

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ ІМЕНІ ІГОРЯ
СІКОРСЬКОГО»**

**НАВЧАЛЬНО-НАУКОВИЙ ФІЗИКО ТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
Кафедра математичного моделювання та аналізу даних**

«На правах рукопису»
УДК 519.86:004.942

ДО ЗАХИСТУ ДОПУЩЕНО
в.о. зав. кафедри

_____ Іван ТЕРЕЩЕНКО

«___» _____ 2025 р.

**Магістерська дисертація
на здобуття ступеня магістра**

**за освітньо-науковою програмою «Математичні методи
моделювання, розпізнавання образів та комп'ютерного зору»
зі спеціальності 113 «Прикладна математика»**

**на тему: «Спосіб підтримки вибору найкращої альтернативи
лікування в клінічних випробуваннях хвороби Альцгеймера на основі
критеріїв прийняття рішень в умовах невизначеності»**

Виконав:

студент II курсу магістратури, групи ФІ-31мн
Кухар Богдан Вікторович

Науковий керівник:

к.ф.-м.н, доцент,
Терещенко Іван Миколайович

Рецензент:

професор, д.т.н, с.н.с.
Кудін Антон Михайлович

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

Студент _____

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ТЕХНІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ УКРАЇНИ
«КИЇВСЬКИЙ ПОЛІТЕХНІЧНИЙ ІНСТИТУТ
ІМЕНІ ІГОРЯ СІКОРСЬКОГО»**

**Навчально-науковий фізико технічний інститут
Кафедра математичного моделювання та аналізу даних**

Рівень вищої освіти – другий (магістерський)

Спеціальність, спеціалізація 113 Прикладна математика

ОНП «Математичні методи моделювання, розпізнавання образів та комп'ютерного зору»

ЗАТВЕРДЖУЮ

в.о. зав. кафедри

_____ Іван ТЕРЕЩЕНКО

«___» _____ 2025 р.

ЗАВДАННЯ

на магістерську дисертацію студенту

Кухару Богдану Вікторовичу

(прізвище, ім'я, по батькові)

1. Тема дисертації «Спосіб підтримки вибору найкращої альтернативи лікування в клінічних випробуваннях хвороби Альцгеймера на основі критеріїв прийняття рішень в умовах невизначеності» науковий керівник дисертації доцент к.ф-м.н Терещенко Іван Миколайович
затверджені наказом по університету від «___» _____ 2025 р. № _____
2. Строк подання студентом дисертації _____
3. Об'єкт дослідження : клінічне дослідження пацієнтів з хворобою Альцгеймера.
4. Предмет дослідження (вихідні дані – для магістерської дисертації за ОНП): критерії прийняття рішень в умовах невизначеності та статистичні моделі у клінічних випробуваннях.
5. Перелік завдань, які потрібно розробити: Протестувати критерії прийняття рішень, розробити спосіб вибору найкращої альтернативи лікування, провалідувати результати з статистичними моделями.
6. Перелік графічного (ілюстративного) матеріалу: презентація для доповіді.
7. Орієнтовний перелік публікацій: роботу було апробовано на XXIII Всеукраїнської науково-практичної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених.
8. Дата видачі завдання 01 «лютого» 2025 р.

Календарний план

№ з/п	Назва етапів виконання магістерської дисертації	Термін виконання етапів магістерської дисертації	Примітка
1	Узгодження теми роботи з науковим керівником	29.01.2025 – 02.02.2025	Виконано
2	Проходження науково-дослідної практики	03.02.2025 – 09.03.2025	Виконано
3	Написання 1 розділу магістерської дисертації	09.03.2025 – 13.03.2025	Виконано
4	Написання програмної реалізації обраних критеріїв	14.03.2025 – 20.03.2025	Виконано
6	Проведення експериментів та тестувань	21.03.2025 – 20.04.2025	Виконано
7	Підготовка тези на конференцію	21.04.2025 – 06.05.2025	Виконано
8	Написання окремих розділів магістерської роботи	06.05.2025 – 16.05.2025	Виконано
9	Формування висновків	16.05.2025 – 17.05.2025	Виконано
10	Подання роботи на рецензування	19.05.2025 – 19.05.2025	Виконано
11	Підготовка доповіді та презентації до захисту магістерської дисертації	20.05.2025 – 21.05.2025	Виконано

Студент

(підпис) Богдан КУХАР

Науковий керівник дисертації

(підпис) Іван Терещенко

РЕФЕРАТ

Кваліфікаційна робота містить: 76 стор., 9 рисунків, 7 таблиць та 21 джерел.

Мета роботи полягає у розробці способу вибору оптимальної терапевтичної стратегії на основі клінічних даних з використанням математичних критеріїв прийняття рішень та статистичних моделей. Об'єктом дослідження є клінічні випробування препарату Ханомеліне при лікуванні хвороби Альцгеймера, а предметом — методи прийняття рішень в умовах невизначеності та їхнє практичне застосування у медичній сфері.

У роботі побудовано математичні моделі на основі нормалізованих медичних показників та реалізовано класичні критерії прийняття рішень: Гурвіца, Баєса-Лапласа, Севіджа, Ходжа-Лемана та BL(MM). Додатково розроблено адаптивні підходи до визначення параметрів моделей, що дозволило точніше враховувати клінічну варіабельність. Результати дослідження показали перевагу Ханомеліне у низькому дозуванні як найбільш збалансованої терапевтичної альтернативи з точки зору ефективності та безпеки.

ХВОРОБА АЛЬЦГЕЙМЕРА, ХАНОМЕЛИНЕ, КРИТЕРІЙ ГУРВІЦА,
КРИТЕРІЙ ХОДЖА-ЛЕМАНА

ABSTRACT

The qualification work consists of 76 pages, 9 figures, 7 tables, and 21 references.

The aim of the work is to develop a method for selecting the optimal therapeutic strategy based on clinical data using mathematical decision-making criteria and statistical models. The object of the study is clinical trials of the drug Xanomeline in the treatment of Alzheimer's disease, and the subject is decision-making methods under uncertainty and their practical application in the medical field.

The work presents mathematical models based on normalized medical indicators and implements classical decision-making criteria: Hurwicz, Bayes–Laplace, Savage, Hodges–Lehmann, and BL(MM). Additionally, adaptive approaches to determining model parameters were developed, allowing for more accurate consideration of clinical variability. The results of the study demonstrated the advantage of low-dose Xanomeline as the most balanced therapeutic alternative in terms of both efficacy and safety.

ALZHEIMER'S DISEASE, XANOMELINE, HURWICZ CRITERION, HODGES–LEHMANN CRITERION

ЗМІСТ

ВСТУП.....	8
2 ОПИС ТА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА	11
2.1 Загальна концепція клінічного випробування та збору даних.....	11
2.2 Проблематика дослідження.	13
3 МЕТРИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ.....	15
3.1 Оцінка ефективності лікування	15
3.2 Оцінка безпеки лікування	16
3.3 Оцінка загального фізіологічного стану.....	17
3.4 Загальні положення щодо оцінки показників	18
4 МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ІЗ ВИБОРОМ ОПТИМАЛЬНОЇ АЛЬТЕРНАТИВИ ЛІКУВАННЯ.....	20
4.1 Формалізація задачі прийняття рішень	20
4.2 Нормалізація значень та побудова матриці виплат.....	21
4.3 Критерії прийняття рішень	24
4.4 Результати початкового застосування критеріїв та їхня інтерпретація	26
4.5 Загальні отримані висновки до побудованої моделі	30
5 СПОСІБ ВИБОРУ ПАРАМЕТРА ОПТИМІЗМУ НА ПРИКЛАДІ КРИТЕРІЯ ГУРВІЦА	32
5.1 Аналіз виплат та межова поведінка	32
5.2 Результати тестування параметра оптимізму	34
5.3 Адаптивне визначення параметра α	37
5.4 Висновки до розділу	39
6 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА КРИТЕРІЄМ ХОДЖА-ЛЕМАНА	41
7 АНАЛІЗ ВПЛИВУ ВІКОВИХ ПІДГРУП НА РЕЗУЛЬТАТИ КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ	47
8 ВАЛІДАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ІЗ ІНШИМИ СТАТИСТИЧНИМИ МОДЕЛЯМИ.....	53
8.1 Застосування моделі ANCOVA	53
8.2 Застосування моделі MMRM	57

8.3	Застосування моделі Каплана-Мейєра (моделі виживання)	63
8.4	Висновки щодо валідації результатів із статистичними моделями	65
9	ВИСНОВКИ	68
10	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	70
	ДОДАТОК А.....	72

ВСТУП

У сучасній медицині особливо важливим питанням є проблема вибору оптимального методу лікування, яка часто ускладнюється невизначеністю клінічних даних та неоднозначністю результатів. Особливої актуальності вона набуває у сфері нейродегенеративних захворювань, таких як хвороба Альцгеймера, оскільки результативність лікування може суттєво змінюватись під впливом дози препарату, особливостей пацієнта та супутніх факторів. В умовах, коли клінічне рішення має враховувати не лише кількісні показники ефективності, а й безпеку, стабільність динаміки, ризик побічних ефектів та прогнозовану переносимість, класичні методи аналізу не завжди є достатніми. Водночас поява багатокритеріальних методів прийняття рішень і сучасних математичних моделей відкриває нові можливості для більш обґрунтованого й точного вибору терапевтичної стратегії.

У межах цієї роботи досліджується ефективність застосування математичних методів прийняття рішень у задачах вибору схеми лікування пацієнтів з когнітивними розладами на прикладі препарату Xanomeline. Особливу увагу зосереджено на порівнянні різних доз — низької та високої — з метою визначення найбільш збалансованого варіанта з точки зору ефективності та безпечності. В якості основи для формування рішення було обрано декілька класичних критеріїв прийняття рішень — таких як критерії Гурвіца, Ходжа–Лемана, Баєса–Лапласа та інші — які дозволяють оцінити альтернативи в умовах часткової або повної невизначеності.

Для валідації результатів, отриманих за допомогою цих критеріїв, у роботі також використано сучасні статистичні моделі, зокрема ANCOVA, MMRM, Kaplan-Meier. Усі моделі були застосовані до реальних клінічних даних, що дало змогу об'єктивно оцінити динаміку зміни когнітивного стану пацієнтів, частоту та структуру побічних ефектів, а також рівень збереження пацієнтів у лікуванні.

Очікується, що результати цієї дипломної роботи продемонструють ефективність поєднання методів прийняття рішень з математичною валідацією та дозволять запропонувати підхід, який може бути використаний у клінічних дослідженнях для оптимізації вибору терапевтичної тактики. У ширшому контексті, робота є внеском у розвиток напрямів, що поєднують прикладну математику, медичну статистику та клінічну фармакологію задля покращення якості лікувальних рішень в системі охорони здоров'я.

Актуальність роботи :

Прийняття рішень в умовах невизначеності є невід'ємною частиною сучасної клінічної практики, особливо коли мова йде про вибір оптимального дозування лікарських засобів. У ситуаціях, коли результати клінічних досліджень не дають однозначної переваги тій чи іншій терапевтичній альтернативі, а кожен варіант має свої переваги й ризики, виникає потреба в інструментах, що дозволяють оцінити ситуацію комплексно.

Підходи, що поєднують декілька критеріїв оцінки в ситуаціях з обмеженою інформацією дають змогу враховувати одночасно кілька параметрів — ефективність, безпеку, стабільність ефекту, прогнозованість та інші чинники — і обґрунтовано обрати найкращу альтернативу. Це особливо актуально для лікування хвороби Альцгеймера, де клінічні дані часто є неоднозначними, а вибір дози впливає не лише на результат, а й на якість життя пацієнта.

У роботі досліджуються способи застосування таких методів до задачі вибору дози препарату Xanomeline, з подальшою математичною валідацією результатів за допомогою сучасних статистичних моделей. Такий підхід спрямований на порідвищення точності та об'єктивності клінічних рішень і може мати практичне значення для оптимізації майбутніх досліджень та терапевтичних стратегій.

Мета і завдання:

Метою дослідження є вдосконалення процесу вибору терапевтичної стратегії в клінічних умовах шляхом застосування методів прийняття рішень в умовах невизначеності.

Завдання роботи полягає у дослідженні можливостей багатокритеріальних підходів для вибору оптимального дозування препарату, оцінці ефективності різних схем лікування з точки зору кількох параметрів, а також у порівнянні отриманих рішень із результатами статистичних моделей.

Об'єкт дослідження : клінічне дослідження пацієнтів з хворобою Альцгеймера.

Предмет дослідження : критерії прийняття рішень в умовах невизначеності та статистичні моделі у клінічних випробуваннях.

Методи дослідження :

- Методи попередньої обробки даних
- Критерії прийняття рішень в умовах невизначеності
- Статистичні моделі ANCOVA, MMMR, Kaplan - Meyer
- Методи проведення подвійного сліпого клінічного дослідження

Наукова новизна у дослідженні :

У дослідженні розроблено спосіб вибору оптимальної альтернативи лікування хвороби Альцгеймера, як поєднання критеріїв прийняття рішень в умовах невизначеності з класичним аналізом даних.

2 ОПИС ТА МЕТОДОЛОГІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКУВАННЯ ХВОРОБИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

2.1 Загальна концепція клінічного випробування та збору даних.

Клінічне дослідження, що використовується у роботі, було присвячене оцінці ефективності та безпеки лікарського засобу Xanomeline у лікуванні хвороби Альцгеймера. 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. На сьогодні лікування цього захворювання має лише підтримувальний характер, спрямований на уповільнення розвитку симптомів та покращення якості життя пацієнтів.

Препарат Xanomeline є сполукою, що впливає на мускаринові рецептори нервової системи, які відіграють ключову роль у процесах запам'ятовування та когнітивної діяльності. Раніше проводилися дослідження його впливу на пацієнтів із нейродегенеративними розладами, і попередні результати вказували на можливий позитивний ефект у зниженні вираженості когнітивних порушень. Водночас, препарат має певні побічні ефекти, що можуть обмежувати його застосування, тому виникла потреба в проведенні контрольованого випробування, яке б дозволило оцінити як терапевтичну дію, так і рівень безпеки Xanomeline.

Дослідження проводилося за класичним методом з поділом на групи, які отримували різні види лікування. Випробування мало характер подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження, що означає, що ані лікарі, ані пацієнти не знали, хто отримує реальний препарат, а хто плацебо. Це дозволяло виключити можливий суб'єктивний вплив на результати. Крім того, дослідження

було багатоцентровим, тобто проводилося в кількох медичних закладах, що дозволяло зібрати дані з різних регіонів і зробити висновки більш достовірними.

У випробуванні взяли участь 254 пацієнти, які відповідали критеріям включення, зокрема мали діагностовану хворобу Альцгеймера у легкій або помірній формі. До участі у дослідженні залучали осіб віком від 50 років і старше, у яких рівень когнітивних порушень оцінювався за спеціальною шкалою. Усі пацієнти були випадковим чином розподілені на три групи. Перша група отримувала плацебо, друга група отримувала Xanomeline у низькій дозі, а третя – у високій дозі. Усі учасники дослідження отримували лікарський засіб у формі трансдермальних пластирів, які потрібно було змінювати двічі на день.

Зібрані під час дослідження дані охоплювали кілька основних показників. У першу чергу, оцінювалися когнітивні здібності пацієнтів за допомогою шкали ADAS-Cog, що є стандартним інструментом для вимірювання рівня погіршення пам'яті, мислення та мовлення у людей із деменцією. Окрім цього, лікарі оцінювали загальний стан пацієнтів за допомогою спеціального клінічного індексу CIBIC+, що дозволяв комплексно аналізувати зміни у стані хворого протягом лікування.

Окрему увагу приділяли аналізу поведінкових змін, які є важливими у пацієнтів із нейродегенеративними розладами. Для цього використовували інструмент оцінки нейропсихічних симптомів NPI-X, який дозволяв оцінювати такі прояви, як тривожність, депресія, агресія та порушення сну. Також у процесі дослідження реєструвалися всі побічні реакції, які виникали у пацієнтів, зокрема небажані явища, що впливали на їхній фізичний стан. Окремо фіксувалися серйозні небажані явища, які могли нести загрозу здоров'ю або потребувати спеціального лікування.

Крім цього, проводилися лабораторні дослідження, які включали вимірювання рівня білка альбуміну, що є одним із ключових показників обміну

речовин, концентрації азоту сечовини, яка характеризує функціональний стан нирок, та рівня еозинофілів, що може вказувати на запальні процеси в організмі.

Також у процесі дослідження враховувалися загальні життєві показники пацієнтів, такі як артеріальний тиск та маса тіла. Оцінка артеріального тиску мала особливе значення, оскільки деякі лікарські засоби можуть впливати на серцево-судинну систему, викликаючи підвищення або зниження тиску. Контроль за вагою пацієнтів дозволяв оцінити можливі метаболічні порушення, пов'язані з прийомом препарату.

Збір даних здійснювався на основі багатоетапного підходу, що передбачав проведення вимірювань на різних етапах дослідження. Основні оцінки стану пацієнтів проводилися через кожні вісім тижнів – на восьмому, шістнадцятому та двадцять четвертому тижні лікування. Це дозволяло простежити динаміку змін у стані пацієнтів, що було критично важливим для оцінки ефективності Ханомеліне.

2.2 Проблематика дослідження.

Основна проблема дослідження полягала у визначенні найкращої терапевтичної стратегії для пацієнтів з хворобою Альцгеймера на основі клінічних даних, які були неповними, неоднозначними та суперечливими. У реальній практиці вибір між різними варіантами лікування часто ускладнюється тим, що кожна альтернатива має як потенційні переваги, так і ризики. У випадку препарату Ханомеліне високі дози показували більш виражений клінічний ефект, але супроводжувалися значною кількістю побічних реакцій і низьким рівнем прихильності до терапії. Натомість низькі дози мали більш сприятливий профіль безпеки, проте ефективність виглядала менш переконливо. Така ситуація створює серйозну аналітичну проблему: жодна альтернатива не є ідеальною, а оцінка ефективності ускладнюється клінічною варіабельністю, неповними вимірюваннями та різною динамікою відповідей у пацієнтів.

Додаткову складність становило те, що класичні підходи до аналізу, які орієнтуються на один критерій (наприклад, лише середню зміну стану або лише частоту побічних ефектів), не дозволяють зробити комплексну оцінку. У цьому контексті постає більш широка проблема — як ухвалити рішення в умовах медичної невизначеності, коли всі варіанти мають компромісний характер, а кінцевий вибір має враховувати одночасно ефективність, безпеку, стабільність результату, а також прогнозовану прихильність пацієнтів до лікування.

Саме ця багатошарова невизначеність і багатокритеріальність ситуації сформували основне аналітичне завдання дослідження: знайти спосіб, який дозволяє порівняти терапевтичні альтернативи з урахуванням усієї повноти клінічних даних і прийняти обґрунтоване рішення навіть у ситуації, коли жодна з опцій не є безумовно кращою.

3 МЕТРИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА БЕЗПЕКИ

Ретельна оцінка ефективності та безпеки є фундаментальною складовою будь-якого клінічного дослідження, спрямованого на вивчення нових лікарських засобів або схем терапії. У випадку хвороби Альцгеймера, яка характеризується поступовим і незворотним зниженням когнітивної функції, зниженням якості життя та навантаженням на систему охорони здоров'я, надзвичайно важливою є не лише оцінка ефективності препарату, а й його здатність підтримувати стабільність стану пацієнтів без значних побічних ефектів. У дослідженні Xanomeline було використано цілісну систему клінічних індикаторів, яка дозволила оцінити динаміку когнітивного стану, поведінкових симптомів, фізіологічних показників та переносимість терапії.

3.1 Оцінка ефективності лікування

Когнітивна ефективність терапії оцінювалася з використанням трьох ключових шкал, які відображають різні аспекти психічного та психоемоційного функціонування пацієнта.

ADAS-Cog (Alzheimer's Disease Assessment Scale – Cognitive Subscale) — основна перевірена шкала для вимірювання когнітивних змін при хворобі Альцгеймера. Вона охоплює широкий спектр функцій: пам'ять, орієнтацію, мову, праксис, увагу та інші нейрокогнітивні параметри. Підвищення загального балу ADAS-Cog свідчить про погіршення стану, тоді як зниження — про позитивний ефект терапії. У дослідженні цей інструмент використовувався як первинна кінцева точка, що дозволяє робити кількісне порівняння між різними дозами Xanomeline і плацебо.

CIBIC+ (Clinician's Interview-Based Impression of Change with Caregiver Input) — суб'єктивно-об'єктивна оцінка загального клінічного стану пацієнта,

яка враховує як думку клініциста, так і спостереження від опікуна пацієнта. Вона дозволяє виявити зміни, які не завжди фіксуються у формалізованих тестах. Шкала має 7-бальну градацію: від значного покращення до значного погіршення. У роботі вона використовувалася як вторинна кінцева точка для підтвердження або уточнення результатів, отриманих за шкалою ADAS-Cog.

NPI-X (Neuropsychiatric Inventory – Extended Version) — інструмент, який дозволяє виявити поведінкові порушення, включаючи психотичні та афективні симптоми, що часто супроводжують когнітивний дефіцит. Серед них — агресія, дратівливість, депресія, апатія, галюцинації, порушення сну тощо. У рамках даного дослідження зміни за шкалою NPI-X були мінімальними в усіх групах, що дозволило не включати цей параметр у загальний підсумок оцінки ефективності, проте він залишився важливою частиною клінічного моніторингу.

3.2 Оцінка безпеки лікування

Безпека терапії є не менш значущим компонентом клінічного дослідження, ніж її ефективність. Навіть за високої терапевтичної активності препарат не може бути рекомендований до широкого застосування, якщо його використання супроводжується значною частотою серйозних ускладнень.

У дослідженні Xanomeline усі побічні явища реєструвалися, класифікувалися та аналізувалися з точки зору частоти, тяжкості та зв'язку з лікуванням. Всі несприятливі події було поділено на:

Загальні побічні ефекти (Adverse Events, AE) — легкі та помірні реакції, які не вимагали термінової медичної допомоги, але могли впливати на комфорт та прихильність пацієнтів до лікування (наприклад, нудота, запаморочення, підвищене потовиділення, свербіж тощо).

Серйозні побічні ефекти (Serious Adverse Events, SAE) — події, які вимагали госпіталізації, спричиняли інвалідизацію або загрожували життю

пацієнта. Виявлення таких реакцій мало критичне значення при порівнянні доз та прийнятті рішень щодо рекомендованого рівня втручання.

Кількісна оцінка частоти АЕ та SAE у кожній групі дозволила визначити профіль безпеки кожного варіанту дозування Ханомеліне та порівняти його з плацебо. Визначальним критерієм у цьому випадку була не лише частота побічних реакцій, а і частка пацієнтів, які достроково припинили участь у дослідженні через побічні явища.

3.3 Оцінка загального фізіологічного стану

Фізіологічні показники мають важливе значення для розуміння загального впливу лікування на організм. У дослідженні було здійснено регулярний моніторинг життєвих функцій пацієнтів — так званих vital signs:

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (SBP/DBP) — коливання тиску можуть бути ознакою гіперреактивності вегетативної нервової системи, реакції на стрес або побічної дії препарату. Підвищення або зниження тиску поза межами норми може свідчити про потенційно шкідливий ефект на серцево-судинну систему.

Маса тіла — стабільна маса є ознакою метаболічної рівноваги. Несподіване схуднення або набір ваги можуть вказувати на порушення апетиту, шлунково-кишкові розлади або гормональні зміни під впливом препарату. Особливо це критично у пацієнтів похилого віку, де зміна ваги може супроводжуватись зниженням загальної життєстійкості.

Регулярна оцінка цих параметрів дозволила не лише фіксувати зміни, але й вчасно реагувати на них, забезпечуючи безперервний клінічний контроль за станом учасників дослідження.

3.4 Загальні положення щодо оцінки показників

У дослідженні було чітко розмежовано первинні та вторинні кінцеві точки, що дозволило структуровано оцінити ефективність терапії за різними клінічними напрямками. Основним показником ефективності виступала зміна за шкалою ADAS-Cog (11) від початкового рівня до 24 тижня, яка відображала динаміку когнітивної функції пацієнтів. Цей інструмент забезпечував об'єктивне числове значення, що стало основою для кількісного аналізу ефективності препарату. Вторинними кінцевими точками були визначені загальна клінічна оцінка лікаря за шкалою CIBIC+ на 24 тижні та середнє значення змін за шкалою NPI-X у період від 4 до 24 тижня. Такий підхід дозволив поєднати об'єктивну шкалу когнітивних функцій із суб'єктивно-об'єктивною оцінкою загального стану та поведінкових характеристик, що в сукупності забезпечує багатовимірну оцінку клінічного ефекту лікування.

Окрему увагу було приділено аналізу фізіологічного стану пацієнтів за допомогою життєво важливих показників (vital signs). До таких параметрів відносилися артеріальний тиск у положенні лежачи та стоячи, частота серцевих скорочень і маса тіла. Ці показники фіксувалися на кількох етапах: до початку лікування, на 24 тижні та при завершенні участі у дослідженні. Для підвищення точності аналізу використовувалися так звані shift-таблиці, які дозволяли класифікувати зміни в параметрах за категоріями: від норми до патології, від патології до норми, залишення в межах референтних значень тощо. Така стратифікація змін дає змогу не просто оцінити середню динаміку, а й побачити частку пацієнтів, у яких відбулися потенційно небажані фізіологічні зсуви, що має ключове значення для оцінки безпеки втручання.

Ще одним важливим аспектом безпекового моніторингу був аналіз дерматологічних побічних явищ, які були найбільш очікуваними в контексті використання трансдермальної форми препарату. Серед них найчастіше

реєструвалися еритема, свербіж у місці аплікації та висипання. Ці реакції не завжди класифікувалися як серйозні, але могли мати значний вплив на прихильність пацієнтів до лікування. Визначення часу появи таких ефектів, їх тяжкості та частоти в різних групах лікування дозволило скласти окремий профіль шкірної переносимості, який може бути вирішальним чинником при виборі форми випуску препарату в реальній клінічній практиці.

Не менш важливим був і лабораторний моніторинг, зокрема контроль за рівнем печінкових ферментів і білірубіну. Особливу увагу приділяли пацієнтам, у яких виявлялося одночасне підвищення трансаміназ і білірубіну понад встановлені пороги (згідно з критеріями закону Ny's Law), що могло свідчити про потенційний ризик лікарсько-індукованого ураження печінки. Хоча подібні випадки були поодинокими, вони розглядалися в рамках аналізу профілю ризику та потенційних обмежень для застосування препарату у певних групах пацієнтів.

Загалом, розділ оцінки ефективності та безпеки дозволив всебічно проаналізувати дію Xanomeline на пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Він охоплює не лише вузькі показники когнітивного покращення, а й широкий спектр клінічних, поведінкових і фізіологічних змін, що забезпечує краще оцінювання балансу між користю та ризиком при виборі оптимальної дози препарату.

4 МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ ІЗ ВИБОРОМ ОПТИМАЛЬНОЇ АЛЬТЕРНАТИВИ ЛІКУВАННЯ

У рамках даного дослідження було застосовано формальний математичний підхід до вибору найкращої дози препарату Ханомеліне, що дозволило системно та об'єктивно оцінити ефективність і безпеку лікування. Для цього використовувалися методи теорії ухвалення рішень, які дозволяють формалізувати проблему вибору, представити її у вигляді математичної моделі та знайти оптимальну альтернативу шляхом застосування різних критеріїв.

4.1 Формалізація задачі прийняття рішень

Задача прийняття рішення у нашому випадку полягає у виборі оптимальної терапевтичної стратегії серед кількох можливих варіантів лікування. Формально вона визначається через:

1. Множину альтернатив A – можливі варіанти лікування:

$$A = \{a_1; a_2; a_3\} \quad (4.1)$$

Де:

1. a_1 – Плацебо
2. a_2 – Ханомеліне (низька доза)
3. a_3 – Ханомеліне (висока доза)

2. Множину станів природи S – реакція організму на отриманий спосіб лікування, виміряна у різних показниках:

$$S = \{s_1; s_2; s_3; s_4; s_5; s_6; s_7; s_8; s_9; s_{10}\} \quad (4.2)$$

Де:

1. s_1 – зміна когнітивного стану за шкалою ADAS-Cog
2. s_2 – зміна загального клінічного стану за CIBIC+
3. s_3 – частка пацієнтів з побічними реакціями (AE)
4. s_4 – частка пацієнтів із серйозними побічними реакціями (SAE)
5. s_5 – рівень альбуміну
6. s_6 – рівень азоту сечовини (BUN)
7. s_7 – рівень еозинофілів
8. s_8 – зміна систолічного артеріального тиску (SBP)
9. s_9 – зміна діастолічного артеріального тиску (DBP)
10. s_{10} – зміна маси тіла

Таким чином, кожна альтернатива a_i має набір значень виграшу для кожного критерію s_j , які визначають її ефективність та безпеку.

4.2 Нормалізація значень та побудова матриці виплат

Для порівняння альтернатив була сформована матриця виплат M , де кожен елемент m_{ij} є результатом альтернативи a_i у стані s_j .

$$M = \begin{pmatrix} m_{11} & m_{12} & \dots & m_{1n} \\ m_{21} & m_{22} & \dots & m_{2n} \\ m_{31} & m_{32} & \dots & m_{3n} \end{pmatrix} \quad (4.3)$$

Оскільки всі показники мають різні шкали вимірювання, для коректного порівняння вони були нормалізовані. Формули нормалізації залежали від характеру критерію:

1. ADAS-Cog (когнітивна функція):

$$V(a_i, s_1) = - \frac{\text{Середня зміна ADAS-Cog у групі}}{\max(\text{Зміна ADAS-Cog})} \quad (4.4)$$

Чим нижче значення ADAS-Cog, тим краще лікування. Негативний знак означає, що зростання ADAS-Cog – це погано.

2. CIBIC+ (загальна оцінка змін)

$$V(a_i, s_2) = - \frac{\text{Середнє значення CIBIC+} - 4}{\max(\text{CIBIC+}) - 4} \quad (4.5)$$

Чим нижче значення CIBIC+, тим краще.

3. Побічні ефекти(AE)

$$V(a_i, s_3) = - \frac{\text{Частка пацієнтів з AE}}{\max(\text{AE})} \quad (4.6)$$

Мінус означає, що чим більша кількість побічних ефектів у методі лікування(альтернативі), тим менше значення виплати(виграшу ми отримаємо).

4. Серйозні побічні ефекти(SAE)

$$V(a_i, s_4) = - \frac{\text{Кількість SAE у групі}}{\max(\text{SAE})} \quad (4.7)$$

Лабораторні показники і життєві показники також були нормовані за подібними формулами.

Запропоновані формули дозволяють перетворити різноманітні медичні показники — як ефективності, так і безпеки (AE, SAE) — у єдину шкалу оцінки альтернатив, де менші значення свідчать про кращу терапевтичну характеристику. Знак мінус у формулах означає, що зростання початкового показника (наприклад, кількості побічних ефектів чи середнього значення CIBIC+) інтерпретується як погіршення. Така нормалізація дозволяє адекватно порівнювати альтернативи між собою навіть тоді, коли показники мають різну природу або масштаб, і є необхідною умовою для подальшого застосування методів багатокритеріального аналізу в умовах невизначеності.

Після зазначеного аналізу та пророблених підрахунків отримаємо наступну матрицю виплат:

Таблиця 4.1 - Матриця виплат альтернатив для кожного стану природи

$\begin{matrix} S \\ A \end{matrix}$	ADAS-Cog	CIBIC+	Adverse Events	Serious AEs	Albumin	BUN	Eosinophils	SBP	DBP	Weight
Placebo	0.15	0.87	1.0	1.0	1.0	1.0	0.43	0.36	0.99	0.29
High Dose	0.99	1.0	0.66	-1.0	0.0	0.62	-0.89	0.51	0.15	1.0
Low Dose	0.67	0.35	0.95	-0.5	0.31	0.04	-1.0	-1.0	-1.0	0.07

Де S – множина станів, A – множина альтернатив.

Кожна комірка у матриці M_{ij} представляє оцінку результату для певної альтернативи лікування (a_i) в певному стані природи (s_j). Значення нормалізовані, що означає:

1. Негативні значення (–) вказують на гірший результат.
2. Позитивні значення (+) вказують на кращий результат.
3. Чим ближче до 1, тим кращий клінічний ефект, і навпаки.

Приклад трактування значень матриці виплат:

При аналізі стану S_3 - побічні ефекти (Adverse Events), можна побачити, що висока доза також має високий рівень побічних ефектів (0.66 – найменша виплата), тоді як плацебо – 1, а низька доза – 0.95. Це означає, що хоча High Dose ефективна, вона також значно підвищує ризик побічних реакцій, що потрібно враховувати при виборі оптимальної альтернативи лікування.

4.3 Критерії прийняття рішень

У задачі вибору оптимальної дози препарату Xanomeline в умовах невизначеності застосування математичних критеріїв прийняття рішень дозволяє формалізувати та обґрунтовано порівняти альтернативи за низкою медичних параметрів. Оскільки кожна альтернатива (плацебо, низька доза, висока доза) має свої переваги та недоліки, а клінічні результати містять неоднозначність, використання класичних критеріїв теорії рішень є обґрунтованим підходом. У дослідженні застосовано п'ять таких критеріїв: Гурвіца, Баєса-Лапласа, Севіджа, Ходжа-Лемана та нормалізований критерій Баєса-Лапласа.

Критерій Гурвіца

Критерій Гурвіца поєднує два протилежних підходи: песимістичний (мінімізація ризиків) і оптимістичний (максимізація виграшу). Його математичне представлення:

$$H(a_i) = \alpha * \max_j M_{ij} + (1 - \alpha) * \min_j M_{ij} \quad (4.8)$$

У нашому випадку $\alpha = 0.5$, що означає однакову вагу для найкращого та найгіршого результату. Це компромісна стратегія, яка дозволяє врахувати як ризики ($\min$), так і потенційну користь ($\max$) кожної терапевтичної альтернативи. Наприклад, альтернатива, яка має середню стабільність результатів, але уникає екстремальних втрат, буде мати вищу оцінку, ніж альтернатива з різким коливанням між найгіршим і найкращим сценарієм.

Критерій Баєса-Лапласа

Цей критерій ґрунтується на принципі рівноймовірності всіх можливих станів природи. Він розраховує середній виграш кожної альтернативи:

$$BL(a_i) = \left(\frac{1}{n}\right) * \sum_{j=1}^n M_{ij} \quad (4.9)$$

де n — кількість станів природи (критеріїв), M_{ij} — виграш альтернативи a_i при стані j .

Критерій Баєса-Лапласа підходить для ситуацій, де всі параметри мають однакову значущість, а імовірності не задані. Це раціональний вибір, коли дані представлені у вигляді середніх балів або показників, і немає підстав вважати, що один критерій важливіший за інші. У нашому випадку цей критерій визначає, яка доза дає найбільш збалансований результат загалом.

Критерій Севіджа

Критерій мінімального жалю (мінімаксного ризику) фокусується не на досягненні максимального виграшу, а на мінімізації потенційних втрат від неправильного вибору. Його формула:

$$S(a_i) = \max_j \left(\max_i M_{ij} - M_{ij} \right) \quad (4.10)$$

Це означає, що для кожного стану j ми визначаємо найкращий можливий результат, потім обчислюємо, наскільки кожна альтернатива a_i відстає від цього максимуму. Критерій обирає альтернативу, яка має найменше можливе відставання у найгіршому випадку. Це критично важливо, якщо необхідно уникнути найгірших клінічних наслідків — наприклад, серйозних побічних ефектів.

Критерій Ходжа–Лемана

Критерій Ходжа–Лемана об'єднує у собі логіку Баєса-Лапласа та мінімуму. Формула:

$$HL(a_i) = \frac{\left(BL(a_i) + \min_j M_{ij} \right)}{2} \quad (4.11)$$

Це гібрид між середнім виграшем (як у Баєса-Лапласа) та найгіршим сценарієм (як у песимістичному підході). Він надає перевагу альтернативам, які

мають гарний середній результат, але водночас демонструють достатню стабільність навіть у несприятливих умовах. Такий підхід є корисним у клінічних ситуаціях, де бажано уникати погіршення стану пацієнтів, навіть якщо це коштує зменшення очікуваної ефективності.

Нормалізований критерій Баєса-Лапласа (BL(MM))

Для уніфікації шкал та усунення впливу різного діапазону значень між критеріями було застосовано нормалізацію:

$$BL(MM) = \left(\frac{1}{n}\right) * \sum_{j=1}^n \left(\frac{(M_{ij} - \min M_{ij})}{(\max M_{ij} - \min M_{ij})} \right) \quad (4.12)$$

Цей критерій дозволяє порівнювати альтернативи, коли вихідні дані мають різні масштаби. Нормалізація перетворює всі значення в інтервал $[0;1]$, де 0 — найгірший показник, а 1 — найкращий. Це забезпечує математичну коректність при обчисленні середніх значень у багатофакторному середовищі, як у нашому випадку — коли поєднуються клінічні, поведінкові та фізіологічні метрики.

Застосування вищенаведених критеріїв дало змогу оцінити терапевтичні альтернативи не лише з точки зору абсолютного ефекту, а й з урахуванням ризиків, стабільності та компромісності, що дозволило сформувати обґрунтований, адаптивний і клінічно орієнтований підхід до вибору оптимального варіанту лікування.

4.4 Результати початкового застосування критеріїв та їхня інтерпретація

Для вибору оптимального терапевтичного варіанту між плацебо, низькою дозою Ханомеліне та високою дозою препарату було застосовано п'ять критеріїв прийняття рішень. Кожен з них базується на різній логіці оцінки альтернатив — від максимізації середнього виграшу до мінімізації ризиків. У результаті чотири з п'яти критеріїв надали перевагу Ханомеліне Low Dose, тоді як лише один —

критерій Баєса-Лапласа — обрав Placebo. Висока доза не була обрана жодним критерієм, що є важливим висновком при оцінці доцільності її використання.

Критерій Гурвіца — найкраща альтернатива: Xanomeline Low Dose

Цей критерій поєднує оптимістичну та песимістичну оцінку кожної альтернативи, зважуючи найкраще і найгірше значення через коефіцієнт α , що у даному випадку дорівнює 0.5. Це означає рівне ставлення до найкращого і найгіршого сценарію.

При застосуванні до наших даних Xanomeline Low Dose показав хороші середні показники й уникнення крайніх негативних значень. Зокрема:

- За критерієм серйозних побічних ефектів (SAE) значення Low Dose (-0.5) розміщується між Placebo (1.0) і High Dose (-1.0), демонструючи помірну безпеку.
- За загальними побічними ефектами (AE) показник (-0.95) також ближчий до Placebo, ніж до High Dose, що підтверджує збалансованість впливу.

Таким чином, у збалансованому підході, коли враховується і потенційна ефективність, і рівень ризику, саме Low Dose видається оптимальним компромісом.

Критерій Баєса-Лапласа — найкраща альтернатива: Placebo

Цей критерій базується на розрахунку середнього виграшу по всіх станах природи, вважаючи їх однаково ймовірними. Placebo отримав найбільший середній результат, насамперед завдяки:

- Високим показникам безпеки (мінімальна частота AE та SAE);
- Високим балам у таких метриках, як стабільність Albumin та інших фізіологічних параметрів.

У той же час, ефективність Placebo за ADAS-Cog була дуже близькою до показників Low Dose, що додатково посилило його середнє значення. Проте клінічно це означає, що Placebo не нашкодив, але й не покращив стан пацієнта, отже, його вибір відображає консервативний підхід — уникнення ризиків без спроби досягти покращення.

Критерій Севіджа — найкраща альтернатива: Xanomeline Low Dose

Критерій мінімаксного жалю мінімізує максимальні втрати. У контексті лікування це означає, що обирається альтернатива, в якій найгірший можливий сценарій є найменш болісним.

При аналізі:

- Найбільший «жаль» спостерігається у High Dose через погані показники АЕ та SAE;
- Placebo має найкращий бал у частині безпеки, але найгірший — у когнітивній динаміці;
- Xanomeline Low Dose посідає проміжне місце в усіх критеріях і тому стає найкращим у сенсі уникнення крайніх негативних результатів.

Клінічно це означає, що навіть у гіршому сценарії Low Dose не призведе до різкого погіршення стану пацієнта, що робить його найбільш захищеним варіантом з точки зору ризик-менеджменту.

Критерій Ходжа–Лемана — найкраща альтернатива: Xanomeline Low Dose

Цей критерій поєднує логіку середнього виграшу з логікою песимізму. Він дозволяє обирати альтернативу, яка демонструє стабільно добрі результати навіть за несприятливих умов.

У нашому випадку:

- Placebo має найкраще середнє значення, однак гірші результати у ключових критеріях ефективності (ADAS-Cog);
- Low Dose має стабільний профіль як за ефективністю, так і за безпекою, і не провалюється ні в одному з критеріїв.

Це дозволяє зробити висновок, що при прагненні до балансу між стабільністю та потенційною користю — саме Xanomeline Low Dose є найдоцільнішим вибором.

Критерій BL(MM) — найкраща альтернатива: Xanomeline Low Dose

Цей нормалізований критерій усуває вплив екстремальних значень і дозволяє порівнювати альтернативи у стандартизованому масштабі $[0;1]$. Він особливо корисний при аналізі показників, що мають різні одиниці вимірювання та діапазони.

Xanomeline Low Dose отримав найвищу оцінку завдяки:

- Відсутності крайніх негативних значень;
- Збалансованості між ефективністю, побічними ефектами і фізіологічними параметрами.

Для практичного застосування це означає, що Low Dose є найбільш передбачуваною та стабільною альтернативою.

Узагальнюючи, чотири з п'яти критеріїв (Гурвіца, Севіджа, Ходжа–Лемана, BL(MM)) обрали Xanomeline Low Dose як найкращу альтернативу. Лише критерій Баєса-Лапласа віддав перевагу Placebo, що вказує на його середню стабільність, але при відсутності реального лікувального ефекту. Xanomeline High Dose не був обраний жодним критерієм, що є важливим висновком, який свідчить про надмірний ризик побічних ефектів при відносно невеликому зростанні ефективності. Отже, з погляду математичної раціональності та

клінічної доцільності, саме низька доза препарату Ханомеліне виступає найкращим варіантом терапії в умовах невизначеності.

4.5 Загальні отримані висновки до побудованої моделі

У межах даного розділу було здійснено комплексне математичне моделювання процесу прийняття рішень у задачі вибору найоптимальнішого варіанту лікування хвороби Альцгеймера. Було визначено три клінічні альтернативи: використання плацебо, застосування препарату Ханомеліне у низькому дозуванні та використання Ханомеліне у високій дозі. Кожна з альтернатив характеризувалася різним профілем ефективності, безпеки та стабільності терапевтичного впливу.

Для забезпечення математичної строгості оцінки та уніфікації вхідних даних був запропонований підхід до нормалізації клінічних показників. Це дало змогу привести усі критерії до єдиної безрозмірної шкали, що усунуло вплив різних одиниць вимірювання (наприклад, когнітивні бали, частоти побічних ефектів, фізіологічні параметри) та забезпечило справедливе порівняння між альтернативами. На основі нормалізованих даних була побудована матриця виграшів, що відображала значення критеріїв для кожної альтернативи в усіх розглянутих станах природи.

Для оцінки та вибору найкращого варіанту лікування було застосовано низку класичних математичних критеріїв прийняття рішень в умовах невизначеності: критерій Гурвіца, Баєса-Лапласа, Севіджа, Ходжа–Лемана та нормалізований критерій Баєса-Лапласа (BL(MM)). Кожен із цих підходів відображає специфічну логіку вибору — від орієнтації на середній виграш до фокусування на мінімізації потенційних втрат чи пошуку компромісного рішення, що дозволило побачити задачу під різними кутами.

Аналіз результатів показав, що чотири з п'яти критеріїв — Гурвіца, Севіджа, Ходжа–Лемана та BL(MM) — однозначно вказали на перевагу Ханомеліне у низькому дозуванні. Це підтверджує, що саме ця альтернатива забезпечує найкраще співвідношення між терапевтичною ефективністю та ризиком виникнення побічних ефектів. На противагу цьому, критерій Баєса-Лапласа визначив плацебо як найкращий варіант, що пояснюється його орієнтацією виключно на середні значення без урахування критичних ризиків. Таким чином, у межах логіки цього критерію терапія, яка не приносить покращення, але й не несе нових ризиків, може отримати вищу оцінку, ніж втручання з потенційною користю, але зі складнішим профілем безпеки.

Особливу увагу заслуговує висновок щодо Ханомеліне у високій дозі. Хоча ця альтернатива демонструвала найвищу ефективність у покращенні когнітивних функцій, значне зростання ризику побічних реакцій, зокрема серйозних (SAE), призвело до того, що жоден з використаних критеріїв не визнав її найкращою. Це підтверджує необхідність завжди розглядати ефективність і безпеку комплексно, не віддаючи перевагу одному з параметрів за рахунок іншого.

Підсумовуючи результати моделювання, можна дійти висновку, що було розроблено і застосовано ефективний алгоритм використання математичних методів прийняття рішень для аналізу альтернатив лікування. Запропонований підхід дозволив здійснити системне й об'єктивне порівняння можливих варіантів терапії, враховуючи як користь, так і ризики. У підсумку, Ханомеліне у низькій дозі виявився найбільш збалансованою альтернативою, що забезпечує позитивний терапевтичний ефект без критичних загроз для пацієнтів, і може бути рекомендований як оптимальний варіант лікування в умовах клінічної невизначеності.

5 СПОСІБ ВИБОРУ ПАРАМЕТРА ОПТИМІЗМУ НА ПРИКЛАДІ КРИТЕРІЯ ГУРВІЦА

У процесі прийняття рішень в умовах невизначеності важливо не лише порівняти варіанти лікування за всіма можливими станами природи, а й урахувати ступінь оптимізму або ризикованості у стратегічному виборі. У цьому контексті особливо корисними є складені критерії, такі як критерій Гурвіца, що дозволяє варіювати вплив найкращого і найгіршого можливого результату шляхом налаштування параметра $\alpha \in [0,1]$.

Формально критерій Гурвіца має вигляд:

$$H(a_i) = \alpha \max_j M_{ij} + (1 - \alpha) \cdot \min_j M_{ij} \quad (5.1)$$

де a_i — конкретна альтернатива лікування, M_{ij} — виплата (нормалізована) для альтернативи a_i при стані природи s_j , а параметр α визначає міру довіри до оптимістичного сценарію. Коли $\alpha=1$, вибір спирається виключно на найкращий результат, ігноруючи ризики. У випадку $\alpha=0$ — орієнтиром стає найгірший можливий результат

5.1 Аналіз виплат та межова поведінка

На основі нормалізованої матриці виплат для трьох альтернатив лікування — плацебо, Ханомеліне у високій дозі та Ханомеліне у низькій дозі — видно, що кожна має свій унікальний профіль ризику та потенційної ефективності. Плацебо вирізняється найвищим можливим виграшем, але водночас і найнижчим, що свідчить про його нестабільність і високу залежність від умов. Ханомеліне у високій дозі демонструє помірну ефективність при помітному ризику, тоді як Ханомеліне у низькій дозі має більш збалансований профіль із менш

екстремальними значеннями, що робить його стійкішою альтернативою за різних сценаріїв.

Таблиця 5.1 – Результати аналізу виплат

Альтернатива	Max виплата	Min виплата	Mean
Placebo	1.0	-2.1567	-0.4918
Xanomeline High Dose	0.0	-3.5186	-1.1703
Xanomeline Low Dose	0.3173	-1.0000	-0.5368

У представлений матриці виплат чітко простежується цікава закономірність: альтернатива Placebo має найвищий серед усіх альтернатив максимальний показник, однак водночас демонструє і найнижче мінімальне значення. Такий розподіл виграшів говорить про те, що Placebo є надзвичайно чутливою до умов середовища — у сприятливих умовах вона може дати найкращий результат, але у несприятливих ситуаціях забезпечує найгірший можливий результат серед усіх варіантів лікування.

Ця особливість має ключове значення у контексті критерію Гурвіца, який враховує як оптимістичну (максимум), так і песимістичну (мінімум) оцінки виграшу. Залежно від значення параметра α , що відображає ступінь оптимізму приймача рішення, результат оцінки змінюється. Коли α наближається до 1 (тобто домінує оптимістичний підхід), критерій Гурвіца починає приділяти значно більше уваги саме максимальному значенню. У цьому випадку Placebo,

маючи найвищий максимум, може стати переважною альтернативою попри ризик найгіршого результату. Наприклад, при значеннях α понад 0.65–0.7 цей ризик втрачає вплив у розрахунку, і Placebo випереджає інші варіанти за значенням критерію.

Натомість Xanomeline Low Dose демонструє більш врівноважену поведінку: її максимальні показники не є рекордними, однак і мінімальні значення значно менш критичні порівняно з Placebo. Це робить її стійкішою до змін зовнішніх умов. Особливо вигідно ця альтернатива виглядає при низьких значеннях α , коли домінує песимістична стратегія (тобто переважає врахування мінімального значення). У таких сценаріях Xanomeline Low Dose забезпечує кращий баланс ризику та виграшу, знижуючи вірогідність провалу навіть за найгіршого розвитку подій.

Таким чином, вибір між цими двома альтернативами суттєво залежить від значення параметра α — тобто від того, наскільки рішення орієнтоване на оптимізм чи обережність. Це ще раз підкреслює важливість адаптивного налаштування критеріїв прийняття рішень відповідно до реального контексту клінічного дослідження та профілю ризику пацієнтів.

5.2 Результати тестування параметра оптимізму

У межах дослідження було протестовано критерій Гурвіца для оцінки терапевтичних альтернатив із поступовою зміною параметра α в межах від 0 до 1 з кроком 0.1, що дозволило проаналізувати, як змінюється перевага тієї чи іншої стратегії залежно від рівня оптимізму приймача рішення — від повністю песимістичного до повністю оптимістичного підходу.

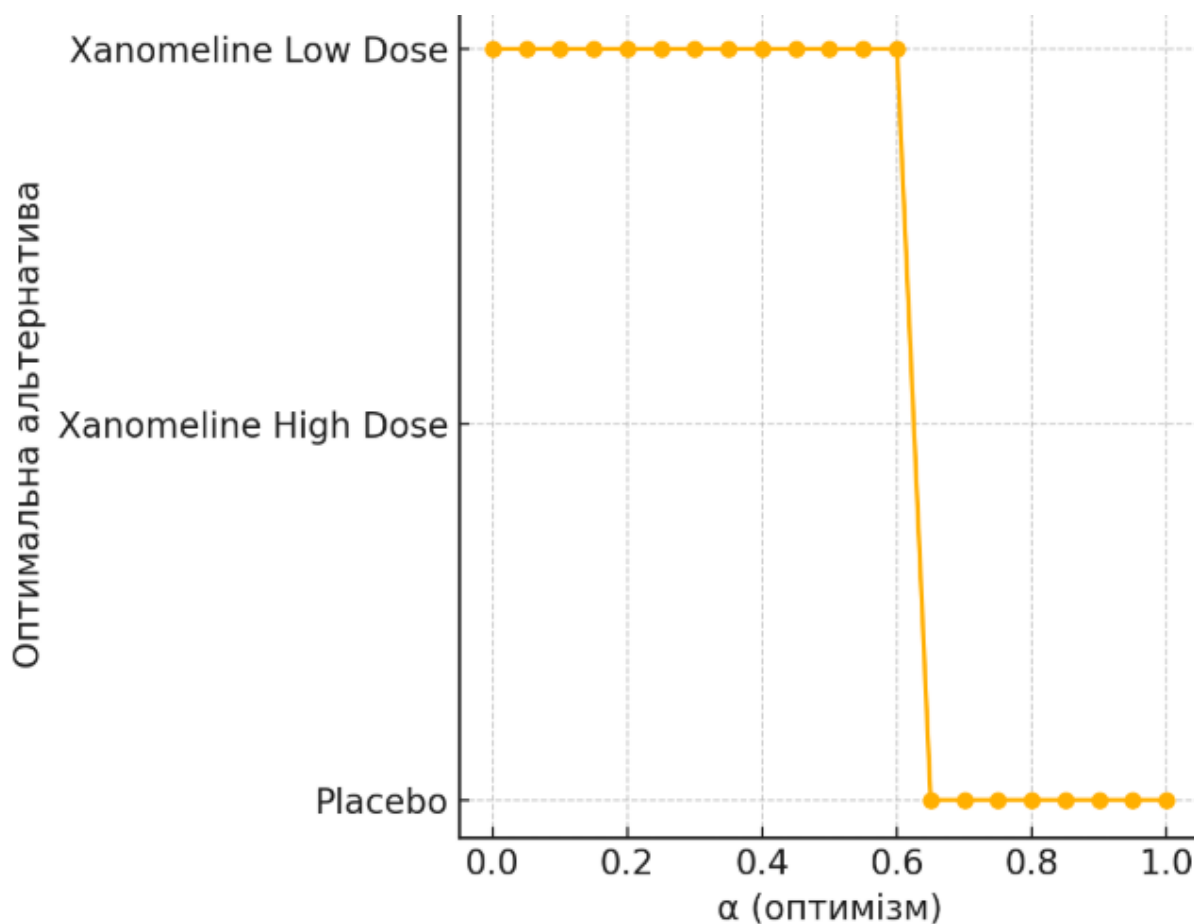


Рисунок 5.1 – Графік обраної альтернативи в залежності від параметра α

Для побудови раціонального алгоритму підбору значення параметра α в рамках критерію Гурвіца необхідно враховувати контекст клінічного рішення: специфіку захворювання, ступінь невизначеності даних, толерантність до ризику побічних ефектів, а також стратегічну мету терапії — досягнення максимальної ефективності чи мінімізації ризиків. Проведене емпіричне тестування критерію на основі змін параметра α в інтервалі від 0 до 1 з кроком 0.1 дозволило простежити вплив різних рівнів «оптимізму» на результат вибору та сформулювати рекомендації щодо доцільного діапазону α залежно від ситуації:

Песимістично-збалансовані сценарії ($\alpha \in [0.0; 0.5]$) — у цьому діапазоні значну вагу отримують найгірші можливі наслідки лікування. Це відповідає обережній стратегії, коли пріоритет надається уникненню ризику навіть ціною потенційного зниження ефективності. При таких значеннях α критерій Гурвіца стабільно обирає Xanomeline у низькій дозі, що має помірний, але стабільний профіль, демонструючи нижчий ризик негативних наслідків. Такий підхід є доцільним у випадках лікування пацієнтів із підвищеною чутливістю, наприклад осіб літнього віку або з наявними супутніми захворюваннями, де ключову роль відіграє безпека терапії.

Оптимістичні сценарії ($\alpha \in [0.6; 1.0]$) — на цьому відрізку ключове значення має найкращий можливий результат. У такому підході пріоритет віддається альтернативам із високим потенційним виграшем, навіть якщо супутні ризики є значними. В умовах тестування це призводить до переваги Placebo, який має максимальний виграш (1.0), попри наявність найнижчого мінімуму (–2.15). Такий вибір може бути прийнятним у ситуаціях, коли ризик побічних ефектів є мінімальним або клінічно незначущим — хоча подібні умови рідко зустрічаються у лікуванні когнітивних розладів, де терапевтична безпека має першочергове значення.

Збалансоване рішення ($\alpha \in [0.3–0.5]$) — саме в цьому діапазоні, за результатами тестування, було виявлено найстабільнішу перевагу Xanomeline у низькій дозі, незалежно від точного значення α . Цей варіант лікування поєднує помірний рівень ефективності з прийнятним рівнем безпеки, демонструючи оптимальний баланс між виграшем і ризиком. Тому саме значення α у межах 0.3–0.5 можна вважати найбільш обґрунтованими для клінічного застосування, коли метою є досягнення терапевтичного ефекту при одночасному контролі можливих негативних наслідків.

5.3 Адаптивне визначення параметра α

Традиційно задається аналітиком вручну. Однак у реальних задачах, особливо в медичному контексті, доцільно забезпечити об'єктивне обґрунтування вибору цього параметра. Одним зі способів є побудова як функції від статистичних характеристик даних, зокрема дисперсії клінічних ефектів, що дозволяє адаптувати критерій до особливостей варіативності результатів лікування.

У дослідженні параметр було побудовано на основі стандартного відхилення показника ADAS-Cog (оцінка когнітивних функцій) серед трьох альтернатив лікування: Placebo, Xanomeline High Dose та Xanomeline Low Dose. Розраховано стандартні відхилення σ для кожної альтернативи, далі — середнє значення $\bar{\sigma}$ та максимум $\sigma_{\max}$. На основі цих величин запропоновано дві моделі адаптивного визначення :

1. Лінійна модель

$$\alpha = 1 - \frac{\bar{\sigma}}{\sigma_{\max}} \quad (5.2)$$

Ця формула базується на прямолінійному припущенні: чим ближча середня дисперсія до максимальної, тим нижча має бути довіра до оптимістичних прогнозів.

2. Експоненційна модель

$$\alpha = \exp\left(-\frac{\bar{\sigma}}{\sigma_{\max}}\right) \quad (5.2)$$

На відміну від лінійної, експоненційна модель забезпечує згладжену зміну із затуханням. Такий підхід дозволяє уникнути надто різких стрибків у значеннях при невеликих змінах дисперсії. Це особливо важливо у медичних задачах, де

навіть незначне зростання нестабільності результату не повинне радикально змінювати стратегічну оцінку.

Таким чином, використання обох підходів дозволяє отримати ширший спектр інтерпретації: лінійна модель — як гранично чутлива до ризику, експоненційна — як більш консервативна й стійка до випадкових відхилень.

Таблиця 5.2 – Обрані адаптивні коефіцієнти

Метод формування α	Середнє $\text{std } \bar{\sigma}$	Макс. $\text{std } \sigma_{\max}$	Обране α
Лінійна модель	4.59	5.29	0.13
Експоненційна модель	4.59	5.29	0.42

Обчислення за реальними даними дали такі результати:

Таблиця 5.3 – Результати з адаптивними коефіцієнтами

Альтернатива	Hurwicz ($\alpha = 0.13$)	Hurwicz ($\alpha = 0.42$)
Low Dose	−0.83	−0.45
Placebo	−1.74	−0.83
High Dose	−3.05	−2.04

Застосування адаптивного критерію Гурвіца, у якому визначено з урахуванням реальної дисперсії клінічних ефектів, показало, що незалежно від форми функції — лінійної чи експоненційної — найвищу інтегральну оцінку отримує альтернатива Xanomeline Low Dose. Це означає, що ця стратегія демонструє найкращий компроміс між безпекою та ефективністю при зважуванні на песимістичні та збалансовані сценарії.

Placebo, незважаючи на кращі показники у нормалізованій формі, втрачає конкурентну перевагу через надзвичайно низькі значення деяких показників (зокрема, артеріального тиску). High Dose демонструє найгірший профіль незалежно від обраного α .

5.4 Висновки до розділу

Проведене дослідження чітко продемонструвало доцільність та практичну ефективність адаптивного підходу до вибору параметра α у складі критерію Гурвіца для оцінювання альтернатив лікування на основі клінічних даних. Традиційно цей параметр обирається експертно або на інтуїтивному рівні, що створює ризики суб'єктивності та знижує відтворюваність результатів. Натомість запропонований у межах цієї роботи підхід ґрунтується на статистичних характеристиках клінічних результатів, зокрема на дисперсії значень ADAS-Cog (одного з ключових когнітивних показників оцінки). Така автоматизована стратегія дозволяє зменшити вплив людського чинника, зробити процес вибору параметра прозорим, обґрунтованим та легким для формалізації в межах алгоритмічних систем.

Запропоновані лінійна та експоненційна моделі адаптивного формування α демонструють два відмінні стратегічні підходи: перший є більш чутливим до змін дисперсії та підлаштовується до ризиків жорсткіше, другий — згладжує вплив крайніх значень і забезпечує стабільність у виборі навіть за високої варіативності. Обидва підходи було протестовано на нормалізованій матриці виграшів, побудованій за реальними клінічними даними. Результати виявилися узгодженими між собою — незалежно від обраної моделі формування α , найбільш ефективною та збалансованою альтернативою стабільно виявляється Ханомеліне у низькому дозуванні. Це свідчить не лише про стійкість цієї терапевтичної стратегії до зміни налаштувань у класичних критеріях прийняття

рішень, але й про її надійність у контексті адаптивного, статистично обґрунтованого підходу.

Загалом отримані результати підтверджують перспективність і доцільність використання адаптивних механізмів у багатокритеріальному аналізі, особливо в галузі клінічних досліджень. В умовах, коли пацієнтські реакції на лікування є високовартісно варіативними, а клінічні рішення повинні прийматись швидко та на основі неповної інформації, саме адаптивні критерії прийняття рішень можуть слугувати ядром для побудови експертних систем підтримки вибору терапії. Вони дозволяють гнучко реагувати на зміну даних, підлаштовуючись до конкретного пацієнта або умов дослідження, що особливо важливо в епоху персоналізованої медицини, де універсальні стратегії поступаються місцем індивідуалізованим підходам.

Таким чином, адаптивний підхід до формування параметра α у межах критерію Гурвіца не лише підвищує точність вибору терапевтичної стратегії, а й відкриває можливості для впровадження інтелектуальних, аналітично обґрунтованих рішень у реальну клінічну практику.

6 АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗА КРИТЕРІЄМ ХОДЖА-ЛЕМАНА

Критерій Ходжа–Лемана (Hodges–Lehmann) належить до класу складених критеріїв прийняття рішень і призначений для моделювання ситуацій, де слід враховувати як очікувану ефективність альтернативи, так і її потенційні ризики. З математичної точки зору, критерій визначається як зважена сума середнього значення та мінімального елемента для кожної альтернативи. Така побудова дозволяє варіювати ступінь "обережності" або "оптимізму" у прийнятті рішень залежно від налаштування параметра $\beta \in [0,1]$:

$$H(a_i) = \beta \cdot \text{mean}(M_{ij}) + (1 - \beta) \cdot \text{min}(M_{ij}) \quad (6.1)$$

де a_i — певна альтернатива, M_{ij} — виграш альтернативи a_i у стані природи s_j , а β — коефіцієнт, що балансує між середнім та найгіршим можливим результатом.

Чим ближче значення β до 1, тим більше довіри модель надає середньому ефекту альтернативи — підхід, що передбачає узагальнення усіх можливих результатів у формі очікуваного значення. Навпаки, при зменшенні β до 0 модель переходить до песимістичної логіки, концентруючись на найгіршому можливому результаті, який може мати критичне клінічне значення. Такий механізм дозволяє адаптувати підхід до прийняття рішень залежно від ступеня допустимого ризику в конкретному клінічному контексті.

У межах цього дослідження аналіз критерію Ходжа–Лемана проводився на основі нормалізованої матриці виграшів, яка включала клінічно значущі показники для трьох альтернатив: Placebo, Xanomeline High Dose та Xanomeline Low Dose. Для забезпечення коректного порівняння усі показники були попередньо зведені до єдиної шкали: зокрема, ефективність оцінювалася за шкалами ADAS-Cog та CIBIC+, безпека — за частотою побічних ефектів (AE, SAE), а також враховувалися фізіологічні параметри пацієнтів, такі як рівень сечовини в крові (BUN), діастолічний тиск (DBP), вага тощо.

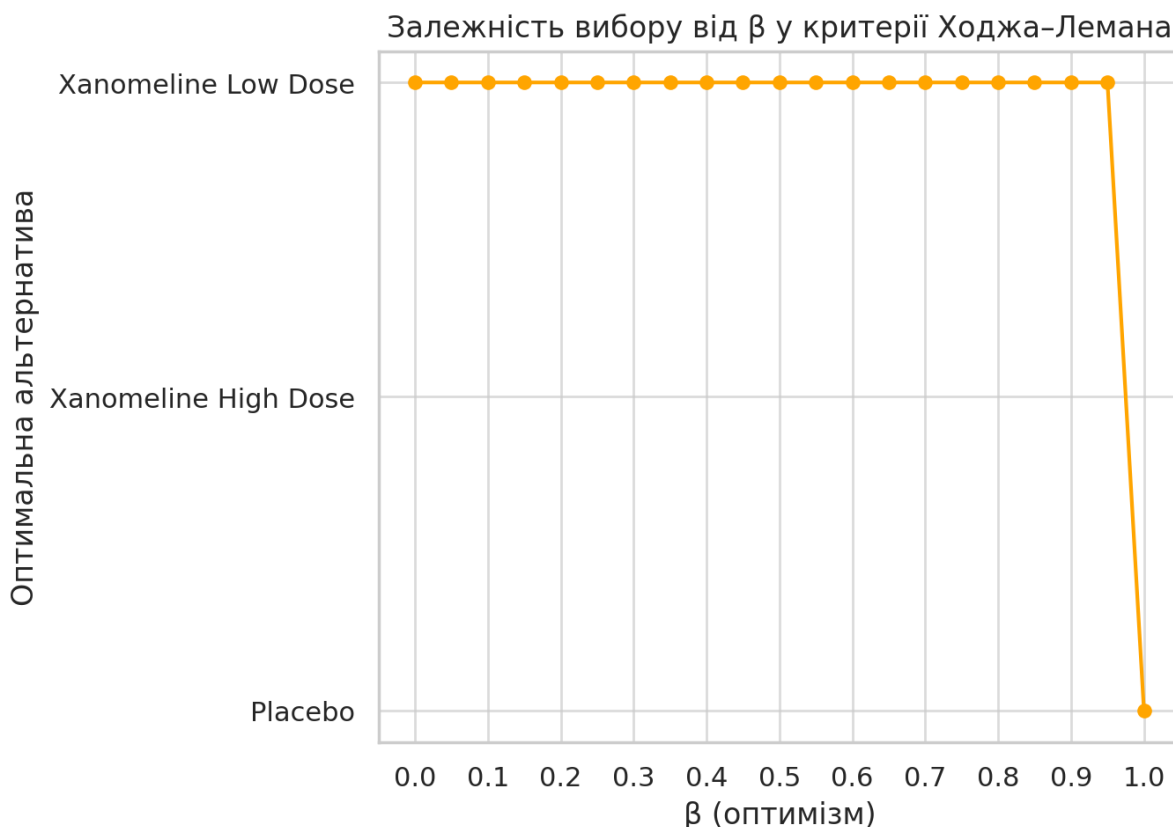


Рисунок 6.1 – Залежність вибору альтернативи у критерії Ходжа-Лемана

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 середнє 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 глибоку варіативність і наявність пацієнтів з негативною відповіддю. У цьому контексті Ханомеліне 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 Плацебо 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 ADADAS. Зокрема, були побудовані підвибірki пацієнтів з груп Placebo та Ханомеліне Low Dose, і для кожної групи було проаналізовано розподіл змін показника ADAS-Cog .

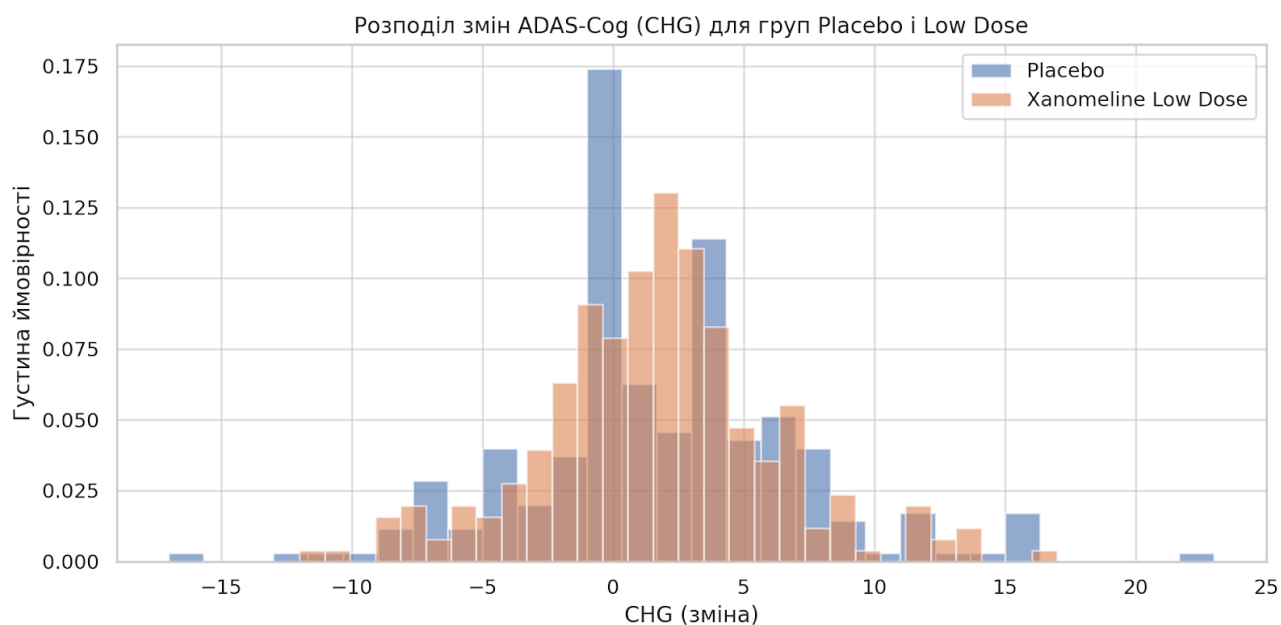


Рисунок 6.2 – Розподіл зміни когнітивних оцінок у двох лікувальних групах

Показник	Placebo	Xanomeline Low Dose
Кількість пацієнтів (n)	263	262
Середнє значення (mean)	-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
CHG > 0 (покращення)	76 пацієнтів	58 пацієнтів

Рисунок 6.3 – Основні статистичні характеристики у групах Плацебо та Низька доза

Аналіз показав, що попри дуже подібне середнє значення у двох групах (-1.66 у Placebo проти -1.65 у Low Dose), група Placebo мала значно більшу дисперсію: стандартне відхилення становило 5.29 проти 4.62 у Low Dose. Більше того, у групі Placebo понад 76 пацієнтів продемонстрували покращення (CHG > 0), тоді як у Low Dose таких було лише 58. Ці факти вказують на наявність

аномально позитивних реакцій у підгрупі пацієнтів на Placebo, які, швидше за все, є результатом психоемоційного впливу, статистичного шуму або природного перебігу хвороби без терапевтичного втручання.

Для обґрунтування висновків щодо відмінностей у ефективності терапевтичних стратегій було проведено незалежний t-тест для двох вибірок, що порівнював середні значення показника CHG (Change from Baseline) між досліджуваними групами. Отримані результати ($t = 0.015$, $p\text{-value} = 0.988$) свідчать про відсутність статистично значущої різниці між середніми значеннями у групах, що вказує на те, що жодна з альтернатив не має впевненої переваги з точки зору середнього ефекту. Такий результат підкреслює обмеження використання лише середнього значення як єдиного критерію оцінки терапевтичної ефективності.

Додатково, візуалізація розподілу значень CHG у формі графіків (наприклад, гістограм чи щільностей розподілу) чітко демонструє асиметрію у групі Placebo, зокрема наявність виражених "хвостів" — тобто нечисленних, але дуже позитивних результатів. Саме ці поодинокі випадки штучно зміщують середнє значення в позитивний бік, створюючи ілюзію загальної ефективності Placebo. Водночас більшість спостережень у цій групі є нейтральними або негативними. Це особливо помітно у рамках застосування критерію Ходжа–Лемана, коли при $\beta = 1.0$ (тобто при повній довірі до середнього) Placebo виглядає привабливою стратегією, однак за будь-якого зменшення β цей ефект нівелюється через низький мінімум.

Таким чином, результати аналізу не лише підтверджують теоретичне припущення про ненадійність орієнтації виключно на середнє значення, а й висвітлюють важливість включення показників розподілу та крайніх значень у процес прийняття рішень. У клінічному контексті це означає, що медичні стратегії мають оцінюватися не тільки за "середньою користю", а й за їхньою стабільністю, передбачуваністю та профілем ризику.

Використання критерію Ходжа–Лемана в рамках цього дослідження дозволило об'єктивно виявити, що саме Ханомеліне у низькому дозуванні є найбільш збалансованою та стабільною альтернативою для лікування пацієнтів з хворобою Альцгеймера. На відміну від Плацебо, ця стратегія демонструє більш рівномірний розподіл ефектів, меншу чутливість до крайніх значень і, як наслідок, більшу надійність у реальному клінічному застосуванні.

7 АНАЛІЗ ВПЛИВУ ВІКОВИХ ПІДГРУП НА РЕЗУЛЬТАТИ КРИТЕРІЇВ ПРИЙНЯТТЯ РІШЕНЬ

У цьому розділі здійснено повномасштабне дослідження впливу вікової належності пацієнтів на вибір оптимальної альтернативи лікування на основі критеріїв прийняття рішень Гурвіца та Ходжа–Лемана. Метою є оцінити, чи залишається вибір певної стратегії (зокрема, Xanomeline Low Dose) стабільним у межах різних вікових підгруп та при зміні рівня «оптимізму» в моделі (відповідно до параметра α або β).

Усі пацієнти дослідження були розподілені на три групи:

- Група 1 — особи віком до 70 років
- Група 2 — пацієнти віком від 70 до 80 років
- Група 3 — особи віком понад 80 років

Для кожної з трьох груп було сформовано окрему матрицю виплат, що містила нормалізовані значення ключових клінічних та фізіологічних показників. До складу цих матриць увійшли: ADAS-Cog (зміна когнітивної функції), частка побічних ефектів (AE), рівень альбуміну (Albumin), сечовини (BUN), еозинофілів (Eosinophils), систолічний (SBP) і діастолічний тиск (DBP), а також зміна маси тіла (Weight).

Усі показники було нормалізовано за єдиною шкалою, залежно від клінічного сенсу: параметри, підвищення яких є позитивним (наприклад, Albumin), масштабувалися у напрямку зростання; натомість показники, підвищення яких є потенційно небажаним (зокрема AE, BUN, Eosinophils), було нормалізовано зі знаком «мінус». Такий підхід забезпечив уніфіковану оцінку альтернатив лікування для кожної вікової групи та дозволив коректно застосувати критерії Гурвіца та Ходжа–Лемана з урахуванням вікової чутливості.

Таблиця 7.1 – Розподіл пацієнтів по вікових категоріях

Група	Вікова категорія	Кількість пацієнтів
Група 1	< 70 років	60
Група 2	70–80 років	117
Група 3	> 80 років	77

Далі для кожної підгрупи пацієнтів було протестовано критерії Гурвіца та Ходжа–Лемана. Обидва критерії враховують «міру впевненості» у сприятливості результатів через параметр α (для Гурвіца) або β (для Ходжа–Лемана). Для кожного значення параметра (0.0, 0.2, 0.4, 0.6, 0.8, 1.0) було обчислено інтегральне значення для кожної альтернативи, і на основі нього визначено, яка з альтернатив (Placebo, High Dose, Low Dose) є найкращою у заданих умовах.

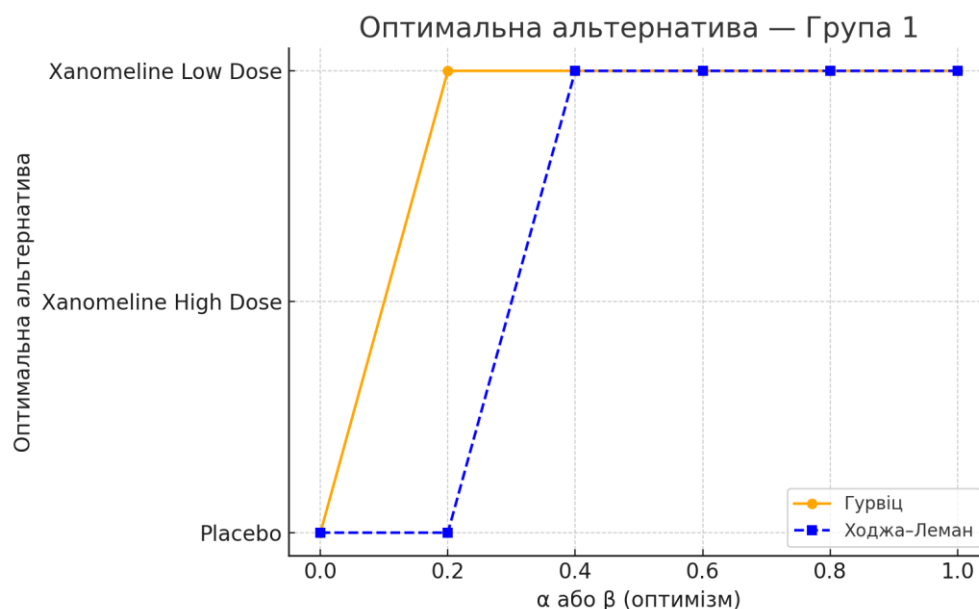


Рисунок 7.1 – Залежність обраної альтернативи від параметра у першій групі

Результати для групи 1 виявилися досить передбачуваними: вже при $\alpha \geq 0.2$ за критерієм Гурвіца оптимальною стратегією стає Xanomeline Low Dose,

тоді як при $\alpha = 0$ — у суто песимістичному сценарії — ще переважає Placebo. Це свідчить про те, що саме в цій групі Low Dose забезпечує найкраще співвідношення між очікуваною ефективністю (середнім значенням) та допустимими ризиками. У межах критерію Ходжа–Лемана, який базується на комбінації середнього результату та мінімального значення, перехід від Placebo до Low Dose відбувається при $\beta = 0.4$, що також вказує на достатньо низький поріг оптимізму для зміни пріоритету.

Таким чином, у групі 1 вибір на користь Xanomeline Low Dose є стійким і проявляється вже за помірною рівня оптимізму, що підтверджує його доцільність для пацієнтів цієї вікової категорії.

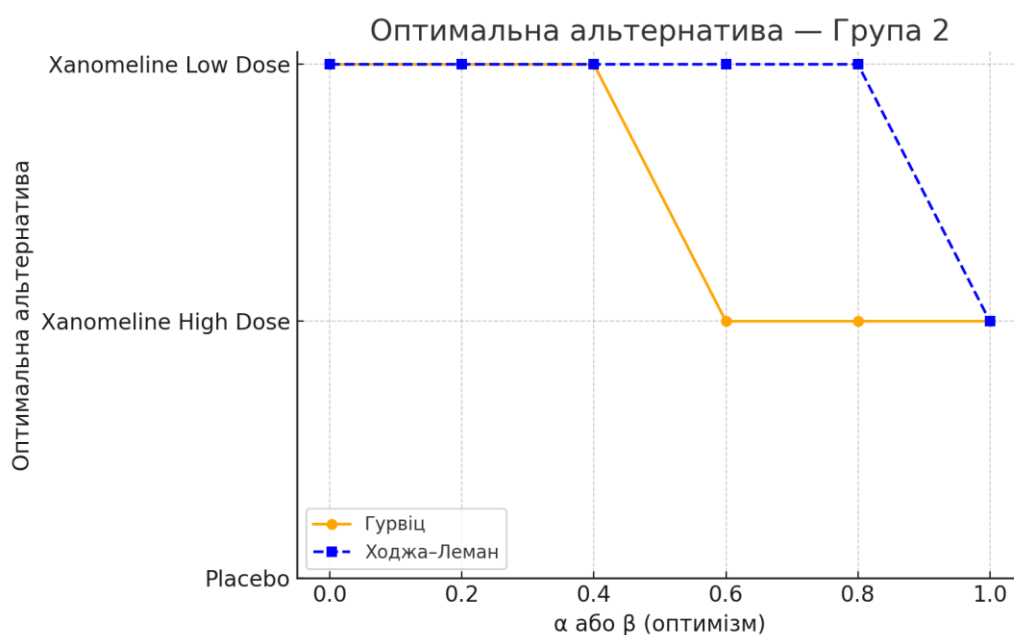


Рисунок 7.2 – Залежність обраної альтернативи від параметра у другій групі

Серед пацієнтів групи 2 (вікова категорія 70–80 років) спостерігається зміщення поведінки критерію Гурвіца. У цій групі Xanomeline Low Dose утримує першість до $\alpha = 0.6$, але вже при $\alpha = 0.6$ стратегія змінюється на Xanomeline High Dose. Це можна пояснити тим, що у пацієнтів віком 70–80 років варіативність ефектів для Low Dose дещо зростає, і максимальні значення у групі

High Dose починають суттєвіше впливати на інтегральну оцінку при більш оптимістичних сценаріях. Натомість у межах критерію Ходжа–Лемана Xanomeline Low Dose лишається найкращою альтернативою аж до $\beta = 1.0$. Це означає, що середній рівень ефективності у групі Low Dose для пацієнтів цієї вікової категорії продовжує переважати навіть у повністю оптимістичних умовах.

Таким чином, стратегія застосування Xanomeline Low Dose у групі 2 також залишається досить стійкою, хоча у межах критерію Гурвіца виявляє більшу чутливість до зміни параметра α .

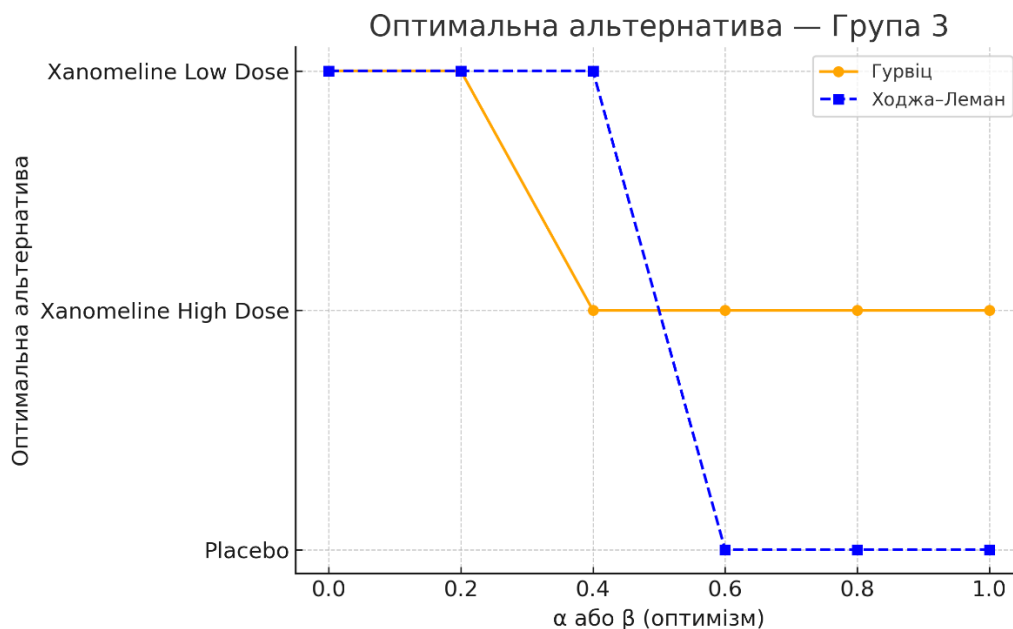


Рисунок 7.3 – Залежність обраної альтернативи від параметра у третій групі

У групі 3 (вікова категорія понад 80 років) ситуація істотно змінюється. Вибір оптимальної альтернативи починає змінюватися раніше, і спостерігається втрата стабільності, притаманна молодшим групам. Уже при $\alpha = 0.4$ за критерієм Гурвіца перевага переходить до High Dose, а з $\alpha = 0.6$ — повністю зникає перевага Low Dose. У Ходжа–Лемана Low Dose ще утримує позиції до $\beta = 0.4$, але при $\beta \geq 0.6$ найкращою альтернативою починає виступати Placebo.

З медичної точки зору це може пояснюватись як клінічно, так і статистично. По-перше, з віком збільшується фізіологічна нестабільність організму: у пацієнтів групи 3 знижується компенсаторна здатність до зовнішніх втручань, зокрема медикаментозних. Це означає, що один і той самий препарат може викликати дуже різну відповідь у різних пацієнтів цієї вікової групи. По-друге, у старших пацієнтів часто фіксується більша кількість супутніх захворювань, які прямо або опосередковано впливають на ефективність лікування основного захворювання. Це підвищує варіативність клінічного результату, особливо у групах активного втручання (наприклад, High Dose або Low Dose).

Окремо варто звернути увагу на результат, коли Placebo стає оптимальною альтернативою. Це може бути наслідком так званого "ефекту самонавіювання" — коли частина пацієнтів демонструє покращення без фармакологічного втручання завдяки психологічному компоненту лікування. Такий ефект, будучи присутнім у лише невеликої кількості пацієнтів, здатен змістити середнє значення вгору, і при моделі, що орієнтується на середній ефект або максимум (як у Гурвіца чи Ходжа–Лемана), це може призвести до вибору Placebo як кращої стратегії. В умовах групи 3, коли варіативність і нестабільність відповідей висока, цей ефект стає ще більш вираженим.

Таким чином, вікова категорія безпосередньо впливає на математичну поведінку складених критеріїв через клінічну неоднорідність. Старші групи вимагають обережнішого підходу, зокрема уникнення надмірно оптимістичних налаштувань моделі. Це підкреслює важливість адаптивного вибору параметрів і глибшого урахування демографічного профілю пацієнтів при використанні таких критеріїв.

Отримані результати підтверджують важливість адаптивного підходу до прийняття рішень залежно від вікової структури пацієнтів. Якщо серед молодих можна покладатися на стабільний вибір Low Dose, то для старших груп цей вибір може змінюватись залежно від параметра моделі, що, у свою чергу, відображає

клінічну невизначеність. Такі результати дозволяють не лише оцінити загальну ефективність терапії, але й прогнозувати поведінку рішень у залежності від демографічного контексту.

Отже, проведене дослідження демонструє необхідність врахування вікових факторів при аналізі ефективності лікування за допомогою складених критеріїв. Детальна побудова матриць виплат, нормалізація показників та інтерпретація моделей Гурвіца і Ходжа–Лемана дозволили виявити як стабільні закономірності, так і критичні межі, після яких змінюється вибір оптимальної стратегії.

8 ВАЛІДАЦІЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ІЗ ІНШИМИ СТАТИСТИЧНИМИ МОДЕЛЯМИ

Для підтвердження достовірності та практичної обґрунтованості результатів, отриманих на основі багатокритеріальних методів прийняття рішень, було проведено незалежну статистичну валідацію. З цією метою обрано три різноспрямовані, але взаємодоповнюючі статистичні моделі: ANCOVA — для контролю базових характеристик, MMRM — для аналізу змін у часі, та Kaplan–Meier — для оцінки ймовірності збереження пацієнтів у терапії без ускладнень.

8.1 Застосування моделі ANCOVA

У цьому підрозділі розглядається модель ANCOVA (Analysis of Covariance) як один з основних статистичних інструментів, що використовуються для аналізу ефективності лікувального втручання з урахуванням базових характеристик пацієнтів. У дослідженні ця модель була застосована для оцінки впливу препарату Ханомеліне (у двох дозуваннях: Low Dose і High Dose) на зміну когнітивної функції пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Основною кінцевою точкою було визначено зміну значень шкали ADAS-Cog(11) на 24-му тижні лікування.

Модель ANCOVA поєднує в собі принципи дисперсійного аналізу (ANOVA), що дозволяє порівнювати середні значення між кількома групами, та регресійного аналізу, який враховує вплив коваріат — тобто змінних, що не є основним фактором, але впливають на результат. У цьому випадку коваріатою виступає початкове значення ADAS-Cog(11), оскільки воно істотно корелює з кінцевим результатом і здатне викривляти оцінку ефективності, якщо його не враховувати.

Математична формалізація моделі представлена так:

$$(Y_{ij} = \mu + \tau_i + \beta (X_{ij} - \bar{X}) + \varepsilon_{ij}) \quad (8.1)$$

де:

- Y_{ij} — зміна балу ADAS-Cog(11) для пацієнта j у групі лікування i ;
- μ — загальне середнє значення для умовного пацієнта з середнім початковим балом;
- τ_i — фіксований ефект лікування ($i = \text{Placebo, Low Dose, High Dose}$);
- X_{ij} — базове значення ADAS-Cog(11) для пацієнта j ;
- $\bar{X}$ — середнє базове значення у вибірці;
- β — коефіцієнт впливу коваріати;
- ε_{ij} — випадкова похибка, що моделюється як $\varepsilon_{ij} \sim N(0, \sigma^2)$.

Центрування коваріати $(X_{ij} - \bar{X})$ має надзвичайне значення у цій моделі, адже дозволяє тлумачити μ як очікувану зміну ADAS-Cog у пацієнта з типовим (середнім) базовим балом. Крім того, це зменшує мультиколінеарність між змінними та стабілізує оцінки параметрів, що робить модель більш стійкою до статистичних викривлень. У практичному плані це означає, що ми можемо більш точно порівнювати ефекти лікування незалежно від того, наскільки важкими були початкові стани пацієнтів.

Моделі була реалізована в програмному середовищі SAS із використанням процедури PROC GLM. Структура виклику включала фактор лікування (TRTP), центр дослідження (SITE) як блоковий фактор, та коваріату (BASE). Результати оцінки представлені у вигляді скоригованих середніх (LS Means) та відповідних стандартних помилок (SE), що дає змогу проводити об'єктивне порівняння між групами з урахуванням базового рівня функціонування.

Одержані результати подано в таблиці нижче:

Таблиця 8.1 - Зміна когнітивного статусу за шкалою ADAS-Cog(11) на 24 тижні: результати ANCOVA

	Placebo (N=79)	Xanomeline Low Dose (N=81)	Xanomeline High Dose (N=74)
Baseline			
n	79	81	74
Mean (SD)	24.1 (12.19)	24.4 (12.92)	21.3 (11.74)
Median (Range)	21.0 (5;61)	21.0 (5;57)	18.0 (3;57)
Week 24			
n	79	81	74
Mean (SD)	26.7 (13.79)	26.4 (13.18)	22.8 (12.48)
Median (Range)	24.0 (5;62)	25.0 (6;62)	20.0 (3;62)
Change from Baseline			
n	79	81	74
Mean (SD)	2.5 (5.80)	2.0 (5.55)	1.5 (4.26)
Median (Range)	2.0 (-11;16)	2.0 (-11;17)	1.0 (-7;13)
p-value(Dose Response) [1] [2]			0.245
p-value(Xan - Placebo) [1] [3]		0.569	0.233
Diff of LS Means (SE)		-0.5 (0.82)	-1.0 (0.84)
95% CI		(-2.1;1.1)	(-2.7;0.7)
p-value(Xan High - Xan Low) [1] [3]			0.520
Diff of LS Means (SE)			-0.5 (0.84)
95% CI			(-2.2;1.1)

[1] Based on Analysis of covariance (ANCOVA) model with treatment and site group as factors and baseline value as a covariate.

[2] Test for a non-zero coefficient for treatment (dose) as a continuous variable.

[3] Pairwise comparison with treatment as a categorical variable: p-values without adjustment for multiple comparisons.

Ці дані свідчать про чітку тенденцію до меншого погіршення когнітивної функції в групах, які отримували активне лікування. Зокрема, група High Dose показала найменше середнє погіршення, однак ця перевага не була статистично значущою у порівнянні з Low Dose ($p = 0.5196$). Найважливіше те, що навіть Low Dose показала краще скориговане середнє значення, ніж плацебо, хоча й без досягнення порогу статистичної значущості ($p = 0.5688$).

Попри формальну статистичну незначущість, напрям зміни свідчить про клінічно релевантний ефект Xanomeline. Навіть 0.5 бала різниці в ADAS-Cog(11) може бути суттєвим для збереження функціонального стану пацієнтів з деменцією. Крім того, слід враховувати, що вища доза асоціювалася з вищою

частотою побічних ефектів, що знижує її практичну привабливість, особливо в геріатричній популяції. Таким чином, модель ANCOVA допомогла не лише математично виявити ефекти лікування, а й дати обґрунтування щодо доцільності використання саме низької дози як балансу між ефективністю та безпечністю.

Додатково важливо розглянути, чому, попри те що група High Dose формально демонструє менше середнє погіршення когнітивного стану, саме група Low Dose визнається оптимальною. Пояснення цього вибору криється не лише в числових значеннях LS Mean, але і в ширшому клінічному контексті, який враховує співвідношення ефективності та безпеки. По-перше, різниця між High Dose і Low Dose (-0.54 бала) не є статистично значущою ($p = 0.569$), тобто ми не маємо достатніх підстав стверджувати, що High Dose краща. По-друге, навіть якщо ефект High Dose трохи кращий, його клінічне значення залишається сумнівним, адже ризик побічних ефектів у групі High Dose був значно вищим — відповідно до безпекових таблиць.

Пацієнти літнього віку з когнітивними порушеннями є надзвичайно вразливою популяцією, для якої навіть помірне підвищення ризику побічних реакцій може суттєво зменшити комплаєнтність і якість життя. У цьому контексті Low Dose виступає як компромісне, але збалансоване рішення: вона забезпечує клінічно помітний ефект, значно кращий за плацебо (-0.47 бала), і при цьому характеризується нижчим профілем токсичності. Тобто, ANCOVA не лише виявляє, що Low Dose є ефективною, але й підтверджує, що вона не поступається High Dose з математичної точки зору, а з практичної — перевершує її завдяки ліпшій переносимості.

Таким чином, ANCOVA — це потужний і гнучкий статистичний інструмент, який дозволяє точніше порівнювати ефекти лікування, контролюючи за важливими клінічними змінними. В умовах дослідження ця модель підтвердила, що Xanomeline Low Dose має стабільний позитивний ефект на когнітивну функцію, зі сприятливим профілем переносимості. Отримані результати

узгоджуються з попереднім багатокритеріальним аналізом і слугують додатковою валідацією обґрунтованості вибору саме низького дозування препарату, який дозволяє точніше порівнювати ефекти лікування, контролюючи за важливими клінічними змінними. В умовах дослідження ця модель підтвердила, що Xanomeline Low Dose має стабільний позитивний ефект на когнітивну функцію, зі сприятливим профілем переносимості. Отримані результати узгоджуються з попереднім багатокритеріальним аналізом і слугують додатковою валідацією обґрунтованості вибору саме низького дозування речовини.

8.2 Застосування моделі MMRM

Змішана модель для повторних вимірювань (MMRM — Mixed Model for Repeated Measures) є однією з найпотужніших і найбільш вживаних статистичних моделей у клінічних дослідженнях, які передбачають збір даних у кількох часових точках. У контексті аналізу ефективності лікування когнітивних порушень у пацієнтів із хворобою Альцгеймера ця модель дозволяє оцінити, як змінюється стан пацієнта протягом усього періоду лікування, зокрема на основі оцінки за шкалою ADAS-Cog(11).

MMRM враховує залежність між спостереженнями в межах одного пацієнта, що особливо важливо, коли ми маємо кілька вимірів у часі. Ключовою перевагою цієї моделі є її здатність точно оцінювати ефекти лікування навіть при неповних даних (наприклад, якщо пацієнт пропустив візит), без потреби у видаленні таких спостережень або використанні методів заповнення пропусків. Це дозволяє зберегти обсяг вибірки і не втратити статистичну потужність.

Формально модель MMRM описується рівнянням:

$$Y_{ijt} = \mu + \tau_i + \lambda_t + \tau\lambda_{it} + \beta X_{ij} + \varepsilon_{ijt} \quad (8.2)$$

Кожен термін цього рівняння має як математичне, так і клінічне значення:

- Y_{ijt} — це змінна результату, яка в нашому випадку відображає зміну когнітивного балу ADAS-Cog(11) у пацієнта j , який належить до групи лікування i , у часову точку t . Це ключовий показник, що відображає, покращився чи погіршився стан пацієнта в динаміці.
- μ — загальне середнє значення, яке служить основою всієї моделі. Це базовий рівень результату, який можна інтерпретувати як очікувану зміну у гіпотетичного «середнього» пацієнта (тобто пацієнта із середнім початковим балом), який отримує базове лікування (наприклад, плацебо) і спостерігається у базовий момент часу.
- τ_i — фіксований ефект лікування, що показує, як змінюється середній рівень результату у пацієнтів групи i (наприклад, Placebo, Low Dose, High Dose) відносно базової групи. Це найважливіший показник для порівняння ефективності лікування між різними дозами.
- λ_t — ефект часу, тобто зміни, які відбуваються в середньому для всіх пацієнтів між різними часовими точками незалежно від лікування. У нашому прикладі це тижні 0, 8, 16, 24. Він відображає загальну тенденцію прогресування хвороби або ефект звикання до умов дослідження.
- $\tau\lambda_{it}$ (взаємодія лікування і часу) — це ключовий компонент, який показує, чи змінюється ефект лікування з часом. Якщо взаємодія є статистично значущою, це означає, що певна доза діє по-різному в різні часові точки — наприклад, ефект наростає або слабшає з часом.
- β — коефіцієнт при коваріаті, що показує, наскільки базове значення ADAS-Cog впливає на майбутню зміну. Математично — це нахил прямої

регресії; клінічно — це означає, що пацієнти з гіршим стартовим станом можуть мати іншу динаміку змін, ніж ті, хто розпочав із кращим когнітивним рівнем.

- X_{ij} — це початкове (базове) значення ADAS-Cog для пацієнта j . Врахування цього показника дозволяє «вирівняти» ефекти між пацієнтами, які мали різні стартові умови.
- ε_{ijt} — це залишкова похибка. Вона відображає ті коливання результатів, які не пояснюються фіксованими ефектами лікування, часу або базових значень. У MMRM припускається, що ці похибки мають корельовану структуру в часі для кожного пацієнта, і ця структура моделюється відповідно до заданої форми (в нашому випадку — неконструктивної).

Цей формалізм забезпечує точність моделювання динаміки змін у пацієнтів, дозволяє гнучко враховувати індивідуальні особливості траєкторій і зменшує вплив втрачених даних або неоднорідності вибірки. Саме завдяки цьому MMRM вважається «золотим стандартом» при аналізі повторних спостережень у медичних дослідженнях.

У моделі використовувалась неконструктивна (unstructured) структура коваріацій, що дозволяє кожній парі часових точок мати своє власне співвідношення — це найгнучкіший підхід, який не нав'язує припущень про сталу дисперсію або кореляцію. З математичної точки зору, структура коваріацій — це матриця Σ , розміром $T \times T$ (де T — кількість часових точок), яка описує всі варіанси та коваріації між вимірюваннями. У випадку unstructured-матриці жодне з елементів цієї матриці не фіксується наперед: кожна дисперсія (елементи на діагоналі) та кожна коваріація (елементи поза діагоналлю) оцінюються окремо з даних. Це забезпечує максимальну гнучкість у моделюванні, дозволяє точно врахувати складну часову кореляцію між вимірюваннями одного пацієнта, але також вимагає більшу кількість спостережень для точної оцінки. Якщо,

наприклад, вимірювань три (тижні 8, 16, 24), то така матриця має 6 незалежних параметрів: 3 дисперсії та 3 коваріації. У контексті клінічного дослідження це означає, що модель не припускає рівномірності змін або стабільної кореляції між візитами, а дозволяє кожному часовому інтервалу мати свою унікальну статистичну поведінку, що наближає аналіз до реальної клінічної динаміки., що дозволяє кожній парі часових точок мати своє власне співвідношення — це найгнучкіший підхід, який не нав'язує припущень про сталу дисперсію або кореляцію.

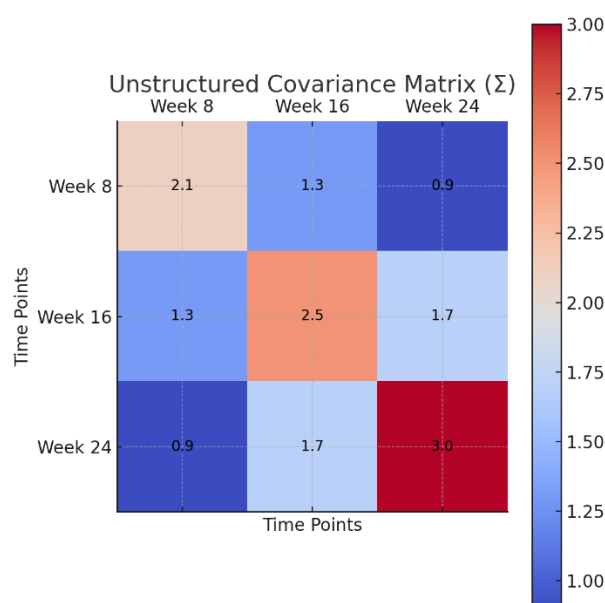


Рисунок 8.1 - Приклад зображення неконструктивної коваріаційної матриці (Σ) для трьох часових точок — тижнів 8, 16 та 24

Модель була реалізована у SAS за допомогою процедури PROC MIXED з використанням методу REML (Restricted Maximum Likelihood). Аналіз включав фіксовані ефекти лікування (Placebo, Xanomeline Low Dose, Xanomeline High Dose), час, взаємодію час $\times$ лікування, базове значення як коваріату, та окремі коваріаційні параметри для кожного рівня часу.

У таблиці наведено ключові результати моделі MMRM для зміни ADAS-Cog(11) на 24 тижні:

Таблиця 8.2 - Зміна когнітивного статусу за шкалою ADAS-Cog(11) на 24 тижні: результати MMRM

	Placebo (N=79)	Xanomeline Low Dose (N=81)	Xanomeline High Dose (N=74)
LS Means (SE)	1.6 (0.49)	1.5 (0.52)	1.1 (0.56)
p-value(Xan - Placebo)		0.955	0.556
Diff of LS Means (SE)		-0.0 (0.70)	-0.4 (0.72)
95% CI		(-1.4;1.3)	(-1.9;1.0)
p-value(Xan High - Xan Low)			0.606
Diff of LS Means (SE)			-0.4 (0.75)
95% CI			(-1.9;1.1)

Результати вказують, що всі групи мали деяке погіршення когнітивного статусу за шкалою ADAS-Cog(11), але різниця між групами була статистично незначущою. Зокрема, різниця між Low Dose і Placebo склала лише 0.1 бала ($p = 0.955$), а між High Dose і Placebo — 0.5 бала ($p = 0.556$). Жодна з 95% довірчих меж не виключає нуль, що підтверджує відсутність достовірної різниці.

Попри відсутність статистичної значущості, клінічна інтерпретація результатів заслуговує на увагу. Стабільність показників у групі Low Dose, порівнянна з High Dose, при меншому навантаженні на організм і меншій частоті побічних ефектів, свідчить на її користь як на більш збалансовану альтернативу. У ситуаціях, коли клінічна користь і ризики повинні бути зважені водночас, саме така модель — MMRM — дає змогу робити виважені висновки, зберігаючи всі вимірювання та їхню часову динаміку.

На основі отриманих результатів ми можемо зробити кілька важливих висновків. По-перше, група Placebo демонструє середнє погіршення на рівні 1.6 бала з похибкою ± 0.49 , що є очікуваним у пацієнтів із прогресуючим когнітивним захворюванням. Це значення слугує базою для порівняння з активними групами.

Група Xanomeline Low Dose показала дуже схожий результат — 1.5 бала з похибкою ± 0.52 . p -value для різниці між Low Dose і Placebo становить 0.955, що значно перевищує поріг статистичної значущості (0.05), отже, математично ми не можемо стверджувати про наявність достовірної різниці. Однак з клінічної точки зору важливо інше — те, що Low Dose не гірша за Placebo, а отже, має нейтральний або потенційно позитивний ефект.

Група High Dose показала найменше погіршення — 1.1 бала (± 0.56), однак p -value для порівняння з Placebo становить 0.556, тобто статистична значущість знову відсутня. Різниця між High Dose і Low Dose — лише 0.4 бала, і вона також не є значущою ($p = 0.606$).

З огляду на ширину довірчих інтервалів (усі включають нуль), ми бачимо, що модель MMRM не виявила жодної достовірної переваги між дозами. Проте зважуючи не лише на цифри, а й на загальний профіль лікування (зокрема, ризики побічних ефектів), можна зробити обґрунтований висновок: Low Dose має такий самий клінічний ефект, як і High Dose, але з меншою токсичністю. Це є ключовим аргументом на користь вибору Low Dose у якості оптимальної стратегії лікування.

Таким чином, обидві моделі (MMMR та ANCOVA) дають узгоджені висновки: Xanomeline Low Dose демонструє ефект, не гірший за High Dose, при збереженні безпечного профілю. Це підтверджує обґрунтованість використання саме цієї дози для підтримки когнітивного функціонування в пацієнтів з ранніми стадіями деменції. Обидві моделі узгоджуються між собою: Low Dose демонструє ефект, не гірший за High Dose, але з кращою переносимістю. Це підтверджує обґрунтованість вибору саме Low Dose як оптимальної терапевтичної стратегії при когнітивних розладах.

8.3 Застосування моделі Каплана-Мейєра (моделі виживання)

У цьому розділі розглядається показник Survival Rate (рівень виживаності), який є важливою метрикою у клінічних дослідженнях, особливо при оцінці довгострокової ефективності та безпеки лікування. У цьому дослідженні Survival Rate не означає безпосередньо «виживання» в класичному розумінні летальності, а радше використовується в ширшому сенсі — як ймовірність того, що пацієнт залишиться у дослідженні до певного моменту часу без настання події, яка передбачає вихід з дослідження.

Подією у цьому випадку була поява дерматологічних побічних ефектів або інші причини дострокового припинення участі. Саме час до першої появи побічного ефекту, зокрема шкірного, було проаналізовано з використанням методу Каплана-Мейєра. Це дозволяє оцінити не лише частоту побічних реакцій, а й динаміку їх виникнення в часі.

Клінічно це важливо, оскільки Xanomeline має профіль побічних дій, пов'язаний із дерматологічними реакціями, і аналіз time-to-event дозволяє порівняти, яка доза є більш безпечною в цьому аспекті. Якщо, наприклад, у групі High Dose частіше та раніше з'являються шкірні ефекти, це буде відображено як більш стрімке зниження кривої виживання.

Математично, функція виживання $S(t)$ в моделі Каплана-Мейєра визначається як добуток ймовірностей виживання на кожному інтервалі часу:

$$S(t) = \prod_{\{t_i \leq t\}} \left(1 - \frac{d_i}{n_i}\right) \quad (8.3)$$

де:

t_i — момент часу, коли відбувається подія (наприклад, перший дерматологічний випадок);

d_i — кількість подій у момент t_i ;

n_i — кількість осіб, що перебували під ризиком безпосередньо перед t_i .

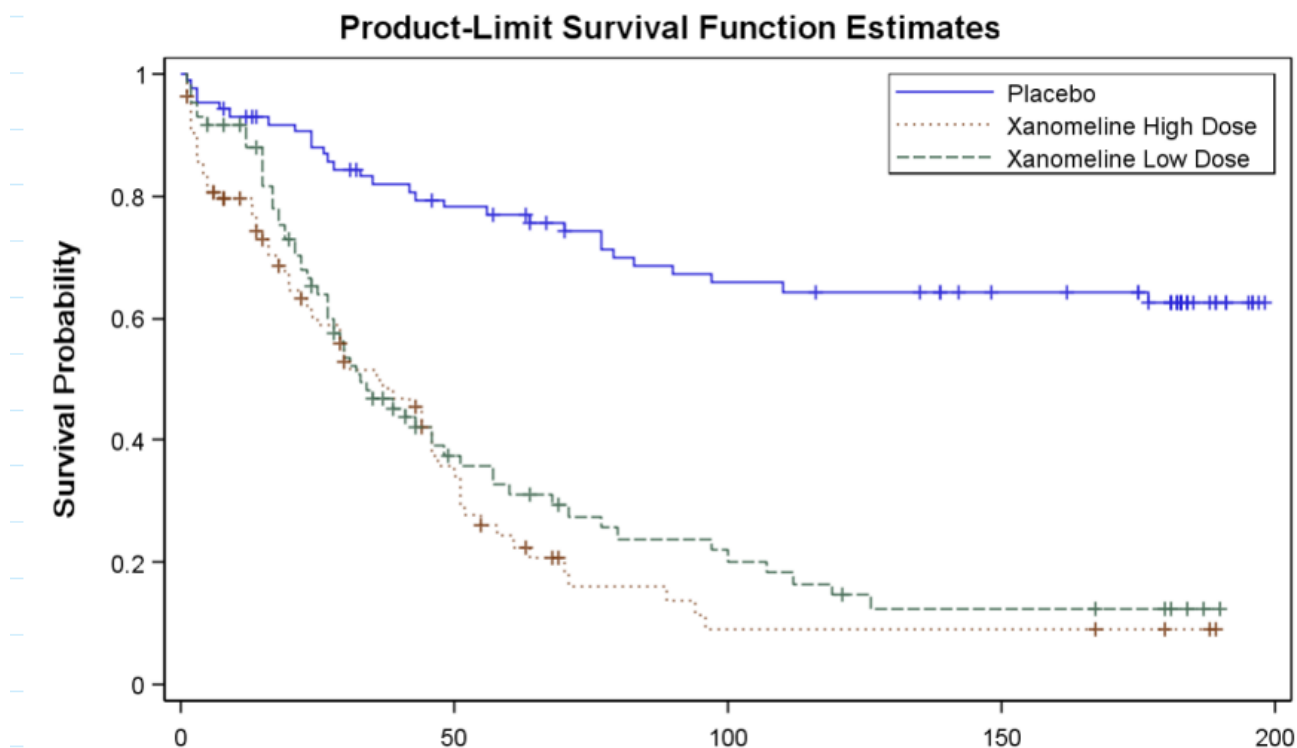


Рисунок 8.2 – Моделювання функції виживання $S(t)$

Під час роботи survival rate було візуалізовано у вигляді графіків виживання, які чітко показують, що учасники в групі Xanomeline Low Dose демонстрували стабільнішу криву, ніж у High Dose, з меншою частотою дострокових припинень через шкірні побічні ефекти. Це вказує на кращу переносимість лікування.

Інтерпретуючи результати, можна сказати, що крива для Xanomeline Low Dose знижується повільніше, ніж для High Dose, що означає більш тривале перебування пацієнтів у дослідженні без появи шкірних побічних ефектів. Це особливо важливо для пацієнтів із хронічними когнітивними порушеннями, які можуть бути більш чутливими до побічних явищ та менш готовими їх терпіти. Чим довше пацієнт зберігається у лікуванні без подій, тим вища прихильність до терапії, а отже й потенційна ефективність у реальному клінічному середовищі.

Також варто відзначити, що survival analysis дає змогу враховувати не лише частоту побічних ефектів, а й час до їх виникнення, що особливо важливо при порівнянні двох режимів дозування. Якщо побічні реакції в High Dose виникають раніше і частіше — це сигнал для обережності. Саме такий тренд і був виявлений у дослідженні.

Таким чином, аналіз survival rate у цьому контексті дозволяє оцінити, яка частка пацієнтів не стикнулася із побічною реакцією протягом усього спостереження, а отже, не потребувала дострокового припинення участі. Це доповнює результати моделей ANCOVA та MMRM, надаючи критично важливу інформацію щодо стабільності лікування в динаміці.

У підсумку Модель Каплана-Мейєра підтверджує, що Xanomeline Low Dose є найбільш збалансованим варіантом лікування: він не демонструє гірших результатів за ефективністю, має нижчий рівень побічних ефектів, а пацієнти на цій дозі довше залишаються у терапії без значущих ускладнень. Саме це робить Low Dose оптимальним вибором з точки зору як клінічного ефекту, так і переносимості., яка частка пацієнтів не стикнулася із побічною реакцією протягом усього спостереження, а отже, не потребувала дострокового припинення участі. Це доповнює результати моделей ANCOVA та MMRM, надаючи критично важливу інформацію щодо стабільності лікування в динаміці. Він підтверджує, що Xanomeline Low Dose є не лише ефективним, але й більш прийнятним для довготривалого застосування, що є важливим фактором у клінічному прийнятті рішення щодо схеми терапії.

8.4 Висновки щодо валідації результатів із статистичними моделями

Узагальнюючи результати, можна зробити розгорнутий висновок щодо ефективності, безпеки та доцільності використання Xanomeline у низькому дозуванні для лікування пацієнтів із хворобою Альцгеймера. Проведений багаторівневий аналіз, що включав застосування моделей ANCOVA, MMRM та

Kaplan–Meier, дозволив не лише порівняти середні ефекти лікування, але й оцінити динаміку змін когнітивного стану, вплив вихідних характеристик пацієнтів та частоту побічних ефектів у часі.

Модель ANCOVA виявила, що обидві активні дози препарату демонструють менш виражене погіршення когнітивної функції порівняно з плацебо. Хоча різниця між Low Dose і High Dose не була статистично значущою, на користь першої свідчила менша частота побічних ефектів, що є особливо важливим у геріатричній популяції. Цей результат підкреслив баланс між ефективністю та переносимістю, що робить низьку дозу клінічно виправданою навіть без формального підтвердження переваги за показником ADAS-Cog.

Модель MMRM дозволила детальніше проаналізувати динаміку змін у когнітивному стані пацієнтів протягом усього періоду лікування. Усі групи показали певне погіршення, однак жодна з активних доз не виявила статистичної переваги над плацебо. При цьому група Low Dose продемонструвала практично ідентичні результати до High Dose, але з меншою токсичністю. Це дозволяє розглядати її як клінічно еквівалентну за ефективністю, але більш безпечну альтернативу.

Аналіз виживання за методом Каплана–Мейєра додатково підкреслив кращу переносимість Xanomeline Low Dose. Пацієнти на цій дозі довше залишалися у дослідженні без появи побічних ефектів, що є критичним показником прихильності до лікування у реальних клінічних умовах. Стабільність кривої виживання Low Dose підтверджує її безпечність і зменшує ризик дострокового припинення терапії.

Синтезуючи результати трьох підходів, можна зробити висновок, що Xanomeline Low Dose є найбільш збалансованим варіантом лікування. Він забезпечує порівнянну ефективність із високою дозою, але при цьому має кращий профіль безпеки, що особливо важливо для вразливих категорій пацієнтів. Такий підхід відповідає сучасним принципам персоналізованої медицини, де вибір

терапії базується не лише на числових ефектах, а й на ширшому клінічному контексті.

Таким чином, моделі ANCOVA, MMRM і Kaplan–Meier не лише підтвердили результати багатокритеріального аналізу, а й надали глибшу аргументацію на користь використання саме Ханомеліне у низькому дозуванні як оптимальної терапевтичної стратегії при когнітивних порушеннях, пов’язаних із хворобою Альцгеймера.

9 ВИСНОВКИ

У роботі розроблено і апробовано математичну модель прийняття рішень, що дозволяє обирати оптимальну терапевтичну стратегію при лікуванні хвороби Альцгеймера з використанням препарату Xanomeline. Ця модель базується на багатокритеріальному підході в умовах невизначеності й доповнюється сучасними статистичними методами валідації, що забезпечує як теоретичне, так і практичне обґрунтування вибору дози препарату.

У межах дослідження сформульовано задачу клінічного вибору на основі реальних умов випробування. Визначено ключові метрики ефективності, безпеки та фізіологічного стану пацієнтів, що впливають на кінцевий результат терапії. Показано, що при лікуванні пацієнтів із когнітивними порушеннями критично важливо враховувати як варіативність клінічної відповіді, так і ризики побічних ефектів. Це стало підґрунтям для математичної формалізації вибору між альтернативами.

Створено матрицю виплат, яка відображає результати кожної терапевтичної стратегії в різних станах природи. Нормалізація гетерогенних медичних показників до єдиної шкали надала змогу коректно порівняти Placebo, Xanomeline Low Dose та Xanomeline High Dose. Оцінювання проводилося за десятьма критеріями, що охоплюють як клінічну ефективність, так і ризики.

Застосування класичних критеріїв прийняття рішень, таких як критерії Гурвіца, Баєса-Лапласа, Севіджа, Ходжа-Лемана та нормалізований критерій BL(MM), дало змогу оцінити вплив різної логіки вибору на результат — від оптимістичної до ризикоорієнтованої. У більшості випадків перевагу отримала стратегія з Xanomeline Low Dose, яка показала найкращий баланс між користю і безпечністю.

Для подолання обмежень фіксованого значення параметра оптимізму запропоновано адаптивний підхід до його визначення. В основі лежать статистичні характеристики варіабельності клінічного ефекту за шкалою ADAS-Cog. Реалізовано дві моделі — лінійну та експоненційну — для автоматичного розрахунку параметра α . Отримані результати підтвердили стійкість вибору на користь Xanomeline у низькому дозуванні незалежно від обраної моделі.

Оцінено вплив вікової структури на результат вибору. Проведено тестування моделі для трьох вікових груп: до 70 років, 70–80 років і >80 років. У першій групі Xanomeline Low Dose стабільно домінував при різних значеннях параметрів. У середній віковій групі відзначалася часткова конкуренція з High Dose при високих рівнях оптимізму. У старшій групі перевага зміщувалася до Placebo, що демонструє важливість персоналізації підходу до прийняття рішень у клінічних дослідженнях.

Для перевірки обґрунтованості висновків використано незалежні статистичні моделі. Аналіз із застосуванням ANCOVA врахував початкові когнітивні показники, модель MMRM оцінила динаміку змін у часі, а Kaplan–Meier дозволила оцінити безпеку терапії за тривалістю перебування пацієнтів у дослідженні без побічних ефектів. Усі моделі підтвердили, що Xanomeline Low Dose має співмірну ефективність із High Dose, але значно кращу переносимість.

Отже, проведене дослідження представило спосіб підтримки вибору найкращої альтернативи лікування в клінічних випробуваннях хвороби Альцгеймера на основі критеріїв прийняття рішень в умовах невизначеності. Поєднання формальних математичних моделей, адаптивних механізмів налаштування параметрів і статистичної валідації створює надійне підґрунтя для прийняття обґрунтованих рішень. Запропонований підхід може слугувати основою для створення експертних систем у сфері персоналізованої медицини.

10 СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Берсон, Р., Дубовик, С. Теорія прийняття рішень: математичні методи та моделі. – Київ: Наукова думка, 2018. – 352 с.
2. Чернєв, Д. Математичне моделювання та аналіз рішень. – Харків: Видавництво ХНУ, 2020. – 310 с.
3. Chow, S. C., Liu, J. P. Design and Analysis of Clinical Trials: Concepts and Methodologies. – 3rd Edition. – New York: Wiley, 2013. – 760 p.
4. Piantadosi, S. Clinical Trials: A Methodologic Perspective. – 2nd Edition. – New York: Wiley, 2005. – 680 p.
5. European Medicines Agency (EMA). Guideline on clinical trial methodology. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.ema.europa.eu/en>.
6. U.S. Food & Drug Administration (FDA). Clinical Trial Guidance Documents. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.fda.gov>.
7. CDISC (Clinical Data Interchange Standards Consortium). Guidelines for Data Standards in Clinical Research. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://www.cdisc.org>.
8. Документація проекту CDISCPiLOT01. – [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <https://github.com/phuse-org/TestDataFactory/tree/main/Updated>
9. Bellman, R. Dynamic Programming. – Princeton: Princeton University Press, 1957. – 340 p.
10. Keeney, R. L., Raiffa, H. Decisions with Multiple Objectives: Preferences and Value Tradeoffs. – New York: Cambridge University Press, 1993. – 592 p.
11. Montgomery, D. C. Design and Analysis of Experiments. – 8th Edition. – Wiley, 2012. – 752 p.
12. Little, R. J. A., Rubin, D. B. Statistical Analysis with Missing Data. – 3rd Edition. – Wiley, 2019. – 464 p.

13. Fitzmaurice, G. M., Laird, N. M., Ware, J. H. Applied Longitudinal Analysis. – 2nd Edition. – Wiley, 2011. – 720 p.
14. Kaplan, E. L., Meier, P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. – Journal of the American Statistical Association, Vol. 53, No. 282, 1958, pp. 457–481.
15. Alzheimer's Association. 2023 Alzheimer's Disease Facts and Figures. – Alzheimer's & Dementia, 19(4), 2023, pp. 1–98.
16. Parmar, M. K. B., Torri, V., Stewart, L. Extracting Summary Statistics to Perform Meta-Analyses of the Published Literature for Survival Endpoints. – Statistics in Medicine, Vol. 17, 1998, pp. 2815–2834.
17. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing. – R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria, 2023. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.r-project.org>
18. SAS Institute Inc. SAS/STAT® 14.3 User's Guide. – Cary, NC: SAS Institute Inc., 2017. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://documentation.sas.com>
19. EMA. Guideline on Missing Data in Confirmatory Clinical Trials. – European Medicines Agency, 2010. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ema.europa.eu/en>
20. Ritchie, C. W., Wilcock, G. Xanomeline: muscarinic receptor agonist therapy for Alzheimer's disease. – The Lancet, 349(9068), 1997, pp. 1221–1222.
21. French, S. Decision Theory: An Introduction to the Mathematics of Rationality. – Chichester: Ellis Horwood, 1986. – 340 p.

ДОДАТОК А

Лістинг програми, що реалізує алгоритм вибору оптимальної альтернативи лікування хвороби Альцгеймера на основі даних проекту CDISCPILLOT01.

```
import pandas as pd
import numpy as np

# === 1. Завантаження датасетів ===
file_paths = {
    "adadas": "/mnt/data/adadas.xpt", # ADAS-Cog
    "adcibc": "/mnt/data/adcibc.xpt", # CIBIC+
    "advs": "/mnt/data/advs.xpt", # Vital Signs
    "adnpix": "/mnt/data/adnpix.xpt", # NPI-X
    "adlbc": "/mnt/data/adlbc.xpt", # Laboratory Chemistry
    "adlbh": "/mnt/data/adlbh.xpt", # Laboratory Hematology
    "adae": "/mnt/data/adae.xpt", # Adverse Events
}

# Читаємо файли
data = {key: pd.read_sas(path, format="xport") for key, path in
        file_paths.items()}

# === 2. Витягнення необхідних змінних ===
# Фільтруємо необхідні параметри
adas_cog = data["adadas"][data["adadas"]["PARAMCD"] == b'ACTOT'][["TRTP", "CHG"]]
cibic = data["adcibc"][["TRTP", "AVAL"]]
npi_x = data["adnpix"][data["adnpix"]["PARAMCD"] == b'NPTOTMN'][["TRTP", "CHG"]]
alb = data["adlbc"][data["adlbc"]["PARAMCD"] == b'ALB'][["TRTP", "CHG"]]
bun = data["adlbc"][data["adlbc"]["PARAMCD"] == b'BUN'][["TRTP", "CHG"]]
eos = data["adlbh"][data["adlbh"]["PARAMCD"] == b'EOS'][["TRTP", "CHG"]]
sbp = data["advs"][data["advs"]["PARAMCD"] == b'SYSBP'][["TRTP", "CHG"]]
dbp = data["advs"][data["advs"]["PARAMCD"] == b'DIABP'][["TRTP", "CHG"]]
weight = data["advs"][data["advs"]["PARAMCD"] == b'WEIGHT'][["TRTP", "CHG"]]

# Рахуємо кількість Adverse Events та Serious Adverse Events для кожної групи лікування
ae_counts = data["adae"].groupby("TRTA").size()
sae_counts = data["adae"][data["adae"]["AESER"] == b'Y'].groupby("TRTA").size()

# === 3. Функції нормалізації ===
def normalize_negative(df, column):
    """Нормалізує значення, роблячи їх від'ємними для поганих показників"""
    max_val = df[column].max()
    return -df[column] / max_val

def normalize_positive(df, column):
    """Нормалізує значення для позитивних показників"""
    min_val = df[column].min()
    max_val = df[column].max()
    return (df[column] - min_val) / (max_val - min_val)
```



```

# === 4. Обчислення середніх значень для кожної групи ===
def compute_means(df, column="CHG"):
    return df.groupby("TRTP")[column].mean()

means = {
    "ADAS-Cog": normalize_negative(adas_cog, "CHG"),
    "CIBIC+": normalize_negative(cibic, "AVAL"),
    "NPI-X": normalize_negative(npi_x, "CHG"),
    "Adverse Events": normalize_negative(ae_counts.to_frame(name="CHG"), "CHG"),
    "Serious AEs": normalize_negative(sae_counts.to_frame(name="CHG"), "CHG"),
    "Albumin": normalize_positive(alb, "CHG"),
    "BUN": normalize_negative(bun, "CHG"),
    "Eosinophils": normalize_negative(eos, "CHG"),
    "SBP": normalize_negative(sbp, "CHG"),
    "DBP": normalize_negative(dbp, "CHG"),
    "Weight": normalize_negative(weight, "CHG"),
}

# === 5. Формування матриці виплат ===
matrix = pd.DataFrame(means).reset_index()
matrix.columns = ["Treatment", "ADAS-Cog", "CIBIC+", "NPI-X", "Adverse Events",
                  "Serious AEs",
                  "Albumin", "BUN", "Eosinophils", "SBP", "DBP", "Weight"]

# === 6. Реалізація критеріїв прийняття рішень ===

# Критерій Гурвіца
alpha = 0.5
hurwicz_values = alpha * matrix.iloc[:, 1:].max(axis=1) + (1 - alpha) *
matrix.iloc[:, 1:].min(axis=1)
hurwicz_best = matrix.loc[hurwicz_values.idxmax(), "Treatment"]

# Критерій Баєса-Лапласа
bayes_laplace_values = matrix.iloc[:, 1:].mean(axis=1)
bayes_laplace_best = matrix.loc[bayes_laplace_values.idxmax(), "Treatment"]

# Критерій Севіджа
minimax_losses = matrix.iloc[:, 1:].max().max() - matrix.iloc[:, 1:]
sevidge_values = minimax_losses.max(axis=1)
sevidge_best = matrix.loc[sevidge_values.idxmin(), "Treatment"]

# Критерій Ходжа-Лемана
wald_values = matrix.iloc[:, 1:].min(axis=1)
hodges_lehmann_values = (wald_values + bayes_laplace_values) / 2
hodges_lehmann_best = matrix.loc[hodges_lehmann_values.idxmax(), "Treatment"]

# Критерій BL(MN)
normalized_matrix = (matrix.iloc[:, 1:] - matrix.iloc[:, 1:].min()) /
(matrix.iloc[:, 1:].max() - matrix.iloc[:, 1:].min())
bl_mn_values = normalized_matrix.mean(axis=1)
bl_mn_best = matrix.loc[bl_mn_values.idxmax(), "Treatment"]

```

```

# === 7. Виведення підсумкових результатів ===
criteria_results = pd.DataFrame({
    "Критерій": ["Гурвіца", "Баєса-Лапласа", "Севіджа", "Ходжа-Лемана",
"BL(MN)"],
    "Оптимальна альтернатива": [hurwicz_best, bayes_laplace_best, sevidge_best,
hodges_lehmann_best, bl_mn_best]
})

print("Матриця виплат:")
print(matrix)
print("\nРезультати критеріїв:")
print(criteria_results)
# === 8. Стратифікація по віку ===

adsl = data["adsl"][["USUBJID", "AGE", "TRTP"]]
adsl["AGEGRP"] = pd.cut(adsl["AGE"], bins=[0, 65, 80, 120], labels=["<65", "65-
80", "80+"])
adas_merged = pd.merge(adas_cog, adsl, on=["USUBJID", "TRTP"])

age_group_stats = adas_merged.groupby(["AGEGRP", "TRTP"])["CHG"].mean().unstack()
print("Середнє значення ADAS-Cog по вікових групах:")
print(age_group_stats)

# === 9. Статистичні тести ===

placebo_vals = adas_cog[adas_cog["TRTP"] == b'Placebo']["CHG"].dropna()
xan_low_vals = adas_cog[adas_cog["TRTP"] == b'Xanomeline Low
Dose']["CHG"].dropna()

t_stat, p_val = stats.ttest_ind(placebo_vals, xan_low_vals, equal_var=False)
print(f"t-test між Placebo і Xanomeline Low Dose: t = {t_stat:.3f}, p =
{p_val:.3f}") # Розподіл ADAS-Cog CHG по групах
plt.figure(figsize=(10, 6))
sns.histplot(data=adas_cog, x="CHG", hue="TRTP", kde=True, stat="density",
common_norm=False)
plt.title("Розподіл зміни ADAS-Cog (CHG) по групах лікування")
plt.xlabel("Зміна ADAS-Cog")
plt.ylabel("Щільність")
plt.grid(True)
plt.show()

# Критерій Гурвіца:  $\alpha$ -крива
plt.figure(figsize=(10, 4))
plt.plot(alphas, hurwicz_curve, marker='o')
plt.title("Критерій Гурвіца: залежність від  $\alpha$ ")
plt.xlabel(" $\alpha$ ")
plt.ylabel("Оптимальна альтернатива")
plt.grid(True)
plt.show()

# Критерій Ходжа-Лемана:  $\beta$ -крива
plt.figure(figsize=(10, 4))

```

```

plt.plot(betas, hl_curve, marker='s', color='orange')
plt.title("Критерій Ходжа-Лемана: залежність від  $\beta$ ")
plt.xlabel(" $\beta$ ")
plt.ylabel("Оптимальна альтернатива")
plt.grid(True)
plt.show()

import statsmodels.api as sm
import statsmodels.formula.api as smf

# Підготовка даних
adas_24 = data["adadas"][data["adadas"]["PARAMCD"] == b'ACTOT'] &
(data["adadas"]["AVISITN"] == 12)
adas_24_df = adas_24[["TRTP", "CHG", "BASE"]].dropna()

# Перетворення на звичайний текст
adas_24_df["TRTP"] = adas_24_df["TRTP"].str.decode("utf-8")

# ANCOVA модель: зміна як залежна змінна, BASE як коваріата
model_ancova = smf.ols("CHG ~ C(TRTP) + BASE", data=adas_24_df).fit()
print(model_ancova.summary())
from statsmodels.regression.mixed_linear_model import MixedLM

# Дані по всіх візитах
adas_all = data["adadas"][data["adadas"]["PARAMCD"] == b'ACTOT']
adas_all = adas_all[["USUBJID", "TRTP", "AVISITN", "CHG", "BASE"]].dropna()
adas_all["TRTP"] = adas_all["TRTP"].str.decode("utf-8")

# Стандартизуємо час (візити)
adas_all["Week"] = adas_all["AVISITN"]

# MMRM: CHG ~ TRTP * Week + BASE + (1 | USUBJID)
model_mmr = MixedLM.from_formula(
    "CHG ~ C(TRTP) * Week + BASE",
    groups="USUBJID",
    data=adas_all
)
result_mmr = model_mmr.fit()
print(result_mmr.summary())
from lifelines import KaplanMeierFitter
import matplotlib.pyplot as plt

# Підготовка даних
adae = data["adae"]
adae["TRTA"] = adae["TRTA"].str.decode("utf-8")
adae["AEDECOD"] = adae["AEDECOD"].str.decode("utf-8")

# Вибір дерматологічних подій (ключові терміни)
skin_terms = ["PRURITUS", "DERMATITIS", "ERYTHEMA", "RASH", "APPLICATION SITE
PRURITUS"]

# Фільтрація
skin_ae = adae[adae["AEDECOD"].isin(skin_terms)]

```

```

skin_ae["STARTDT"] = pd.to_datetime(skin_ae["AESTDTC"], errors="coerce")
first_event =
skin_ae.groupby("USUBJID")["STARTDT"].min().reset_index().rename(columns={"STARTD
T": "event_date"})

# Дата рандомізації
adsl = data["adsl"]
adsl["RDT"] = pd.to_datetime(adsl["RFSTDTC"], errors="coerce")
adsl["TRTP"] = adsl["TRTP"].str.decode("utf-8")

# Об'єднання
km_data = pd.merge(adsl[["USUBJID", "RDT", "TRTP"]], first_event, on="USUBJID",
how="left")
km_data["duration"] = (km_data["event_date"] - km_data["RDT"]).dt.days
km_data["event_occurred"] = ~km_data["event_date"].isna()

# Каплан-Меєр
plt.figure(figsize=(10, 6))
for name, group in km_data.groupby("TRTP"):
    kmf = KaplanMeierFitter()
    kmf.fit(group["duration"].fillna(999),
event_observed=group["event_occurred"], label=name)
    kmf.plot_survival_function(ci_show=False)
plt.title("Час до першої дерматологічної події (Kaplan-Meier)")
plt.xlabel("Дні")
plt.ylabel("Ймовірність без події")
plt.grid(True)
plt.show()

```