НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ

«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
імені ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»

Фізико-математичний факультет

Кафедра математичного аналізу та теорії ймовірностей

«На правах рукопису»

УДК 519.21

До захисту допущено:

Завідувач кафедри

_____ О. І. Клесов

«08» січня 2024 р.

Магістерська дисертація

на здобуття ступеня магістра

за освітньо-професійною програмою «Страхова та фінансова математика»

зі спеціальності 111 «Математика»

на тему: «Марковські моделі медичної статистики»

Виконала:

студентка ІІ курсу магістратури, групи ОМ-21мп

Дорошенко Ольга Володимирівна _____

Науковий керівник:

Доктор фізико-математичних наук, професор

Пилипенко Андрій Юрійович _____

Рецензент:

Доцент, кандидат хімічних наук, старший науковий співробітник

НМУ ім. О.О. Богомольця

Привалко Елеонора Геннадіївна _____

Засвідчую, що у цій магістерській дисертації немає запозичень з праць інших авторів без відповідних посилань.

Студентка _____

Київ – 2024 року

Національний технічний університет України

«Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського»

Фізико-математичний факультет

Кафедра математичного аналізу та теорії ймовірностей

Рівень вищої освіти – другий (магістерський) за освітньо-професійною програмою

Спеціальність – 111 «Математика»

Освітньо-наукова програма «Страхова та фінансова математика»

ЗАТВЕРДЖУЮ

Завідувач кафедри

_____ Олег Іванович КЛЕСОВ

«___» січня 2024р.

ЗАВДАННЯ

На магістерську дисертацію

Дорошенко Ользі Володимирівні

1. Тема дисертації «**Марковські моделі медичної статистики**», науковий керівник дисертації Доктор фізико-математичних наук, професор Пилипенко Андрій Юрійович, затверджені наказом по університету від « 13 » листопада 2023 р. № 5250-с

2. Термін подання студентом дисертації 11.01.2024

3. Об’єкт дослідження: ICER (Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат)

4. Перелік завдань, які потрібно виконати:

- ознайомитись з поняттям медичної статистики, історією її виникнення;
- опрацювати теоретичні відомості щодо можливості застосування марковської моделі у медичній статистиці;
- сформувати математичну модель для загального випадку;
- застосувати отриману модель до поставленої практичної задачі.

5. Консультантів немає.

6. Дата видачі завдання 07.09.2023

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Ознайомитись з поняттям медичної статистики, історією її виникнення;	До 01.10.2023	
2	Опрацювати теоретичні відомості щодо можливості застосування марковської моделі у медичній статистиці;	До 05.11.2023	
3	Сформувати математичну модель для загального випадку;	До 10.12.2023	
4	Застосувати отриману модель до поставленої практичної задачі.	До 20.12.2023	

Студент Ольга Дорошенко

Науковий керівник Андрій Юрійович Пилипенко

Реферат

Магістерська дисертація: 42 сторінки, 13 слайдів для проектора, 8 першоджерел.

Мета роботи: створити марковську модель для визначення ICER (Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат)

Під час написання цієї роботи, було вивчено поняття медичної статистики, історію її виникнення, опрацьовано теоретичні відомості щодо застосування ланцюгів Маркова у медичній статистиці, ознайомлено з поняттями основних показників медичної статистики. Було створено математичну модель для загального випадку визначення ICER.

Ключові слова: математична статистика, ланцюг Маркова, ICER, QALY.

Abstract

Master's thesis: 42 pages, 13 projector slides, 8 primary sources.

The purpose of the work: to create a Markov model for determining the ICER (Incremental Cost Effectiveness Ratio)

During the writing of this work, the concept of medical statistics was studied, the history of its occurrence, theoretical information on the application of Markov chains in medical statistics was worked out, the concepts of the main indicators of medical statistics were introduced. The mathematical model was created for the general case of determining the ICER.

Keywords: mathematical statistics, Markov chain, ICER, QALY.

Зміст

Вступ 7

1. Історія виникнення медичної статистики 8

2. Поняття та методи медичної статистики 12

3. Основні показники медичної статистики 16

3.1. Час виживання 16

3.2. Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio). Кількість якісних років життя (QALY — quality-adjusted life years) 19

4. Застосування моделей Маркова у медичні статистиці…24

5. Застосування моделей Маркова для розв'язку поставленої задачі…… 31

6. Розв'язок поставленої задачі ……..……36

Висновки 41

Список використаної літератури 42

ВСТУП

Медична статистика є інструментом збору, обробки, аналізу та інтерпретування даних у сфері охорони здоров'я. Завданням медичної статистики є вивчення стану здоров'я населення, причинно-наслідкових зв'язків захворюваності, смертності, інвалідності населення в залежності від факторів та умов навколишнього середовища; вивчення та аналіз даних про кадри в системі охорони здоров'я, мережі медичних закладів охорони здоров'я з метою планування та визначення потреб населення в різних видах медичної допомоги; оцінка якості та ефективності роботи лікарів і закладів охорони здоров'я.

Ефективне функціонування закладів охорони здоров'я напряму залежить від їх готовності та здатності швидко й успішно функціонувати у мінливому конкурентному середовищі, яке формується під впливом політичних, економічних, соціальних, правових, культурних та інших чинників, що діють на роботу цих медичних установ та пов'язане з комплексним рішенням існуючих нині проблем різними засобами: правовими, економічними, адміністративними та інформаційними. У зв'язку із цим, у сфері охорони здоров'я посилюється значення інструментарію таких дисциплін, як економіка, інформатика, математика та, безумовно, статистика, яка є методологією оптимізації економічних та управлінських процесів.

В процесі управління у сфері охорони здоров'я статистика грає виняткову роль. Вона допомагає здійснити функцію зворотного зв'язку - без цього ефективний менеджмент стає неможливим. Медична статистика виявляє основні

тенденції та закономірності формування здоров’я населення і розвитку медицини за допомогою кількісних методів дослідження з урахуванням впливу соціально-економічних та екологічних чинників, чим сприяє прийняттю науково обґрунтованих управлінських рішень. Використання статистичної методології в організації системи управління медичними установами різного типу і форм власності дає змогу розробляти й ефективно реалізовувати управлінські рішення у сфері охорони здоров’я, підвищити рівень адаптації закладів охорони здоров’я в умовах конкуренції. Виходячи зі специфіки діяльності закладів охорони здоров’я в сучасних реаліях, методологічні основи статистичного забезпечення їх управління повинні бути адекватні пріоритетним напрямам регулювання галузі охорони здоров’я у цілому, будуватися на використанні функціонального та цільового підходів, передбачати використання спеціальних методів аналізу.

Задача даної роботи полягає у визначенні економічної ефективності застосування лікарського засобу для групи людей, у яких виявлено захворювання дихальної системи, що призводить до зменшення об’єму легень.

1. Історія виникнення медичної статистики

Наприкінці XV ст. математика знаходилася ще на досить примітивному рівні. Математики досі не визнавали число нуль і не знали, як працювати з від'ємними числами. За винятком кількох прикладів імовірнісного мислення, існують мізерні докази використання математичного підходу до ймовірностей

для оцінки ризиків або оцінки достовірності вимірювань до середини XVII століття.

Більшість істориків простежують походження сучасної теорії ймовірності до зусиль вирішити певні проблеми азартних ігор, які були остаточно вирішено П'єром де Ферма (1601–1665) і Блезом Паскалем (1623–1662). Ці зусилля заклали математичну основу сучасної теорії ймовірностей. [3]

Аналіз невизначеності та похибок вимірювань ґрунтується на знаннях астрономії, яка з часів античності до вісімнадцятого століття була домінуючою сферою використання чисельних методів.

Але поступово з’явилося розуміння усереднення спостережень і впровадились різні методи підбору даних спостережень до параметричних моделей.

Основоположники сучасної статистики, такі як Якоб Бернуллі (1654–1705), Абрахам де Муавр (1667–1754), П’єр Симон Лаплас (1749–1827), Карла Фрідріх Гаус (1777–1855), зробили свій внесок у ранній розвитку теорії похибок вимірювання. [3]

Системний підхід до збору даних і зведення спостережень у таблиці почалося з вчення Френсіса Бекона (1561–1626). Одна з перших областей, де використовувався підхід Бекона була демографія.

У 1662 році Джон Граунт (1620–1674), лондонський торговець, який брав активну участь у місцевій політиці, опублікував свою роботу «Природничі і Політичні зауваження, зроблені на основі даних про смертність», яку історики називають «чудова книга», «зразок статистичного аналізу демографічних

даних». У той час, коли статистичних даних про поділ населення за віком не було, Граунт працював над створенням першої таблиці з даними про виживання. Завдяки широкому впливу роботи Граунта, таблиці з даними про виживання були представлені в Парижі в 1667 році, а незабаром і в інших містах Європи. [3]

Методи статистичного аналізу Граунта були широко прийняті статистами XVII ст.

Серед подій у математичній статистиці, які відбулися протягом вісімнадцятого століття, дві мають особливе значення для статистики охорони здоров'я. Даніель Бернуллі (1700–1782), який вперше розробив нормальне наближення до біноміального розподілу та використовував його в дослідженні співвідношення новонароджених за статевою ознакою і застосував ці методи обчислення до показників смертності, розглядаючи їх як безперервні функції. Це дозволило йому у 1760р. отримати важливе рішення для галузі охорони здоров'я того часу: оцінити вплив знешкодження вірусу віспи на тривалість життя через запропоновану програму обов'язкових щеплень. Його метод з деякими вдосконаленнями д’Аламбера (1761) і Макехема (1874), все ще є основою для таких досліджень. [3]

У 1786р. Лаплас запропонував метод невипадкової вибірки для оцінки розміру сукупності. Суть методу полягала у тому, що чисельність населення регіону була пропорційна річному рівню народжуваності у даному регіоні. [3]

П'єр-Шарль-Олександр Луї (1787–1872) описується як «перший сучасний клініцист, людина, яка перетворила медицину як на науку, так і на мистецтво, і яка встановила принцип вивчення медицини на основі вдумливого

спостереження пацієнтів». Його дослідження було початком кількісної медицини, а Луї отримав титул «батька медичної статистики». У 1828 року він опублікував ґрунтовну роботу під назвою «Нарис клінічної інструкції», в якій показав, спираючись на числові обчислення, що застосування кровопускання при пневмонії було неефективним. Підхід Луї отримав сильний спротив тодішніх лікарів, які не бажали чекати випробувань, щоб визначити, чи є сучасні методи лікування ефективними, або відмовлятися від тих способів лікування, які були визнані клінічними випробуваннями неефективними. Поступово методи Луї отримали визнання, оскільки лікарі почали визнавати «числовий метод», що додало об'єктивність до підходів до лікування і поліпшення їхніх результатів. «Числовий метод» передбачав використання середніх груп пацієнтів з однією і тією ж хворобою, щоб визначити, що слід робити з окремими випадками цієї хвороби. У рамках дослідження Луї підкреслив важливість схожості пацієнтів і намагався враховувати фактори, такі, як вік пацієнтів у різних групах лікування, дієта, тяжкість захворювання та які в них використовували методи лікування, окрім кровопускання. Луї також підкреслив важливість числового порівняння населення, а не індивідуальних рис, вважаючи, що різниця між окремими пацієнтами буде «середньостатистичною» у групі, хоча він не зміг зрозуміти важливість рандомізації для забезпечення цього. Супротивники стверджували, що окремі випадки були надто різноманітними, щоб бути об'єднаними в статистично середні групи. Луї відповів, що навіть окремі випадки мають спільні риси, і, стверджував, що якщо вважати кожний випадок унікальним, медичний прогрес не може бути досягнутий. [3]

Бельгієць Адольф Кетле (1796–1874), який половину століття домінував у сфері соціальної статистики, використовуючи центральну граничну теорему і вважаючи, що середні значення, засновані на великій кількості спостережень за популяцією, мають стабільність, ввів концепцію «середньої людини» (l'homme moyen). [3]

2. Поняття та методи медичної статистики

Статистика - наука, яка вивчає кількісну сторону масових явищ у нерозривному зв'язку з їхньою якісною стороною.

Розділ статистики, що вивчає питання, пов'язані з медициною, гігієною та охороною здоров'я називається медичною статистикою.

Інноваційна медицина починається і закінчується статистичним аналізом. Дані збираються під час клінічних випробувань нових технологій і методів лікування, щоб зважити переваги продукту та їхній ризик. Статистика опосередковано впливає на ціноутворення продукту, описуючи споживчий попит у вимірних одиницях.

Медична статистика має предмет та методи дослідження. Останні частково специфічні, частково спільні з іншими науками. Медична статистика вивчає явища, що відбуваються випадково, у відповідності із статистично вірогідними законами. В медичній статистиці виділяють 3 основні розділи:

1) загальна статистика (теорія статистики);

2) статистика здоров'я населення;

3) статистика охорони здоров’я.

Отже, медична статистика – це наука, яка вивчає показники здоров’я населення (захворюваність, інвалідність, демографічні показники: народжуваність, смертність, природній приріст, середню тривалість життям), фізичний розвиток, а також показники діяльності лікувально-профілактичних закладів.

Основними методами медичної статистики є кількісний та якісний аналізи діяльності лікувально-профілактичної мережі, оцінка цієї діяльності через механізм впливу на стан здоров’я з обов'язковим врахуванням комплексного впливу різних факторів.

Існує два види статистичного дослідження: експериментальне та обсерваційне. Вони відрізняються способом проведення досліджень і їх цілями.

Обсерваційне дослідження оцінює висновки про вплив лікування на пацієнтів. Дані вже доступні, дослідники можуть дослідити будь-яку залежність між ними. Отже, даний метод характеризується спостереженням взаємодії між двома або більше змінними: незалежною змінною (або фактором ризику) і, з іншого боку, залежними змінними (або відповіддю). Це дослідження може бути попереднім до експериментального дослідження, відправною точкою для планування дослідження.

Експериментальна модель є фундаментальною для наукової моделі: після спостереження явища гіпотеза оголошується, а потім перевіряється. У наш час, плануючи дослідницький проект і чітко визначаючи гіпотезу, необхідно

перевірити її інноваційність. Лише після цього дослідник може спланувати та провести експеримент і в кінці оцінити достовірність гіпотези.

Суттєва відмінність між обсерваційним і експериментальним дослідженням полягає в ролі дослідника. В експериментальному дослідженні дослідники беруть участь у проведенні вимірювань, маніпулюванні системою, а потім повторних вимірюваннях за тією ж процедурою, щоб зрозуміти вплив маніпуляцій на систему. Натомість у обсерваційному дослідженні немає експериментальних маніпуляцій, а лише збір даних та їх аналіз.

Статистика пропонує деякі інструменти, щоб зрозуміти, чи результати вимірювань відповідають очікуванням гіпотези. Одним з них є тест на значущість.

Тест на значущість оцінює правдоподібність спостережуваних даних, коли «нульова гіпотеза» вірна. Він виражається рівнем значущості α, який є ймовірністю відхилення нульової гіпотези, яка є істинною. При інтерпретації статистичної інформації можна помилково оцінити нульову гіпотезу.

Існує два типи помилок:

- Помилка типу I або α, коли нульова гіпотеза відхилена, але вона вірна. Це «хибний позитивний результат».

- Помилка типу II або β, коли нульова гіпотеза є хибною, але вона не відхиляється. Це «помилково негативний».

Відкидання справжньої нульової гіпотези є помилкою, яка повинна бути якомога меншою. Необхідно вибрати найбільше значення, яке є допустимим в

досліджуваній галузі: 0,01, 0,05 або 0,001. В медицині, як правило, використовують рівень значущості 0,05.

Статистика виживання — це галузь медичної статистики, яка стосується смерті біологічного організму. Час є основним показником цього напрямку статистики. Досліджуються наступні події: вихід учасника із експерименту, стабілізація стану (ремісія) і смерть.

Важливим підходом для оцінки даних про виживання є метод Каплана-Майєра. У медичній літературі цей метод часто використовується для вимірювання відсотка пацієнтів, які живуть після терапії або після впливу фактора ризику. Графік оцінки виживання пацієнтів за Капланом-Мейєром складається з горизонтальних ступенів зменшення величини. Значення функції виживання є постійним між кроками, які є послідовними окремими вибірковими спостереженнями.

Серед аналізу виживаності необхідно враховувати рівень виживання. Це відсоток людей, які живуть через 1, 5 або 10 років після діагностики захворювання тощо. Показники виживаності можна використовувати для порівняння ефективності лікування та оцінки прогнозу пацієнтів.

3. Основні показники медичної статистики

3.1. Час виживання

Аналіз виживання - це аналіз даних у формі часу від чітко визначеного початкового моменту часу до появи деяких конкретних подій або кінцевої точки. У медичних дослідженнях початковий момент часу відповідає залученню особи

до експериментального дослідження, наприклад клінічне випробування для порівняння двох або більше методів лікування. Цей момент також може збігаються з постановкою певного діагнозу, початком лікування або появою якогось небажаного симптому. Якщо кінцевою точкою є смерть пацієнта, отримані дані є буквально часом виживання.

Однак дані подібної форми можна отримати, коли кінцева точка не є смертю, а пов’язана з полегшенням болю або рецидивом симптомів. У цьому випадку спостереження часто називають даними про час до події.

Фактичний час t виживання особини можна вважати спостережуваним значення змінної T, яке може приймати будь-яке невід’ємне значення. Різні значення, які T може приймати, мають розподіл ймовірностей, і ми називаємо T випадковою величиною, пов'язаною з часом виживання. Тепер припустимо, що ця випадкова величина має розподіл ймовірностей із основною функцією щільності ймовірностей f(t). Тоді функція розподілу T визначається як

$$F(t) = P(T < t) = \int_0^t f(u)du \qquad (3.1)$$

і представляє ймовірність того, що час виживання менше деякого значення t.

Цю функцію також називають кумулятивною функцією, оскільки вона підсумовує кумулятивну ймовірність смерті до часу t.

Функція виживання S(t) визначається як ймовірність того, що час виживання більше або дорівнює t, і тому з рівняння (3.1),

$$S(t) = P(T \geq t) = 1 - F(t) \qquad (3.2)$$

Таким чином, функція виживання може бути використана для представлення ймовірності того, що особа виживає понад будь-який заданий час.

Початковим кроком в аналізі набору даних про виживання є представлення числових або графічних підсумків часу виживання для окремих осіб групи. Такі підсумки можуть представляти інтерес самі по собі або як почтакові дані для більш детального аналізу даних. Дані про виживання можуть бути узагальнені через оцінки функції виживання та функції ризику. Ці методи вважаються непараметричними або вільними від розподілу, оскільки вони не вимагають конкретних припущень про основний розподіл часу виживання. Після того, як оцінювана функція виживання знайдена, медіана і інші процентилі розподілу часу виживання також можна оцінити.

Коли порівнюють час виживання двох груп пацієнтів, неформальне порівняння досвіду виживання кожної групи індивідів можна зробити за допомогою оцінених функцій виживання.

Припустимо спочатку, що ми маємо одну вибірку часу виживання, де жодного спостереження, що піддається цензурі. Функція виживання S(t), визначена в рівнянні (1.2), є ймовірністю того, що особина виживе протягом більшого часу, ніж t. Ця функція може бути оцінена емпіричною функцією виживання задана

$$\hat{S}(t) = \frac{\text{Кількість осіб,у яких час виживання} \geq t}{\text{Кількість осіб у вибірці}} \qquad (3.3)$$

Еквівалентно, $\hat{S}(t) = 1-\hat{F}(t)$, де $\hat{F}(t)$ є емпіричною функцією розподілу, тобто відношення загальної кількості живих особин у момент часу t до загальної

кількість осіб у дослідженні. Зауважимо, що емпірична функція виживання дорівнює одиниці для значень t до моменту першої смерті та нулю після остаточного часу смерті. Оцінена функція виживання Sˆ(t) вважається постійною між двома суміжними часами смерті, і тому графік Sˆ(t) від t є східчастою функцією. Функція зменшується одразу після кожного спостережуваного часу виживання.

Оцінка функції виживання за таблицею життя, також відомої як актуарна оцінка функції виживання, отримується шляхом попереднього поділу періоду спостереження на серію часових інтервалів. Ці інтервали не обов'язково мають однакову довжину, хоча зазвичай так і є. Кількість використаних інтервалів залежатиме від кількості осіб у дослідженні, але зазвичай десь між 5 і 15.

Припустимо, що j-й з m таких інтервалів, $j = 1, 2, \ldots, m$, тягнеться від часу t'_{j-1} до безпосередньо перед часом t'_j, де $t_0 = 0$ і $t_m = \infty$. Крім того, нехай d_j і c_j позначають кількість смертей і кількість випадків виживання під цензурою, відповідно, у цьому інтервалі, а n_j — кількість особин, які на початку j-го інтервалу живі і, отже, знаходяться під загрозою смерті.

Тепер ми робимо припущення, що процес цензури такий, що цензурований час виживання відбувається рівномірно протягом j-го інтервалу, так що середня кількість осіб, які перебувають у групі ризику протягом цього інтервалу

$$n'_j = n_j - c_j/2. \qquad (3.4)$$

Це припущення іноді називають актуарним припущенням.

В j-му інтервалі ймовірність смерті можна оцінити d_j/n'_j, так що відповідна ймовірність виживання дорівнює $(n'_j - d_j)/n'_j$. Тепер розглянемо ймовірність

того, що індивід виживе після часу t'_{j-1}, j = 2, 3, . . . , м, тобто до деякого часу після початку j-го інтервалу. Це буде добуток ймовірностей того, що індивід виживе через кожну з $j-1$ попередніх інтервалів, і тому оцінка таблиці життя функції вижилих знаходиться за формулою

$$S\cdot(t) = \prod_{i=1}^{j-1}\left(\frac{n'_i - d_i}{n'_i}\right) \qquad (3.5)$$

для $t'_{j-1} \leq t < t'_j$, j = 2, 3, . . . , m. Розрахункова ймовірність виживання до початку першого інтервалу, t'_0, звичайно, дорівнює одиниці, тоді як розрахункова ймовірність вижити за t'_m дорівнює нулю.

3.2 Інкрементальний коефіцієнт ефективності витрат (ICER — incremental cost-effectiveness ratio). Кількість якісних років життя (QALY — quality-adjusted life years)

Економічна оцінка лікарського засобу чи схеми лікування базується на розумінні, що інформація про ефективність втручання є необхідною, але недостатньою для прийняття рішень.

Таку економічну оцінку можна визначити як порівняння альтернативних варіантів з точки зору їх витрат та наслідків. Всі методи економічної оцінки включають певне порівняння між альтернативними втручаннями, методами лікування або програмами.

Тому ми маємо два (чи більше) варіантів порівняння та два виміри (вартість і наслідки), за якими їх можна порівняти. Витрати можна розглядати як

вартість ресурсів, залучених для надання лікування або втручання; це незмінно включає здоров'я, ресурси для догляду та ресурси соціального догляду, які надаються третіми особами, і, можливо, час та інші витрати, понесені пацієнтами та їхніми родинами. Наслідки можна розглядати як вплив медичного втручання на здоров’я. [1]

Найпростішим способом звітування про витрати та наслідки двох втручань було б розрахувати та надати дані про всі витрати та наслідки окремо та агреговано, залишаючи особі, яка приймає рішення, інтерпретувати та синтезувати їх певним чином.

Звітування результатів у агрегований спосіб є позитивним елементом досліджень витрат і наслідків, але, зупиняючись на цьому методі, аналіз витрат і наслідків перекладає навантаження інтерпретації та аналізу на особу, яка приймає рішення, і передбачає, що користувачі можуть якісно та послідовно обробляти таку інформацію. Вони також припускають, що користувачі економічної оцінки мають вирішувати, яку вагу надати різним результатам: наприклад, нижчі витрати, але нижчі наслідки для здоров’я або більшу кількість якісних років життя, але більше короткострокових ускладнень.

Друга форма економічної оцінки іноді описується як аналіз мінімізації витрат. Знову ж таки, інтерес становлять як витрати, так і результати чи наслідки для здоров’я, але в цьому випадку передбачається, що результати для здоров’я двох або більше варіантів ідентичні, і тому перевагу буде надано варіанту, який має найменші витрати: метою стала мінімізація вартості.

Формат мінімізації витрат іноді використовується під час перспективної економічної оцінки, яка проводиться разом із клінічним випробуванням.

Гіпотезу про те, що два види лікування відрізняються за ефективністю, не можна тлумачити як доказ того, що різниця існує. Як правило, демонстрація еквівалентності або негіршості клінічного результату вимагає значно більших розмірів вибірки, а отже, є менш поширеним видом дослідження. По-друге, інтерес економіста охорони здоров'я полягає не лише в клінічних відмінностях, а в спільному розподілі витрат і відмінності ефектів, які можуть вказувати на вагомість доказів на користь одного лікування над іншим, навіть якщо клінічна еквівалентність була офіційно продемонстрована.

В аналізі економічної ефективності ми спочатку обчислюємо витрати та наслідки втручання, одну або більше альтернатив, а потім розрахувуємо різницю у вартості та різницю в ефекті, і нарешті подаємо ці відмінності у формі співвідношення, тобто вартості одиниці результату або ефекту для здоров’я. Оскільки основна увага зосереджена на відмінностях між двома (чи більше) варіантами лікування, аналітики зазвичай посилаються на додаткові витрати, додаткові ефекти та інші додатковий коефіцієнт ефективності витрат (ICER). Таким чином, якщо у нас є два варіанти a і b, ми обчислюємо їхні відповідні витрати та ефекти, потім обчислити різницю у витратах та різницю у ефектах, після чого розраховуємо ICER як різницю у витратах, поділену на різницю в ефектах:

$$\mathrm{ICER} = \frac{\mathrm{Cost_a\text{-}Cost_b}}{\mathrm{Effect_a\text{-}Effect_b}} \qquad (4.1.)$$

Наслідки кожного втручання можна розрахувати за допомогою різних типів одиниць вимірювання. Два діагностичні тести можна порівняти з точки зору вартості кожного виявленого випадку, два випадки, пов'язані з підвищенням артеріального тиску – за вартістю зниження систолічного артеріального тиску на 1 мм рт. ст., а два варіанти вакцинації – за вартістю попередженого випадку. Проте особи, які приймають рішення, зазвичай будуть зацікавлені у рішеннях щодо розподілу ресурсів між різними сферами охорони здоров’я: наприклад, чи витрачати більше на нову програму вакцинації чи на нове лікування артеріального тиску. Отже, міра результату, яка може бути використана в різних сферах, є особливо корисною, і міра, яка наразі набула найширшого використання, це кількість якісних років життя (QALY). [1]

QALY охоплює в одному показнику дві найважливіші характеристики втручання в охорону здоров’я: його вплив на виживання, виміряний роками життя, і його вплив на якість життя.

Аналіз економічної ефективності не надає грошової оцінки результатам для здоров’я, які він порівнює. Він не вимірює і не намагається виміряти основну цінність або значення прибутку для суспільства при досягненні додаткового QALY, наприклад, а просто вказує, які параметри дозволять отримати більший QALY, ніж інші з тими ж ресурсами, припускаючи, що отримання QALY узгоджено як розумна мета для системи охорони здоров'я. Таким чином, підхід до визначення рентабельності ніколи не надає способу визначення того, скільки загалом варто витрачати на охорону здоров’я та для досягнення вищого QALY, а не інших соціальних цілей, таких як освіта, оборона чи приватне життя

споживача. Це не дозволяє нам сказати, чи є витрати на охорону здоров'я занадто високими чи занадто низькими, а скоріше обмежується питанням про те, як можна організувати будь-який рівень витрат і максимізувати отримані результати для здоров’я. [1]

На відміну від цього, аналіз витрат і вигод (CBA – cost-benefit analysis) намагається провести певну грошову оцінку здоров'я, а також на ресурси охорони здоров'я. Якщо нова хірургічна процедура зменшує операційну смертність на 5%, підхід витрат і вигод спробує оцінити, чи кожна відвернена смерть має вартість 5000 у.о. або 500 000 у.о. або 5 мільйонів у.о., а потім оціниь, чи грошова вартість благ була більшою або меншою за витрати на отримання цих благ.

CBA також обіцяє дозволити порівняння бюджету не лише в рамках охорони здоров’я, але між різними сферами витрат, такими як освіта, транспорт і навколишнє середовище.

Інші заявлені переваги CBA полягають у тому, що він більш міцно базується на теорії добробуту, ніж аналіз ефективності витрат, і що він спрямований на включення всіх переваг, а не лише наслідків для здоров’я, на якому зосереджується аналіз економічної ефективності. Таким чином, CBA втручання в охорону здоров’я може спробувати вимірювати не лише грошову вартість будь-яких переваг для здоров’я, отриманих пацієнтом, але й значення для суспільства інших наслідків, таких як можливість зайняти оплачувану роботу.

4. Застосування моделей Маркова у медичні статистиці

Моделі Маркова описують процес зміни стану системи за часом, тому мають широке застосування для дослідження показників здоров'я окремих пацієнтів або груп населення. Статистичні дані щодо тривалості життя, причин смертності, захворюваності за класами хвороб та інші показники збираються всіма медичними закладами. Для підвищення ефективності роботи медичних установ розробляються моделі, що дозволяють порівнювати показники здоров'я населення різних регіонів, перевіряти гіпотези щодо діагнозу та розвитку хвороби пацієнта, прогнозувати протікання хвороби залежно від результатів обстеження хворого і методики лікування. Все це можливо реалізувати завдяки використанню ймовірнісно-статистичних методів, а саме математичного апарата ланцюгів Маркова та інформації з медичних баз даних. Наведемо основні поняття цієї теорії.

Розглянемо послідовність випадкових величин, які описують випробування. У кожному з них об'єкт (система) приймає тільки одне з k станів $E_1, E_2, ..., E_k$. Якщо умовна ймовірність $p_{ij}(s)$ того, що на s-му кроці об'єкт знаходиться в стані j, за умови, що після попереднього $(s-1)$-го кроку він знаходився в стані i, не залежить від результатів попередніх кроків або іспитів, то ця послідовність називається однорідним ланцюгом Маркова. Тобто умовна імовірність $p_{ij}(s)$ – перехід із стану i в стан j не залежить від номеру s, і її можна записати скорочено – p_{ij}. Оскільки перше випробування не має попереднього, то початковому випробуванню відповідає безумовна імовірність $a_j = P(E_j)$ – імовірність здійснення стану об'єкта E_j при початковому випробуванні.

Нехай число станів об’єкта (системи) скінчене і дорівнює k: $E_1, E_2, \ldots, E_k$. Усі можливі стани системи несумісні, тобто в кожен момент часу система може знаходитись тільки в одному з розглянутих станів. Випробування проходять через рівні проміжки часу, номер випробування називають номером кроку і він є параметром часу. Умовні імовірності p_{ij} називають перехідними імовірностями із стану E_i в стан E_j. Множину перехідних імовірностей $\{p_{ij}\}$упорядковують у вигляді стохастичної матриці P:

$$P=\begin{bmatrix} p_{11} & p_{12} & \cdots & p_{1k} \\ p_{21} & p_{22} & \cdots & p_{2k} \\ \cdots & \cdots & \cdots & \cdots \\ p_{k1} & p_{k2} & \cdots & p_{kk} \end{bmatrix}$$

Оскільки ці стани складають повну систему подій, то сума імовірностей кожного рядку цієї матриці дорівнює 1, тобто

$$\sum_{j=1}^{k} p_{ij} = 1$$

Ланцюг Маркова, в якому перехідні імовірності не залежать від номера кроку, $p_{jm}(r) = p_{jm}(s) = p_{jm}$, називають однорідним. Якщо $p_{jm}(r) \neq p_{jm}(s)$, ланцюг Маркова називають неоднорідним.

Розглянемо простий приклад коли однорідний ланцюг Маркова включає лише два можливих стани здоров’я хворого: Е1 – покращення стану та Е2 – погіршення стану в післяопераційний період. Стохастичну матрицю переходів Р можна записати у вигляді:

$$P = \begin{matrix} \\ \mathrm{E}_1 \\ \mathrm{E}_2 \end{matrix} \begin{matrix} \mathrm{E}_1 & \mathrm{E}_2 \\ \end{matrix} \begin{bmatrix} 1-a & a \\ \beta & 1-\beta \end{bmatrix}$$

Розглянемо пари «день-стан» і відповідні імовірності переходу зі стану у стан за певний проміжок часу. Якщо в попередній день у хворого спостерігалося покращення стану – E_1, то сьогодні покращення стану слід очікувати з імовірністю $p_{11} = 1-\alpha$, а погіршення – $p_{12} = \alpha$. Аналогічно, якщо попереднього дня спостерігався стан E_2, то покращення наступить з імовірністю $p_{21} = \beta$, а погіршення стану буде залишатися з імовірністю $p_{22} = 1-\beta$.

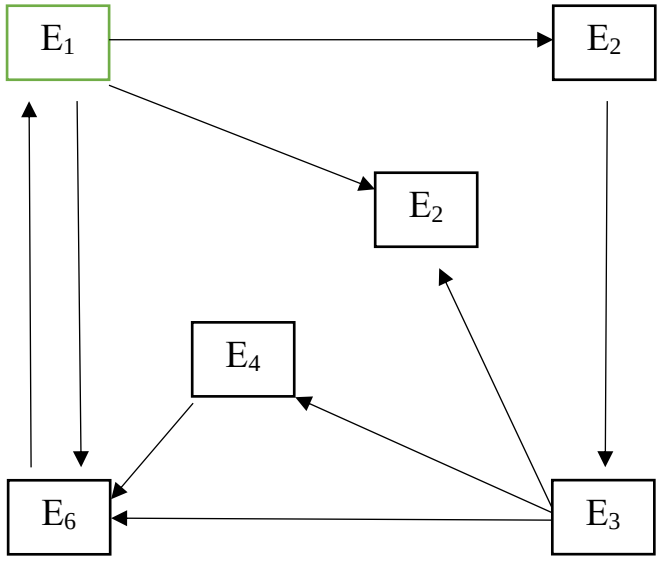
У ході лікувально-діагностичного процесу стан хворого може бути описано великою кількістю різноманітних симптомів і показників: температура, тиск, дані рентгенологічного характеру, лабораторні дослідження і т. д. Різноманітні характеристики станів змінюються в різні моменти часу з різними темпами, і тому лікар, на основі накопиченого досвіду, на кожному етапі процесу може обрати деяку підмножину елементів показників для діагностики та перевірки математичними методами, зокрема на основі моделей Маркова.

Для аналізу ланцюгів Маркова використовують графи станів. Розглянемо елементарний граф шести станів здоров'я людини (рисунок), де E_0 – здоровий або відчуває себе таким; E_1 – відчуває хворобу, але лікується самостійно; E_2 – звернувся до лікаря, проводиться обстеження; E_3 – діагноз поставлено, лікування; E_4 – реабілітація; E_5 – летальний вихід. Стрілками на графі вказані ненульові перехідні імовірності. Іноді стрілки зі стану E_1, E_2, E_3, E_4, E_5 в самого

себе не малюються, однак ми припускаємо, що пацієнт залишається в тому ж стані і на наступному кроці. Якщо

$$p_{10} + p_{11} + p_{12} + p_{13} + p_{14} + p_{15} = 1,$$

то згідно рисунка $p_{10} + p_{11} + p_{12} + 0 + 0 + p_{15} = 1$. Тоді перехідна імовірність $p_{11} = 1 - (p_{10} + p_{12} + p_{15})$ і аналогічно: $p_{22} = 1 - p_{23}$, $p_{33} = 1 - (p_{30} + p_{34} + p_{35})$, $p_{44} = 1 - p_{40}$, $p_{55} = 1$. З рисунка видно, що із стану E_5 не виходить жодної стрілки, попавши в нього один раз система залишається в ньому назавжди, цей стан називається поглинаючим. На основі значень імовірностей, вказаних на графі, формується стохастична матриця станів. Представлена схема є спрощеною моделлю реального розвитку станів хворого.



Розглянемо приклад для n станів системи. Нехай $E_1, E_2, \ldots, E_n$ складають однорідний ланцюг Маркова. На кожному кроці матриця перехідних ймовірностей p_{ij} є стохастична матриця P, елементи якої відомі. Оскільки початковий іспит не має попереднього, то йому відповідає безумовна

ймовірність $a_j = P(E_j)$ – ймовірність E_j на початку іспитів. Вектор $\{a_j\}$ задано. Розглянемо алгоритм знаходження ймовірностей станів на першому, другому та k-му кроці. Позначимо безумовну ймовірність знаходження системи в стані E_j на k -му кроці, як $p_j(k)$. Тоді для всіх можливих станів $E_1, E_2, \ldots, E_n$ на кожному кроці k отримуємо вектор відповідних ймовірностей:

$$p_1(k), p_2(k), \ldots, p_n(k),$$

де $k = 1,\ldots, n$.

Для вектора початкових імовірностей $\{a_j\}$ використовуємо ті ж позначення:

$$p_1(0), p_2(0), \ldots, p_n(0)$$

тобто початкові імовірності є безумовними імовірностями на нульовому кроці: $a_j = p_j(0), j = 1,\ldots, n$. Оскільки початковий іспит обов'язково закінчується одним з можливих станів і всі стани попарно несумісні, то виконується умова нормування:

$$\sum_j p_j(0)=1.$$

Якщо на початку система знаходиться у відомому стані E_m, то початкові імовірності мають вигляд:

$$p_1(0)=0;\ p_2(0)=0;\ \ldots;\ p_m(0)=1;\ \ldots;\ p_n(0)=0$$

Знайдемо вектор безумовних ймовірностей після першого кроку при $k = 1$. Ці ймовірності є перехідними ймовірностями з стану E_m в будь-який інший стан $E_j, j = 1,\ldots, n$:

$$p_1(1)= p_{m1};\ p_2(1)= p_{m2};\ p_n(1)= p_{nm}.$$

Ці імовірності складають m-у строку стохастичної матриці P.

У випадку, коли вектор початкових ймовірностей є випадковим, тобто не визначений стан, в якому система могла б бути на нульовому кроці, ймовірності складають повну систему гіпотез. Отже, ймовірності станів системи на першому кроці можна знайти за формулою повної ймовірності:

$$\{p_j(1)\} = \{p_j(0)\} \cdot P .$$

Далі аналогічно, вважаємо ймовірності $p_1(1), p_2(1), \ldots, p_n(1)$ як повну систему гіпотез, знаходимо ймовірності на другому кроці $p_1(2), p_2(2), \ldots, p_n(2)$ за формулою:

$$p_j(1) = \sum_{i=1}^{k} p_i\ (1) \cdot p_{ij}.$$

Сукупність усіх безумовних ймовірностей на другому кроці у матричному вигляді:

$$\{p_j(2)\} = \{p_j(1)\} = \{p_j(0)\} \cdot P^2,$$

де P^2 – квадрат стохастичної матриці.

У загальному випадку на k-му кроці отримуємо:

$$\{p_j(k)\} = \{p_j(0)\} \cdot P^k$$

Для неоднорідного ланцюга Маркова, коли стохастична матриця змінюється на кожному кроці, співвідношення для вектора безумовних ймовірностей на k-му кроці має вигляд:

$$\{p_j(k)\} = \{p_j(0)\} \cdot P(1) \cdot P(2) \cdot \ldots \cdot P(k),$$

де $P(m)$ – стохастична матриця системи для m-го кроку.

Використання математичного апарата ланцюгів Маркова дозволяє за початковими даними обчислювати безумовні ймовірності та, відповідно, здійснювати ймовірнісний прогноз станів здоров’я для окремих пацієнтів, а

також і різних груп. Для обчислення вектора безумовних ймовірностей на k-му кроці використовується формула, де k – кількість станів системи (здоров'я).

В теперішній час статистичні дані стосовно смертності, причин різноманітних захворювань населення збираються в багатьох розвинених країнах в електронному вигляді. Ці дані використовуються для дослідження показників здоров'я на майбутнє, а також для розуміння поточних показників та впливу на них екології та якості життя.

Для дослідження станів здоров'я груп населення за класами захворювань все населення можна класифікувати за віком t_i та станом здоров'я E_j. Якщо E_0 позначити як «здоровий», а E_n – «летальний вихід», то стани системи $E_1, E_2, ..., E_{n-1}$ класифікуються за групами захворювань у відповідності з міжнародною класифікацією хвороб (МКХ), яка обов'язкова для всіх країн-членів Всесвітньої організації охорони здоров'я. Будь-який з векторів безумовних ймовірностей є ймовірнісним прогнозом для відповідного віку. Сукупність векторів безумовних ймовірностей, знайдених на кожному кроці обчислень, можна записати у вигляді матриці, у якій кожен рядок представляє віковий інтервал, а кожен стовпчик – стан здоров'я. Елементами, що знаходяться на перетині i-го рядка і j-го стовпчика, є ймовірності на i-му віковому інтервалі опинитися в стані E_j. Важливою умовою застосування методики є несумісність станів пацієнта, тобто один пацієнт у кожний момент часу може знаходитись лише в одному стані. Для забезпечення цього обмеження обирається алгоритм формування вимог для кожного стану згідно з МКХ та з залученням експертів.

Здобуті вектори безумовних ймовірностей можна інтерпретувати не тільки як ймовірнісний прогноз на майбутнє для одного індивіда або групи, але і як багатовимірний показник поточного стану здоров'я. Якщо прогноз покаже, що при збереженні поточних умов половина чоловічого населення, що нині належить до покоління новонароджених, досягне смертності, наприклад, у 55 років, то ця інформація дає можливість оцінити потенціал цього покоління та вплинути на зміни умов життя для підвищення показника тривалості життя в майбутньому. Розглянута методика дозволяє не тільки констатувати фактичні показники, але і вносити корективи та моделювати отриманий ефект від них.

5. Застосування моделей Маркова для розв'язку поставленої задачі

Розглянемо групу пацієнтів, у яких встановлено захворювання, що призводить до зменшення об'єму легень. Пацієнти можуть перебувати у стані ремісії, їх стан може погіршуватись або захворювання призведе до смерті пацієнта. В деякий період часу в кожний зі станів потрапляють нові пацієнти, а частина пацієнтів з цього стану переходить до стану погіршення або смерті.

Візуалізуємо задачу за допомогою графа переходів ланцюга Маркова:

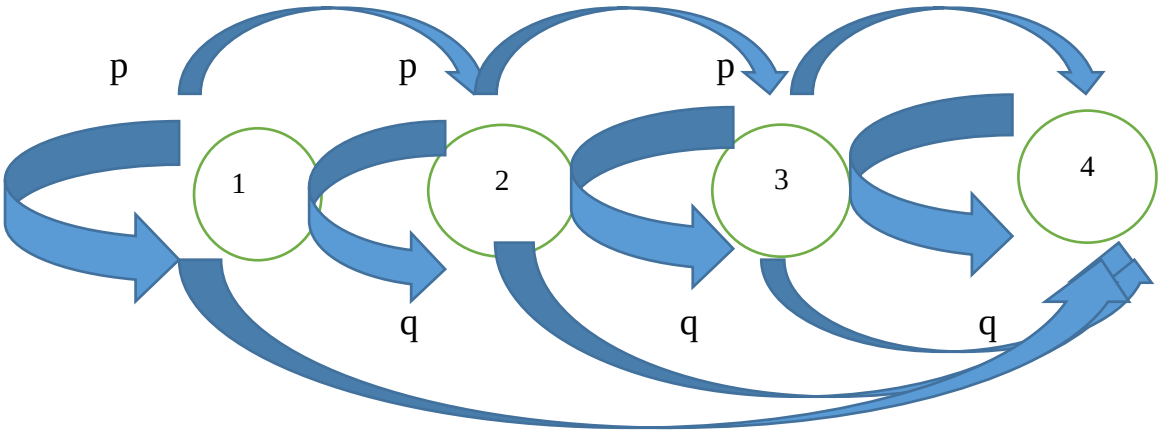


Рис. 5.1. Граф переходів

p – ймовірність погіршення стану

q – ймовірність смерті

r – ймовірність ремісії

$p + q + r = 1$

Припустимо що шлях пацієнта описується ланцюгом Маркова з фазовим простором *1, 2, 3, ..., m* (на малюнку *m=4*) та ймовірностями переходу:

$$p_{i,i+1} = p,\ 1 \le i \le m\text{-}2,$$

$$p_{i,m} = q,\ 1 \le i \le m\text{-}2,$$

$$p_{ii} = r = 1 - p - q,\ 1 \le i \le m\text{-}1,$$

$$p_{m,m} = 1,\ p_{m-1,m} = p + q$$

Інтерпретація цієї моделі наступна:

На кожному кроці пацієнт вмирає з ймовірністю q (та переходить в стан m), стан пацієнта не змінюється з ймовірністю *r*, та погіршується на одну ступінь з ймовірністю *p*.

Припустимо, що на кожному кроці надходить y_k нових пацієнтів в стан k. Також припустимо, що переходи різних пацієнтів з одного стану в інший є незалежними подіями.

Позначимо через $X_k^{(n)}$ математичне сподівання кількості пацієнтів в стані k на n-кроці. Знайдемо рівняння для $X_k^{(n)}$ та відповідні генератриси:

$$X_k(s) = \sum_{n=0}^{\infty} X_k(n) \cdot s^n.$$

Нехай ξ_k^n – кількість пацієнтів на *n*-му кроці, які знаходяться в *k*-му стані.

Помітимо, що $\xi_k^{(k+1)}$ складається з тих пацієнів n-го кроку у k-му стані, у яких стан не погіршився та тих пацієнтів з $(k-1)$-го стану, у яких було погіршення та нових пацієнтів.

Отже,

$$\xi_k^{(n+1)} = y_k + \sum_{i=1}^{\xi_k^n} \alpha_i + \sum_{i=1}^{\xi_{k-1}^n} \beta_i, \text{ де}$$

$$P(\alpha_i = 1) = r, P(\alpha_i = 0) = 1 - r,$$

$$P(\beta_i = 1) = p, P(\beta_i = 0) = 1 - p,$$

$\{ \alpha_i \}, \{ \beta_i \}$ – незалежні випадкові величини, що також не залежить від $\xi_k^{(n)}$ та $\xi_{k-1}^{(n)}$.

Зазначимо, що

$$E\alpha_i = r, E\beta_i = p.$$

Отже,

$$E\,\xi_k^{(n+1)} = y_k + E\,\xi_k^{(n)} \cdot r + E\,\xi_{k-1}^{(n)} \cdot p$$

Тобто,

$$x_k^{(n+1)} = y_k + x_k^{(n)} \cdot r + x_{k-1}^{(n)} \cdot p, \text{ де } 2 \le k \le m-1, \qquad (5.1)$$

Для k = 1 рівняння набуде вигляд:

$$x_1^{(n+1)} = y_1 + x_1^{(n)} \cdot r \qquad (5.2)$$

Зауважимо, що (5.2) має вигляд, аналогічний до (5.1), якщо покласти $x_0^{(n)} = 0$.

Домножимо рівняння (5.1) на $s^{(n+1)}$ та просумуємо по n від 0 до нескінченності.

Після алгебраїчних перетворень отримаємо

$$X_k(s) - x_k^{(0)} = (s \cdot y_k)/(1-s) + r \cdot s \cdot X_k(s) + p \cdot s \cdot X_{k-1}(s)$$

$$(1 - r \cdot s) \cdot X_k(s) = x_k^{(0)} + (s \cdot y_k)/(1-s) + p \cdot s \cdot X_{k-1}(s)$$

Зокрема, отримуємо рекурентну залежність:

$$(1 - r \cdot s) \cdot X_1(s) = x_1^{(0)} + (s \cdot y_1)/(1-s)$$

$$(1 - r \cdot s) \cdot X_2(s) = x_2^{(0)} + = (s \cdot y_2)/(1-s) + p \cdot s \cdot X_1(s) \quad (5.3)$$

...

Позначимо

$$B_k = (x_k^{(0)} + (s \cdot y_1)/(1-s)) / (1 - r \cdot s)$$

$$C = p \cdot s / (1 - r \cdot s)$$

Тоді,

$$X_k(s) = B_k + C \cdot X_{k-1}(s), \text{ де } X_0(s) = 0 \quad (5.4)$$

Розв’язуючи послідовність рівнянь (5.3), отримуємо наступний результат:

Теорема 1.

$$X_k(s) = B_k + C \cdot B_{k-1} + C^2 \cdot B_{k-1} + \ldots + C^{k-1} \cdot B_1 \quad (5.5)$$

Дослідимо тепер границі послідовностей $X_k^{(n)}$ при $n \to \infty$.

Якщо дані границі існують, то вони означають «середню кількість пацієнтів в стані k» при тривалому використанні даної терапії.

Формально, перейшовши до границі в (1) для $x_k = lim\ x_k^{(n)}$ отримаємо систему лінійних рівнянь:

$$x_k = y_k + x_k \cdot r + x_{k-1} \cdot p$$

або

$$X_k = y_k / (1 - p) + X_{k-1} \cdot p / (1 - p),$$

де $X_0 = 0$.

Система (5.3) знов є рекурентною та нескладно побачити, що її розв'язок задається формулою (порівняно з формулою (5.5)):

$$X_k = y_k / (1 - p) + (y_{k-1} / (1 - p)) \cdot (p / (1 - p)) + (y_{k-2} / (1 - p)) \cdot (p / (1 - p))^2 + \ldots$$

$$+ (y_1 / (1 - p)) \cdot (p / (1 - p))^{k-1}, \qquad (5.6)$$

Теорема 2.

Границі $\lim x_k^{(n)}$ *існують та задовольняють виразу (5.6).*

Доведення.

Як зазначено вище, якщо границі існують, то вони задовольняють вирази (5.5) і (5.6). Отже, нетривіальним є лише факт існування.

Лема.

Припустимо, що послідовність $\{ \alpha_n \}$ *задовольняє співвідношення*

$$\alpha_{n+1} = \beta_n + \lambda\alpha_n,$$

де $|\lambda| < 1$, $\{ \beta_n \}$ *– збіжна послідовність*

$$\lim_{n\to\infty} \beta n = \beta$$

Тоді існує:

$$\lim_{n\to\infty} \alpha_n = \alpha_n$$

і:

$$\alpha = \beta + \lambda\alpha$$

тобто:

$$\alpha = \frac{\beta}{1 - \alpha}$$

Доведення.

Помітимо, що

$$\alpha_n = \sum_{k=1}^{n} \beta_k . \lambda^{n-k}$$

Отже, результат випливає з теореми Тьопліца.

Доведення теореми 2 випливає з леми за допомогою метода математичної індукції. Так, в ролі α_n візьмемо X_k^n.

$$\lambda = r$$

$$\beta_n = \frac{y_k}{1-p} + x_{k-1}\frac{p}{1-p}$$

6. Розв'язок поставленої задачі

В якості початкових даних для розв'язання поставленої задачі маємо наступну інформацію:

Параметри моделі	
Днів у циклі	365
Граничний вік (років)	100
Початковий вік (років)	67
Пацієнтів у перший рік	200
Пацієнтів у наступний рік	50
Початковий середній об'єм легень (мл)	2719,39
Граничний об'єм легень (мл)	1044,58
Курс обміну долара	38,08

Також маємо статистичну інформацію щодо рівня смертності за віком, яку надає Всесвітня організація охорони здоров'я:

Показник		Вікова група	2019 Обидві статі	2019 Чоловіки	2019 Жінки
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	0	<1 year	0,0078103580	0,0085952880	0,0069799250

nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	1	1-4 years	0,0003005930	0,0003235000	0,0002762970
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	5	5-9 years	0,0001530900	0,0001647530	0,0001407130
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	10	10-14 years	0,0001894170	0,0002308100	0,0001454670
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	15	15-19 years	0,0004924460	0,0006822770	0,0002906620
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	20	20-24 years	0,0007615400	0,0011609380	0,0003414650
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	25	25-29 years	0,0012382050	0,0018544570	0,0005926170
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	30	30-34 years	0,0020920900	0,0031668880	0,0009775100
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	35	35-39 years	0,0032149020	0,0048553550	0,0015562780
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	40	40-44 years	0,0047278220	0,0071623590	0,0024234260
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	45	45-49 years	0,0063055080	0,0096330660	0,0032431340
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	50	50-54 years	0,0085561030	0,0134762910	0,0043362860
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	55	55-59 years	0,0117580990	0,0189734760	0,0060052990
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	60	60-64 years	0,0173047570	0,0281476960	0,0095718280
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	65	65-69 years	0,0252452280	0,0401084960	0,0160117400
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	70	70-74 years	0,0371276870	0,0563667140	0,0263714260
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	75	75-79 years	0,0601098210	0,0845780650	0,0491595340
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	80	80-84 years	0,0923381280	0,1156078730	0,0833402670
nMx - age-specific death rate between ages x and x+n	85	85+ years	0,1599341610	0,1507915850	0,1627196790

Таблиця 6.1. Рівень смертності від ВООЗ

Умовами поставленої задачі передбачено, що група пацієнтів для дослідження обмежена віком від 67 до 100 років.

За допомогою функції LOOKUP сформуємо таблицю відповідності між віком і рівнем смертності.

Вік, роки	**Рівень смертності, загальний**	**Рівень смертності, чоловіки**	**Рівень смертності, жінки**
67	0,0252452	0,0401085	0,0160117
68	0,0252452	0,0401085	0,0160117
69	0,0252452	0,0401085	0,0160117

70	0,0371277	0,0563667	0,0263714
71	0,0371277	0,0563667	0,0263714
72	0,0371277	0,0563667	0,0263714
73	0,0371277	0,0563667	0,0263714
74	0,0371277	0,0563667	0,0263714
75	0,0601098	0,0845781	0,0491595
76	0,0601098	0,0845781	0,0491595
77	0,0601098	0,0845781	0,0491595
78	0,0601098	0,0845781	0,0491595
79	0,0601098	0,0845781	0,0491595
80	0,0923381	0,1156079	0,0833403
81	0,0923381	0,1156079	0,0833403
82	0,0923381	0,1156079	0,0833403
83	0,0923381	0,1156079	0,0833403
84	0,0923381	0,1156079	0,0833403
85	0,1599342	0,1507916	0,1627197
86	0,1599342	0,1507916	0,1627197
87	0,1599342	0,1507916	0,1627197
88	0,1599342	0,1507916	0,1627197
89	0,1599342	0,1507916	0,1627197
90	0,1599342	0,1507916	0,1627197
91	0,1599342	0,1507916	0,1627197
92	0,1599342	0,1507916	0,1627197
93	0,1599342	0,1507916	0,1627197
94	0,1599342	0,1507916	0,1627197
95	0,1599342	0,1507916	0,1627197
96	0,1599342	0,1507916	0,1627197
97	0,1599342	0,1507916	0,1627197
98	0,1599342	0,1507916	0,1627197

Таблиця 6.2. Відповідність між віком і рівнем смертності

Протягом лікування у пацієнтів відбувається процес зменшення об1єму легень. Проведемо розрахунок ймовірностей переходу з одного стану в інший і подамо результат у таблиці 6.3.:

		Розрахунок для всієї групи пацієнтів							
		До ускладнень				Після ускладнень			
Вік		більше 3418 мл	2734-3418 мл	2051-2734 мл	1367-2051 мл	більше 3418 мл	2734-3418 мл	2051-2734 мл	1367-2051 мл
67		18,37%	30,85%	31,35%	19,43%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
68		16,51%	28,72%	29,90%	19,25%	0,07%	0,12%	0,13%	0,08%

Таблиця 6.3. Ймовірності переходу

Розрахуємо відсоток померлих після закінчення кожного з циклів лікування, померлих за весь період лікування, живих пацієнтів, а також пацієнтів, у яких було відмічено ускладнення після застосування лікарського засобу і наведемо результат у таблиці 6.4.:

Померло у поточному циклі	Померло всього	Живі	Ускладнення
0,00%	0,00%	100,00%	0,00%
5,2168%	5,2168%	94,7832%	0,400%
4,6961%	9,9129%	90,0871%	0,379%

Таблиця 6.4. Кількість померлих, живих та пацієнтів з ускладненнями, %

Визначимо QALY і розрахуємо вартість циклу лікування, а також вартість всього курсу лікування, враховуючи початкові дані щодо вартості кожного з лікарських засобів, а також додаткові витрати і вартість терапії, яка призначається для ліквідації ускладнень від застосування того чи іншого лікарського засобу. Отримані дані занесемо у таблицю 6.5. і 6.6.:

QALY циклу_ЛЗ_1	Вартість лікарського засобу_1	Інші витрати	Вартість ускладнень	ВСЬОГО за курс
0,74	101544	2127	526	104197
1,45	96247	2016	499	202958

Таблиця 6.5. Вартість застосування лікарського засобу_1

QALY циклу_ЛЗ_2	Вартість лікарського засобу_2	Інші витрати	Вартість ускладнень	ВСЬОГО за курс
0,70	65322	5617	1042	71981
1,35	61914	5324	988	140207

Таблиця 6.5. Вартість застосування лікарського засобу_2

За допомогою формули 3.1 розрахуємо головний показник, ICER, враховуючи який, буде прийнято рішення щодо застосування лікарського засобу_1 чи лікарського засобу_2 для лікування хвороби, яка призводить до зменшення об'єму легень пацієнтів.

ICER	ЛЗ_1	ЛЗ_2
QALYs	8,00	7,50
вартість (UAH)	1 144 348 UAH	790 534 UAH
Роки життя	2,7	1,9
QALY (різниця)		0,50
Вартість (різниця) (UAH)		353 813 UAH
ICER (UAH/QALY)		**710 690,30**

Таблиця 6.6. Розрахунок ICER

Висновки

Медична статистика – наука, що вивчає показники стану здоров’я населення, його медичного забезпечення та результати діяльності закладів охорони здоров’я.

У процесі виконання даної роботи було ознайомлено з поняттям математичної статистики, основними показниками, які використовуються для прийняття рішень на основі статистичних даних

Розроблена математична модель задовольняє запит щодо прийняття рішень про закупівлю лікарських засобів окремого лікувального закладу, місцевої влади, а також органів центральної влади.

Модель може бути застосована для визначенні QALY і ICER при розробці схеми лікування хвороб різних нозологій.

Список використаних джерел

1. Applied Methods of Cost-effectiveness Analysis in Health Care, Alastair M. Gray and Andrew Briggs, Oxford Univesity Press
2. Modelling Survival Data in Medical Research, Francesca Dominici, CRC Press
3. http://www.med.mcgill.ca/epidemiology/hanley/c609/material/EoB-heathStatisticsHistory.pdf
4. http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/168458/10-Varis.pdf?sequence=1 – Комп'ютерна математика, 2017, №2
5. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK223602/ - Health Statistics: Past, Present, and Future
6. https://www.psiweb.org/careers/medicalstatistics/timeline - Evolution of Medical Statistic
7. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC317370/ - Problems and solutions in calculating quality-adjusted life years (QALYs)
8. Основи медичної статистики, Голованова І.А., Бєлікова І.В., Ляхова Н.О.