

O preferenci léčebných metod

PAVEL VÍTEK

V článku je formulován model umožňující zavést soustavu preferenčních vztahů v množině různých terapeutických metod, určených k léčbě téže nemoci. Preference je ustanovena na základě průměrných změn soustavy „vedlejších parametrů“ před a po aplikaci té které metody.

I. ÚVOD

Rozvoj všech vědeckých odvětví, které ovlivňují klinickou medicínu, si vynucuje kvalitativní změny v její praxi. Nové, účinnější léky, přístroje a metodika zvětšují neustále počet léčebných metod, což vyžaduje přesnější a spolehlivější hodnocení jejich účinků na lidský organismus. Často se totiž ocitáme v situaci, kdy se musíme rozhodnout mezi několika metodami určenými na jednu a tutéž nemoc. Vzniká tedy jakýsi problém rozhodování, tj. problém výběru optimální léčebné metody z dané množiny metod na základě posouzení jejich komplexního účinku na organismus. V práci je prezentován jeden speciální přístup k řešení tohoto problému. Obecný výsledek práce spočívá v nalezení kvantitativních metod umožňujících ustanovit relaci preference v uvažované množině léčebných metod na základě jejich účinků na dostatečně velké statistické soubory pacientů. Přitom se předpokládá, že aplikace libovolné z uvažovaných metod vede s pravděpodobností 1 k vyléčení dané nemoci a preference léčebných metod se ustanovuje pouze na základě jejich účinků na předem vymezený soubor parametrů charakterizujících stav organismu.

Při popisu diskutované situace budeme některé pojmy používat v poněkud jiném významu než je v medicíně obvyklé a proto je nyní blíže vymezíme. Abychom si udělali reálnou představu o tom, v jakém stavu se organismus nalézá, musíme mít k dispozici veličiny obsahující informaci o stavu a funkci jednotlivých orgánů. Jako příklady těchto veličin mohou sloužit výsledky nej-různějších testů a zkoušek (měření tlaku, teploty, pulsu, biochemické vyšetření, rtg vyšetření, atd.), které budeme v dalším nazývat *parametry*. Parametry mohou mít charakter diskrétních nebo spojitých reálných veličin, nabývajících hodnot z jistých intervalů, jejichž hranice jsou zadány existenčními možnostmi organismu. Uvnitř každého z těchto intervalů existuje oblast, obsahující ty hodnoty parametrů, jež jsou v mezích normy.

Souborem konkrétních hodnot dostatečně bohaté třídy parametrů je s postačující přesností charakterizován zdravotní stav pacienta. Klasifikace zdravotních stavů pacienta je v medicíně zadaná rozkladem prostoru obsahujícího jako svoje elementy všechny možné soubory konkrétních hodnot parametrů (viz [1]). Každá nemoc je přitom charakterizována podoblastí uvažovaného prostoru. Ty parametry, které nemají vliv na to, zda zdravotní stav pacienty spadá do uve-

dené podoblasti či ne, budeme nazývat *vedlejší parametry*. Pojem vedlejšího parametru tedy závisí na nemoci a názorně jej lze charakterizovat jako parametr, který nenese žádnou informaci o tom, zda pacient uvažovanou nemoc má či nemá. O tom, zda daný parametr lze v souvislosti s danou nemocí považovat za vedlejší či ne, lze rozhodnout např. na základě zkušenosti, nashromážděné soudobou klinickou diagnostikou, nebo pomocí statistických testů.

Nyní se vrátíme k našemu problému hodnocení léčebných metod. Jestliže při posuzování metody budeme přihlížet k jejímu účinku na parametry, které s nemocí bezprostředně souvisí budeme říkat, že léčebnou metodu posuzujeme podle jejího vlivu na chorobu, na kterou je určena. V případě, že nás bude zajímat působení metody na vedlejší parametry, budeme ji hodnotit podle jejich vedlejších účinků. Je jasné, že v praxi jsou obě tato hlediska směřována a léčebné metody se klasifikují podle komplexních účinků na organismus. V případech, kdy se jejich účinky nesusťředují pouze na několik parametrů, je jejich hodnocení obtížnou záležitostí. Problém spočívá především v tom, že faktorů, které bychom měli současně zahrnout do našich úvah, je velké množství a jejich projevy jsou často protichůdné, z čehož vyplývá, že volba nevhodnější terapie musí být provedena především podle lékařovy intuice. Tato situace si tedy vynucuje nalézt nějakou, pokud možno objektivní metodu, pomocí níž bychom mohli rozhodnout o preferenci léčebných metod.

V nejobecnějším případě máme několik léčebných metod, jejichž účinky jsou různé co do vlivu na základní chorobu (je různá doba léčby, tj. její intenzita, je různé procento pacientů, kteří se uzdraví, zlepší, nebo zhorší, jsou různé náklady na jednotlivé léčby atd.), i vlivu na soubor vedlejších parametrů. Tato situace je však příliš komplikovaná pro matematické modelování a proto při konkretizaci našeho problému provedeme jisté zjednodušení, spočívající v předpokladu, že všechny účinky jednotlivých metod na základní nemoc, právě tak jako faktory ekonomického charakteru jsou stejné. Bez újmy na obecnosti lze předpokládat, že aplikace libovolné z uvažovaných metod vede k vyléčení dané nemoci. Za této situace lze léčebné metody hodnotit z hlediska jejich vlivu na libovolný, předem zadaný, soubor vedlejších parametrů, čímž se budeme zabývat dále.

Abychom hodnocení prováděli co možná neobjektivněji, budeme uvažovat průměrné změny vedlejších parametrů (dále jen parametrů) ve statistických souborech pacientů, na které byly jednotlivé metody aplikovány. Provedeme dále numerické ocenění změny jednotlivých parametrů na základě lékařských zkušeností a znalostí, což nám umožní převést problém do kvantitativních úvah a uspořádat léčebné metody co do terapeutické výhodnosti podle jejich průměrného účinku na uvažovaný soubor parametrů. Při oceňování nebereme v úvahu, jaká léčebná metoda byla aplikována, ani jakým způsobem ke změně parametrů došlo. Hodnotíme pouze změnu parametrů, tj. k dvojicím stavů parametrů přiřazujeme jakási čísla, což jinak řečeno je konstrukce reálné funkce definované na množině dvojic stavů parametrů. Tuto funkci, která hraje základní úlohu v dalších úvahách, nazveme *funkcí zisku*. Způsob jakým máme při oceňování postupovat se případ od případu mění a obecně lze udat pouze metodický návrh:

Každé uspořádání dvojici souboru parametrů (před aplikací a po aplikaci léčebné metody) přiřadíme jakési číslo, kterým chceme charakterizovat kvantitativní míru zisku, odpovídajícího změně zdravotního stavu pacienta, přičemž

- a) jestliže výsledný stav lze lékařsky charakterizovat jako lepší než stav počáteční, hodnota funkce zisku musí být kladná;
- b) jestliže konečný stav lze charakterizovat jako horší, musí být hodnota funkce zisku záporná;
- c) jestliže v mezích přípustné tolerance lze počáteční a konečný stav považovat za ekvivalentní, příslušná hodnota funkce zisku musí být rovna nule.

Při volbě absolutní hodnoty daného ocenění je nutné se spoléhat na lékařské zkušenosti a dbát toho, aby jednotlivé hodnoty funkce zisku byly v pokud možno objektivní relaci. Konstrukce funkce zisku (anebo, jak se říká ve statistické teorii rozhodování, váhové funkce) je jediný subjek-

tivní prvek, který zanášíme do našeho modelu. Proto musíme postupovat velice opatrně a pečlivě zvážit všechny okolnosti, mající na její volbu vliv.

Přechod mezi každým počátečním a konečným stavem uvažovaného souboru parametrů není vždy možný. Znamená to, že funkci zisku není potřeba určovat pro všechny uspořádané dvojice stavů parametrů, nýbrž jen pro ty, mezi nimiž je přechod možný. Jak je ostatně vidět i z dalšího, lze v mezích uvažovaného statistického modelu bez vlivu na konečný výsledek, pro tyto případy volit hodnoty funkce zisku zcela libovolně. Zdůrazňme, že funkce zisku je obecně nesymetrická (nemusí ovšem vždy být antisymetrická) to znamená, že pro dva stavy souboru parametrů jsou hodnoty funkce zisku pro opačné směry přechodu obecně různé.

Kritérium pro uspořádání (preferenci) léčebných metod podle vlivu na uvažovaný soubor vedlejších parametrů nám poskytnou střední hodnoty zisků (ve smyslu statistickém, tzn. vzaty přes dostatečně velké soubory pacientů) příslušející jednotlivým metodám. Matematický model, který exaktněji vymezíme v následující části práce, je analogický obecnému modelu statistické teorie rozhodování za předpokladu, že množinu počátečních stavů uvažovaného souboru parametrů interpretujeme jako parametrický prostor a množinu výsledných stavů jako výběrový prostor. Pravděpodobnostní zákon na množině dvojice počátečních a výsledných stavů, je pak determinován danou léčebnou metodou.

II. MATEMATICKÝ MODEL

Přistupme nyní k formulaci a řešení uvedeného problému. Mějme soubor léčebných metod $\mathcal{M} = \{M_j\}$, které splňují výše uvedený požadavek, tzn. na nemoc, na kterou jsou určeny, mají ekvivalentní účinek. (Bez újmy na obecnosti můžeme předpokládat, že každá aplikace jakékoliv léčebné metody z množiny \mathcal{M} vede k vyléčení uvažované choroby.) Mějme dále soubor parametrů $\vartheta = (\vartheta_1, \vartheta_2, \dots, \vartheta_m)$ (kde každý parametr ϑ_i může nabývat buď diskrétních hodnot $\vartheta_{i1}, \vartheta_{i2}, \dots, \vartheta_{in_i}$ anebo spojitých hodnot z intervalu $\langle a_i, b_i \rangle$) reprezentující stav pacienta před aplikací léčby. Množinu všech možných stavů souboru ϑ před léčbou označíme symbolicky Θ . Obdobně soubor parametrů $\vartheta' = (\vartheta'_1, \vartheta'_2, \dots, \vartheta'_k)$ (kde každý parametr ϑ'_j může nabývat buď diskrétních hodnot $\vartheta'_{j1}, \vartheta'_{j2}, \dots, \vartheta'_{jm_j}$ aneb spojitých hodnot z intervalu $\langle a'_j, b'_j \rangle$) nechť reprezentuje stav pacienta po aplikaci léčby. Množina Θ' nechť obsahuje všechny možné hodnoty souboru ϑ' .

Abychom mohli určit průměrné zisky pro jednotlivé metody, musíme znát pravděpodobnosti $P(\vartheta)$ výskytu souboru $\vartheta \in \Theta$, pro které platí

$$\sum_{\vartheta \in \Theta} P(\vartheta) = 1,$$

a podmíněné pravděpodobnosti $P_j(\vartheta'/\vartheta)$ toho, že se bude realizovat stav souboru parametrů $\vartheta' \in \Theta'$ za předpokladu, že před aplikací metody M_j se vyskytoval stav souboru $\vartheta \in \Theta$, pro který platí

$$\sum_{\vartheta' \in \Theta'} P_j(\vartheta'/\vartheta) = 1$$

pro každé $\vartheta \in \Theta$.

Pravděpodobnostní distribuce P na množině Θ v případě, že parametry ϑ , jsou spojité, je zadána hustotou pravděpodobnosti $f(\vartheta) \geq 0$ definovanou na Θ , kde

$$\int_{\Theta} f(\vartheta) d\vartheta = 1.$$

Obdobně, podmíněné pravděpodobnostní distribuce $P_j(\cdot/\vartheta)$, $\vartheta \in \Theta$ jsou ve spojitém případě zadány podmíněnými hustotami pravděpodobnosti $f_j(\vartheta'/\vartheta) \geq 0$ definovanými pro každé $\vartheta \in \Theta$ na množině Θ' tak, aby

$$\int_{\Theta'} f_j(\vartheta'/\vartheta) d\vartheta' = 1.$$

Pro podmíněné pravděpodobnosti platí

$$(1) \quad P_j(\vartheta'/\vartheta) = \frac{P_j(\vartheta, \vartheta')}{P(\vartheta)}$$

v případě, že parametry jsou diskrétní, a pro podmíněné hustoty pravděpodobnosti platí

$$(1') \quad f_j(\vartheta'/\vartheta) = \frac{f_j(\vartheta, \vartheta')}{f(\vartheta)}$$

v případě, že parametry jsou spojité, kde $P_j(\vartheta, \vartheta')$ je pravděpodobnost současného výskytu souborů parametrů $\vartheta \in \Theta$ a $\vartheta' \in \Theta'$ a $f_j(\vartheta, \vartheta')$ je hustota pravděpodobnosti současného výskytu souborů parametrů ϑ, ϑ' , za předpokladu, že byla použita léčebná metoda M_j .

Nyní musíme pro každou dvojici (ϑ, ϑ') , pro kterou to má význam ve smyslu uvedeném v úvodní části práce, zkonstruovat funkci zisku $z(\vartheta, \vartheta')$, pomocí níž provedeme ocenění změny $\vartheta \rightarrow \vartheta'$.

Zisk $Z_j(\vartheta)$ příslušející léčebné metodě M_j a počátečnímu souboru parametrů ϑ , lze definovat jako střední hodnotu funkce zisku vzhledem k pravděpodobnostní distribuci $P_j(\cdot/\vartheta)$ tj.

$$Z_j(\vartheta) = E z(\vartheta, \vartheta').$$

Tudíž v diskrétním případě lze psát

$$(2) \quad Z_j(\vartheta) = \sum_{\vartheta' \in \Theta'} z(\vartheta, \vartheta') \cdot P_j(\vartheta'/\vartheta)$$

a ve spojitém případě

$$(2') \quad Z_j(\vartheta) = \int_{\Theta'} z(\vartheta, \vartheta') f_j(\vartheta'/\vartheta) d\vartheta'.$$

Hodnotu průměrného zisku Z_j odpovídajícího metodě M_j vypočteme jako střední hodnotu zisků $Z_j(\vartheta)$ přes všechny stavy ϑ počátečního souboru parametrů. Pro

diskretní, respektive spojité případ dostáváme

$$(3) \quad \mathcal{Z}_j = E Z_j(\vartheta) = \sum_{\vartheta \in \Theta} Z_j(\vartheta) P(\vartheta) = \sum_{\vartheta' \in \Theta'} z(\vartheta, \vartheta') P_j(\vartheta, \vartheta'),$$

respektive

$$(3') \quad \mathcal{Z}_j = E Z_j(\vartheta) = \int_{\Theta} Z_j(\vartheta) f(\vartheta) d\vartheta = \iint_{\Theta \times \Theta'} z(\vartheta, \vartheta') f_j(\vartheta, \vartheta') d\vartheta' d\vartheta.$$

Pomocí čísel \mathcal{Z}_j můžeme nyní sestavit preferenční stupnici v množině \mathcal{M} . Léčebnou metodu M_i budeme preferovat vzhledem k metodě M_j (symbolicky $M_i < M_j$) tehdy a jen tehdy, jestliže $\mathcal{Z}_i > \mathcal{Z}_j$. Preferenční stupnice, kterou takto obdržíme, nám stanoví objektivní pořadí výhodnosti použití léčebných metod z \mathcal{M} , z hlediska jejich vlivu na uvažovaný soubor \mathcal{Q} vedlejších parametrů za předpokladu, že funkce zisku bude stanovena konsistentně s předpoklady vytyčenými v úvodní části práce a se zásadami obecně platnými v soudobé medicíně.

III. PŘÍKLAD APLIKACE

V této části budeme aplikovat model vytvořený výše na konkrétní situaci. Máme dvě metody na léčení reumatické horečky (FR). Je to léčba salicylanem sodným, kterou označíme jako I a léčba movirenem, kterou označíme jako II. Víme, že spolu s FR se často vyskytuje anémie, jejíž průběh se mění spolu s léčením FR, nebo také, že mezi pacienty, kteří při přijetí anémii neměli, existuje jisté procento, u kterého se anémie objeví v průběhu hospitalizace. Anémii přitom lze považovat za vedlejší parametr ve smyslu vymezeném dříve. Budeme-li tedy chtít zodpovědět otázku, které z uvedených léčebných metod dát přednost, pokud se týče jejich vlivu na anémii, bude vhodné použít popsaného statistického modelu. Nejprve musíme prozkoumat zdali skutečně tuto situaci lze uvedeným modelem popsat a zda jsou splněny nutné předpoklady pro jeho použití. Opravdu lze připustit tvrzení, že obě metody mají na FR přibližně ekvivalentní účinky, čímž je splněn první předpoklad. Soubor vedlejších parametrů je zde reprezentovaný jediným parametrem – anémií, resp. počtem erythrocytů v jednom cm^3 .

Konkrétní situaci, kterou zde řešíme, zachytila ve své výzkumné práci dr. Kaňková z Výzkumného ústavu chorob reumatických. Obdržené výsledky jsou uspořádány v tab. 1.

Abychom mohli rozhodnout, zdali mezi průběhem anemie a použitou léčebnou metodou existuje statistická závislost (což je apriorní podmínka použitelnosti našeho matematického modelu), použijeme kritérium χ^2 . Podrobný popis použití tohoto kritéria je uveden v [2]. Vypočtením hodnoty χ^2 obdržíme 10,562, což nám zaručuje, že hledaná závislost je přítomna alespoň z 90%ní jistotou (viz [3]).

Zformulujeme nyní náš problém v terminologii diskutovaného statistického modelu. Máme dvě léčebné metody, které splňují nutné požadavky. Jediným vedlejším para-

Tabulka 1.

Rozdělení souboru 76, respektive 27 pacientů podle stavu anémie před a po léčbě salicylanem sodným, respektive movirenem (hodnoty v závorkách)

Stav po aplikaci léčby stav před aplikací léčby	Anémie je (ϑ'_{11})	Anémie zlepšena (ϑ'_{12})	Anémie není (ϑ'_{13})	Anémie zhoršena (ϑ'_{14})
anémie je (ϑ_{11})	6 (5)	21 (3)	32 (4)	7 (3)
anémie není (ϑ_{12})	8 (2)	—	11 (8)	—

metrem před aplikací léčby ϑ je počet erythrocytů v 1 cm^3 . Budeme předpokládat, že množina Θ všech možných stavů parametrů ϑ má pouze dva prvky a to ϑ_{11} označující přítomnost anémie (počet erythrocytů je pod jistým limitem) a ϑ_{12} označující nepřítomnost anémie (počet erythrocytů je v mezích normy). Jediným vedlejším parametrem po aplikaci léčby ϑ' je znovu počet erythrocytů v 1 cm^3 . Budeme předpokládat, že množina Θ' všech možných hodnot parametrů ϑ' má čtyři prvky a to ϑ'_{11} označující přítomnost anémie, ϑ'_{12} označující zlepšení anémie, ϑ'_{13} označující nepřítomnost anémie a ϑ'_{14} označující zhoršení anémie. Do těchto čtyř stavů jsou zahrnuty i další, původně udané, a to nezměněný stav, což vlastně je přítomnost resp. nepřítomnost anémie (v případě, že nemocný anémii měl resp. neměl) a anémie vytvořená během hospitalisace, což je zahrnuto pod přítomností anémie po skončení léčby.

Přistupme nyní ke konstrukci funkce zisku. Máme tedy ocenit změny parametru $-\vartheta_{11}$ na hodnoty ϑ'_{11} , ϑ'_{12} , ϑ'_{13} , ϑ'_{14} a parametru ϑ_{12} na hodnoty ϑ'_{11} , ϑ'_{13} . Hodnoty funkce zisku jsou uvedeny v tab. 2. Budeme současně diskutovat ocenění pro stavy, kdy pacient anémii měl (ϑ_{11}) a vyléčil se (ϑ'_{13}) a kdy anémii neměl (ϑ_{12}) a v průběhu

Tabulka 2.

Hodnoty funkce zisku

	ϑ'_{11}	ϑ'_{12}	ϑ'_{13}	ϑ'_{14}
ϑ_{11}	0	$+\frac{1}{2}$	+1	$-\frac{1}{2}$
ϑ_{12}	-1	—	0	—

léčby se vytvořila (ϑ'_{11}). Pokud se týče toho, jaké znamení přisoudit funkci zisku v těchto případech, řídíme se dříve uvedenými pravidly. Z lékařského hlediska se obě tyto změny zdají být stejně závažné a proto i absolutní hodnoty příslušných funkcí zisku budou stejné a to rovny jedné. V případech, kdy pacient před léčbou anémií měl (ϑ_{11}) a po léčbě došlo ke zhoršení (ϑ'_{14}), nebo ke zlepšení (ϑ'_{12}), platí předchozí úvaha pro znaménka. Absolutní hodnoty funkcí zisku volíme rovny jedné polovině, protože při sběru statistického materiálu dochází ke zprůměrování zisků, jež jsou zastoupeny s více méně rovnoměrnou frekvencí. V případech, kdy se stav v přípustných tolerancích nezměnil, mají funkce zisku hodnotu nulovou.

Nyní již můžeme podle vzorce (3) spočítat průměrné zisky. Výpočet provedeme pro metodu I (pro metodu II je výpočet zcela obdobný)

$$\begin{aligned} \mathcal{Z}_I &= \sum_{\substack{\vartheta \in \Theta \\ \vartheta' \in \Theta'}} z(\vartheta, \vartheta') P_I(\vartheta, \vartheta') = \sum_{\substack{\vartheta \in \Theta \\ \vartheta' \in \Theta'}} z(\vartheta, \vartheta') P_I(\vartheta'/\vartheta) P(\vartheta) = \\ &= \frac{1}{2} \left(\frac{21}{76} - \frac{7}{76} \right) + 1 \left(\frac{23}{76} - \frac{8}{76} \right) = 0,29. \end{aligned}$$

Pro metodu II vychází $\mathcal{Z}_{II} = 0,036$. Odtud je jasně vidět, že vzhledem k anémii budeme preferovat metodu I před metodou II.

Z tohoto příkladu plyne, že již za velice jednoduchých podmínek (dvě metody a jeden parametr) nám může uvedený model být velmi užitečný. Při pouhém pohledu na tab. I zadávající hodnoty získané jako výsledky šetření, lze totiž jen velmi obtížně dospět k logicky fundované úvaze, v níž by plynul požadovaný výsledek.

IV. ZÁVĚR

Spolu se zvyšující se přesností a rozsahem pozorování, která se v medicíně provádějí, je nutné zvýšit i přesnost a spolehlivost metod, kterými jsou získané výsledky hodnoceny a aplikovány. Proto pronikání matematických metod do lékařských úvah je celkem logický vývoj. Přesto tyto metody nejsou přijímány a aplikovány tak, jak by odpovídalo jejich možnostem a významu. V modelu, který zde předpokládáme dochází ke spojení lékařské zkušenosti, znalosti a intuice s matematickými metodami. Při konstrukci funkce zisku je nutné uvažovat takové množství faktů, jaké prozatím není v našich možnostech exaktně zachytit a proto jejich vliv musíme popsat na základě odhadu důležitosti, kterou každému z nich přisuzujeme. Je jasné, že k tomu potřebujeme vysice kvalifikovaný lékařský názor, vytvořený právě pomocí znalostí a zkušeností. Sám matematický model potom zaručuje, že rozhodnutí bude provedeno objektivně a tím splněn požadavek, který jsme položili, aby hodnocení zjištěných výsledků bylo korektnější.

(Došlo dne 29. listopadu 1967)

- [1] Perez A.: Information Theory in Data Reduction Problems. Paper presented at the Third Prague Conference on Information Theory Statistical Decision Functions and Random Processes (1962).
- [2] Waerden Van Der. B. L.: *Matematische Statistik*, Berlin 1957.
- [3] Janko J.: *Statistické tabulky*. NČSAV, Praha 1958.

SUMMARY

On Preferences of Treatment Methods

PAVEL VÍTEK

This paper discuss a mathematical pattern of several methods of treatment of one disease with approximately similar results. We want to determine preferential relations among these methods according to their secondary effects. The secondary effects are characterised by secondary parameters, i.e. those that do not render any information if the patient does or does not suffer from the disease in question. We shall undertake the numerical evaluation of the transformation of the individual parameters before and after application of the treatment on the bases of medical experience and knowledge, i.e. we shall construct a function which will be called hereafter the function of gain. In order to achieve the most objective evaluation we shall take into consideration the average transformations of secondary parameters. The criterium for classification of methods of treatment according to the effects of the set of secondary parameters under consideration will render the average gain values of each method.

Ing. Pavel Vítek, Výzkumný ústav chorob reumatických, Na Slupi 4, Praha 2.