

Теория принятия решений



Клинические приложения теории
игр



Теория игр

- ◆ Джон фон Нейман и Оскар Моргенштерн
– "Теория игр и экономическое поведение»,
1944
- ◆ Принятие решений в условиях
неопределенности
- ◆ Нормативная теория

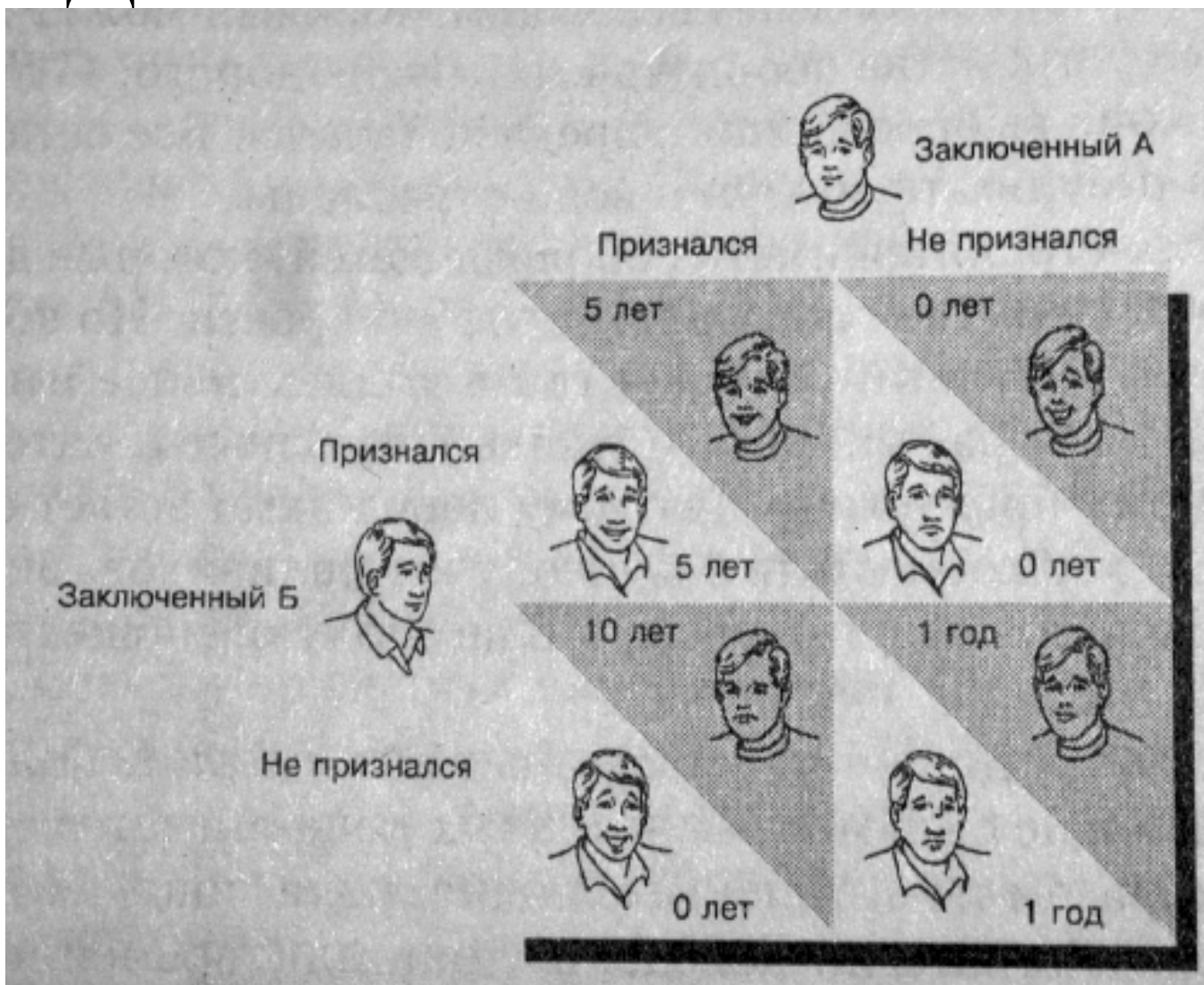


Теория игр

- ◆ Игра парная
- ◆ Игра множественная
 - Множественная игра с постоянными коалициями - парная игра
- ◆ Противник
 - злонамеренный
 - В КАПР противник - природа, он никакой, поэтому его ходы сложнее предсказать



Дилемма заключенного





Полезность исхода

- ◆ Насколько привлекательна данная альтернатива
 - Стандартная азартная игра (standard gamble)
 - Временная эквивалентность (time trade-off)
 - Согласие заплатить (willingness to pay)
 - визуальная аналоговая шкала



Ценности некоторых состояний

Полное здоровье	1,0
Менопаузальные симптомы	0,99
Побочные эффекты гипотезивной терапии	0,95-0,99
Стенокардия легкой степени тяжести	0,90
Пересадка почки	0,84
Стенокардия умеренной степени тяжести	0,70
Кровоизлияние в следствие терапии, в т.ч.	0,63
Тяжелое в ЦНС	0,4
Легкое в ЦНС	0,8
Желудочно-кишечное	0,8
Гемодиализ на дому	0,54-0,64
Тяжелая стенокардия	0,50
Инсульт, в т.ч.	0,50
тяжелый	0,4
легкий	0,8
Депрессия и одиночество	0,45
Слепой или глухой	0,39
Потребность в помощи другого человека для того, чтобы ходить	0,31
Смерть	0,0
Прикован к постели с тяжелыми болями	<0,0
Бессознательное состояние	<0,0



Составление платежной матрицы

- ◆ Указать возможные варианты действий (ходы аналитика)
- ◆ Указать возможные исходы (ходы природы)
- ◆ Оценить плату при данном исходе (1-ценность состояния*RR)



Составление платежной матрицы

	Инсульт	Кровотечение	Здоров
Аспирин	0,62	0,63	0,999
Варфарин	0,70	0,56	0,999
Отсутствие лечения	0,50	0,63	1

Например, варфарин= $1-0,5*0,60=0,70$



Анализ платежной матрицы

	Инсульт	Кровотечение	Здоров
Аспирин	0,62	0,63	0,999
Варфарин	0,70	0,56	0,999
Отсутствие лечения	0,50	0,63	1

- ◆ Максиминный критерий (критерий крайнего пессимизма Вальда)
- ◆ Критерий Гурвица: $G = \text{MAX}(k * \text{Min}V + (1-k) * \text{Max}V)$
- ◆ Критерий равновероятности
- ◆ Сортировка возможных исходов
 - n - кол-во исходов, j -номер исхода

$$q = \frac{2 * (n + 1 - j)}{(n + 1) * n}$$



Анализ платежной матрицы

	Инсульт	Кровотечение	Здоров
Аспирин	0,62	0,63	0,999
Варфарин	0,70	0,56	0,999
Отсутствие лечения	0,50	0,63	1

◆ Использование вероятностей

- инсульт - 4,3%
- кровотечение - 1,0%
- тогда полезности
 - Аспирин - 0,979
 - **Варфарин - 0,982**
 - Не лечить - 0,975

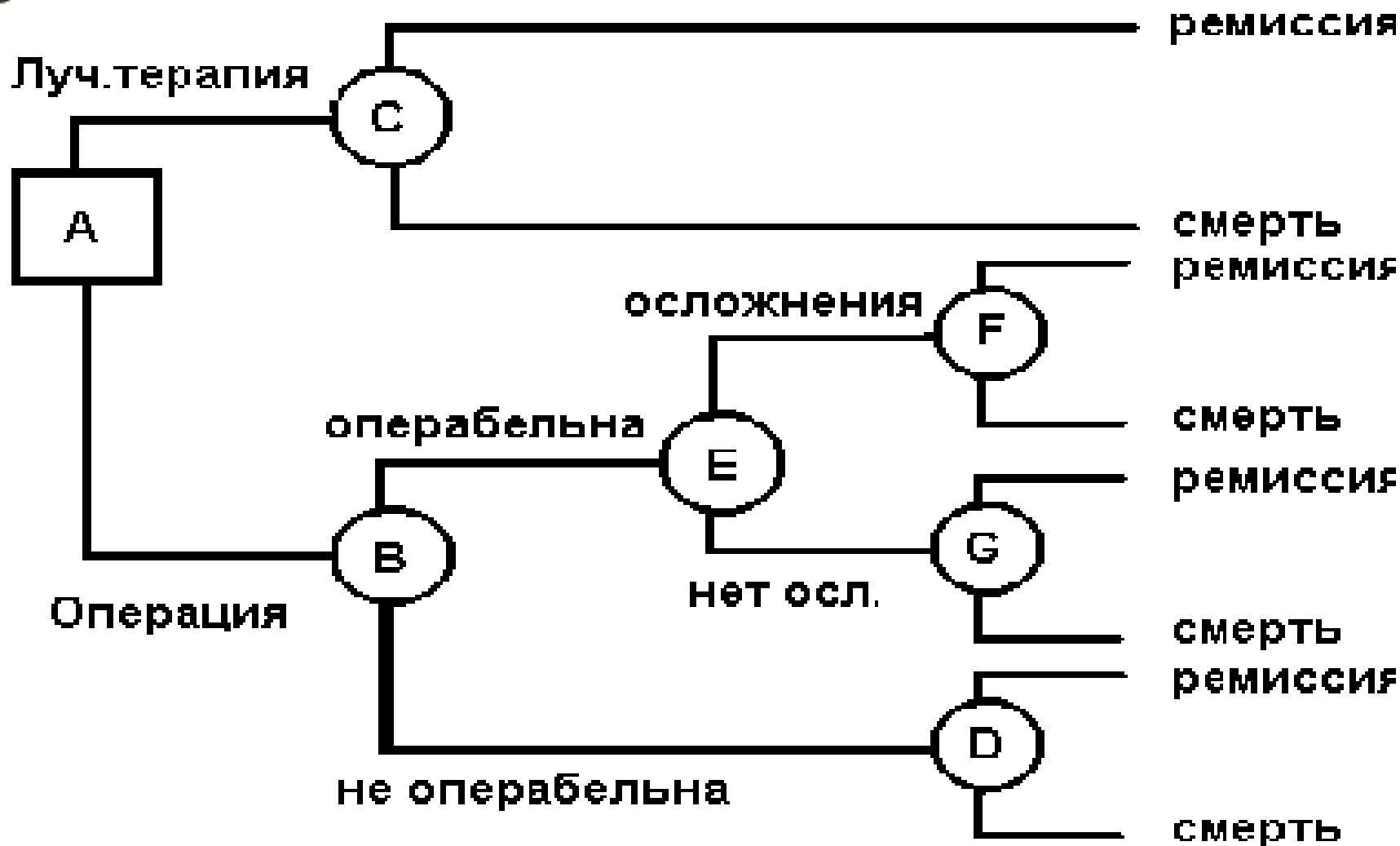


Деревья решений

- ◆ Узел принятия решения (соответствует выбору аналитика) - точка в которой врач принимает диагностическое или терапевтическое решение. Обычно на графике изображается в виде квадрата. Первый узел дерева принятия решений всегда относится к этому типу.
- ◆ Узел случайного исхода - точка, из которой возможны несколько исходов, не контролируемых врачом (например, смерть). На графике обычно изображается в виде круга.

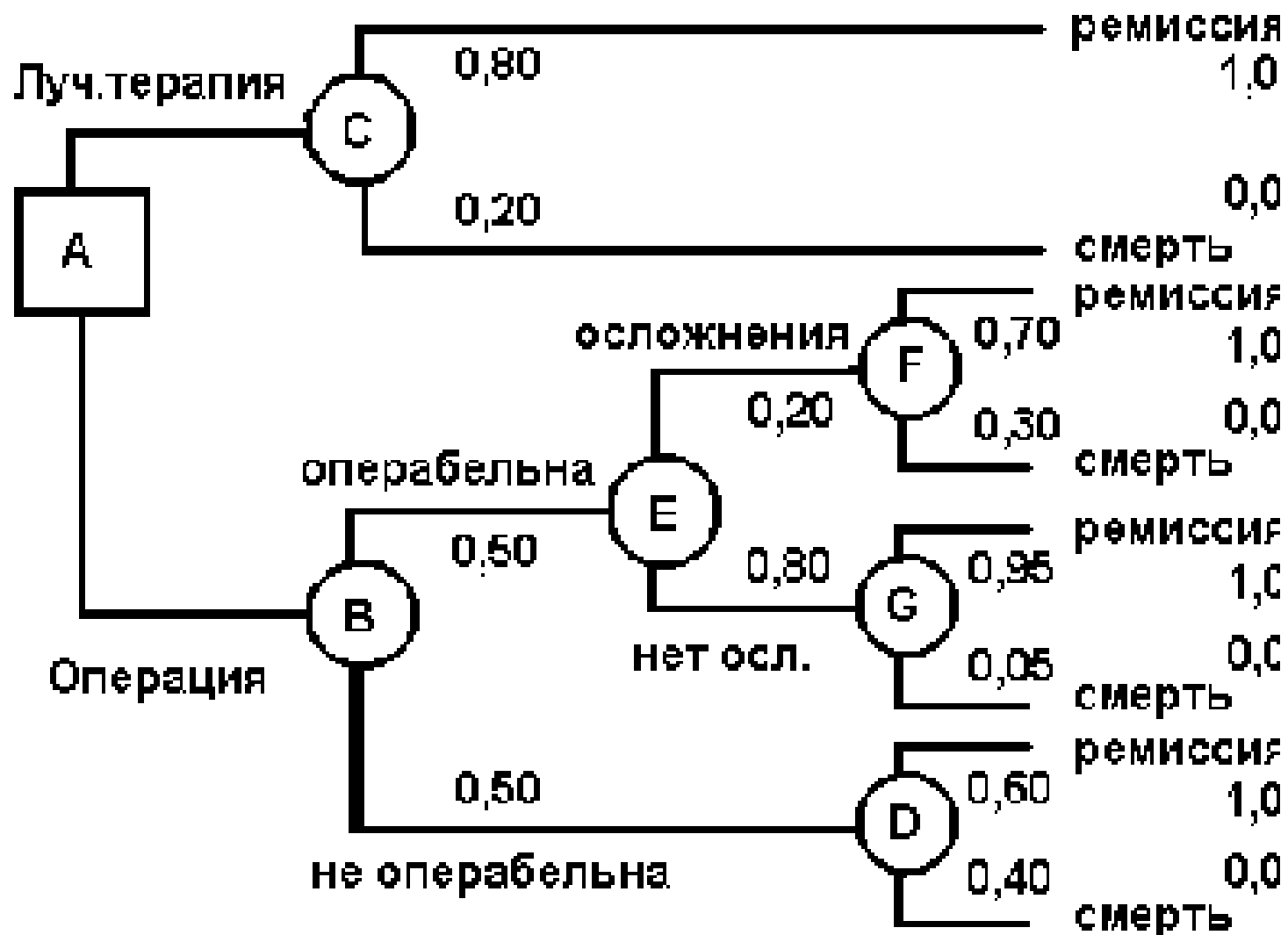


Дерево решений





Дерево решений





Дерево решений

Луч. терапия

0,8



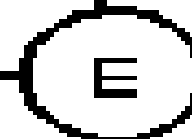
A

осложнения

0,7

0,20

операбельна



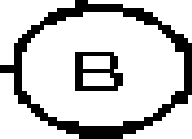
0,80

0,95

0,50

нет осл.

Операция



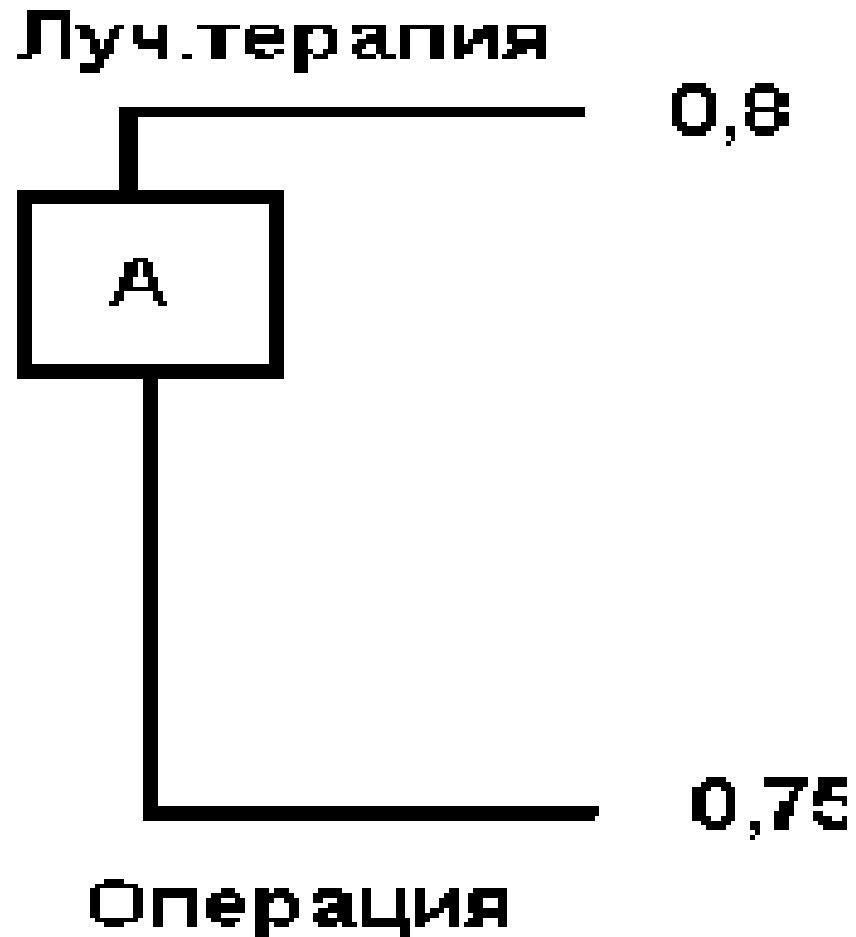
0,60

0,60

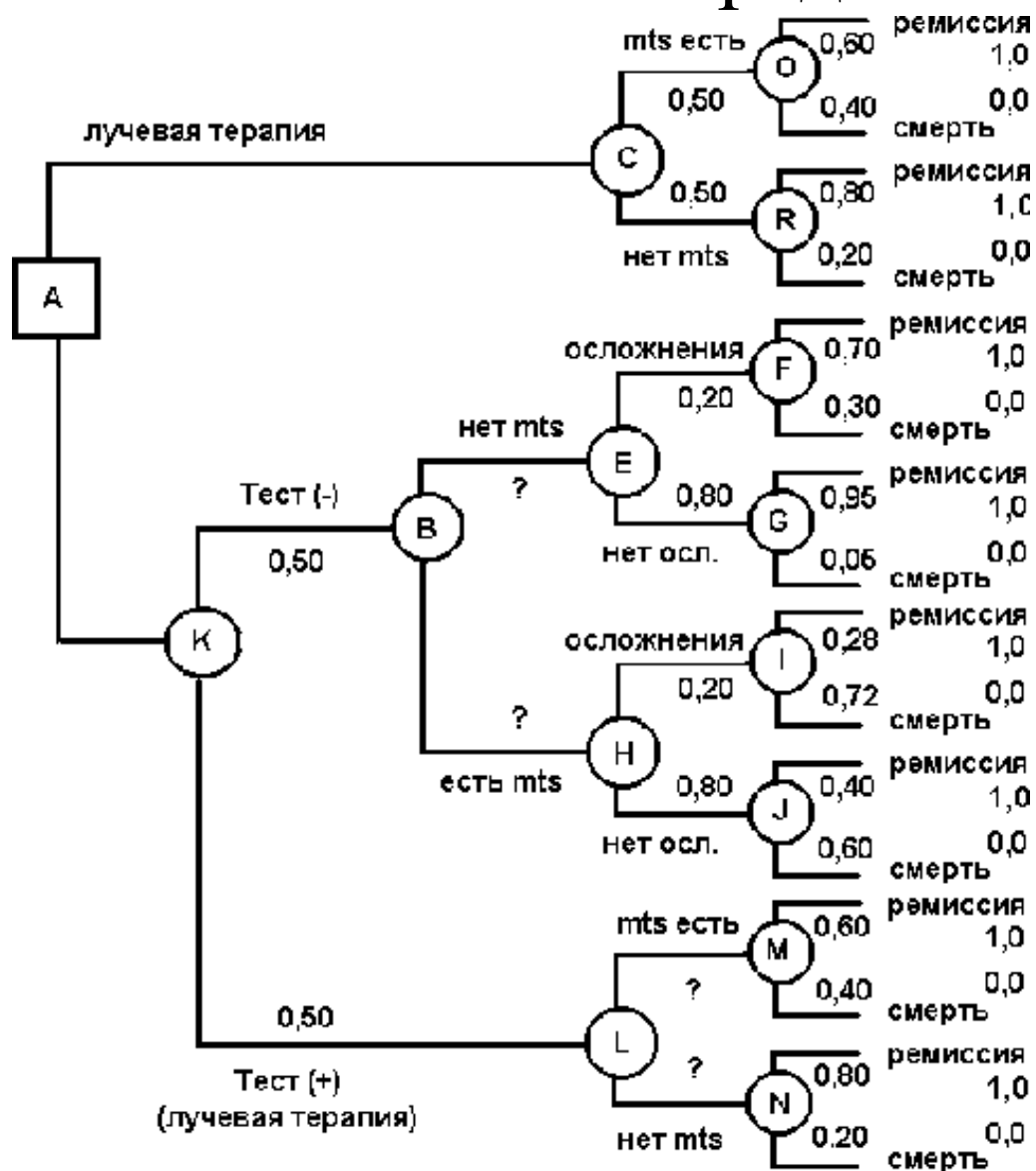
не операбельна



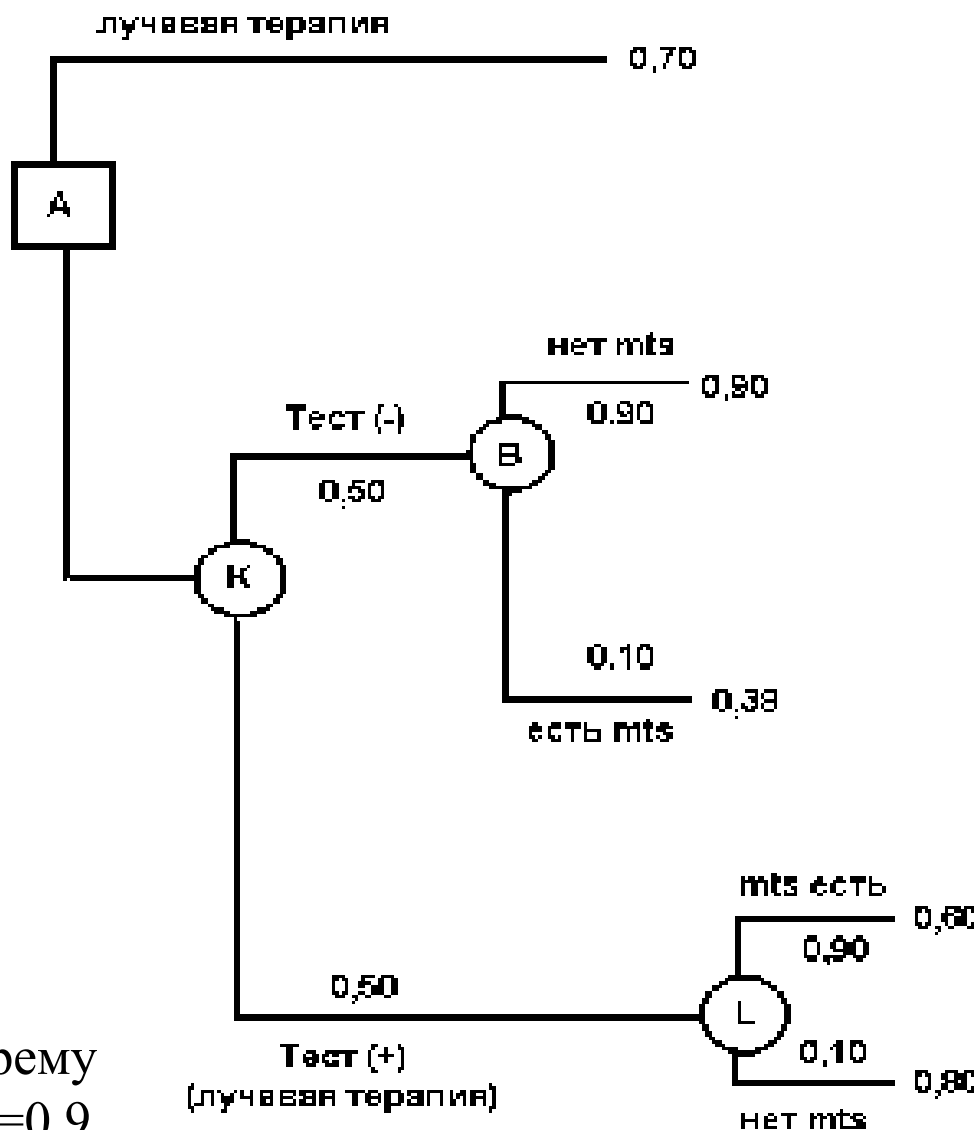
Дерево решений



Диагностическая неопределенность



Диагностическая неопределенность



Использовали теорему
Байеса, $Se=0,9$; $Sp=0,9$

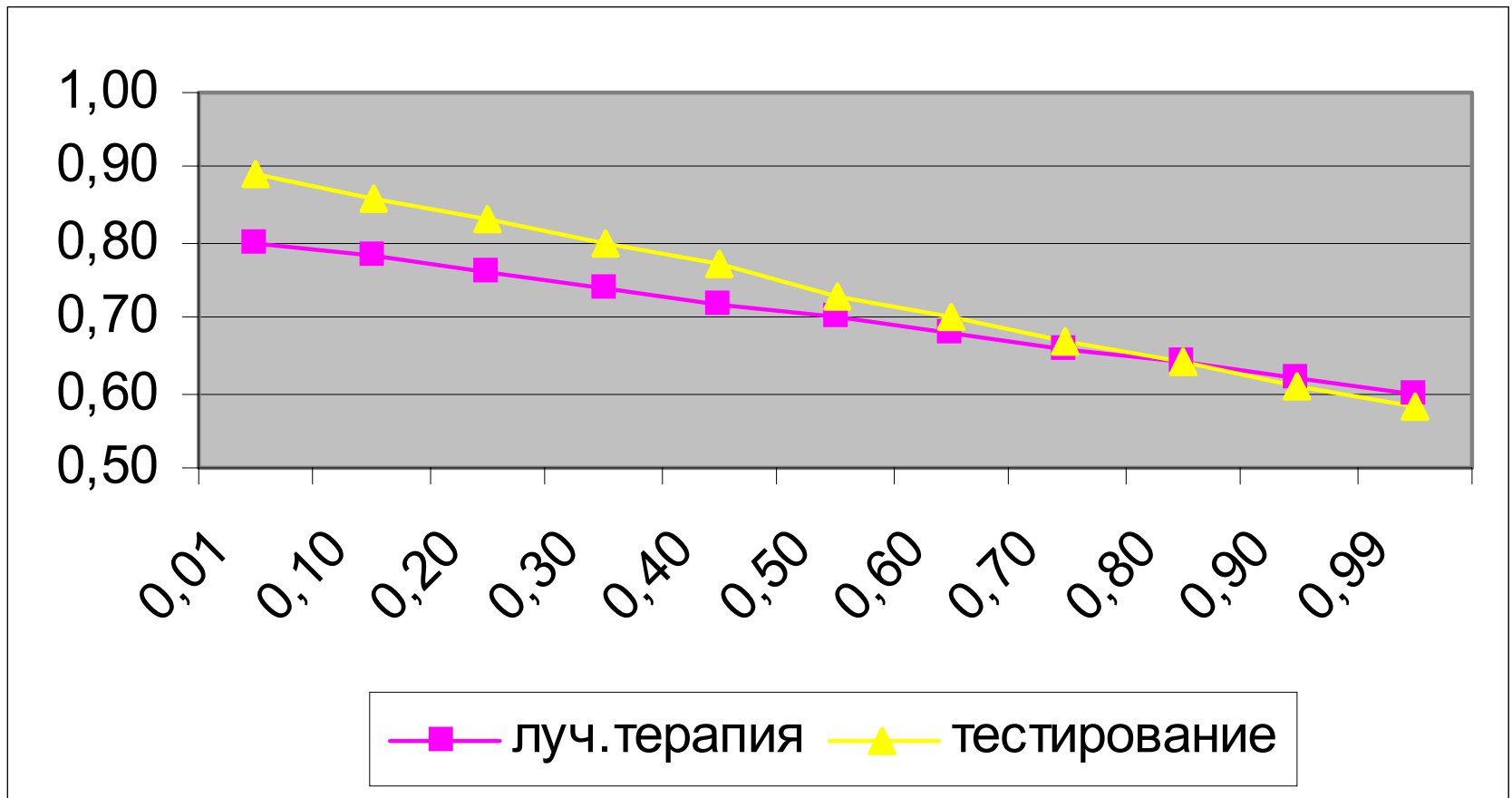


Диагностическая неопределенность

- ◆ Теперь легко подсчитать, что полезность тактики тестирования и выбора терапии в зависимости от результатов теста составляет 0,73, а лучевой терапии без предварительного тестирования - 0,70.

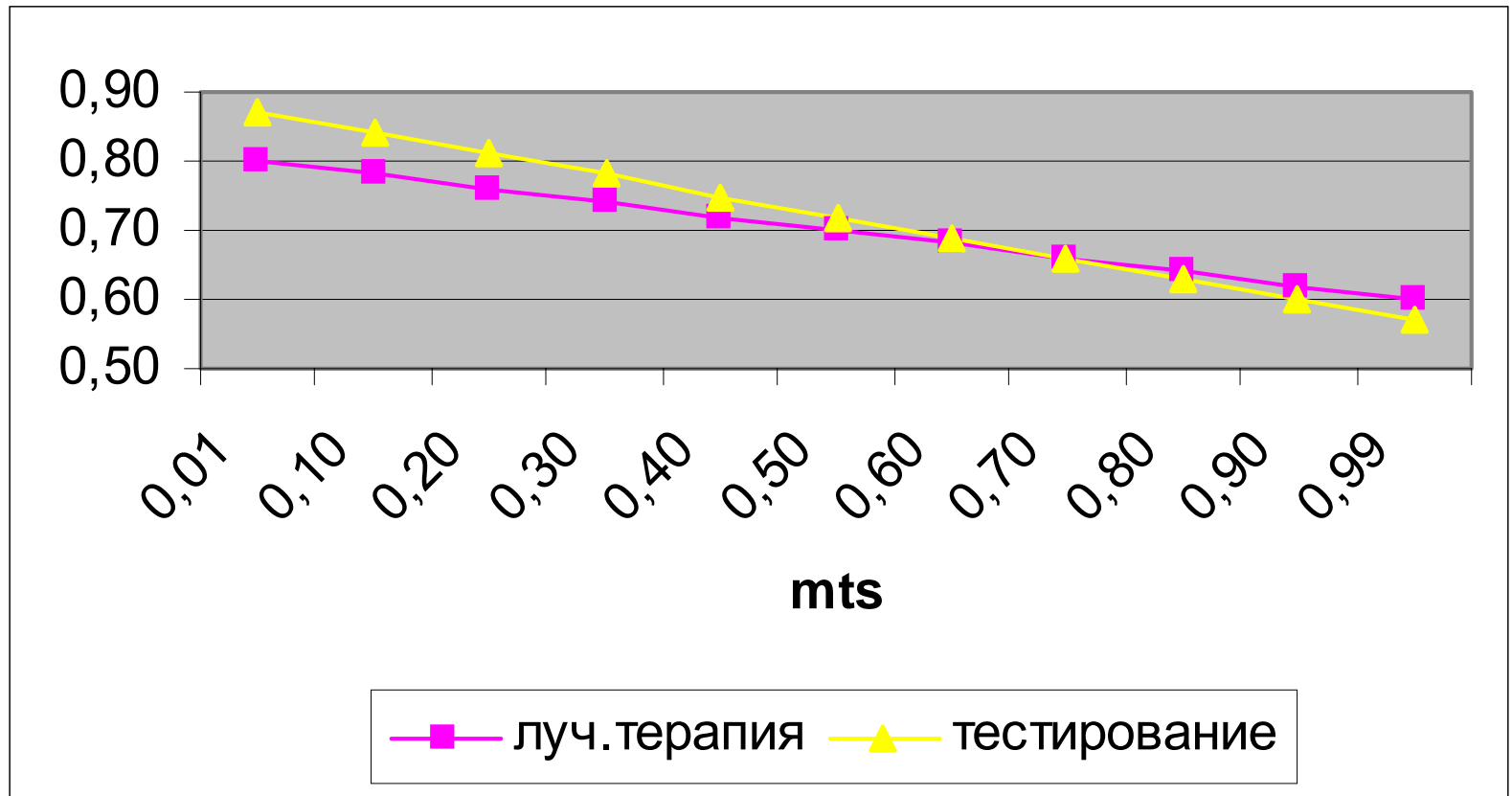


Анализ чувствительности





Анализ чувствительности (самые низкие Se и Sp)





Оценка соотношения ПОЛЬЗЫ И ВРЕДА ТЕРАПИИ

- ◆ Выявить предпочтения пациента. На этом этапе устанавливается, насколько высоко пациент ценит то, что он может приобрести в результате лечения и то, что может потерять. Для получения относительной ценности используется визуальная аналоговая шкала, на которой 1 означает полное здоровье, а 0 - смерть.
- ◆ Рассчитывается отношение вероятности пользы к вероятности вреда. Для этого клиницист может использовать NNT и количество лиц, которым лечение может повредить (NNH - величина, обратная разности частоты побочных эффектов в группе лечения и контроля) - тогда отношение будет равно NNH/NNT .
- ◆ Умножить полученную величину на отношение ценности приобретаемого в ходе лечения к теряемому в результате побочных эффектов. Полученная величина и позволяет принять решение о назначении препарата.



Пример

- ◆ Лечение РС интерфероном (ДС-РКИ)
 - группа лечения - 39% прогрессирование
 - группа контроля - 50%
 - побочные эффекты
 - группа лечения - 64%
 - группа контроля - 37%
- ◆ Пациент - прогрессирование - 0,05;
побочные эффекты - 0,95
- ◆ $NNT=9$ $NNH=4$ цены $(1-0,05)/(1-0,95)=19$
- ◆ Всего $19*4/9=8,5:1$ в пользу лечения



Метод пороговых вероятностей

◆ Порог диагностики

$$P_m = \frac{(1 - Sp) * H_o + H_m}{(1 - Sp) * H_o + Se * (ARR - H_o)}$$

частота осложнений терапии

частота осложнений диагностики

◆ Порог лечения

$$P_o = \frac{Sp * H_o - H_m}{Sp * H_o + (1 - Se) * (ARR - H_o)}$$



Метод пороговых вероятностей

какова должна быть пороговая вероятность тестирования и лечения, если тест имеет чувствительность 68% и специфичность 77%, лечение позволяет снизить абсолютный риск на 1% (соответствует 30% относительному снижению риска при 3% частоте осложнений), риск осложнений при тестировании составляет 1 на 100 000, возможные осложнения терапии наступают в 0,3%. Подставляя эти значения в выражение для порога тестирования, получаем:

$$p_m = [(1-0,77)*0,003 + 0,00001] / [(1-0,77)*0,003 + 0,68*(0,01-0,003)] = 0,147$$

(14,7%)

Для порога лечения имеем:

$$p_l = [0,77*0,003 - 0,00001] / [0,77*0,003 + (1-0,68)*(0,01-0,003)] = 0,544$$

(54,4%).



Марковское моделирование и QALY

- ◆ Предположим, что пациенту предлагается гипотензивная терапия, которая, если он будет следовать ей на протяжении 30 лет приведет к увеличению продолжительности жизни на 5 лет. Однако эти годы жизни будут добавлены в ее конце, где их "качество" ниже (как было показано Fryback и соавт., 1993, ценность жизни мужчины старше 60 лет составляет около 0,87).
- ◆ С другой стороны, "платой" за эти дополнительные годы жизни будут побочные эффекты гипотензивной терапии. Предположим, что их цена составляет 0,03 (ценность состояния с осложнениями - 0,97). В этом случае данный пациент выиграет
- ◆ $5 \cdot 0,87 - 30 \cdot 0,03 = 3,45$ QALY. Иными словами, гипотензивная терапия даст ему около 3,5 лет, эквивалентных полному здоровью.



Марковское моделирование и QALY

- ◆ Надо оценить продолжительность жизни в каждом состоянии
- ◆ Сложно, поэтому используется моделирование
- ◆ Упрощенный вариант:
 - продолжительность жизни = $1/\text{смертность на ЧЛН}$

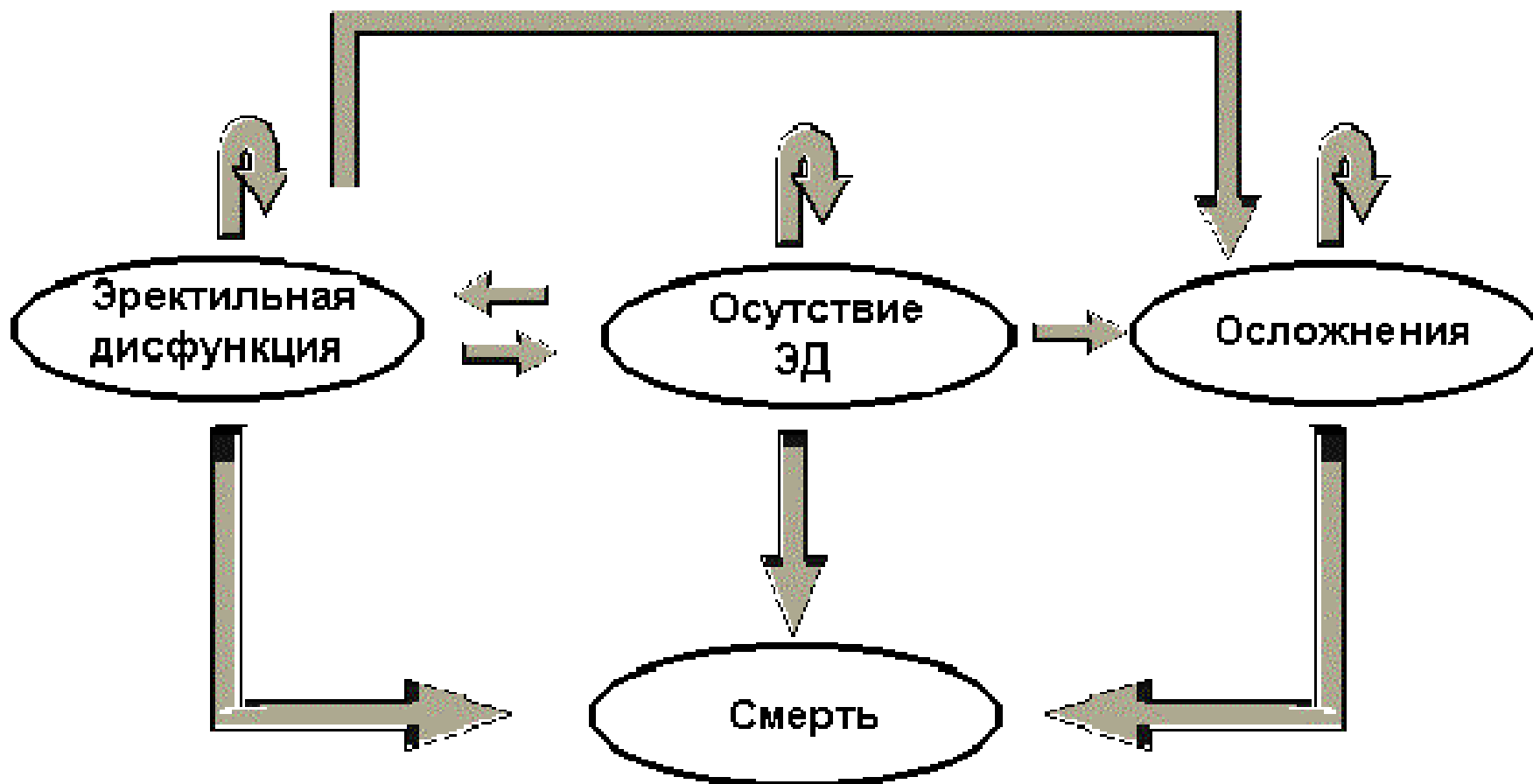


Упрощенный расчет

- ◆ У пациентов с системной красной волчанкой и поражением почек без стероидной терапии смертность составляет 0,016. Соответственно, продолжительность предстоящей жизни в этой группе равна $1/0,016=16,2$ года. Теперь предположим, что терапия стероидами снижает смертность на 7% (ARR=0,4%). Тогда продолжительность предстоящей жизни составит $1/(0,016-0,004)=17,4$ года. Иными словами, терапия приводит к увеличению продолжительности жизни на 1 год и 2,5 месяца.

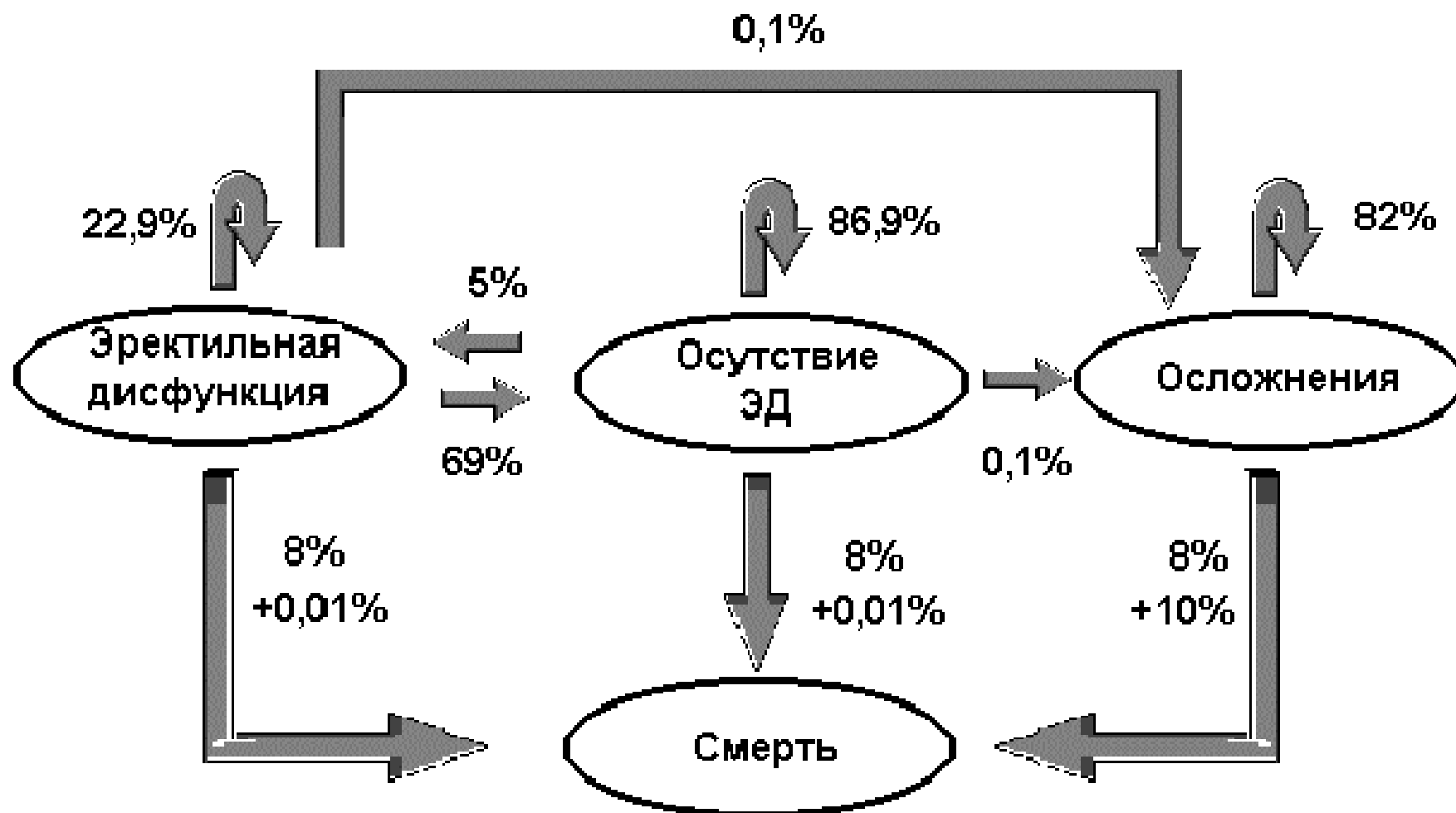


Марковское моделирование и QALY





Марковское моделирование и QALY





Анализ. Терапия сильденафилом

	ЭД	норма	осложнения	смерть
ЭД	0,2289	0,6900	0,0010	0,0801
норма	0,0500	0,8689	0,0010	0,0801
осложнения	0,0000	0,0000	0,8200	0,1800
смерть	0,0000	0,0000	0,0000	1,0000

Анализ модели

ЭД	норма	осложнения
1.97	10.36	0.07

$$QALY=0.74*1.97+0.87*10.36+0.07*0.4=10.49$$



Анализ. Терапия сильденафилом

- ◆ Если пациента не лечить, то у него может наступить спонтанная ремиссия эректильной функции (22%). Однако эта ремиссия может оказаться не стойкой. Предположим, что обратный процесс будет возникать немного чаще, чем при терапии сильденафилом - в 7% случаев. Используя эти данные для расчетов, получаем, что средний пациент проведет из оставшихся ему 12,5 лет жизни 5,06 года в состоянии с эректильной дисфункцией и 7,43 года без нее. Переводя эти величины в QALY, получаем:

- ◆ $QALY = 0.74 * 5.06 + 0.87 * 7.43 = 10.21$



Анализ. Терапия сильденафилом

- ◆ Терапия - 10,49 QALY
- ◆ Без лечения - 10,21 QALY
 - Разность - 91 день жизни

- ◆ Теперь деньги.
 - Считаем стоимость терапии (\$8243)
 - Считаем стоимость за 1 QALY (\$29 439)

Таблицы QALY

Highly cost-effective (< \$ 20'000/QALY)			
Lovastatin	Hyperlipidemia	2°, chol>=250mg/dl, men 45-54	saves lives and \$
Enalapril	congestive heart failure	ejection fraction <=0,35	saves lives and \$
Nurse counseling manual	smoking	post myocardial infarction	250
Physician counseling	smoking	men 50-54	1300
Beta-blocker	post myocardial infarction	high risk	3600
Lovastatin	Hyperlipidemia	2°, chol>=250mg/dl, women 45-54	4700
.....

Relatively cost-effective (\$20'000 - \$40'000 / QALY)			
Beta-blocker	Myocardial infarction	low-risk	20200
Lovastatin	Hyperlipidemia	1°, chol>=300mg/dl, 3 RF, men 55-64	20700
Exercise	Prophylaxis	men, 35 yrs	22400
Lovastatin	Hyperlipidemia	2°, chol<=250mg/dl, men 55-64	22900
Community-screening	Hypertension	DBP >= 105 mm Hg	29700
ECG exercise test	Cor Art Disease	CAD, men 55 yrs	30000
Oat bran	Hyperlipidemia	LRC-CPPT patient pref.	31600
.....

Borderline (>\$40'000 - \$60'000 / QALY)			
Lovastatin	Hyperlipidemia	1°, chol>=300mg/dl, 2 RF, men 55-64	41800
Cor. Art. Bypass Graft	Chronic CAD	severe angina, 2 vessels	42500
Lovastatin	Hyperlipidemia	2°, chol<=250mg/dl, women 55-64	48600
.....

Expensive (>\$60'000 - \$100'000 / QALY)			
Cor. Art. Bypass Graft	Chronic CAD	severe angina, 1 vessel	72900



Принятие решений для менеджеров

- ◆ Подходы аналогичны
- ◆ Требуется оценка предпочтений населения
- ◆ Учет стоимости
- ◆ Учет побочных эффектов



Достоинства моделирования

- ◆ Простота модели, как для понимания, так и для использования
- ◆ Легкое проведение анализа устойчивости решения и ответа на вопросы типа "А что если так-то изменится данный параметр?"
- ◆ Модель позволяет оценить изменения во времени.
- ◆ Можно анализировать системы различной сложности и с различными допущениями (например, об изменениях вероятностей событий со временем)