

УДК 612.014

М. К. Ахлаков, М. А. Мунассар
 Санкт-Петербургский государственный электротехнический
 университет «ЛЭТИ» им. В. И. Ульянова (Ленина)

Математическая модель определения концентрации лекарственного препарата в крови биологического объекта

Рассматривается вариант математической модели попадания лекарственного препарата при различных способах введения внутрь биологического объекта во время проведения лечебных процедур. Важным моментом в данном случае является путь доставки лекарственного препарата в соответствующий больной орган с учетом перераспределения введенного лекарства в различные участки биологического объекта.

Математическая модель, лекарственные препараты, фармакокинетика, кровь, абсорбция, биологический объект, концентрация, элиминация

Математические модели играют важную роль в медицине при описании химических, физических и биологических процессов. Цель данной работы заключается в разработке математической модели, позволяющей описывать процесс фармакокинетики при многократном дозировании лекарственного препарата в организм биологического объекта. Прежде чем рассматривать математическую модель фармакокинетики, необходимо учитывать пути попадания лекарственных препаратов в соответствующий больной орган организма. Существуют внесосудистые, внутримышечные и внутривенные методы введения лекарственных препаратов и при этом количество лекарственных препаратов, попадающих в организм, в каждом случае будет разным. Кроме того, существуют однократное и многократное дозирование лекарственного препарата в зависимости от назначения. В данной работе сделана попытка математически смоделировать процесс ввода и распределения лекарственных препаратов в организме.

Математическая модель при однократном введении лекарственного препарата. Основным моментом в данном случае является транспортировка лекарственных препаратов в кровь для доставки соответствующего вещества к месту их потребления. В этом случае происходит распределение лекарственных препаратов в сосудистом русле и доставляются к органам-мишеням [1]. Рассмотрим варианты доставки лекарственного препарата в соответствующий орган организма. Для визуального представления однократного внесосудистого дозирования лекарственного

препарата в организм биологического объекта используем двухкомpartmentную систему, представленную на рис. 1, позволяющую изучать динамику концентрации лекарственного препарата в крови. Вариант ввода лекарственных препаратов в венозное или артериальное русло надо рассматривать как прямое попадание лекарственного препарата в кровь с последующим перераспределением в другие органы организма [2].

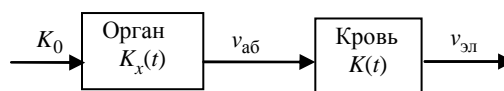


Рис. 1

К методам дозирования лекарственного препарата, вводимого в организм, можно отнести внесосудистые и внутрисосудистые способы введения. В качестве примера к внесосудистым можно привести прием таблеток или внутримышечная инъекция. В данном способе попадание лекарственного препарата в кровь следует учитывать по механизму абсорбции. В этом случае математическую модель можно представлять с помощью двух дифференциальных уравнений, которые оценивают две разные концентрации лекарственного препарата – в области введения и непосредственно в крови:

$$dK_x = -v_{аб} K_x(t) dt, \quad (1)$$

$$dK = (v_{аб} K_x - v_{эл} K(t)) dt, \quad (2)$$

где $K_x(t)$ – функция определения концентрации лекарственного препарата в конкретном участке

введения (в мышце, в желудке). При этом можно предположить, что лекарственный препарат равномерно распределен по некоторому объему участка введения, откуда он абсорбируется, учитывая индивидуальные особенности организма, в кровь с постоянной скоростью, характеризуемой константой скорости абсорбции препарата $v_{аб}$; $K(t)$ – функция определения концентрации лекарственного препарата, поступившего в кровь; $v_{эл}$ – константа скорости элиминации, характеризующая скорость элиминации лекарственного препарата из кровеносного русла в соответствующий больной орган в результате метаболизма или экскреции.

Предполагается, что начальная концентрация лекарственного препарата в участке введения и в крови в момент времени $t = 0$:

$$K_x(0) = K_0, \quad K(0) = 0, \quad (3)$$

где K_0 – начальная концентрация лекарственного препарата в участке введения (при $t = 0$), усредненная по некоторому объему.

Из уравнения (1) легко получить решение для концентрации лекарственного препарата $K_x(t)$, удовлетворяющее начальному условию (3):

$$K_x(t) = K_0 e^{-v_{аб}t}. \quad (4)$$

Согласно решению уравнения (4), концентрация лекарственного препарата $K_x(t)$ в участке введения будет снижаться со временем по экспоненциальному закону.

Концентрация лекарственного препарата в крови $K(t)$ определяется из уравнения (2) с использованием метода Лагранжа – вариацией произвольной постоянной. Для этого сначала находим решение упрощенного дифференциального уравнения (5), получаемого из уравнения (2) отбрасыванием в правой части уравнения слагаемого с функцией $K_x(t)$:

$$dK_x = -v_{эл} K(t) dt. \quad (5)$$

Общее решение уравнения (5) аналогично решению (4) для уравнения (1), но в данном случае применена вариация произвольной постоянной, полученной после перераспределения лекарственного препарата по организму биологического объекта, для чего используется функция $A(t)$:

$$K(t) = A(t) e^{-v_{эл}t}. \quad (6)$$

Затем в исходное уравнение (2) подставляем уравнение (6), тогда соотношение (2) переходит в дифференциальное уравнение для функции $A(t)$:

$$dA = v_{аб} K_0 e^{(v_{эл} - v_{аб})t} dt,$$

откуда

$$A(t) = \int_0^t v_{аб} K_0 e^{(v_{эл} - v_{аб})t} dt.$$

Таким образом, функция $A(t)$ дается выражением

$$A(t) = K_0 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} e^{(v_{эл} - v_{аб})t} + B, \quad (7)$$

где используется константа интегрирования B учитывающая скорости элиминации и скорости абсорбции лекарственного препарата.

Если теперь подставить соотношение (7) в уравнение (6), то увидим, что

$$K(t) = K_0 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} e^{-v_{аб}t} + B e^{-v_{эл}t}. \quad (8)$$

Отсюда можно определить константу B с условием $K(t) = 0$ при $t = 0$

$$K_0 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} e^{-v_{аб}t} + B e^{-v_{эл}t} = 0,$$

из чего следует, что

$$B = -K_0 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}}.$$

Следовательно, для определения концентрации лекарственного препарата в крови используется следующее соотношение:

$$K(t) = K_0 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} (e^{-v_{аб}t} - e^{-v_{эл}t}).$$

Таким образом, если наблюдается изменение концентрации лекарственного препарата в крови согласно функции $K(t)$, то заметим, что концентрация лекарственного препарата быстро нарастает, достигает своего максимума, затем плавно снижается (так называемая α -фаза), а далее медленно падает вплоть до нуля (β -фаза). Максимальная концентрация K_{max} достигается в момент времени t_{max} . Для того же, чтобы вычислить t_{max} , используем уравнение $K(t) = 0$:

$$t_{max} = \frac{\ln v_{аб} - \ln v_{эл}}{v_{эл} - v_{аб}}.$$

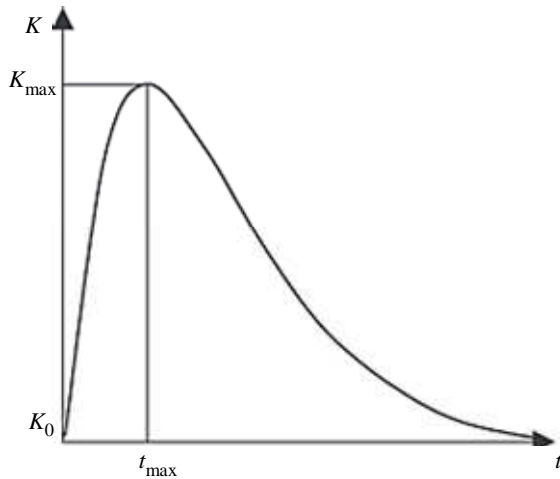


Рис. 2

Математическая модель при многократном введении лекарственного препарата. Схема многократного внесосудистого введения препарата может быть представлена в виде рис. 3.

Здесь на основе современной теории управления обсуждаются математические модели оптимального дозирования.

Целью данной части является разработка математической модели поддержания терапевтического уровня лекарственного препарата в организме, поддерживая в то же время концентрацию этого лекарственного препарата на таком уровне, который не приводит к серьезным побочным эффектам. К типичным нежелательным эффектам относятся тошнота, кожные повреждения, сыпь, язвы и головная боль; лекарства могут быть весьма токсичными, приводящими к серьезным заболеваниям и даже к смерти. Все это называется побочными эффектами [3].

В последние десять лет эта задача рассматривается как главная медицинская проблема. Мы хотим показать, как следует решать подобные вопросы, когда они сформулированы на более высоком, абстрактном уровне в математических терминах.

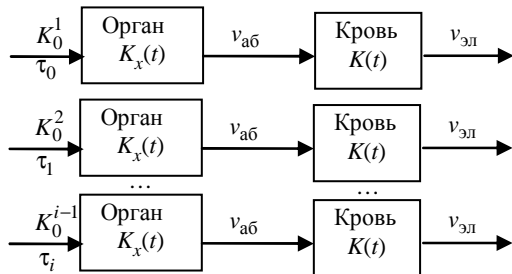


Рис. 3

Для рассмотрения математической модели при многократном введении лекарственного препарата в качестве основы используем математическую модель единичной дозы лекарственного препарата, описанную ранее [4].

Обычно рассматривается непрерывное внесосудистое введение лекарственного препарата через равные интервалы времени Δt , но в этой модели рассматривается возможность повторного дозирования препарата в любые произвольные моменты времени.

Предположим, что концентрация лекарственного препарата в крови после первой инъекции и до момента второй инъекции лекарственного препарата, т. е. при $0 < t < \tau_1$, определяется функцией $K(t) = K_1(t)$, как в случае уравнения (8):

$$K(t) = K_0^1 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} (e^{-v_{аб}t} - e^{-v_{эл}t}), \quad t < \tau_1,$$

где K_0^1 – концентрация лекарственного препарата в участке введения в начальный момент времени $t = \tau_0 = 0$ для первой инъекции.

Общая концентрация $K(t)$ препарата в крови в интервале времени $\tau_1 < t < \tau_2$, т. е. после второй инъекции и до третьей инъекции, будет рассчитываться как сумма двух функций $K(t) = K_1(t) + K_2(t)$. Функция $K_2(t)$ сдвинута на временной интервал τ_1 относительно $K_1(t)$:

$$K_2(t) = K_0^2 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} [e^{-v_{аб}(t-\tau_1)} - e^{-v_{эл}(t-\tau_1)}], \quad t > \tau_1,$$

$$K(t) = K_0^1 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} (e^{-v_{аб}t} - e^{-v_{эл}t}) +$$

$$+ K_0^2 \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} [e^{-v_{аб}(t-\tau_1)} - e^{-v_{эл}(t-\tau_1)}], \quad t > \tau_1,$$

где K_0^2 – концентрация лекарственного препарата в участке введения в момент времени $t = \tau_1$ для второй инъекции.

Аналогичным образом можно построить частное решение $K_3(t)$ при интервале времени $\tau_2 < t < \tau_3$ и для других последующих введений $K_{i+1}(t)$:

$$K_{i+1}(t) = K_0^{i+1} \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} \times [e^{-v_{аб}(t-\tau_i)} - e^{-v_{эл}(t-\tau_i)}], \quad t > \tau_i \quad (i = 0, 1, 2, \dots).$$

Отсюда можно рассчитать общую концентрацию лекарственного препарата в крови как сумма всех концентраций, полученных для отдельных интервалов времени:

$$K(t) = \sum_{i=0}^n K_{i+1}(t), \quad (9)$$

где

$$K_{i+1}(t) = K_0^{i+1} \frac{v_{аб}}{v_{эл} - v_{аб}} \times \\ \times [e^{-v_{аб}(t-\tau_i)} - e^{-v_{эл}(t-\tau_i)}], \\ t > \tau_i,$$

а K_0^{i+1} – концентрация лекарственных препаратов в участке введения в начальный момент времени $t = \tau_i$ для i -го введения, $\tau_0 = 0$.

Как правило, по мере увеличения концентрации лекарственного препарата его лечебный эффект возрастает. Вначале прирост лечебного эффекта происходит пропорционально дозе лекарственного препарата, однако процесс возрастания эффекта не бесконечен. Обычно при достижении некоторого уровня концентрации лекарственного препарата прирост лечебного эффекта вначале уменьшается, а затем прекращается совсем и наступает фаза плато (т. е. дальнейшее увеличение дозы не приводит к возрастанию лечебного эффекта лекарства).

Из полученного решения уравнения (9) можно наблюдать, что плато-эффект начинается в некоторое время, когда уровень концентрации лекарственного препарата в крови в среднем стабилизируется (K_s), но концентрация продолжает колебаться относительно среднего уровня (рис. 4, график динамики концентрации лекарственного препарата в крови при многократном дозировании лекарственного препарата в организм БО, t – время отсчета).

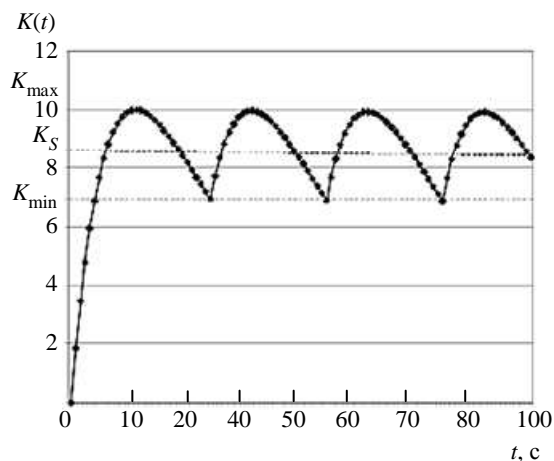


Рис. 4

Для достижения оптимального терапевтического эффекта в клиническом лечении необходимо выбирать индивидуальную стратегию дозирования лекарственного препарата, где последнего можно достичь использованием методов управления дозированием лекарственного препарата и выбором интервала времени для повторного введения. Таким образом, чтобы минимальная концентрация K_{\min} в крови была не ниже порогового значения концентрации лекарственного препарата, при котором обеспечивается определенный лечебный эффект, а максимальная концентрация K_{\max} не превышала бы уровень безопасной концентрации лекарственного препарата.

Обеспечение стабильного уровня концентрации лекарственного препарата и повышения эффективности лечебного процесса организма можно получить в результате нескольких приемов лекарственного препарата, используя фактор психофизиологического воздействия с помощью методов управления функциональным состоянием организма.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белоусов Ю. Б., Гуревич К. Г. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: спец. вып. сер. «Рациональная фармакотерапия». М.: Литтерра, 2005. 288 с.

2. Шмидта Р. Физиология человека. 3-е изд. Т. 3 / под ред. Р. Шмидта и Г. Тевса; пер. с англ. М.: Мир, 2005. 228 с.

3. Kinetics of peptide uptake and tissue distribution following a single dose of peptide / B. Metzler, S. M. Anderton, S. P. Manickasingham, D. C. Wraith // Immunol. Invest. 2000. Vol. 29, № 1. P. 61–70.

4. Беллман Р. Математические методы в медицине / пер. с англ. М.: Мир, 1987. 200 с.

M. K. Ahlakov, M. A. Munassar
Saint Petersburg Electrotechnical University «LETI»

MATHEMATICAL MODEL OF DETERMINING THE CONCENTRATION OF DRUG IN THE BLOOD OF A BIOLOGICAL OBJECT

Considers the option of a mathematical model hit of the drug into the biological object at various ways of injection while carrying out medical procedures. An important point in this case is the delivery of drug to the appropriate patient body based redistribution of administered drug in different sections of a biological object.

Mathematical model, drugs, pharmacokinetics, blood, absorption, biological object, concentration, elimination