

Halina P i e l a t (Warszawa)

ZAGADNIENIE AUTOMATYZACJI TERAPII INSULINOWEJ W CUKRZYCY

Każdą leczoną chorobę będziemy traktować jako m -wymiarowy proces stochastyczny

$$\Xi(t) = (\xi_1(t), \dots, \xi_k(t), \xi_{k+1}(t), \dots, \xi_m(t))$$

gdzie $\xi_1(t), \dots, \xi_k(t)$ charakteryzują stan chorego w zależności od czasu, natomiast $\xi_{k+1}(t), \dots, \xi_m(t)$ przedstawiają stosowaną przez lekarza terapię. W ustalonej chwili $t = t_0$ $\Xi(t_0)$ jest wektorem losowym utworzonym przez zmienne losowe $\xi_1(t_0), \dots, \xi_m(t_0)$. Dla konkretnego i -tego chorego te zmienne losowe przyjmują wartości liczbowe $x_{1i}(t_0), \dots, x_{mi}(t_0)$, gdzie $x_{1i}(t_0), \dots, x_{ki}(t_0)$ są aktualnymi parametrami danego chorego w chwili t_0 , a więc np. temperaturą, ciśnieniem krwi, itp., natomiast $x_{k+1,i}(t_0), \dots, x_{mi}(t_0)$ przedstawiają ilościowo stosowane przez lekarza w chwili t_0 środki lecznicze w stosunku do pacjenta, a więc np. liczbę jednostek penicyliny, liczbę minut naświetlania diatermicznego, itp. Z drugiej strony, jeśli ustalić konkretnego chorego i obserwować go w zmieniającym się czasie, otrzymujemy dla niego funkcję wektorową

$$X_i(t) = (x_{1i}(t), \dots, x_{mi}(t))$$

utworzoną z m funkcji czasu $x_{1i}(t), \dots, x_{mi}(t)$. Funkcje $x_{1i}(t), \dots, \dots, x_{ki}(t)$ podają zmienność w czasie parametrów i -tego chorego, a więc np. $x_{1i}(t)$ może być wykresem temperatury danego chorego w zależności od czasu, $x_{2i}(t)$ - analogicznym wykresem ciśnienia, itp., natomiast $x_{k+1,i}(t), \dots, x_{mi}(t)$ przedstawiają dawkowanie stosowanych środków leczniczych w czasie.

Ponieważ zazwyczaj nie możemy obserwować stanu chorego w sposób ciągły, a dawkowanie środków leczniczych również nie jest na ogół ciągłe, przyjmujemy w praktyce, że zmienna t przyjmuje wartości $t_0, t_1 = t_0 + h, t_2 = t_0 + 2h, \dots$, gdzie h jest ustalonym okresem czasu, np. jednym dniem, jedną godziną, itp. W takiej sytuacji proces stochastyczny $\Xi(t)$ jest ciągiem wektorów losowych $\Xi(t_0), \Xi(t_1), \dots$, a jego współrzędne są ciągami zmiennych losowych $\xi_1(t_0), \xi_1(t_1), \dots, \dots, \xi_m(t_0), \xi_m(t_1), \dots$.

Zakładamy, że proces stochastyczny $\Xi(t)$ jest stacjonarny w ścisłym sensie, tj. struktura probabilistyczna procesu jest niezmiennicza ze względu na przesunięcie wzdłuż osi czasowej.

Rozpatrzmy przypadek, gdy terapia polega na stosowaniu tylko jednego leku. Mamy wtedy $k = m - 1$.

Terapią zautomatyzowaną będziemy nazywać funkcję

$$\eta(a_1, \dots, a_r, t) = f[a_1, \dots, a_r; \xi_1(t), \xi_1(t-h), \dots, \xi_1(t-qh), \dots, \xi_{m-1}(t), \xi_{m-1}(t-h), \dots, \xi_{m-1}(t-qh), \xi_m(t-h), \dots, \xi_m(t-qh)],$$

gdzie $t = t_0 + qh, t_0 + (q+1)h, \dots$, przy czym q jest dowolną ustaloną liczbą naturalną; a_1, \dots, a_r są stałymi współczynnikami. Terapię zautomatyzowaną $\eta_{opt} = \eta(a_1^*, \dots, a_r^*, t)$ będziemy nazywać optymalną, jeśli wartość oczekiwana

$$E[\xi_m(t) - \eta(a_1^*, \dots, a_r^*, t)]^2 = \min_{a_1, \dots, a_r} E[\xi_m(t) - \eta(a_1, \dots, a_r, t)]^2$$

Poszukiwanie optymalnej terapii zautomatyzowanej przedstawimy na przykładzie cukrzycy niepowikłanej leczonej wyłącznie insuliną. Materiał badawczy uzyskany został z II Kliniki Chorób Wewnętrznych Akademii Medycznej w Białymstoku kierowanej przez doc. dr T. Bogdanika. Materiał ten obejmował 40 chorych powyżej 14 roku życia, przy czym przeciętny okres pobytu chorego w klinice wynosił dwa tygodnie. Chorzy byli leczeni insuliną ultralente, lente, połączeniem ultralente z semilente, cynkowo-protaminową, połączeniem cynkowo-protaminowej z krystaliczną.

Cukrzycę niepowikłaną przy stosowaniu terapii insulinowej traktować będziemy jako proces stochastyczny

$$\Xi(t) = (\xi_1(t), \xi_2(t), \xi_3(t), \xi_4(t))$$

gdzie

$\xi_1(t)$ - utrata dobowa cukru z moczem,

$\xi_2(t)$ - poziom (stężenie) cukru we krwi (oznaczany rano na czczo metodą ortoluidynową),

$\xi_3(t)$ - waga chorego,

$\xi_4(t)$ - całkowita dobową dawkę insuliny.

Zmienne losowe $\xi_1(t)$, $\xi_2(t)$, $\xi_3(t)$ charakteryzują stan chorego w czasie, natomiast zmienna losowa $\xi_4(t)$ przedstawia stosowaną terapię, czyli liczbę podawanych choremu jednostek insuliny.

Zakładamy, że dysponujemy obserwacjami chorego w odstępach jednodniowych oraz, że przy wyznaczaniu optymalnej terapii uwzględniać będziemy stan chorego w danym dniu i w dniu poprzedzającym. Ponadto, przy poszukiwaniu optymalnej terapii zautomatyzowanej ograniczymy się do klasy funkcji liniowych, tj. η_{opt} poszukiwać będziemy wśród terapii zautomatyzowanych postaci

$$\eta(a_1, \dots, a_2, t) = a_1 + a_2 \xi_1(t) + a_3 \xi_1(t-1) + a_4 \xi_2(t) + a_5 \xi_2(t-1) + a_6 \xi_3(t) + a_7 \xi_4(t-1).$$

Wyznaczone η_{opt} jest postaci:

$$\eta_{\text{opt}}(t) = -0.7418 + 0.01586 \xi_1(t) + 0.015015 \xi_1(t-1) + 0.011609 \xi_2(t) + 0.0013868 \xi_2(t-1) + 0.024074 \xi_3(t) + 0.91028 \xi_4(t-1).$$

Podstawiając do powyższego równania wartości liczbowe zmiennych losowych ξ_1 , ξ_2 , ξ_3 , ξ_4 zaobserwowane dla ustalonego chorego w dniu $t = t^*$ oraz w dniu poprzedzającym ($t^* - 1$), otrzymujemy w wyniku całkowitą dawkę insuliny, jaką należy podać choremu w dniu t^* .

Generalna uwaga, która nasuwa się przy analizie powyższego wzoru, dotyczy wysokiego procentowego "udziału" poprzedniej dawki insuliny w dawce aktualnej. Fakt ten jest następstwem istnienia wysokiej korelacji pomiędzy aktualną i poprzednią dawką insuliny (współczynnik korelacji wyznaczony na podstawie rozpatrywanej próby wynosi 0.9493).

Stosując powyższy wzór do danych klinicznych, na podstawie których został wyznaczony, uzyskano bardzo dobrą zgodność pomiędzy dawką insuliny stosowaną przez lekarzy oraz wyznaczoną ze wzoru. Procent odchyleń od dawki stosowanej w klinice, które nie przekroczyły 5 jednostek insuliny, wyniósł 84,29.

Wzór powyższy został przekazany lekarzom w celu sprawdzenia jego przydatności praktycznej. Aby usprawnić posługiwanie się wzorem w praktyce lekarskiej, zostały sporządzone tablice (tablice 1, 2, 3, których fragmenty zamieszczone są poniżej). Sposób korzystania z nich jest następujący: z tablicy 1 odczytujemy składową dawkę insuliny odpowiadającą dawce insuliny zastosowanej w dniu poprzednim oraz wadze chorego, z tablicy 2 - dawkę odpowiadającą

utracie dobowej cukru z moczem w danym dniu oraz w dniu poprzedzającym, z tablicy 3 - dawkę odpowiadającą aktualnemu i poprzedniemu stężeniu cukru we krwi. Sumując tak uzyskane trzy dawki otrzymujemy całkowitą dawkę insuliny, jaką należy zastosować w danym dniu.

Fragmety tablic:

T a b l i c a 1

Waga w kg ↓	Poprzednia całkowita dobowa dawka insuliny w jednostkach →				
	50	55	60	65	70
60.0	46.22	50.77	55.32	59.87	64.42
60.5	46.23	50.78	55.33	59.88	64.43
61.0	46.24	50.79	55.34	59.89	64.45

T a b l i c a 2. Utrata dobowa cukru z moczem (w gramach)

Aktualna ↓	Poprzednia →				
	0	5	10	15	20
50	0.79	0.87	0.94	1.02	1.09
55	0.87	0.95	1.02	1.10	1.17
60	0.95	1.03	1.10	1.18	1.25

T a b l i c a 3. Poziom cukru we krwi w mg%

Aktualny ↓	Poprzedni →				
	200	210	220	230	240
250	3.18	3.19	3.21	3.22	3.24
260	3.30	3.31	3.32	3.34	3.35
270	3.41	3.43	3.44	3.45	3.47