مقاله پژوهشی

مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی
مرکز تحقیقات انفورماتیک پزشکی
دوره چهارم شماره دوم. ص ۹۷-۸٤ ۱۳۹٦

بهینه‌سازی و تحلیل هزینه‌ای درمان دارویی دیابت نوع ۲ برای پیشگیری از هایپوگلیسمی با رویکرد فرآیند تصمیم مارکوف

مریم اقبالی زارچ[۱*]، رضا توکلی مقدم[۲]، محمد مهدی سپهری[۳]، فاطمه اصفهانیان[٤]، امیر آذرون[٥]

• دریافت مقاله: ۹۶/۲/۲۰ • پذیرش مقاله: ۹۶/۴/۱۱

مقدمه: ابتلا به بیماری دیابت و تأثیر آن بر روی عملکردهای فردی و اجتماعی بیماران، هزینه‌های بالایی برای جوامع ایجاد می‌کند. با کنترل قندخون بیماران دیابتی می‌توان از بروز عوارض ناگوار این بیماری جلوگیری نمود. مطالعه پیش رو با هدف بهینه‌سازی درمان دارویی بیماری دیابت نوع ۲ انجام شده است.

روش: در این مطالعه کاربردی- پیمایشی، زمان‌بندی و توالی درمان‌های دارویی کنترل قندخون با رویکرد فرآیند تصمیم‌گیری مارکوف مدل می‌شود. برای نزدیکی مدل به واقعیت، مباحث هزینه‌ای، ارزش زمانی پول و تورم در نظر گرفته می‌شود تا درمان دارویی بیماری دیابت، به صورت اقتصادی برنامه‌ریزی شود. مصرف داروهای ضد دیابت، باعث بروز هایپوگلیسمی در بیماران دیابتی با سنین بالا می‌شود. از این رو، رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا، بر روی مدل پیشنهادی اعمال و تأثیر آن مورد تجزیه و تحلیل قرار داده شد. عملکرد مدل پیشنهادی و کارآیی سیاست بهینه حاصل، با گایدلاین‌های بالینی مورد مقایسه قرار گرفت. به منظور بررسی رفتار مدل، تجزیه و تحلیل حساسیت بر روی پارامترهای هزینه‌ای نیز صورت پذیرفته است.

نتایج: مدل پیشنهادی عملکرد بهتری نسبت به گایدلاین بالینی بیماری دیابت برای کنترل قندخون نشان داده است. مباحث هزینه‌ای بر روی برنامه درمانی تأثیرگذار بوده و لازم است که برای برنامه‌ریزی اقتصادی درمان دارویی بیماری دیابت لحاظ شود.

نتیجه‌گیری: با بهینه‌سازی تصمیم‌های درمان دارویی بیماری دیابت می‌توان نه تنها دوره عمر با کیفیت بیماران را بهبود بخشید، بلکه از هزینه‌های بالای آن بر روی نظام سلامت کشورها جلوگیری نمود.

کلید واژه‌ها: تصمیم‌گیری درمان پزشکی، دیابت نوع ۲، هایپوگلیسمی، بهینه‌سازی، فرآیند تصمیم مارکوف

•ارجاع: اقبالی زارچ مریم، توکلی مقدم رضا، سپهری محمد مهدی، اصفهانیان فاطمه، آذرون امیر. بهینه‌سازی و تحلیل هزینه‌ای درمان دارویی دیابت نوع ۲ برای پیشگیری از هایپوگلیسمی با رویکرد فرآیند تصمیم مارکوف. مجله انفورماتیک سلامت و زیست پزشکی ۱۳۹۶؛ ۴(۲): ۹۷-۸۴

۱. دانشجوی دکتری مهندسی صنایع، دانشکده مهندسی صنایع، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۲. دکتری مهندسی صنایع، استاد، دانشکده مهندسی صنایع، پردیس دانشکده‌های فنی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳. دکتری مهندسی صنایع، استاد، دانشکده مهندسی صنایع، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
۴. فوق تخصص بیماری های غدد درون ریز و متابولیسم، دانشیار، دانشکده غدد و متابولیسم، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۵. دکتری مهندسی صنایع، دانشیار، دانشکده مدیریت، دانشگاه سایمون فریزر، ونکوور، کانادا

*** نویسنده مسئول:** دانشکده مهندسی صنایع، پردیس دانشکده‌های فنی دانشگاه تهران، خیابان کارگرشمالی، بالاتر از جلال آل احمد

• شماره تماس: ۰۲۱۸۲۰۸۴۱۸۳ **• Email:** m.eghbali@ut.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

مقدمه

مطابق با آمار فدراسیون جهانی دیابت [۱]، نزدیک به ۴۱۵ میلیون نفر در جهان در سال ۲۰۱۵ مبتلا به بیماری دیابت بوده که ۱۲ درصد کل هزینه‌ها در حوزه سلامت، به این بیماری در جهان تخصیص داده شده است. مطابق با تعریف انجمن دیابت آمریکا ADA(American Diabetes Association) [۲]، دیابت با هایپرگلیسمی (Hyperglycemia) (افزایش میزان قندخون) مشخص می‌شود. عدم کنترل و مدیریت قندخون، سبب بدتر شدن شاخص‌های ریسک (فشارخون، کلسترول و غیره) و بروز عوارض بیماری دیابت می‌شود [۳]. این عوارض ناگوار نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، فشارخون بالا، سکته‌های قلبی و مغزی، بیماری‌های کلیوی، مشکلات بینایی و سندروم پای دیابتی، نیاز به کنترل قندخون و مراقبت پزشکی مداوم را نشان می‌دهند [۴-۷]. کنترل قندخون با تغذیه سالم و فعالیت ورزشی آغاز می‌شود [۲،۸] و اگر به تنهایی قادر به حفظ قابل‌قبول میزان قندخون نباشند، استفاده از درمان‌های دارویی به عنوان گزینه مکمل به موارد فوق افزوده خواهد شد [۹]. بدین-ترتیب، بهینه‌سازی برنامه درمان دارویی برای کنترل قندخون بیماران دیابتی از اهمیت بسیاری برخوردار است؛ زیرا باعث افزایش طول عمر، ارتقاء کیفیت زندگی بیمار و کاهش هزینه-های بستری در بیمارستان و کلیه هزینه‌های پیگیری درمان مرتبط با عوارض این بیماری خواهد شد. در ادبیات حوزه پزشکی، دوره عمر باکیفیت بیمار (Life Quality Adjusted Years) QALYs یکی از مهم‌ترین معیارهای ارزیابی است که کمیت و کیفیت سال‌های عمر بیمار را بر اساس تصمیم‌های درمانی گرفته شده، نشان می‌دهد [۱۰،۱۱]. به ازای هر دوره عمر باکیفیتی که بیمار خواهد داشت، از هزینه‌هایی جلوگیری خواهد شد که می‌توانست، صرف درمان‌های پرهزینه و یا بستری بیمار در بیمارستان شود؛ که این صرفه‌جویی‌های اقتصادی، پاداش (Reward) حاصل از دوره عمر باکیفیت بیمار نام دارد [۱۰]. بر اساس مطالعه و پایش نتایج آزمایش‌های بالینی، گایدلاین‌های درمان و مدیریت بیماری دیابت (Diabetes Clinical Guidelines) منتشر شده است. امروزه، آنچه در حرفه پزشکی صورت می‌پذیرد، این است که پزشکان متخصص غدد و متابولیسم، بر اساس تجربه و گایدلاین‌های بالینی، درمان دارویی بیماران دیابتی را برنامه-ریزی می‌کنند [۲،۱۲]. در این راهنماها، سطح قندخون بیماران دیابتی با شاخص هموگلوبین (Hemoglobin A1c: HbA1c) مورد سنجش قرار می‌گیرد که میانگین قندخون در ۲ تا ۳ ماه گذشته را نشان می‌دهد [۲]. انجمن دیابت آمریکا یکی از معتبرترین مراکزی است که در حوزه بیماری دیابت، گایدلاین بالینی منتشر نموده و بر اساس آن، متفورمین (Metformin) اولین دارویی است که برای بیمار با شاخص HbA1c بالای (۷٪) تجویز می‌شود. اگر شاخص HbA1c بیمار بعد از گذشت سه ماه با مصرف متفورمین، از حد مشخص (۷٪) بیشتر شود؛ بدین معنا است که دارو مؤثر نبوده و باید با یکی دیگر از سایر گزینه‌ها ترکیب شود. اگر ترکیب متفورمین و گزینه دارویی دوم نیز بعد از مدت سه ماه کارآیی لازم را نداشت و شاخص HbA1c بیمار از (۷٪) بیشتر بود، گزینه دارویی سومی به دو مورد قبل افزوده می‌شود. در نهایت، اگر بعد از سه ماه، این سه درمان نیز مؤثر نبودند، گزینه‌های تزریقی نظیر انسولین برای بیمار، تجویز و یا تشدید خواهد گردید [۲]؛ بنابراین به منظور مدیریت هر چه بهتر بیماری دیابت، ضروری است که بهینه‌سازی برنامه درمان دارویی (زمان‌بندی، تعیین توالی و میزان مصرف داروها) مورد مطالعه قرار گرفته و به عنوان یک ابزار تصمیم‌گیری، در حوزه پزشکی، در اختیار پزشکان قرار گیرد. این مسئله تصمیم‌گیری درمان پزشکی (Medical Decision Making) MDM یک تصمیم‌گیری متوالی، تحت شرایط عدم قطعیت است که با رویکرد فرآیند تصمیم‌گیری مارکوف(Markov Decision Process) MDP مدل می‌شود [۱۳-۱۵].

در سال‌های گذشته، پژوهش‌هایی در زمینه مدل‌سازی و بهینه‌سازی تصمیم‌های درمان پزشکی بیماری دیابت با رویکرد فرآیند تصمیم مارکوف انجام شده است. Santoso و Mareels با استفاده از مدل فرآیند تصمیم مارکوف زمان پیوسته با افق زمانی محدود و تعریف حالات زنجیره مارکوف، بر اساس میزان قندخون به مطالعه مدیریت سیستم قندخون بیماری دیابت پرداختند. متغیر تصمیم مدل آن‌ها، تعیین میزان انسولین تزریقی و معیار ارزیابی مدل، کمینه‌سازی هزینه بود [۱۸]. Denton و همکاران [۱۹] فرآیند تصمیم مارکوفی را برای بهینه‌سازی زمان شروع درمان استاتین (Statin) برای بیماران دیابتی نوع ۲ با استفاده از مدلهای ریسک (Framingham)، (Archimedes) و (United Kingdom Prospective Diabetes Study) UKPDS ارائه نمودند. برای هر کدام از مدل‌های ریسک، نقش جنسیت، سن و حالت متابولیک را بر روی زمان شروع درمان دارویی ارزیابی نمودند. در مطالعه آن‌ها، تنها یک نوع درمان برای

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

کاهش عوارض قلبی-عروقی بیماران دیابتی، بر اساس شاخص ریسک کلسترول مورد بررسی قرار گرفت. نتیجه مطالعه آن‌ها نشان داد که فاکتورهای سن، جنسیت، حالت متابولیک و انتخاب مدل ریسک، زمان بهینه شروع درمان استاتین را تحت تأثیر قرار می‌دهد. Hsih یک مدل فرآیند تصمیم مارکوف برای بهینه‌سازی شرایط سلامتی بیمار با کنترل قندخون بیمار ارائه داد [۲۰]. Kurt و همکاران [۲۱] یک فرآیند تصمیم مارکوف ارائه نمودند که به دنبال یافتن زمان بهینه شروع درمان استاتین بیماران دیابتی به گونهای است که متوسط دوره عمر باکیفیت بیماران را حداکثر نماید. علاوه بر شاخص چربی، سن فاکتور دیگری است که تأثیر آن بر روی مدل بررسی شد و سیاست-های بهینه با راهنماهای آمریکا مورد مقایسه قرار گرفت.

Mason و Denton [۲۲] یک فرآیند تصمیم مارکوف معکوس برای مدل‌سازی زمان شروع درمان استاتین ارائه نمودند تا بر اساس راهنمای خاصی، تمایل به پرداخت (بالاترین قیمتی که یک بیمار حاضر است برای درمان بیماری پرداخت کند) را محاسبه نمایند. همچنین Mason و همکاران [۱۱] یک مدل فرآیند تصمیم مارکوف برای تعیین زمان بهینه شروع درمان‌های دارویی بهینه، در دوره عمر یک بیمار، با هدف کنترل ریسک عوارض بیماری دیابت، از طریق مدیریت شاخص‌های فشارخون و کلسترول ارائه نمودند. معیار ارزیابی مدل پیشنهادی آن‌ها، پاداش حاصل از دوره عمر باکیفیت فرد منهای هزینه درمان تعریف شده است. در نهایت سیاست‌های بهینه با گایدلاین‌های بالینی آمریکا و دیگر گایدلاین‌های بین‌المللی مورد مقایسه قرار گرفت. Zhang [۳] نیز یک مدل استوار فرآیند تصمیم مارکوف بر اساس حالات HbA1c جهت بهینه‌سازی توالی و زمان شروع درمان‌های دارویی را به گونه‌ای ارائه داد که متوسط سال‌های عمر باکیفیت بیماران قبل از رخداد اولین عارضه بیماری دیابت و مرگ را حداکثر سازد. پس از حل مدل، سیاست بهینه حاصل با گایدلاین‌های درمان منتشر شده مورد مقایسه قرار گرفت. Zhang و همکاران [۲۳] به ارزیابی مزایا و معایب چهار رژیم درمانی مقابله با هایپرگلیسمی پرداختند تا آن‌ها را از نظر اثربخشی بالینی، کیفیت زندگی و هزینه مورد ارزیابی قرار دهند. آن‌ها یک مدل مارکوف برای شبیه‌سازی تغییرات طبیعی پیشرفت HbA1c توسعه دادند و بدین منظور از مجموعه داده‌های بیماران دیابتی نوع ۲ در آمریکا استفاده نمودند.

هدف این مقاله، ارائه یک مدل فرآیند تصمیم مارکوف برای زمان‌بندی و تعیین توالی درمان‌های دارویی برای بیماران دیابتی نوع ۲ است. آنچه این مطالعه را با دیگر پژوهشها متمایز می‌سازد، نظر گرفتن میزان پاداش حاصل از دوره عمر باکیفیت بیمار و هزینه گزینه‌های مختلف دارویی و مطالعه تأثیر آن را بر روی سیاست بهینه مدل پیشنهادی است. همچنین به علت این که مدل پیشنهادی، برنامه درمانی بیمار از زمان تشخیص به مدت چندین سال را پیشنهاد می‌دهد، برای نزدیک شدن مفروضات مدل به واقعیت، ارزش زمانی پول و تورم نیز در نظر گرفته می‌شود.

یکی از عوارض بسیار خطرناک داروهای ضد دیابت برای بیماران دیابتی با سنین بالا، هایپوگلیسمی (Hypoglycemia) (کاهش بیش از حد سطح قندخون) است [۲]. پژوهش‌های موجود در ادبیات حوزه پزشکی نشان می‌دهد، برای بیماران با سنین بیش از ۶۵ سال، نیاز است که مبنای کنترل شاخص HbA1c در گایدلاین‌های بالینی بیماری دیابت متغیر در نظر گرفته شود و با مد نظر قرار دادن سن بیمار، آستانه مناسبی برای کنترل قندخون آن‌ها تعیین گردد [۱۶،۱۷]. از این رو، در این مقاله مبنای متغیری برای کنترل شاخص HbA1c به عنوان رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا، بر روی مدل پیشنهادی اعمال و تأثیر آن مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است. به طور خلاصه نوآوری‌های مدل پیشنهادی عبارت‌اند از:

- در نظر گرفتن مباحث هزینه‌ای شامل هزینه‌های درمان دارویی و میزان پاداش حاصل از دوره عمر باکیفیت بیمار
- در نظر گرفتن ارزش زمانی پول و تورم
- بررسی رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا با متغیر نمودن مبنای کنترل شاخص HbA1c بر اساس سن بیمار

روش

در این مطالعه کاربردی- پیمایشی ، یک مدل فرآیند تصمیم مارکوف (MDP) زمان گسسته با افق زمانی محدود ارائه می-گردد. هدف این است که در یک نقطه مشخص از زمان، با مشاهده حالت وضعیت سلامت و وضعیت دارویی بیمار، بهترین تصمیم دارویی اتخاذ شود. این تصمیم دارویی منجر به دریافت پاداشی فوری می‌شود و بیمار به یک وضعیت سلامت و وضعیت دارویی جدید می‌رود. در نقطه زمانی بعدی، تصمیم‌گیرنده با یک مسئله مشابه روبه‌رو است؛ ولی ممکن است حالت وضعیت سلامت و وضعیت دارویی بیمار متفاوت باشد. همچنین ممکن است مجموعه تصمیم‌های درمانی متفاوتی برای انتخاب وجود داشته باشد. با در نظر گرفتن پارامترهای مدل مطابق شکل (۱)، اجزاء مدل MDP پیشنهادی در ادامه تعریف می‌شوند.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

پارامترها:

شکل ۱: پارامترهای مدل پیشنهادی

T	مجموعه دوره‌های تصمیم یک افق زمانی
τ	دوره تصمیم (دوره زمانی) τ ام
HS_τ	مجموعه حالات وضعیت سلامت در دوره‌ی تصمیم τ ام
MS_τ	مجموعه حالات وضعیت دارویی در دوره‌ی تصمیم τ ام
D	حالت جاذب (شامل بروز عوارض بیماری دیابت و مرگ)
l_τ	حالت وضعیت سلامت بیمار (میزان شاخص HbA1c) در دوره تصمیم τ ام
m_τ	حالات وضعیت دارویی بیمار در دوره تصمیم τ ام
$s_\tau = (l_\tau, m_\tau)$	حالت بیمار در دوره‌ی تصمیم τ ام (متشکل از حالت وضعیت سلامت بیمار و حالات وضعیت دارویی)
$A_\tau(s_\tau)$	مجموعه تصمیم‌های (اقدام‌های) دارویی، زمانی‌که بیمار در حالت s_τ در دوره‌ی تصمیم τ ام باشد.
$\alpha_\tau(s_\tau)$	تصمیم دارویی (اقدام دارویی) در نظر گرفته شده زمانی‌که بیمار در حالت s_τ در دوره‌ی تصمیم τ ام باشد.
ρ_i	ضریب تأثیر داروی i ام بر روی شاخص HbA1c بیمار
$P_\tau^{D^{Death}}$	احتمال مرگ بیمار در دوره‌ی تصمیم τ ام
$P_\tau^{D^{Comp}}(s_\tau)$	احتمال بروز عوارض بیماری، زمانی‌که بیمار در حالت s_τ در دوره‌ی تصمیم τ ام باشد.
$P_\tau^{D}(s_\tau)$	احتمال انتقال به حالت جاذب، زمانی‌که بیمار در حالت s_τ در دوره‌ی تصمیم τ ام باشد.
$q_{\tau,l_\tau}(l_{\tau+1})$	احتمال انتقال از حالت وضعیت سلامت l_τ به حالت وضعیت سلامت $l_{\tau+1}$
$P(s_{\tau+1}\|s_\tau,\alpha_\tau)$	احتمال انتقال بیمار از حالت s_τ به حالت $s_{\tau+1}$ با اتخاذ تصمیم دارویی α_τ
RPQ	پاداش واحد دوره‌عمر (یک سال) باکیفیت بیمار
ς	نرخ بهره سه ماهه
ω	نرخ تورم سه ماهه
$v_\tau(s_\tau,\alpha_\tau)$	پاداش فوری در دوره‌ی تصمیم τ ام، زمانی‌که برای بیمار در حالت s_τ، تصمیم دارویی α_τ اتخاذ شود.
$DU^{Hyper}(s_\tau,\alpha_\tau)$	فاکتور عدم مطلوبیت بالا بودن شاخص HbA1c زمانی‌که برای بیمار در حالت s_τ، تصمیم دارویی α_τ اتخاذ شود.
$DU^{Med}(m_\tau,\alpha_\tau)$	فاکتور عدم مطلوبیت مصرف داروها، زمانی‌که برای بیمار در حالت وضعیت دارویی m_τ، تصمیم دارویی α_τ اتخاذ شود.
$Cost^{Med}(m_\tau,\alpha_\tau)$	هزینه مصرف داروها، زمانی‌که برای بیمار در حالت وضعیت دارویی m_τ، تصمیم دارویی α_τ اتخاذ شود.
$Threshold$	مبنای کنترل شاخص HbA1c

افق زمانی و دوره‌های تصمیم:

مطابق با گایدلاین‌های بالینی بیماری دیابت [۲]، وضعیت بیمار هر سه ماه یک‌بار (۴ بار در سال) مورد پایش قرار می‌گیرد؛ بنابراین دوره‌های تصمیم مدل پیشنهادی $\tau \in T = \{1,2,\ldots,T\}$ بازه‌های زمانی سه ماهه تعریف میشوند. سن بیمار در زمان تشخیص، ابتدای افق زمانی ($\tau = 1$) را نشان خواهد داد و انتهای افق زمانی، سن مشخصی از بیمار (۱۰۰ سالگی) ($\tau = T$) خواهد بود.

مجموعه حالات:

مجموعه حالات به سه زیرمجموعه ($S = HS \times MS \bigcup D$) تقسیم می‌شوند: حالات وضعیت سلامت بیمار (HS)، حالات وضعیت دارویی بیمار (MS) و حالات جاذب (D). مطابق با گایدلاین‌های بالینی بیماری دیابت، در این مدل نیز وضعیت سلامت بیمار بر اساس شاخص HbA1c مورد ارزیابی قرار می‌گیرد. مقادیر این شاخص مطابق رابطه (۱) در ۱۰ بازه مجزا در نظر گرفته میشود که در هر دوره زمانی، شاخص فرد می تواند در یکی از این بازه‌ها قرار گیرد. هر چه حالت وضعیت سلامت بیمار مقدار بزرگ‌تری را به خود بگیرد، شاخص قندخون بالاتر و وضعیت وخیم‌تری دارد.

$$l_\tau \in HS_\tau = \{1,2,\ldots,10\}, \forall \tau = 1,\ldots,T \qquad (۱)$$

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

در هر دوره تصمیم، درمان‌های دارویی که برای بیمار تجویز شده‌اند، با حالات وضعیت دارویی بیمار تعیین می‌شوند. از میان انواع درمان‌های دارویی برای دیابت، متفورمین، سولفونیل اوره (Sulfonylurea) و انسولین (Insulin) بهترین رژیم دارویی برای درمان این بیماری معرفی شده‌اند [۲۴]؛ بنابراین در مدل پیشنهادی این سه دارو، مجموعه داروهای در دسترس را تشکیل خواهند داد.

رابطه (۲) اگر $m_{i\tau}=0$ باشد، نشان می‌دهد که بیمار، داروی iام را در دوره زمانی $\tau-1$ تا τ مصرف نمی‌کند و اگر $m_{i\tau}=1$ باشد، داروی iام در دوره زمانی $\tau-1$ تا τ برای بیمار تجویز شده است. حالت جاذب نیز مرگ و عوارض بیماری دیابت (بیماری‌های قلبی- عروقی، نارسایی‌های قلبی، سکته‌های قلبی و مغزی) را شامل خواهد شد.

$$m_\tau \in MS_\tau = \left\{ \left(m_{Met,\tau}, m_{Sulf,\tau}, m_{Ins,\tau} \right) | \, m_{i\tau} \in \{0,1\} \;, \forall i = 1,2,3, \forall \tau = 1,\ldots,T \right\} \quad (۲)$$

لازم به ذکر است برای موجه شدن مدل پیشنهادی، مفروضات زیر در نظر گرفته شده است:

- تصمیم درمانی مربوط به انسولین برگشت ناپذیر است؛ بدین معنا زمانی که بیمار مصرف این درمان را آغاز می‌نماید تا آخر افق زمانی باید مصرف آن را ادامه دهد.
- به منظور پیشگیری از هایپوگلیسمی، مصرف همزمان انسولین و سولفونیل اوره امکان‌پذیر نمی‌باشد.

مجموعه اقدامات (متغیرهای تصمیم):

برای حالت فعلی $s_\tau = (l_\tau, m_\tau)$ در دوره تصمیم $\tau \in T/\{T\}$ مجموعه تصمیم‌های درمانی $\alpha_\tau(s_\tau) \in A_\tau(s_\tau) = \left\{ A_{1\tau}(s_\tau) \times A_{2\tau}(s_\tau) \times A_{3\tau}(s_\tau) \right\}$ می‌تواند در بازه زمانی τ تا $\tau+1$ اعمال گردد. اگر بیمار دارویی را مصرف می‌کند، مصرف آن دارو می‌تواند ادامه یابد و یا قطع گردد و اگر دارویی برای او تجویز نشده باشد، می‌تواند شروع گردد و یا شروع آن به تأخیر افتد. اگر $A_{i\tau}(s_\tau) = I_i$ باشد، نشان از شروع و یا ادامه مصرف دارو و اگر $A_{i\tau}(s_\tau) = W_i$ باشد، نشان از تأخیر و یا قطع داروی iام برای بیمار دارد؛ بنابراین حالت بعدی مطابق رابطه (۳) به‌روزرسانی می‌شود. زمانی‌که بیمار مصرف دارویی را آغاز می‌کند، کاهش میانگین شاخص HbA1c بر اساس تأثیر هر یک از داروها ($\tilde{n}_i$)، باعث کاهش احتمال بروز عوارض بیماری و افزایش دوره عمر باکیفیت بیمار می‌گردد.

$$m_{i,\tau+1} = \begin{cases} 1, & if \; A_{i\tau}(s_\tau) = I_i \\ 0, & if \; A_{i\tau}(s_\tau) = W_i \end{cases} \quad (۳)$$

احتمالات انتقال:

در این مدل دو نوع احتمال انتقال در نظر گرفته می‌شود: (۱) احتمالات انتقال میان حالات وضعیت سلامت و (۲) احتمال انتقال به حالت جاذب. اگر بیمار در حالت وضعیت سلامت l_τ باشد، احتمال رفتن به حالت $l_{\tau+1}$ در دوره بعد برابر با $q_{\tau,l_\tau}(l_{\tau+1})$ خواهد بود که بستگی به وضعیت درمان دارویی نداشته و پیشرفت طبیعی شاخص قندخون در غیاب دارو را نشان می‌دهد که از یک مدل زنجیره مارکوف پیروی می‌کند. احتمال انتقال به حالت جاذب نیز برابر $P_\tau^D(s_\tau) = P_\tau^{D^{Death}} + P_\tau^{D^{Comp}}(s_\tau)$ است؛ بنابراین، احتمال این که بیمار به حالت $s_{\tau+1}$ در دوره $\tau+1$ برود با فرض این که در دوره τ در حالت s_τ باشد و تصمیم $\alpha_\tau(s_\tau)$ را بگیرد، مطابق رابطه (۴) است.

$$P(s_{\tau+1} | s_\tau, \alpha_\tau) = \begin{cases} \left(1 - P_\tau^D(s_\tau)\right) q_{\tau,l_\tau}(l_{\tau+1}) & ,if \; s_\tau = (l_\tau, m_\tau), s_{\tau+1} = (l_{\tau+1}, m_{\tau+1}) \\ P_\tau^D(s_\tau) & ,if \; s_\tau = (l_\tau, m_\tau), s_{\tau+1} = D \\ 1 & ,if \; s_\tau, s_{\tau+1} \in D \\ 0 & ,o.w. \end{cases} \quad (۴)$$

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

پاداش:

برای نهایی نمودن توضیحات مدل، پاداش هر یک از تصمیم-های دارویی باید مشخص شود. در این مقاله، معیار بهینگی، پاداش حاصل از دوره عمر باکیفیت بیمار منهای هزینه‌های دارویی بیماری تا قبل از رخداد عوارض بیماری دیابت و مرگ خواهد بود. اگر در دوره تصمیم τ بیمار در حالت s_τ باشد و تصمیم α_τ گرفته شود، پاداش فوری که حاصل خواهد شد، عبارت است از:

$$v_\tau\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)=\left(\frac{1}{4}RPQ\times\left(1-DU^{Hyper}\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)\right)\left(1-DU^{Med}\left(m_\tau,\alpha_\tau\right)\right)\right)-\left(Cost^{Med}\left(m_\tau,\alpha_\tau\right)\right) \quad (۵)$$

به طوری‌که در رابطه (۵)، Reward per QALYs (RPQ) پاداشی است که به ازای واحد دوره عمر باکیفیت بیمار (سال) حاصل می‌شود. $DU^{Hyper}\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)$، نیز فاکتور عدم مطلوبیت بالا بودن قندخون را نشان می‌دهد که اگر شاخص بیشتر از حد معینی ($Threshold$) باشد، کاهش دوره باکیفیت عمر بیمار را باعث می‌شود. مصرف داروهای ضد دیابت، نه تنها هزینه در پی دارند، بلکه عدم مطلوبیت تأثیر آن‌ها ($DU^{Med}\left(m_\tau,\alpha_\tau\right)$) به علت افزایش وزن، اثر هایپوگلیسمی و تزریقی بودن، باعث کاهش دوره عمر باکیفیت بیمار نیز می‌شود. اکنون با در نظر گرفتن نرخ تورم (ω) و نرخ بهره (ς) پاداش فوری که حاصل خواهد شد، مطابق رابطه (۶)، عبارت است از

$$v_\tau\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)=e^{(\varsigma-\omega)\tau}\times\left(\frac{1}{4}RPQ\times\left(1-DU^{Hyper}\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)\right)\left(1-DU^{Med}\left(m_\tau,\alpha_\tau\right)\right)\right)-\left(Cost^{Med}\left(m_\tau,\alpha_\tau\right)\right) \quad (۶)$$

اگر بیمار در حالت s_τ در دوره تصمیم τ باشد، آنگاه $Z_\tau\left(s_\tau\right)$ در رابطه (۷) بیشترین پاداش دوره عمر باکیفیت بیمار منهای هزینه‌های دارویی را تا قبل از مرگ و بروز عوارض بیماری دیابت نشان می‌دهد. معادله بهینگی زیر مقدار بهینه پاداش انتظاری را در دوره تصمیم $\tau=1,2,\ldots,T-1$ نشان می‌دهد [۲۶،۲۷]:

$$Z_\tau^*\left(s_\tau\right)=\underset{\alpha_\tau\in A_\tau\left(s_\tau\right)}{Max}\left(v_\tau\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)+\left(1-P_\tau^D\left(s_\tau\right)\right)\sum_{l_{\tau+1}\in L}q_{\tau,l_\tau}\left(l_{\tau+1}\right)Z_{\tau+1}\left(s_{\tau+1}\right)\right) \quad (۷)$$

سیاست:

مطابق رابطه (۸)، مدل پیشنهادی به دنبال یافتن سیاست بهینه $\pi^*\in\Pi$ است که یک نگاشت از حالات $s_\tau=\left(l_\tau,m_\tau\right)$ به تصمیم‌های درمانی α_τ است.

$$\alpha_\tau^*=\underset{\alpha_\tau\in A_\tau\left(s_\tau\right)}{Argmax}\left(v_\tau\left(s_\tau,\alpha_\tau\right)+\left(1-P_\tau^D\left(s_\tau\right)\right)\sum_{l_{\tau+1}\in L}q_{\tau,l_\tau}\left(l_{\tau+1}\right)Z_{\tau+1}\left(s_{\tau+1}\right)\right) \quad (۸)$$

سیاست فوق به هر یک از پرسش‌های زیر پاسخ می‌دهد. کدام-یک از داروها باید برای کنترل قندخون بیمار استفاده شوند؟ توالی استفاده از این داروها باید به چه ترتیب باشد؟ بهترین زمان شروع داروها با توجه به حالت سلامت بیمار چیست؟ این سیاست بهینه، بر اساس معادله بهینگی (۷) با روش برنامه‌ریزی پویا بازگشتی، مطابق الگوریتم ارائه شده در شکل (۲) به دست می‌آید.

در این بخش نحوه مدل‌سازی این مسئله تصمیم‌گیری پزشکی با رویکرد فرآیند تصمیم مارکوف توضیح داده شد. در بخش بعد به ارائه نتایج محاسباتی حاصل از حل آن با الگوریتم مذکور پرداخته می‌شود.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

شکل ۲: الگوریتم برنامه‌ریزی پویا (استقراء بازگشتی)

Initialize the MDP model Components: $\mathrm{T}=\{1,2,\ldots,T\}$, $S=HS\times MS\bigcup D$, $\mathrm{A}_{\tau}(s_{\tau})$, $q_{\tau,l_{\tau}}(l_{\tau+1})$, $P_{\tau}^{D}(s_{\tau})$, $Cost^{Med}$, DU^{Med}, DU^{Hyper}, $\tilde{n}_i$, ω, ς, $Threshold$, RPQ.

for $s_{\tau}=(l_{\tau},m_{\tau})\in HS\times MS$ **do**

$Z_{\mathrm{T}}(s_T)$

End

for $\tau=T-1\rightarrow 0$ **do**

for $l_{\tau}\in HS$ **do**

for $m_{\tau}\in MS$ **do**

for $\alpha_{\tau}\in \mathrm{A}_{\tau}(s_{\tau})$ **do**

Calculate $v_{\tau}(s_{\tau},\alpha_{\tau})\leftarrow e^{(\varsigma-\omega)\tau}\times\left(\left(\frac{1}{4}RPQ\times(1-DU^{Hyper}(s_{\tau},\alpha_{\tau}))(1-DU^{Med}(m_{\tau},\alpha_{\tau}))\right)-(Cost^{Med}(m_{\tau},\alpha_{\tau}))\right)$

Calculate $R_{\tau}(s_{\tau},\alpha_{\tau})\leftarrow v_{\tau}(s_{\tau},\alpha_{\tau})+(1-P_{\tau}^{D}(s_{\tau}))\sum_{l_{\tau+1}\in L}q_{\tau,l_{\tau}}(l_{\tau+1})Z_{\tau+1}(s_{\tau+1})$

end

Calculate $Z_{\tau}^{*}(s_{\tau})\leftarrow\max_{\alpha_{\tau}\in \mathrm{A}_{\tau}(s_{\tau})}\{R_{\tau}(s_{\tau},\alpha_{\tau})\}$

Calculate $A_{\tau}^{*}(s_{\tau})\leftarrow\operatorname{argmax}_{\alpha_{\tau}\in \mathrm{A}_{\tau}(s_{\tau})}\{R_{\tau}(s_{\tau},\alpha_{\tau})\}$

end

end

end

Return Z^{*},A^{*}

نتایج

در این بخش، نتایج محاسباتی به منظور تجزیه و تحلیل عملکرد سیاست بهینه مدل پیشنهادی ارائه می‌شود. در سناریو ۱، دوره عمر باکیفیت بیمار به عنوان معیار ارزیابی در نظر گرفته می‌شود؛ در صورتی که سناریو ۲، پاداش حاصل از دوره عمر باکیفیت بیمار منهای هزینه‌های دارویی بیماری با تأثیر تورم و ارزش زمانی پول را معیار ارزیابی در نظر می‌گیرد. سناریو ۲ نسخه‌ای از سناریو ۱ است که مباحث هزینه‌ای، ارزش زمانی پول و تورم بدان افزوده شده و امکان مقایسه را بر روی سیاست بهینه مدل پیشنهادی فراهم می‌سازد. الگوریتم حل ارائه شده در شکل (۱) با استفاده از نرم‌افزار Matlab بر روی ASUS Intel(R) CoreTM M-5Y71 processor (1.20 GHz) with 8 GB RAM تحت سیستم عامل Windows اجرا شده است و برنامه درمان دارویی یک بیمار خانم ۵۵ ساله که در ابتدای تشخیص بیماری هیچ دارویی مصرف نمی‌کند را ارائه می‌دهد. پارامترهای مدل پیشنهادی مطابق جدول (۱) و (۲)، از ادبیات و پژوهش‌های هزینه‌ای حوزه پزشکی بیماری دیابت استخراج شده‌اند [۳۵-۳،۲۷].

جدول ۱: ماتریس احتمال انتقال $q_{\tau,l_{\tau}}(l_{\tau+1})$ [۳]

حالات وضعیت سلامت مدل		حالات وضعیت سلامت مدل									
		۱	۲	۳	۴	۵	۶	۷	۸	۹	۱۰
حالات وضعیت سلامت مدل	۱	۰/۶۳۷۹	۰/۳۰۴۲	۰/۰۴۸۱	۰/۰۰۸۸	۰/۰۰۱۰	۰	۰	۰	۰	۰
	۲	۰/۱۷۱۷	۰/۵۰۸۵	۰/۲۶۹۲	۰/۰۴۱۲	۰/۰۰۶۴	۰/۰۰۲۰	۰	۰	۰	۰/۰۰۱۰
	۳	۰/۰۲۹۹	۰/۱۷۳۱	۰/۵۲۱۳	۰/۲۲۵۸	۰/۰۳۷۴	۰/۰۰۸۵	۰/۰۰۱۸	۰/۰۰۰۴	۰/۰۰۱۱	۰/۰۰۰۷
	۴	۰/۰۱۱۴	۰/۰۵۳۸	۰/۲۸۳۰	۰/۴۱۶۷	۰/۱۷۱۶	۰/۰۴۴۶	۰/۰۱۱۴	۰/۰۰۲۹	۰/۰۰۲۱	۰/۰۰۲۵
	۵	۰/۰۰۴۸	۰/۰۲۴۰	۰/۱۰۵۵	۰/۲۷۴۰	۰/۳۳۲۹	۰/۱۶۷۸	۰/۰۵۶۸	۰/۰۱۹۹	۰/۰۰۵۵	۰/۰۰۸۹
	۶	۰/۰۰۴۵	۰/۰۱۱۶	۰/۰۴۹۱	۰/۱۴۳۸	۰/۲۴۸۲	۰/۲۷۶۸	۰/۱۵۹۸	۰/۰۶۶۱	۰/۰۲۶۸	۰/۰۱۳۴
	۷	۰/۰۰۱۵	۰/۰۱۲۰	۰/۰۳۱۶	۰/۰۶۴۸	۰/۱۶۸۷	۰/۲۳۶۴	۰/۲۱۸۴	۰/۱۳۷۰	۰/۰۷۶۸	۰/۰۵۲۷
	۸	۰/۰۰۴۳	۰/۰۰۶۵	۰/۰۲۸۱	۰/۰۵۶۲	۰/۰۸۶۴	۰/۱۵۳۳	۰/۱۸۷۹	۰/۱۹۶۵	۰/۱۵۵۵	۰/۱۲۵۳
	۹	۰	۰/۰۱۶۶	۰/۰۱۹۴	۰/۰۳۳۲	۰/۰۸۳۱	۰/۱۳۵۷	۰/۱۶۶۲	۰/۱۷۱۷	۰/۱۸۲۸	۰/۱۹۱۱
	۱۰	۰/۰۰۷۸	۰/۰۱۱۱	۰/۰۲۷۷	۰/۰۵۳۲	۰/۰۸۳۱	۰/۰۹۲۰	۰/۰۸۵۴	۰/۰۹۷۶	۰/۱۰۴۲	۰/۴۳۷۹

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

جدول ۲: مقادیر پارامترهای مدل پیشنهادی

پارامتر	مقادیر	مرجع
RPQ	۱۰۰۰۰۰ دلار ۶۰۰۰۰–۳۰۰۰۰ دلار	[۱۰] [۳۲]
ς	۲۰ درصد (سالیانه)	[۲۴]
ω	۱۵ درصد (سالیانه)	
DU^{Hyper}	اگر میانگین HbA1c پس از تجویز دارو و در نظر گرفتن تأثیر اینکه افزایش سن باعث بدترشدن این شاخص می‌گردد، از Threshold بیشتر شود؛ این فاکتور عدم مطلوبیت مقدار ۰/۰۳۵ به خود می‌گیرد و در غیر این صورت ۰ است.	[۳۱]
$\tilde{n}$	ضریب تأثیر متفورمین بر HbA1c: ۰/۰۶۶۱ ضریب تأثیر سولفونیل اوره بر HbA1c: ۰/۰۹۳۷ ضریب تأثیر انسولین بر HbA1c: حفظ شاخص قندخون HbA1c بر روی ۷٪	[۳]
DU^{Med}	فاکتور عدم مطلوبیت متفورمین: ۰/۰۰۰۲– فاکتور عدم مطلوبیت سولفونیل اوره: ۰/۰۰۹۵– فاکتور عدم مطلوبیت انسولین: ۰/۰۲۰۶–	[۲۷]
$Cost^{Med}$	(میانگین هزینه ماهیانه) متفورمین: ۱۹/۵ دلار (میانگین هزینه ماهیانه) سولفونیل اوره: ۱۲ دلار (میانگین هزینه ماهیانه) انسولین: ۴۵۰–۱۵۰ دلار (میانگین هزینه ماهیانه) متفورمین: ۸۱/۷۵ دلار (میانگین هزینه ماهیانه) سولفونیل اوره: ۵۴/۸۵ دلار (میانگین هزینه ماهیانه) انسولین: ۲۴۵/۷ دلار	[۳۵-۳۴] [۳۳]
$P_{\tau}^{D^{Comp}}(s_{\tau})$	$4-e^{\left[(4\tau)^{1.15}-(4\tau+1)^{1.15}\right]e^{-5.6675+((\text{HbA1c Level})\times 1.4980)}}-e^{\left[(4\tau)^{1.257}-(4\tau+1)^{1.257}\right]e^{-5.6357+((\text{HbA1c Level})\times 1.19)}}-e^{\left[(4\tau)^{1.711}-(4\tau+1)^{1.711}\right]e^{-7.4196}}-e^{\left[(4\tau)^{1.497}-(4\tau+1)^{1.497}\right]e^{-7.5008}}$	[۲۹]
$P_{\tau}^{D^{Death}}$	سن بیمار بین ۳۵ تا ۴۴: ۰/۰۰۰۳۴۲ — سن بیمار بین ۶۵ تا ۷۴: ۰/۰۰۴۰۷۴ سن بیمار بین ۴۵ تا ۵۴: ۰/۰۰۰۷۸۸ — سن بیمار بین ۷۵ تا ۸۴: ۰/۰۱۰۷۰۲ سن بیمار بین ۵۵ تا ۶۴: ۰/۰۰۱۶۷۴ — سن بیمار بیشتر از ۸۵: ۰/۰۳۰۶۲۷	[۲۸]
$Z_T(s_T)$	$2.24\times \text{RPQ}\times e^{(\varsigma-\omega)T}$	[۳۰]

رویکردهای کنترل قندخون این مطالعه به شرح زیر هستند: (۱) رویکرد گایدلاین بالینی: مطابق آنچه در بخش (۲) اشاره شد، مبنای کنترل شاخص HbA1c در گایدلاین بالینی ۷٪ است [۲]. (۲) رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا: این مبنا قبل از سن ۶۵ سالگی مشابه گایدلاین ۷٪ و بعد از آن سن ۸٪ در نظر گرفته خواهد شد؛ زیرا بر طبق پژوهش‌های حوزه پزشکی، بیماران دیابتی بعد از سن ۶۵ سالگی، بیشتر دچار هایپوگلیسمی می‌شوند [۲،۱۶،۱۷] به عبارت دیگر مبنای کنترل شاخص HbA1c بر اساس سن بیمار تغییر می‌کند. (۳) رویکرد ادبیات موضوع: مبنای کنترل شاخص HbA1c، ۸٪ در نظر گرفته خواهد شد [۳]. همان طور که مشخص است، با بالا رفتن مبنای کنترل شاخص HbA1c، رویکرد کنترلی سهل‌گیرانه‌تر برای بیمار در نظر گرفته می‌شود.



شکل ۳: پاداش انتظاری رویکردهای کنترل قندخون بر روی مدل MDP تحت سناریو ۱

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

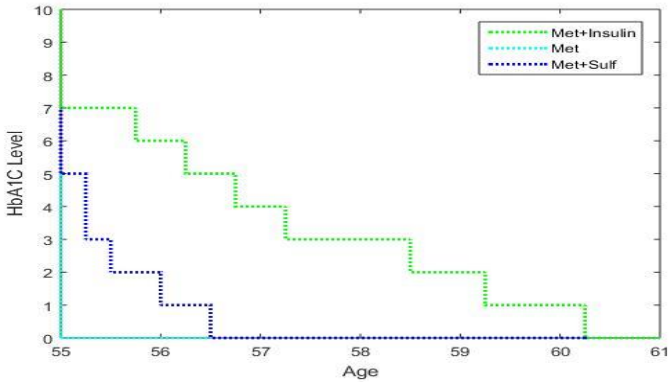
شکل (۳) پاداش انتظاری مدل MDP تحت سناریو ۱ و رویکردهای متفاوت کنترل قندخون را به نمایش می‌گذارد. در ادبیات پزشکی بیماری دیابت، پژوهش‌های تحلیل هزینه‌ای بسیاری انجام شده‌اند که ما را قادر خواهند ساخت، رفتار مدل را از طریق تغییر پارامترها و تحلیل حساسیت مورد بررسی قرار دهیم. بدین منظور، مسئله‌های نمونه، مطابق جدول (۳) معرفی شده‌اند تا پاداش انتظاری مدل را تحت سناریو ۲ و رویکردهای متفاوت کنترل قندخون مشخص نمایند.

جدول ۳: نتایج محاسباتی مدل تحت سناریو ۲

رویکرد کنترل قندخون	شماره نمونه	پارامتر هزینه دارو برای هر نمونه			پاداش دوره عمر با کیفیت منهای هزینه‌های درمان دارویی انتظاری ($\times 10^5$)		
		متفورمین	سولفونیل اوره	انسولین	*RPQ* برابر ۱۰۰۰۰۰	*RPQ* برابر ۶۰۰۰۰	*RPQ* برابر ۳۰۰۰۰
رویکرد ۱	۱	۱۹/۵	۱۲	۱۵۰	۴۱/۲۵۴	۲۴/۴۳۲	۱۱/۸۲۲
	۲	۱۹/۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۸۷۸	۲۳/۰۸۳	۱۰/۵۵
	۳	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۱/۲۳۸	۲۴/۴۱۵	۱۱/۸۰۶
	۴	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۸۵۵	۲۳/۰۵۸	۱۰/۵۱۴
	۵	۸۱/۷۵	۱۲	۱۵۰	۴۰/۹۳۹	۲۴/۱۴۵	۱۱/۶۹
	۶	۸۱/۷۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۵۶۳	۲۲/۸۰۴	۱۰/۴۳۸
	۷	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۰/۹۲۳	۲۴/۱۲۸	۱۱/۶۷۴
	BS	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۲۴۵/۷	۴۰/۴۷۶	۲۳/۶۸۹	۱۱/۲۵۳
	۸	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۵۴	۲۲/۷۷۸	۱۰/۴۰۳
رویکرد ۲	۱	۱۹/۵	۱۲	۱۵۰	۴۱/۲۴۹۵	۲۴/۴۲۴۷	۱۱/۸۱۰۴
	۲	۱۹/۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۸۴۳۱	۲۳/۰۴۴	۱۰/۵۲۴۴
	۳	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۱/۲۳۵۶	۲۴/۴۱۱۴	۱۱/۷۹۸۸
	۴	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۸۲۵۱	۲۳/۰۲۱۷	۱۰/۴۸۷۲
	۵	۸۱/۷۵	۱۲	۱۵۰	۴۰/۹۳۴۳	۲۴/۱۲۴۳	۱۱/۶۷۶۸
	۶	۸۱/۷۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۵۲۸۴	۲۲/۷۴۲۱	۱۰/۴۱۲۱
	۷	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۰/۹۲۰۳	۲۴/۱۳۸	۱۱/۶۶۴۱
	BS	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۲۴۵/۷	۴۰/۴۶۷	۲۳/۶۷۶۲	۱۱/۲۳۲۱
	۸	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۵۱۰۳	۲۲/۷۶۴۹	۱۰/۳۷۴۲
گایدلاین بالینی	۱	۱۹/۵	۱۲	۱۵۰	۴۱/۲۱۵۴	۲۴/۴۰۶۴	۱۱/۷۹۹۷
	۲	۱۹/۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۷۹۶۴	۲۲/۹۸۷۴	۱۰/۳۸۰۷
	۳	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۱/۲۱۰۴	۲۴/۴۰۱۵	۱۱/۷۹۴۸
	۴	۱۹/۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۷۹۱۴	۲۲/۹۸۲۴	۱۰/۳۷۵۷
	۵	۸۱/۷۵	۱۲	۱۵۰	۴۰/۹۰۳۷	۲۴/۰۹۴۷	۱۱/۴۸۸
	۶	۸۱/۷۵	۱۲	۴۵۰	۳۹/۴۸۴۷	۲۲/۶۷۵۷	۱۰/۰۶۹
	۷	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۱۵۰	۴۰/۹۰۸۷	۲۴/۰۹۹۷	۱۱/۴۹۳
	BS	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۲۴۵/۷	۴۰/۴۵۱	۲۳/۶۴۲۱	۱۱/۰۳۵۳
	۸	۸۱/۷۵	۵۴/۸۵	۴۵۰	۳۹/۴۸۹۶	۲۲/۶۸۰۷	۱۰/۰۷۴

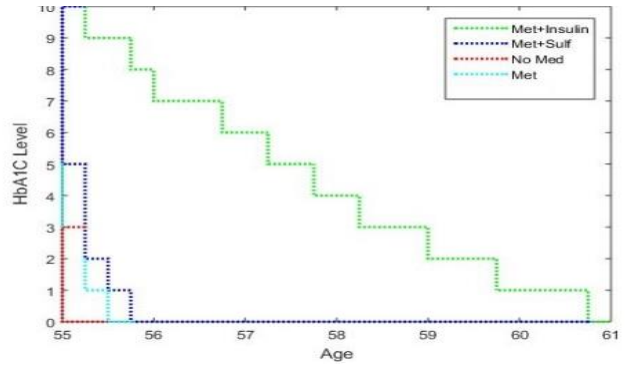
شکل (۴) سیاست بهینه مدل برای ۶ سال اول پس از تشخیص را تحت سناریو۱ و رویکرد کنترل قندخون ادبیات موضوع نشان می‌دهد. اگر بیمار در ابتدای تشخیص بیماری (یعنی سن ۵۵ سالگی)، شاخص قندخون کمتر از ۵٪ داشته باشد، برای او متفورمین تجویز می‌گردد (نمودار آبی کم‌رنگ). نمودار آبی پررنگ نشان می‌دهد با گذشت زمان و بدتر شدن وضعیت سلامت بیمار، در چه سنی باید سولفونیل اوره به متفورمین افزوده شود. به همین ترتیب در صورت مؤثر نبودن رژیم ترکیبی متفورمین و سولفونیل اوره برای کنترل قندخون بیمار نمودار سبزرنگ نشان می‌دهد چه زمانی انسولین باید جایگزین سولفونیل اوره شود و این رژیم درمانی تا آخر افق زمانی باید ادامه یابد. اگر بیمار شاخص قندخون بیشتر از ۵٪ و کمتر از ۷٪ داشته باشد، در اولین قدم برای او ترکیب متفورمین و سولفونیل اوره تجویز می‌گردد و با گذشت زمان و بدتر شدن وضعیت بیماری او، انسولین جایگزین سولفونیل اوره می‌گردد. در صورتی که قندخون بیمار در همان ابتدای تشخیص، بیشتر از ۷٪ باشد، از همان ابتدا تا انتهای افق زمانی باید متفورمین و انسولین را باید مصرف کند.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]



شکل ۴: سیاست بهینه مدل MDP تحت سناریو ۱ (رویکرد ادبیات موضوع)

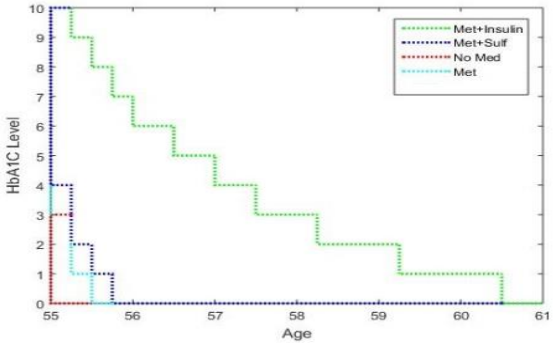
شکل (۵) سیاست بهینه مدل برای ۶ سال اول پس از تشخیص تحت سناریو ۲ و رویکرد کنترل قندخون ادبیات موضوع را بر روی مسئله نمونه BS (Basic scenario) مشخص می‌نماید. نمودار قرمزرنگ نشان می‌دهد اگر در ابتدای تشخیص بیماری، شاخص قندخون کمتر از ۲٪ باشد، درمانی برای بیمار تجویز نمی‌شود. با بالا رفتن سن بیمار ابتدا متفورمین تجویز می‌شود (نمودار آبی کم‌رنگ). سپس متفورمین با سولفونیل اوره ترکیب می‌شود (نمودار آبی پررنگ). با بدتر شدن وضعیت سلامت بیمار، سولفونیل اوره با انسولین جایگزین می‌شود (نمودار سبزرنگ). برای بیماران دارای شاخص قندخون بیشتر از ۲٪ و کمتر از ۳٪، در ابتدای تشخیص، دارویی تجویز نمی‌شود (نمودار قرمز پررنگ)، ولی بعد از یک دوره زمانی سه ماهه، ترکیب متفورمین با سولفونیل‌اوره (نمودار آبی پررنگ) و سپس بعد از گذشت سه سال و نه ماه، ترکیب متفورمین با انسولین (نمودار سبزرنگ) پیشنهاد می‌شود. برای بیماران دارای شاخص قندخون بیشتر از ۳٪ و کمتر از ۵٪، در ابتدای تشخیص متفورمین (نمودار آبی کم‌رنگ) و بعد از گذشت مدت زمانی متفورمین با سولفونیل‌اوره (نمودار آبی پررنگ) تجویز می‌گردد. در ادامه برنامه درمانی، متفورمین با انسولین جایگزین ترکیب قبلی (نمودار سبزرنگ) می‌شود. برای بیماران با شاخص قندخون بالای ۵٪، متفورمین و سولفونیل اوره (نمودار آبی پررنگ) تجویز می‌گردد و با بالا رفتن سن بیمار انسولین جایگزین سولفونیل اوره (نمودار سبزرنگ) خواهد شد.



شکل ۵: سیاست بهینه مدل MDP تحت سناریو ۲ (رویکرد ادبیات موضوع)

با تغییر رویکرد از ادبیات موضوع به پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا، شکل (۶) سیاست بهینه مدل برای ۶ سال اول پس از تشخیص تحت سناریو ۲ را بر روی مسئله نمونه BS نشان می‌دهد.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]



شکل ۶: سیاست بهینه مدل MDP تحت سناریو ۲ (رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا)

به منظور بررسی تأثیر پارامترهای هزینه‌ای بر روی برنامه درمان دارویی بیمار، برنامه درمانی ارائه شده در اشکال (۳) و (۴) و به منظور بررسی تغییرات برنامه دارویی بیمار تحت تأثیر رویکرد متفاوت کنترل قندخون، برنامه درمانی ارائه شده در اشکال (۴) و (۵) مورد مقایسه قرار می‌گیرند.

بحث و نتیجه‌گیری

هدف این مقاله، توسعه یک مدل فرآیند تصمیم مارکوف برای بهینه‌سازی زمان‌بندی و توالی درمان دارویی بیماری دیابت نوع ۲ است. یافته‌های این مطالعه می‌تواند به عنوان یک ابزار تصمیم‌گیری توسط برنامه‌ریزان و ارائه‌کنندگان خدمات سلامت در برنامه‌های درمان بیماری دیابت مورد استفاده قرار گیرد. سیاست بهینه مدل پیشنهادی، بهترین داروها برای کنترل قندخون، بهترین توالی استفاده از داروها و بهترین زمان شروع آن‌ها را مشخص می‌کند.

در پژوهش‌های گذشته [۳]، پارامترهای هزینه‌ای، ارزش زمانی پول و تورم در نظر گرفته نشده است. بدین منظور با در نظر گرفتن موارد مذکور و نزدیک نمودن مدل به واقعیت می‌توان برنامه درمانی را به صورتی اقتصادی برای بیمار ارائه و تلاشی برای کاهش بار هزینه‌ای این بیماری انجام داد. از دیگر مزایای مدل پیشنهادی این است که هم از دیدگاه بیمار (حداکثر نمودن دوره عمر باکیفیت) و هم از دیدگاه سیاست‌گذاران حوزه سلامت (حداقل نمودن هزینه‌های درمان دارویی) به بهینه‌سازی تصمیم‌های درمان بیماری دیابت می‌پردازد.

برنامه درمانی مدل پیشنهادی با استفاده کمتر از داروها می‌کوشد هزینه‌های درمان را کاهش دهد و از طرفی از داروها به صورتی استفاده نماید که دوره عمر با کیفیت و پاداش حاصل از آن کاهش نیابد. با انجام تحلیل حساسیت، روند کلی که مدل پیشنهادی با تغییر بر روی پارامتر هزینه‌ای داروها و ثابت ماندن همزمان RPQ نشان می‌دهد؛ بدین صورت است که هر چه هزینه‌های درمان دارویی بالاتر باشد، پاداش انتظاری بدتری حاصل می‌شود. همچنین با تغییر بر روی پارامتر RPQ و ثابت ماندن همزمان هزینه داروها نتیجه به دست آمده این است که هر چه RPQ بالاتر باشد، پاداش انتظاری بهتری حاصل خواهد شد. به صورت کلی نتایج محاسباتی نشان می‌دهند که در نظر گرفتن مباحث هزینه‌ای بر روی برنامه درمانی بیماران تأثیرگذار است و استفاده از درمان‌های دارویی را کاهش و یا به تعویق می‌اندازد.

از دیگر نوآوری‌های این پژوهش در نظر گرفتن این موضوع است که برای بیماران با سنین بیش از ۶۵ سال، نیاز است که مبنای کنترل شاخص HbA1c در گایدلاین‌های بالینی بیماری دیابت متغیر در نظر گرفته شود و با مد نظر قرار دادن سن بیمار، آستانه مناسبی برای کنترل قندخون آن‌ها تعیین نمود. رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا وضعیت سختگیرانه‌تری نسبت به رویکرد ادبیات موضوع تا قبل از سن ۶۵ سالگی اعمال می‌کند؛ بنابراین داروها زودتر برای بیمار تجویز می‌شود. پس از سن ۶۵ که نحوه کنترل قندخون در هر دو رویکرد مشابه است، برنامه درمانی مشابهی حاصل می‌شود. به عبارت دیگر در رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا، داروها برای بیمار زودتر از رویکرد ادبیات موضوع شروع می‌شوند. بر این اساس، رویکرد ادبیات موضوع عملکرد بهتری در برنامه‌ریزی درمان دارویی دیابت نوع ۲ دارد و رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا عملکرد قابل قبول‌تری نسبت به گایدلاین بالینی نشان می‌دهد.

بنابراین، با بررسی سه رویکرد متفاوت کنترل قندخون، نتیجه‌ای که حاصل شد این است که هر چه مبنای کنترل شاخص HbA1c پایین‌تر و رویکرد کنترل قندخون بیماران سختگیرانه‌تر (رویکرد گایدلاین بالینی) تعریف شود، پاداش انتظاری کمتر می‌گردد؛ زیرا داروهای بیشتری برای تنظیم

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

قندخون بیمار نیاز است و بدتر شدن دوره عمر باکیفیت بیمار، کاهش پاداش حاصل از آن و افزایش هزینه درمان دارویی را در پی خواهد داشت. هر چه این مبنا بالاتر در نظر گرفته شود، استفاده از داروها کمتر شده و پاداش انتظاری بهبود می‌یابد. برنامه درمانی مدل پیشنهادی تحت رویکرد پیشگیری از هایپوگلیسمی در سنین بالا در مقایسه با گایدلاین‌های بالینی می‌تواند از بروز هایپوگلیسمی در بیماران مسن جلوگیری و از صرف هزینه‌های بالا جهت درمان تبعات منفی آن اجتناب نماید. از محدودیت‌های مدل پیشنهادی می‌توان به این موضوع اشاره نمود دوز مصرف داروها که در بهینه‌سازی درمان دارویی بیماری دیابت مطرح است را نمی‌توان مشخص نمود؛ بنابراین برای تحقیقات آتی، می‌توان مدل پیشنهادی را به گونه‌ای توسعه داد که میزان مصرف داروها برای بیمار را نیز به عنوان متغیر تصمیم در نظر بگیرد تا به پرسش زیر هم بتواند پاسخ دهد؛ بهترین میزان مصرف هر کدام از داروها چقدر است؟ همچنین در واقعیت، مصرف یک دارو می‌تواند واکنش‌های ناخوشایندی (Adverse Drug Reactions) ADRs ایجاد کند که باعث بستری بیمار شود و هزینه‌های اضافی به بار آورد. بسیار مفید است که امکان رخداد این‌چنین مسائل نیز در مدل‌سازی لحاظ گردد و برنامه درمانی را به گونه‌ای ارائه دهد که تا حد امکان از بروز این واکنش‌های ناخوشایند جلوگیری شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان «مدل‌سازی درمان دارویی بیماران دیابتی با استفاده از فرآیندهای تصمیم‌گیری مارکف چندهدفه» مقطع دکترای تخصصی مهندسی صنایع می‌باشد که با حمایت دانشگاه تهران اجرا شده است. این پروژه بدون یاری کادر متخصص دانشگاه علوم پزشکی تهران و بیمارستان امام خمینی امکان‌پذیر نبوده و مراتب تشکر و قدردانی را از آن‌ها اعلام می‌نماییم.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes, 7 ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. [cited 2016 Mar 20]. Available from: http://www.diabetesatlas.org.

2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. Diabetes Care 2016; 39(Supplement 1): S1-S2.

3. Zhang Y. Robust Optimal Control for Medical Treatment Decisions [dissertation]. North Carolina (USA): North Carolina State University; 2014.

4. American Diabetes Association. Complications. [cited 2016 Mar 20]. Available http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/complications.

5. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. Diabetes Res Clin Pract 1995;28(2):103-17.

6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352(9131):837-53.

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). Lancet 1998;352(9131):854-65.

8. Tuomilehto J, Schwarz P, Lindström J. Long-term benefits from lifestyle interventions for type 2 diabetes prevention. Diabetes Care 2011; 34(Suppl 2): 10–4.

9. Kravitz RL, Hays RD, Sherbourne CD, DiMatteo MR, Rogers WH, Ordway L, et al. Recall of recommendations and adherence to advice among patients with chronic medical conditions. Arch Intern Med 1993;153(16):1869-78.

10. Fowler MJ. Diabetes treatment, part 2: oral agents for glycemic management. Clinical Diabetes 2007; 25(4): 131-4.

11. Mason JE, Denton BT, Shah ND, Smith SA. Optimizing the simultaneous management of blood pressure and cholesterol for type 2 diabetes patients. European Journal of Operational Research 2014; 233(3):727-38.

12. International Diabetes Federation. IDF Clinical Practice Recommendations for managing Type 2 Diabetes in Primary Care. Belgium: International Diabetes Federation; 2017.

13. J. Zhang, J.E. Mason, B.T. Denton, and W.P. Pierskalla, Applications of operations research to the prevention, detection, and treatment of disease. Encyclopedia of Operations Research and Management, Wiley (2011).

14. Schaefer AJ, Bailey MD, Shechter SM, Roberts MS. Modeling Medical Treatment Using Markov Decision Processes. In: Brandeau ML, Sainfort F, Pierskalla WP, editors. Operations Research and Health Care: A Handbook of Methods and Applications. Boston, MA: Springer US; 2004. p. 593-612.

15. Tunc S, Alagoz O, Burnside E. Opportunities for operations research in medical decision making. IEEE Intell Syst 2014; 29(3): 59-62.

16. Nair NP, Chalmers L, Peterson GM, Bereznicki BJ, Castelino RL, Bereznicki LR. Hospitalization in older

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

patients due to adverse drug reactions–the need for a prediction tool. Clin Interv Aging 2016; 11: 497–505.
17. Brahma DK, Wahlang JB, Marak MD, Sangma MC. Adverse drug reactions in the elderly. J Pharmacol Pharmacother 2013; 4(2): 91–94.
18. Santoso L, Mareels IM. Markovian framework for diabetes control. 40th IEEE Conference on Decision and Control Proceedings of the 40th IEEE Conference on Decision and Control; 2001 Dec 4-7; Florida, USA: IEEE Press. p. 1705-17.
19. Denton BT, Kurt M, Shah ND, Bryant SC, Smith SA. Optimizing the start time of statin therapy for patients with diabetes. Med Decis Making 2009;29(3):351-67.
20. Hsih KW. Optimal Dosing Applied to Glycemic Control for Type 2 Diabetes [dissertation]. New Jersey (USA): Princeton University; 2010.
21. Kurt M, Denton BT, Schaefer AJ, Shah ND, Smith SA. The structure of optimal statin initiation policies for patients with Type 2 diabetes. IIE Transactions on Healthcare Systems Engineering. 2011;1(1):49-65.
22. Mason JE, Denton BT. A comparison of decision-maker perspectives for optimal cholesterol treatment. IBM Journal of Research and Development 2012; 56(5):8-12.
23. Zhang Y, McCoy RG, Mason JE, Smith SA, Shah ND, Denton BT. Second-line agents for glycemic control for type 2 diabetes: are newer agents better? Diabetes Care 2014;37(5):1338-45.
24. Alikar N, Mousavi SM, Ghazilla RA, Tavana M, Olugu EU. A bi-objective multi-period series-parallel inventory-redundancy allocation problem with time value of money and inflation considerations. Computers & Industrial Engineering 2017; 104:51-67.
25. Bellman R. Dynamic programming and Lagrange multipliers. Proc Natl Acad Sci USA 1956; 42(10): 767–9.
26. Puterman ML. Markov decision processes: discrete stochastic dynamic programming. USA: John Wiley & Sons; 2014.
27. Sinha A, Rajan M, Hoerger T, Pogach L. Costs and consequences associated with newer medications for glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care 2010;33(4):695-700.
28. Arias E. United States life tables, 2004. Natl Vital Stat Rep 2004;53(6):1-38.
29. Clarke PM, Gray AM, Briggs A, Farmer AJ, Fenn P, Stevens RJ, et al. A model to estimate the lifetime health outcomes of patients with type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Outcomes Model (UKPDS no. 68). Diabetologia 2004;47(10):1747-59.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Deaths, percent of total deaths, and death rates for the 15 leading causes of death in 10-year age groups, by race and sex: United States; 2012. [2017 Jun 14] Available from: http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality/lcwk2.html.
31. Kahn R, Alperin P, Eddy D, Borch-Johnsen K, Buse J, Feigelman J, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. Lancet 2010;375(9723):1365-74.
32. Ouwens M, Wollersheim H, Hermens R, Hulscher M, Grol R. Integrated care programmes for chronically ill patients: a review of systematic reviews. Int J Qual Health Care 2005;17(2):141-6.
33. Choosing Drugs: Oral Diabetes Drugs, Consumer Reports and Consumer Reports Best Buy Drugs. 2016. [2017 Jun 14 Available from: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=5&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwi6nYeVlq_XAhWJIuwKHdA7ATMQFgg6MAQ&url=http%3A%2F%2Fwww.tcyh.org%2Fadmin%2Fimages%2Fdoc_uploads%2FBBD-Diabetes-2pg.pdf&usg=AOvVaw0ua1sPtJ8L7yoSDfxctB4L
34. Yeaw J, Lee WC, Aagren M, Christensen T. Cost of self-monitoring of blood glucose in the United States among patients on an insulin regimen for diabetes. J Manag Care Pharm 2012;18(1):21-32.
35. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, Segal JB, Wilson LM, Chatterjee R, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. Ann Intern Med 2011;154(9):602-13.

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]

Original Article

Journal of Health and Biomedical Informatics
Medical Informatics Research Center
2017; 4(2): 84-97

Optimizing and Cost-effective Analysis of Medication Treatment of Type 2 Diabetes for Prevention of Hypoglycemia Using Markov Decision Process

Eghbali-Zarch Maryam[1]*, Tavakkoli-Moghaddam Reza[2], Sepehri Mohammad Mehdi[3], Esfahanian Fatemeh[4], Azaron Amir[5]

• **Received:** 10 May, 2017 • **Accepted:** 2 Aug, 2017

Introduction: Type 2 diabetes (T2D) imposes high expenses on societies, due to its effects on individual and social functions of patients. Adverse complications of this disease can be prevented through controlling patient's blood sugar level. The purpose of this study was to optimize the medication treatment of type 2 diabetes.

Methods: In this applied survey, Markov decision process (MDP) was used to model the scheduling and sequencing of T2D medication treatments. In order to have a model close to reality, expense issues, time value of money (TVM) and inflation were considered and it was tried to plan a cost-effective treatment program. Since anti-diabetic drugs cause hypoglycemia in elderly patients, a hypoglycemia preventive approach was applied on the proposed model and its effect was analyzed. The function of proposed model and efficiency of the obtained optimal policy were compared with clinical guidelines. Moreover, in order to address the model behavior, sensitivity analysis on parameters related to treatment costs was also conducted.

Results: The proposed model showed better performance in glycemic control compared to clinical guidelines. Treatment cost parameters affected treatment program.

Conclusion: In general, optimizing the medication treatment of T2D not only can improve patients' life period with quality, but also can decline high costs imposed on societies' healthcare systems.

Keywords: Medical decision making, Type 2 Diabetes, Hypoglycemia, Optimization, Markov decision process.

• **Citation:** Eghbali-Zarch M, Tavakkoli-Moghaddam R, Sepehri MM, Esfahanian F, Azaron A. Optimizing and Cost-effective Analysis of Medication Treatment of Type 2 Diabetes for Prevention of Hypoglycemia Using Markov Decision Process. Journal of Health and Biomedical Informatics 2017; 4(2): 84-97.

1. Ph.D. Student Industrial Engineering, School of Industrial Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.
2. Ph.D. in Industrial Engineering, Professor, School of Industrial Engineering, College of Engineering, University of Tehran, Tehran, Iran.
3. Ph.D. in Industrial Engineering Professor, Industrial Engineering Dept., Tarbiat Modares University, Tehran, Iran.
4. Associate Professor, Endocrinology & Metabolism Dept., School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
5. Ph.D. in Industrial Engineering, Associate Professor, Beedie School of Business, Simon Fraser University, Vancouver, Canada.

***Correspondence:** School of Industrial Engineering, College of Engineering, University of Tehran, after Jalal Ale Ahmad, Tehran North Kargar, Tehran, Iran
• **Tel:** 02182084183 • **Email:** m.eghbali@ut.ac.ir

[Downloaded from jhbmi.ir on 2026-11-04]