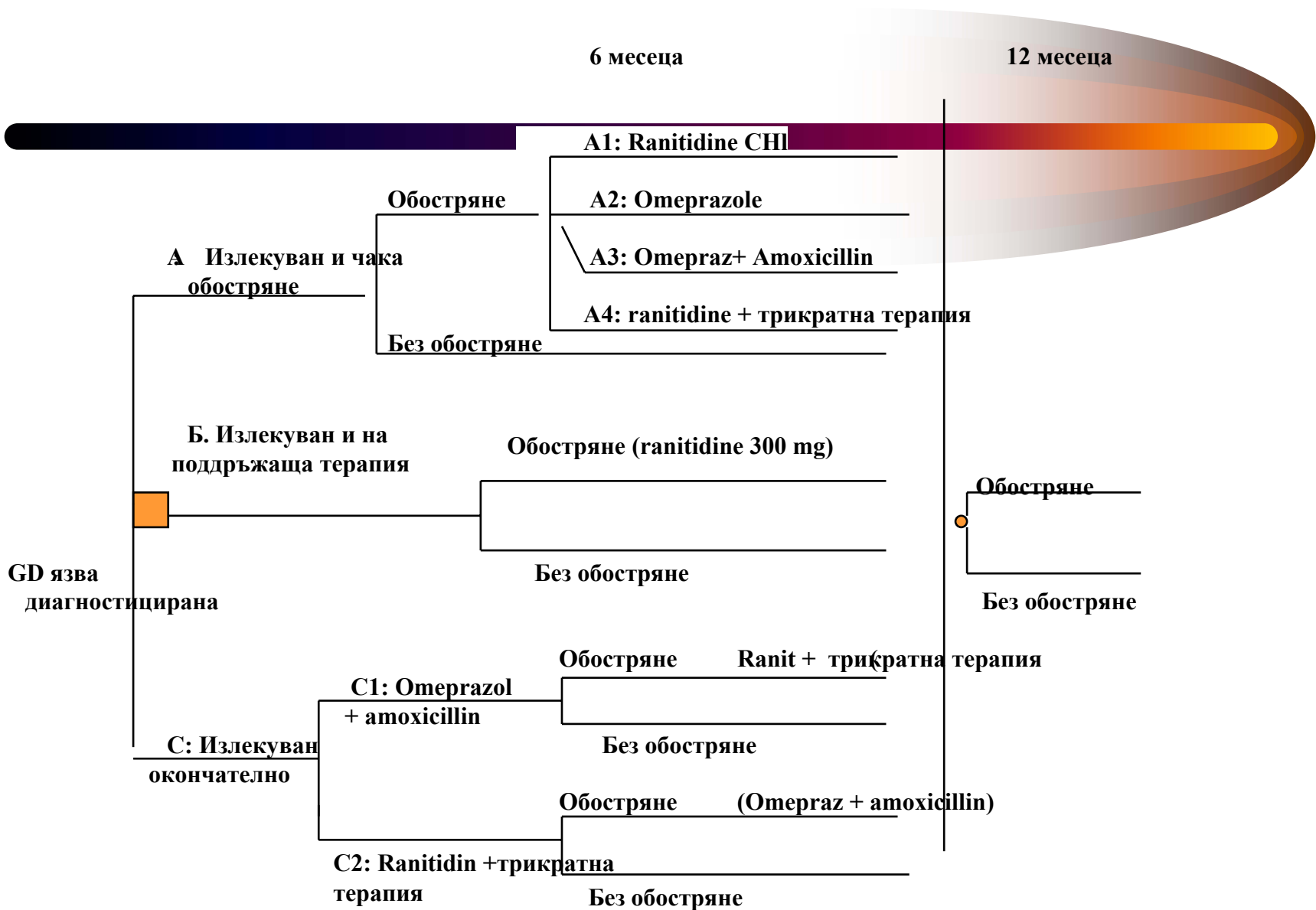
Реалните разходи за всяка алтернатива се изчисляват по формулата:

$$\Sigma_a = p_{1a} \times \Sigma_{1a} + p_{2a} \times \Sigma_{2a} + p_{3a} \times \Sigma_{3a}$$

и

$$\Sigma_b = p_{1b} \times \Sigma_{1b} + p_{2b} \times \Sigma_{2b} + p_{3b} \times \Sigma_{3b}$$

Модел на терапевтичните решения: Пример за DU



Очаквани едногодишни разходи и честота на обостряне на язвата

Стратегии	Очаквани 1 годишни разходи на пациент	Обостряне на язвата на 1000 пациенти	
		6 месеца	12 месеца
A: Излекуван и чака; При обостряне се лекува с:			
A1: ranitidine	329	98	81
A2: omeprazole	341	98	81
A3: H pylori унищожаване (O+A)	456	83	62
A4: H pylori унищожаване (ТТ)	445	83	62
B: Излекуван и на поддържаща терапия с ranitidine (300 mg)	386	20	15
C: Излекуван и H. Pylori унищожен сега			
C1: H pylori унищожен (O+A)	272	20	15
C2: H pylori унищожен (ТТ)	253	20	15

Дърво на решенията

- Вероятностите на терапевтичните алтернативи се вземат най-често от клинични проучвания или експертни лекарски мнения за терапевтичната практика.
- Анализът продължава чрез изчисляване на сумата на разходите и умножаване вероятностите на поява на всяка терапевтична стратегия за да се определят средните разходи на пациент.
- Изчислените разходи и очакваните резултати след това се сравняват между терапевтичните алтернативи чрез използване на някой от ФИ методи (CMA, CUA, CEA, CBA) и изчисляване на съотношението разход-резултат или нарастване на разходите спрямо резултатите.

Предимства

Недостатъци

- Позволява гъвкав и навременен анализ;
 - Липсващите данни могат да се попълнят с експертни мнения;
 - Обикновено се използва да интегрира съществуващата информация в едно цяло.
- Поставя в един модел информация от различни източници и за различно население.

Екстраполационни модели



- Изпозват се в два случая:
 - Когато е използвана информация от клинични изпитвания, проведени за кратко време и трябва да се екстраполират данните за по-дълъг период (GUSTO модел);
 - При измерване на качеството на живот – ако е необходимо да се екстраполира информация, специфична за заболяването в полезност и трябва да се оценят стойностите на полезността.

Пример за проучаването *GUSTO*

(global utilization of TPA and streptokinase for occluded arteries)



- Планирано от GENENTECH за оценка на разликата между TPA (tissue plasminogen activator – тъканен плазминогенен активатор) и стрептокиназата при подобряване преживяемостта на пациентите 1 година след миокарден инфаркт.
- Преживяемостта е оценена при предположението, че смъртта 1 година след инфаркт не зависи от вида на използваното тромболитично лекарство.
- Авторите конструират статистически модел, използвайки данни за 4379 пациента получили миокарден инфаркт през 1971 -1992 години и преживели поне една година. Очертаните тенденции в създадения модел след това са екстраполирани за следващите 14 години.

Епидемиологични модели

- При някои заболявания достигането до крайния резултат може да отнеме много години, е прието ефикасността да се определя чрез междинни резултати.
- Пример са сърдечно-съдовите заболявания при лечението на които се измерват междинни резултати, а не крайни като коронарна болест и смърт. Това е главно поради факта, че проучването на крайния резултат изисква по-голяма извадка.
- В тези ситуации се прилагат епидемиологични модели за оценка и свързване на междинните и крайни резултати.
- Oster и Ebstein свързват редукцията на общия серумен холестерол (получен при клинични изследвания) чрез използване на епидемиологично проучване, което прогнозира риска от коронарна болест на сърцето от холестеролните нива (преди и след терапия).
- Подобни примери съществуват и при остеопорозата, където анализът се стреми да определи взаимовръзката между намалената минерална плътност на костите и фрактурите.

Марковски модели

- Някои заболявания се характеризират с периоди на обостряне и затихване или на заболяването или на терапевтичния режим, както бе примера с DU.
- Трудността е, че при анализа се стремим по статичен начин да представим динамичен процес, на продължителен риск или обострящо се заболяване. Обострянето протича доста индивидуално и не може винаги да бъде прогнозирано за всички пациенти.
- В тези случаи се препоръчват т.нар. Марковски модели - Марковските модели представят вариант на анализа на решенията когато терапевтичните пътеки и възможности могат да бъдат сложни и повтарящи се. Те могат също да се използват в ситуации, когато се изисква оценка както за честотата, така и за вероятността.

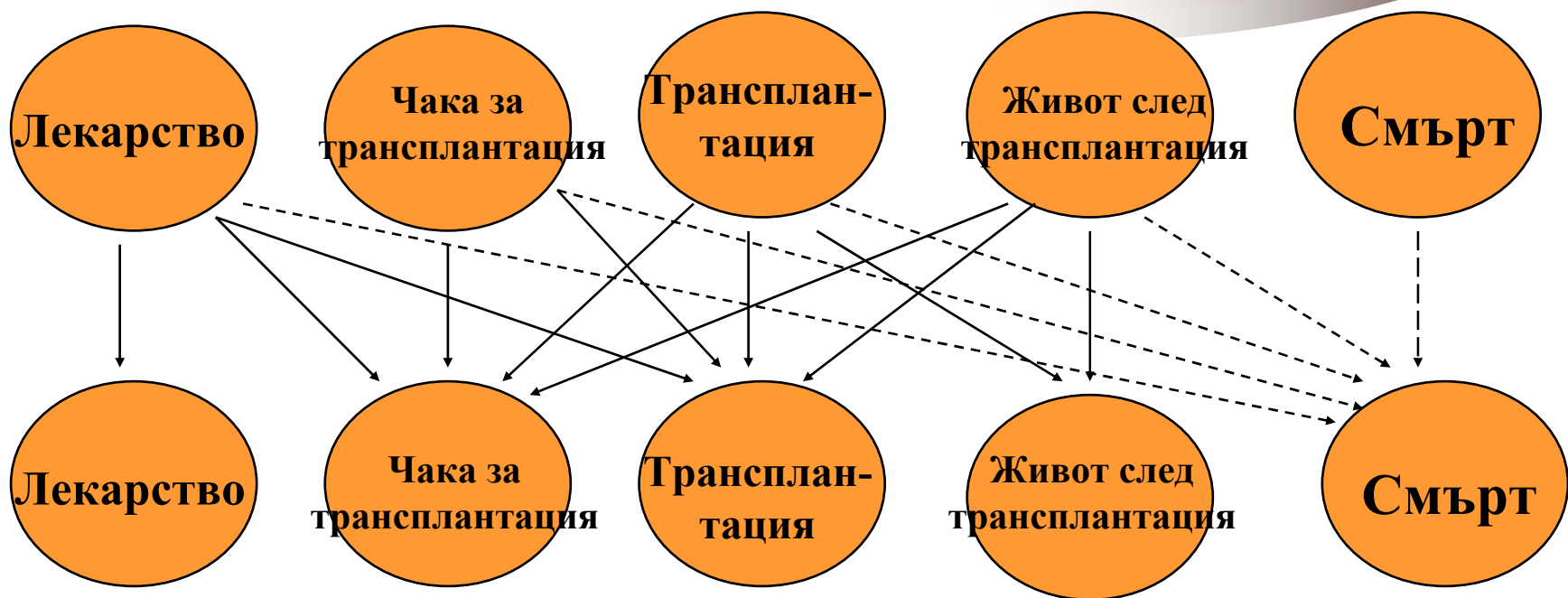
Видове Марковски модели

- Регулярни Марковски модели;
- Абсорбиращи Марковски модели – най-широко използваните модели във ФИ.

Абсорбиращи марковски модели

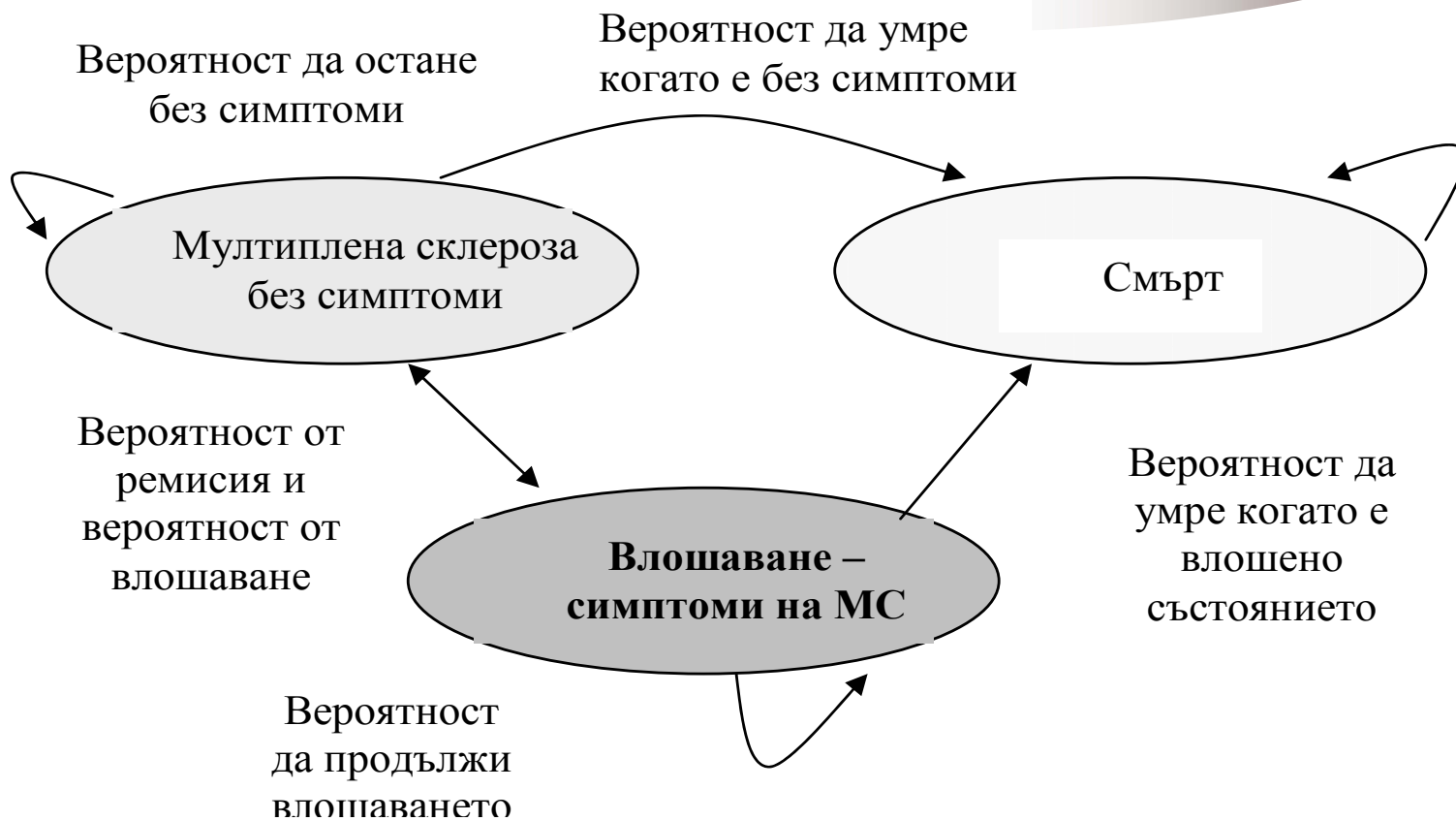
- Използват се за да определят времето прекарано от дадена група пациенти в конкретно болестно състояние когато за всички пациенти съществуват две възможности – възстановяване или смърт.
- Могат да се използват и за определяне не само на времето прекарано в определено болестно състояние, но и на времето на съответния бюджетен период.

Схема на Марковски модел (лекувани пациенти – обикновено 1000)



Всички състояния водят до повече от един изход, освен смъртта. Те се наричат “неабсорбиращи” състояния. Когато не са възможни повече преминавания (транзиции) от едно състояние в друго е достигнато резорбиращото състояние.

Схема на Марковски модели





Матрична алгебра

- Тя е в основата на изграждането на модела, при който се построява т.нар. *транзиционна матрица*

- Това е квадратна матрица където компонентите са неотрицателни реални числа, представяни като вероятности и сумата на всеки ред е равна на единица.

- Обикновено се означава с “**P**”

Регулярен Марков канал

- Регулярния Марков канал илюстрира интересен начин за поведение на транзиционната матрица.

- Ако умножим матрицата със себе си ще получим мероятността да бъдем в дадено състояние след 2 периода ($\mathbf{P} \times \mathbf{P} = \mathbf{P}^2$)

- Накрая \mathbf{P}^n клони към матрично решение с фиксирана стойност (**W** матрица) където всеки от редовете **w** е тъждествен вектор с вероятности.

Абсорбиращ Марков канал

- Той е основно използвания и се състои от три стъпки при прилагането му в сферата на здравеопазване:

- (1) Идентифициране на взаимно изключващи се терапевтични състояния

- (2) Определяне на транзиционната матрица за тези състояния

- (3) Решаване на фундаменталната матрица за абсорбиращите Марковски канали.

(1) Терапевтични състояния

- Дефинирането на взаимно изключващи се изчерпателни състояния през които може да премине пациента изисква клиничен опит и знания от анализиращия;

- Най-често това са терапевтични състояния, в които пациента може да живее определен период и след това да умре или да се възстанови, но не е задължително той да премине през всички етапи или някои преходи могат да са невъзможни.

(2) Транзиционни вероятности

- Всеки ред на транзиционната матрица сумира вероятностите на движение на пациента между терапевтичните състояния.

- Транзиционните вероятности се дефинират за фиксиран период от време (месец, тримесечие, год.)

- Сумата на вероятностите по редовете до 1 включва и вероятността от настъпване на абсорбиращото състояние (смърт)

- Манипулациите с матрицата се фокусират върху квадратната транзиционна матрица защото всеки напуска системата.

3.7) Фундаментална матрица

Часта от транзионната матрица която е манипулирана до достигане на фундаменталната матрица (означена с \mathbf{N}) се нарича \mathbf{Q} матрица

Всеки елемент на матрицата \mathbf{N} е средното време, в което канала е в състояние a_j , ако е започнал от a_i .

Тази възможност на матрицата означава, че ако съберем всички елементи във всеки ред на матрицата и ги умножим по фиксирания времеви интервал ще получим времето за оцеляване на пациента, който влиза в това състояние.

Така фундаменталната матрица включва времето прекарано във всяко терапевтично състояние и времето за преживяване.

По-рядко ние можем да вземем който и да е брой елементи в геометрична прогресия и да определим времето прекарано в дадено състояние през терапевтичния период.

Това означава, че абсорбционните Марковски процеси могат да оценят едновременно честотата и вероятността

За да приложим абсорбционните Марковски канали към новите терапии трябва да варираме транзиционните вероятности (при запазване на консистентността им)

Така можем да сравним новото лекарство и въздействието върху времето прекарано в терапевтичното състояние.

Оценката на прекараното време в дадено състояние е основа за оценка на разходите и резултатите

Ако оценим ресурсите и разходите необходими за поддържане на фиксиран терапевтичен интервал в различни терапевтични състояния можем да оценим терапевтичните разходи за всяко състояние.

Обобщени

Добавят нови възможности към анализа на решенията;

Все още включват твърде много предположения;

Изискват много данни и е трудно да бъдат популяризирани