

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ АЛЬТЕРНАТИВИ В КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА НА ОСНОВІ КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ В УМОВАХ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ

Б. В. Кухар¹, І. М. Терещенко¹

¹ Навчально-науковий Фізико-технічний інститут

Анотація

У роботі досліджена методика вибору терапевтичної стратегії на прикладі клінічного випробування ефективності лікарського засобу Ханомеліне для лікування хвороби Альцгеймера. Це захворювання супроводжується прогресуючим погіршенням когнітивних функцій і на сьогодні має переважно симптоматичну терапію. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває вибір лікувальної альтернативи, що забезпечує баланс між ефективністю та безпекою.

Ключові слова: Ханомеліне, хвороба Альцгеймера, критерій Гурвіца, критерій Ходжа-Лемана

Вступ

Клінічне дослідження, що використовується у роботі, було присвячене оцінці ефективності та безпеки лікарського засобу Ханомеліне у лікуванні хвороби Альцгеймера[1]. Хвороба Альцгеймера є одним із найбільш поширених дегенеративних захворювань головного мозку, яке супроводжується прогресуючим погіршенням когнітивних функцій, втратою пам'яті, порушенням уваги, орієнтації та розумових здібностей[2]. На сьогодні лікування цього захворювання має лише підтримувальний характер, спрямований на уповільнення розвитку симптомів та покращення якості життя пацієнтів. У зв'язку з цим особливої актуальності набуває вибір лікувальної альтернативи, що забезпечує баланс між ефективністю та безпекою[2, 3].

Збір даних проводився за подвійним сліпим плацебо-контрольованим дизайном із залученням 254 пацієнтів[4, 5]. Випробовувалися три варіанти лікування: плацебо, Ханомеліне у низькій дозі(27мг) та Ханомеліне у високій дозі(54мг). Ефективність і безпека терапії оцінювалися за допомогою таких показників, як когнітивні зміни (ADAS-Cog), клінічна глобальна оцінка (CIBIC+), частота побічних явищ (AE, SAE), а також лабораторні й фізіологічні дані (альбумін, азот сечовини, еозинофіли, артеріальний тиск і маса тіла) [6].

1. Формалізація задачі та побудова матриці виплат

Було розроблено математичну модель задачі вибору альтернативи з використанням формалізованої множини рішень $A = \{a_1, a_2, a_3\}$ та множини станів природи $S = \{s_1, s_2, s_3, \dots, s_{10}\}$.

Де a_1 – плацебо, a_2 – Ханомеліне (низька доза), a_3 – Ханомеліне (висока доза), а s_j – реакція орга-

нізму на отриманий спосіб лікування, виміряний у відповідному показнику.

Для об'єктивного порівняння альтернатив була сформована матриця виплат, що відображала нормалізовані значення виграшу кожного стану природи – реакції організму на діючу речовину чи плацебо. Дані оброблялися методами нормалізації [7].

Негативно спрямовані показники:

$$V(a_i, s_j) = - \frac{\text{Фактичне значення}}{\text{Максимальне значення}}.$$

Позитивно спрямовані показники:

$$V(a_i, s_j) = \frac{\text{Фактичне значення} - \text{Мінімальне значення}}{\text{Максимальне значення} - \text{Мінімальне значення}}.$$

У результаті позитивні значення сигналізували про бажаний результат, а негативні – про небажаний.

2. Критерії прийняття рішень

Для вибору оптимальної дози початково тестувалися наступні критерії [8]:

Гурвіца:

$$H(a_i) = \alpha \cdot \max M_{ij} + (1 - \alpha) \cdot \min M_{ij}.$$

Баєса-Лапласа:

$$BL(a_i) = \frac{1}{n} \sum M_{ij}.$$

Севіджа:

$$S(a_i) = \max_j (\max_i M_{ij} - M_{ij}).$$

Ходжа-Лемана:

$$HL(a_i) = \frac{BL(a_i) + \min M_{ij}}{2}.$$

BL(MM):

$$BL(MM) = \frac{1}{n} \sum \left(\frac{M_{ij} - \min M_{ij}}{\max M_{ij} - \min M_{ij}} \right).$$

3. Результати застосування критеріїв

Більшість критеріїв (Гурвіца, Севіджа, Ходжа-Лемана, BL(MM)) визначили Ханомеліне у низькій дозі як найкращу альтернативу. Лише Баєса-Лапласа вказав на плацебо. Це попередньо вже може вказувати на те, що Ханомеліне Low Dose є найбільш збалансованим варіантом для клінічного застосування.

Таблиця 1. Результати вибору альтернатив за різними критеріями

Критерій	Вибрана альтернатива
Гурвіца	Ханомеліне Low Dose
Баєса-Лапласа	Placebo
Севіджа	Ханомеліне Low Dose
Ходжа-Лемана	Ханомеліне Low Dose
BL(MM)	Ханомеліне Low Dose

4. Аналіз вибору параметра α в залежності від клінічних сценаріїв

Прийняття рішень в умовах невизначеності вимагає не лише порівняння альтернативних варіантів лікування за усіма можливими станами природи, а й урахування ступеня оптимізму або схильності до ризику. Важливим інструментом для цього є критерій Гурвіца, який дозволяє регулювати вплив найкращого і найгіршого можливих результатів за допомогою параметра $\alpha \in [0, 1]$.

Формально критерій Гурвіца можна подати у вигляді:

$$H(a_i) = \alpha \cdot \max_j M_{ij} + (1 - \alpha) \cdot \min_j M_{ij},$$

де M_{ij} – нормалізована виплата для альтернативи a_i у стані природи s_j , а α задає ступінь довіри до оптимістичного сценарію. Значення $\alpha = 1$ означає орієнтацію лише на найкращий результат, тоді як $\alpha = 0$ фокусується на найгіршому.

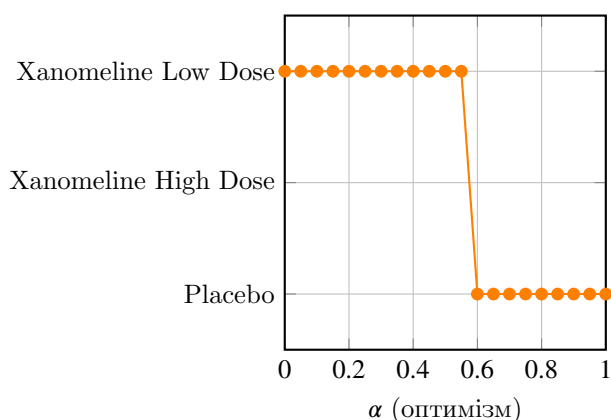


Рис. 1. Вибір оптимальної альтернативи в залежності від параметра α .

Отримані результати дозволяють виділити наступні сценарії вибору альтернативи:

Песимістично-збалансовані сценарії ($\alpha \in [0.0, 0.5]$). У цьому діапазоні переважає вагомість найгірших результатів. Критерій Гурвіца демонструє стійкий вибір Ханомеліне Low Dose як безпечнішої альтернативи. Це виправдано для вразливих пацієнтів з підвищеним ризиком побічних ефектів.

Оптимістичні сценарії ($\alpha \in [0.6, 1.0]$). За вищих значень α перевага віддається альтернативам з найкращими максимумами. У дослідженні це Placebo, хоча воно має і найгірший мінімум. Такий вибір можливий лише за мінімальних ризиків побічних ефектів.

Збалансовані сценарії ($\alpha \in [0.3, 0.5]$). Найбільш стабільним варіантом виявився Ханомеліне Low Dose. Він демонстрував перевагу в обох моделях формування α , поєднуючи помірний виграш і безпечний профіль. Це робить дану альтернативу найбільш доцільною для практичного застосування у клінічній практиці.

5. Адаптивний підхід до визначення параметра α

Традиційно значення α задається експертно. Проте такий підхід є суб'єктивним і може не враховувати специфіку реальних клінічних даних. У рамках проведеного дослідження було запропоновано адаптивний підхід, що базується на аналізі дисперсії результатів показника ADAS-Cog [9] (оцінка когнітивних функцій) для трьох альтернатив:

- Placebo;
- Ханомеліне Low Dose;
- Ханомеліне High Dose.

Було розраховано середнє стандартне відхилення $\bar{\sigma}$ та максимальне стандартне відхилення σ_{max} , на основі яких сформовано дві моделі визначення α .

- Лінійна модель. Ґрунтується на припущенні, що зі зростанням дисперсії довіра до оптимістичних прогнозів має зменшуватися:

$$\alpha = 1 - \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_{max}}.$$

- Експоненційна модель. Забезпечує згладжену зміну значення параметра із затуханням:

$$\alpha = \exp \left(-\frac{\bar{\sigma}}{\sigma_{max}} \right).$$

У дослідженні отримано: $\bar{\sigma} = 4.59$, $\sigma_{max} = 5.29$, що дало значення $\alpha = 0.13$ (лінійна модель) та $\alpha = 0.42$ (експоненційна модель).

6. Порівняння результатів для різних α

Таблиця 2. Результати вибору альтернатив критерію Гурвіца за різними значеннями α

Альтернатива	$\alpha = 0.13$	$\alpha = 0.42$
Low Dose	-0.83	-0.45
Placebo	-1.74	-0.83
High Dose	-3.05	-2.04

Незалежно від обраної моделі, найбільш збалансованим варіантом виявився Xanomeline Low Dose. При низьких значеннях α (песимістичні сценарії) ця альтернатива демонструвала найкращі показники. Навіть при підвищенні α до 0.42 Xanomeline Low Dose залишався оптимальним варіантом, хоча відрив від Placebo зменшувався.

Це свідчить про те, що дана терапевтична стратегія поєднує високу ефективність з помірним ризиком, що є критично важливим у клінічних умовах, де навіть невеликі побічні ефекти можуть впливати на якість життя пацієнтів.

7. Аналіз результатів за критерієм Ходжа–Лемана

Критерій Ходжа–Лемана (Hodges–Lehmann) належить до класу складених критеріїв прийняття рішень і призначений для ситуацій, де необхідно враховувати як очікувану ефективність альтернативи, так і можливі ризики. З математичної точки зору критерій визначається як зважена сума середнього значення та мінімального елемента для кожної альтернативи:

$$H(a_i) = \beta \cdot \text{mean}(M_{ij}) + (1 - \beta) \cdot \min(M_{ij}),$$

де a_i – певна альтернатива, M_{ij} – виграш альтернативи a_i у стані природи s_j , а $\beta \in [0, 1]$ – параметр, що балансує між середнім значенням і найгіршим можливим результатом. Чим ближче β до 1, тим більша вага середнього показника; коли ж β прагне до нуля, модель орієнтується переважно на песимістичний сценарій.

Аналіз критерію Ходжа–Лемана було виконано на основі нормалізованої матриці виплат, що включала клінічно значущі показники для трьох альтернатив лікування. Це дозволило оцінити, як зміна ваги між середнім значенням і мінімумом впливає на вибір оптимальної стратегії[10].

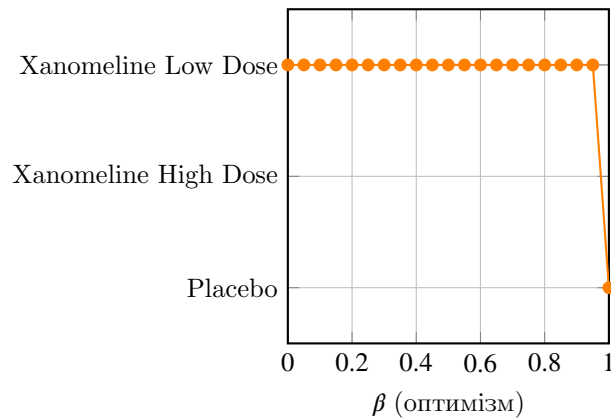


Рис. 2. Вибір оптимальної альтернативи в залежності від параметра β за критерієм Ходжа–Лемана.

Результати показали стабільність вибору Xanomeline Low Dose в межах усіх значень параметра β від 0.00 до 0.95. Це означає, що незалежно від того, наскільки сильно ми враховуємо ризики чи орієнтуємось на типову клінічну відповідь (середній ефект), дана альтернатива є найкращою з погляду зваженого аналізу. Лише при $\beta = 1.00$, коли модель орієнтується виключно на середні значення, оптимальним вибором стає Placebo.

З математичної точки зору, це свідчить про те, що саме Xanomeline Low Dose має найвигідніше співвідношення між очікуваним результатом і ризиком – її середнє значення є прийнятним, а мінімальні значення не є надмірно критичними. У той час як Placebo має високе середнє значення (за рахунок окремих пацієнтів з позитивною відповіддю), воно також має значно гірший мінімум, що підвищує ризик у більшості сценаріїв. Це і пояснює, чому Placebo починає переважати лише тоді, коли β повністю ігнорує ризики (тобто дорівнює 1).

З клінічної точки зору, такий результат має кілька важливих наслідків. По-перше, лікарі часто не можуть повністю довіряти лише середньому результату лікування, оскільки він може маскувати глибину варіативності і наявності пацієнтів з негативною відповіддю. У цьому контексті Xanomeline Low Dose демонструє високу стабільність і передбачуваність, що є критично важливим при роботі з вразливими пацієнтами (наприклад, людьми похилого віку з нейродегенеративними захворюваннями).

По-друге, можливість того, що Placebo обирається як найкраща стратегія при $\beta = 1.0$, свідчить про те, що дані містять випадки аномального покращення без втручання. Це може бути пов'язано з ефектом самонавіювання, статистичним шумом або особливостями перебігу хвороби. У реальній практиці такі винятки не можуть бути основою для терапевтичного вибору, що підкреслює небезпеку сліпого орієнтування лише на середні значення. Це твердження було перевірено емпірично шляхом аналізу реальних даних пацієнтів з дослідження ADAS-Cog. Зокрема, були побудовані підвибірки пацієнтів з груп Placebo та Xanomeline Low Dose, і для кожної групи було проаналізовано розподіл змін показника ADAS-Cog.

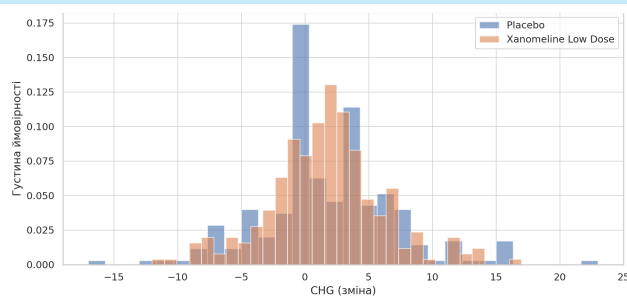


Рис. 3. Розподіл зміни ADAS-Cog (CHG) для груп Placebo і Xanomeline Low Dose.

Таблиця 3. Описова статистика зміни показника ADAS-Cog (CHG) для груп Placebo та Xanomeline Low Dose

Показник	Placebo	Low Dose
Кількість пацієнтів	263	262
Середнє значення	-1.66	-1.65
Медіана	-1.00	-1.00
Стандартне відхилення	5.29	4.62
Мінімум	-25.00	-16.00
Максимум	16.00	12.00
Покращення к-ть	76	58

Аналіз показав, що хоча середні значення показника у групах Placebo та Xanomeline Low Dose були майже однаковими (-1.66 і -1.65 відповідно), група Placebo відзначалася вищою дисперсією (стандартне відхилення 5.29 проти 4.62). Крім того, у Placebo було більше пацієнтів із покращенням (76 проти 58). Це вказує на вплив поодиноких випадків аномальної позитивної динаміки в групі Placebo, які, ймовірно, пов'язані з ефектом самонавіювання, статистичним шумом або природним перебігом захворювання.

Графіки розподілу чітко показали наявність «хвостів» у групі Placebo, що підвищують середнє значення лише номінально. Саме це пояснює, чому Placebo виглядає оптимальним лише за $\beta = 1.0$ у критерії Ходжа-Лемана.

Висновки

Проведене дослідження підтвердило ефективність використання багатокритеріальних методів прийняття рішень у завданнях вибору терапевтичної стратегії в умовах невизначеності, що характерно для клінічних досліджень хвороби Альцгеймера.

Аналіз критеріїв Гурвіца та Ходжа-Лемана дозволив виявити важливі закономірності. Параметр α у критерії Гурвіца показав, що Xanomeline Low Dose є найкращою альтернативою в умовах помірного або песимістичного вибору, коли ризики мають важливе значення. Лише у вузькому оптимістичному діапазоні ($\alpha \approx 0.6$) перевага переходила до Placebo,

що демонструє важливість гнучкої настройки цього параметра для відображення клінічних реалій.

Критерій Ходжа-Лемана продемонстрував ще більшу стабільність вибору. Xanomeline Low Dose залишався оптимальним у всьому діапазоні параметра β до майже максимального значення, що підтверджує його перевагу як терапевтичної альтернативи з мінімальним ризиком і прийнятною ефективністю.

Поглиблений статистичний аналіз змін когнітивних показників підтвердив ці висновки. Незважаючи на близькі середні значення між групами Placebo та Xanomeline Low Dose, висока дисперсія та наявність аномальних покращень у групі Placebo спотворюють реальну ефективність цього варіанту.

Розроблений спосіб застосування математичних методів прийняття рішень дозволив провести комплексний аналіз ефективності та безпеки різних варіантів лікування. Використані підходи визнали Xanomeline низького дозування найбільш збалансованою альтернативою для лікування хвороби Альцгеймера, яка забезпечує позитивний терапевтичний ефект без критичних ризиків для пацієнтів. Отримані висновки можуть бути корисними для подальших клінічних досліджень, а також для вдосконалення підходів до оцінки лікарських засобів та прийняття рішень у медичній сфері.

Перелік використаних джерел

1. *Piantadosi S.* Clinical Trials: A Methodologic Perspective. — 2nd. — New York : Wiley, 2005.
2. *European Medicines Agency (EMA).* Guideline on clinical trial methodology. — URL: <https://www.ema.europa.eu/en>.
3. *U.S. Food & Drug Administration (FDA).* Clinical Trial Guidance Documents. — URL: <https://www.fda.gov>.
4. *Chow S. C., Liu J. P.* Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. — 3rd. — New York : Wiley, 2013.
5. *CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium).* Guidelines for Data Standards in Clinical Research. — URL: <https://www.cdisc.org>.
6. Документація проекту CDISCPilot01. — URL: <https://github.com/phuse-org/TestDataFactory/tree/main/Updated>.
7. *Берсон Р., Дубовик С.* Теорія прийняття рішень: математичні методи та моделі. — Київ : Наукова думка, 2018.
8. *Keeney R. L., Raiffa H.* Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs. — New York : Cambridge University Press, 1993.
9. *Чернев Д.* Математичне моделювання та аналіз рішень. — Харків : Видавництво ХНУ, 2020.
10. *Bellman R.* Dynamic Programming. — Princeton : Princeton University Press, 1957.