

SZÁMITÓGÉPES TERÁPIA TERVEZÉS

Deutsch Tibor, Várkonyi Péter

Eötvös Lóránd Tudományegyetem, Chinoin Gyógyszerárugyár

Előadásunkban három terápiatervezési feladat kapcsán mutatjuk be a számítógépes modellezés és szabályozás alkalmazását optimális gyógyszeradási problémák megoldásában. A gyógyszer input meghatározása a modell identifikációval rokon feladat, míg azonban az utóbbinál a mért biológiai válaszból a gyógyszer-szervezet kölcsönhatására következtünk, addig itt az elérni kívánt terápiás hatás szolgál az optimális gyógyszer-adás kiszámítására [1]. Az "a priori" optimális gyógyszeradagolás a beteg populáció egészére vonatkozóan biztosítja a maximális terápiás hatást. Míg az egyénre szabott visszacsatolás nélküli kezelésnél az orvos nem rendelkezik megfelelő mennyiségű és főként gyakoriságu információval betege aktuális állapotáról, addig a feedback elvű terápiánál a gyógyszeradás a beteg mindenkori állapotának megfelelően valósul meg. Mindhárom esetben a tervezés alapja a terápiás cél valamint modell, továbbá a beteg/ek/ gyógyszerre adott válaszának kvantitatív jellemzése.

"A priori" Litium terápia tervezés

A mániás depresszióban alkalmazott litium kezelés sikere döntően attól függ, hogy sikerül-e az egyensúlyi plazmaszintet a terápiás tartományban $0,8-2,0$ mEq/lit/ biztosítani. A tartományból felül kilépve toxicitási tünetek jelentkeznek, míg alacsonyabb szintek a hatás megszűnését eredményezhetik. A feladat olyan litium adás meghatározása, mellyel a betegek maximális hányadánál érünk el megfelelő terápiás hatást. A megoldás menetét az 1-3 ábrák szemléltetik.

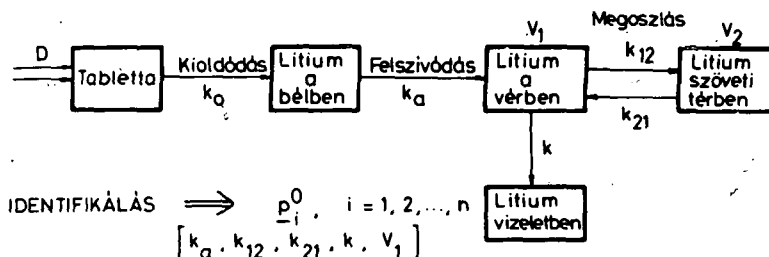
Az 1. ábra mutatja az orális Li készítmények 2 kompartmentes modelljét. A modellparaméterek értékét 40 betegen végzett kinetikai mérésekből határoztuk meg [2]. Az i -edik betegre kapott paramétervektor p_i a felszívódásra, megoszlásra, valamint ürülésre vonatkozó állandókat tartalmazza. Az egyedi paramétervektorok valamint azok kovariancia mátrixainak C_i felhasználásával maximum likelihood becsléssel

számítottuk a populációra jellemző átlagos paramétervektort p valamint kovariancia mátrixot $C(1)$. Ezt követően a beadott dózissal D , valamint adási időpontoktól T definiáltuk a szóbjövő adagolási módokat (2). Az egyidejűen bevehető tablettaszámot $1/2$ tablettánként változóknak tételítettük fel oly módon, hogy a beteg Li clearance-től függően $1/2 - 4$ közötti tablettaszámot irtunk elő [2].

A 2. ábra mutatja a terápiás csatorna elhagyását "büntető" függvényt (3), melynek felhasználásával a kezelés célfüggvénye matematikailag is megfogalmazható (4-6). (4) képlet szolgáltatja a 24 órára definiált célfüggvényt, míg (5) ennek várható értéke. Az optimális u (q) stratégiát az tünteti ki, hogy ez biztosítja a terápiás célfüggvény várható értékének minimumát [6]. A feladatot egy sztochasztikus optimalizálási módszerrel oldottuk meg [2], a kapott eredményeket a 3. ábrán mutatjuk be. Látható, hogy míg a konvencionális Li terápiánál a betegek mindössze 4 %-ánál marad a Li szint a kívánt tartományban, ez az arány az optimalizált stratégia esetén 95 %-ra nő, anélkül, hogy a toxicitási veszély fokozódna.

„A PRIORI” OPTIMÁLIS LITIUM TERÁPIA

1. FARMAKOKINETIKAI MODELL



2. PARAMÉTER ELOSZLÁS

MAXimum likelihood becslés

$$V(p, C) = \log \prod p(p_i^0 / p, C, C_i)$$

$$V(p, C) = \sum_{i=1}^n \log \det(C_i + C) + \sum_{i=1}^n (p_i^0 - p)^T (C_i + C)^{-1} (p_i^0 - p) \quad (1)$$

\Downarrow
 p, C

3. TERÁPIA DEFINÍCIÓ

$$u(t, D, T) = \sum_{i=1}^N D_i \delta(t - T_i); \quad T = [T_1 \dots T_N] \quad (2)$$

$$D = [D_1 \dots D_N]$$

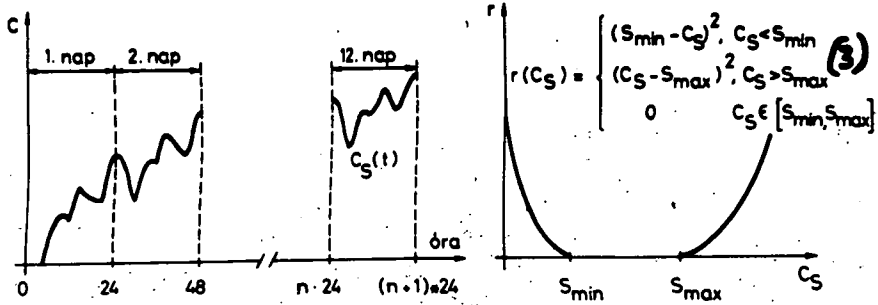
1. ábra

Tobramycin kezelés individualizálása [3]

Noha az antibiotikus terápia hatásosságáért az egyensúlyi plazmaszintek felelősek, az ismételt dozirozás folytán bekövetkező gyógyszer kumulálódás - különösen az aminoglikozid típusu készítményeknél - súlyos mellékhatásokkal járhat. Alapvető jelentőségű tehát az egyénre szabott beállítás, melyet a Tobramycin im. adása kapcsán szemléltetünk [3]. A Tobramycin farmakokinetikáját az 1 kompartmentes modellel irtuk le (7) /4. ábra/. A normál, valamint károsodott vesefunkcióju betegeken meghatározott kinetikai állandók értékét szintén a 4. ábra mutatja. Az ábrából kitűnik, hogy a két csoport között csak a veseműködéstől függő S_e kreatinin szint valamint eliminációs állandó értékekben jelentkezik szignifikáns különbség. A talált magas korreláció alapján a terápia tervezéshez a betegek S_e kreatinin szintjét használtuk az eliminációs állandó előrebecsléséhez.

A feladat ebben az esetben is abból állt, hogy a dozirozást úgy válasszuk meg, hogy a kialakuló állandósult állapotú Tobramycin szintek a terápiás tartományban helyezkedjenek el. Az egyénre illesztett terápiát szimulációs program segítségével választottuk ki, mely a beteg kinetikai paramétereinek ismeretében módot nyújt a várható

4. TERÁPIÁS CÉLFÜGGVÉNY



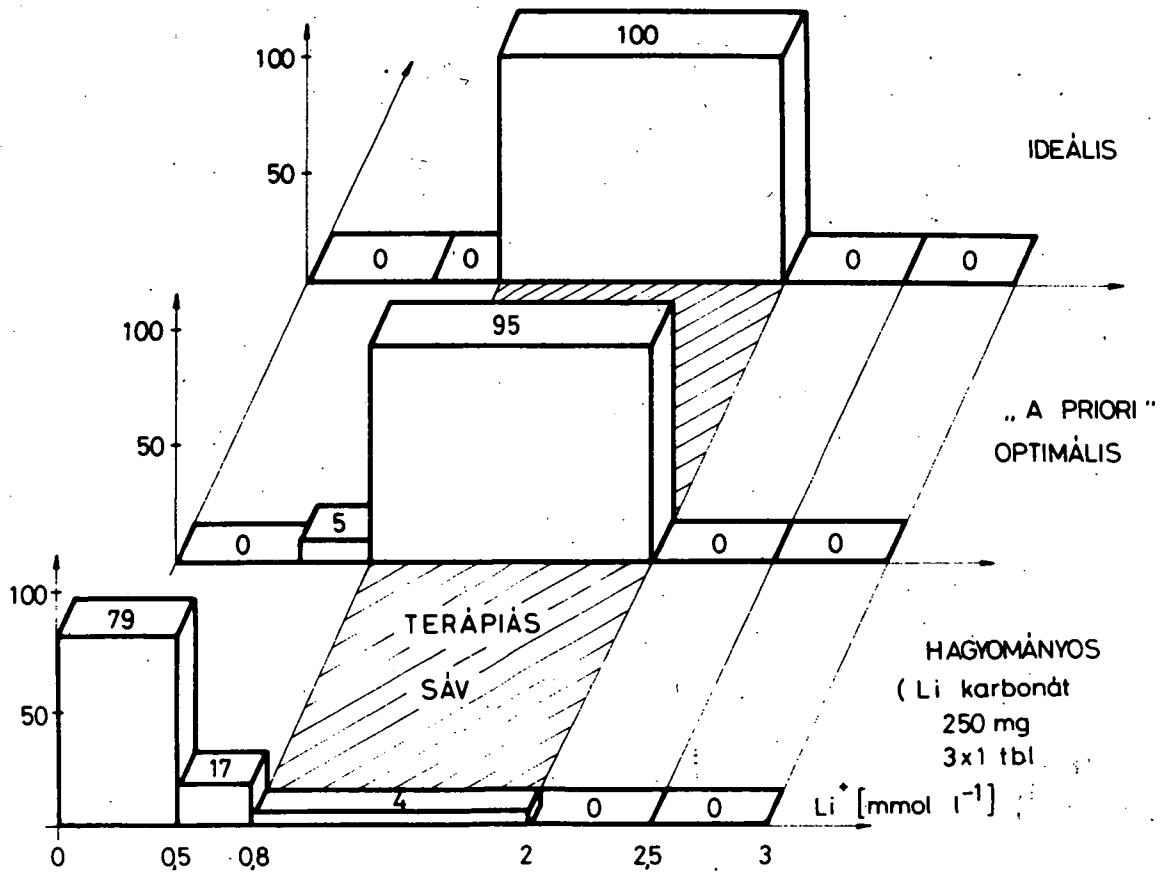
5. OPTIMALIZÁLÁS

$$R_q(p_i) = \frac{1}{24} \int_0^{24} [C_q(\tau, p_i)] d\tau \quad (4)$$

$$\Theta(q) = \int_P p(\xi) R(q, \xi) d\xi = E[R(q, \xi)] \quad (5)$$

$$u(\hat{q}) : \hat{q} = \text{Inf } \Theta(q) \quad (6)$$

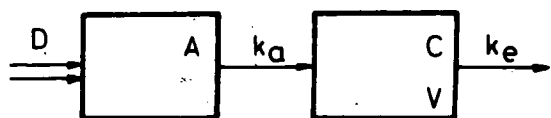
2. ábra



3. ábra

TOBRAMYCIN DOZIROZÁS (im. 1mg / kg TS.)

- MODELL



$$C_n(t) = \frac{k_a A_n^0}{k_a - k_e} \left(e^{-k_e t} - e^{-k_a t} \right) + c_n^0 e^{-k_e t}$$

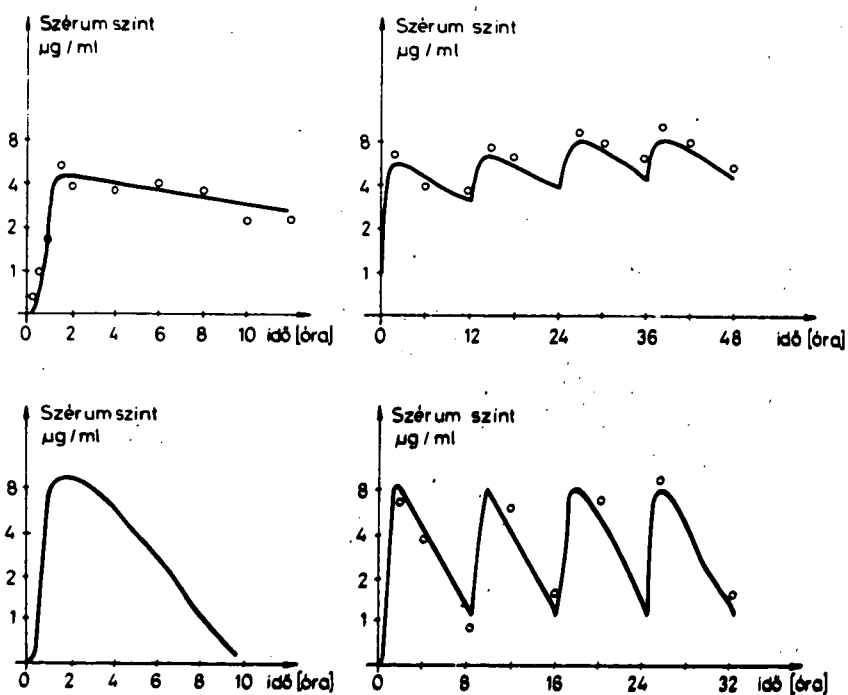
$$A_n^0 = D_n + A_{n-1}^0 e^{-k_a T_{n-1}} \quad (7)$$

$$C_n^0 = C_{n-1}(T_{n-1})$$

	Normál vesefunkció	Beszűkült vesefunkció
	N = 14	N = 7
S_e creatinin	1,02 (0,26)	3,15* (0,44)
$T_{1/2}$ [óra]	2,13 (0,35)	4,73* (0,76)
K_a óra ⁻¹	2,49 (0,48)	2,35 (0,43)
V [l kg ⁻¹]	0,12 (0,03)	0,10 (0,03)

* : p < 0.05

4. ábra



5. ábra

plazmaszintek predikciójára. Az 5. ábrán két betegnél a kezelés során kialakuló mért, valamint számított plazmaszinteket tüntettük fel. Látható, hogy beszűkült vesefunkcióju betegnél azonos dózisok mellett a dozirozási intervallumot 8 órától 12 órára kell nyújtani ahhoz, hogy a Tobramycin szint ne lépjen ki a megengedett tartományból.

Mesterséges pancreas algoritmus optimalizálása

Az utóbbi években a cukorbetegség kezelésében minőségi változást hozott a programozható inzulin infúziós pumpák [4], valamint a feedback elven működő mesterséges pancreas-ok [5] megjelenése. Az inzulin infúziós pumpák programozásával jelen Kollokviumon külön előadásban foglalkozunk [7]. Itt a glukoz kontrollált inzulin infúziós rendszerek /GCIIS/ programozását tárgyaljuk.

A kísérleteinkben használt BIOSTATOR /Miles, USA/ szabályozó algoritmusát a 6. ábra mutatja. A (8) összefüggésből látszik, hogy az inzulin infúziós sebessége I/t egy statikus I_s valamint dinamikus I_d tag összegeként áll elő. I_0 a bazális inzulin infúzió, G az aktuális, G_0 az alap vércukor érték, \dot{G} a vércukor változás sebessége, QI, KR ill. KF szabályozó paraméterek. A feladat QI, KR valamint KF értékek olyan beállítása, melynél az egyes étkezéseket követően a beteg vércukor válasza a 6. ábrán szemléltetett normoglikémiás tartományban halad.

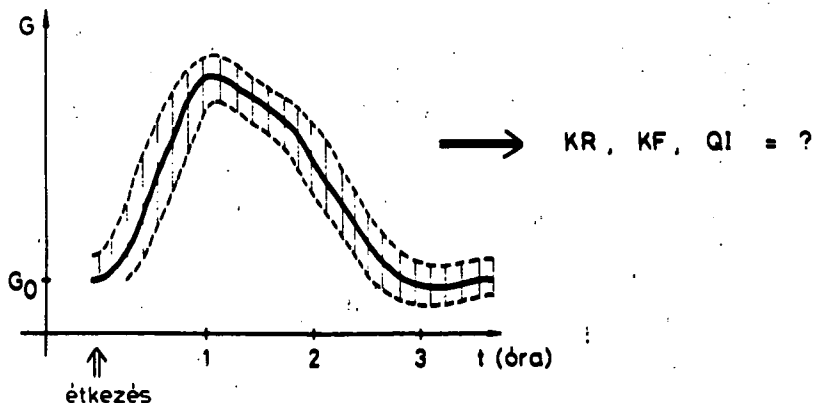
ALGORITMUS :

$$I(t) = \min \left[(I_s + I_d) , I_{max} \right]$$

$$I_s = \begin{cases} I_0 \left(\frac{G - G_0}{QI} + 1 \right)^2, & \text{ha } \frac{G - G_0}{QI} + 1 > 0 \\ 0, & \text{ha } \frac{G - G_0}{QI} + 1 \leq 0 \end{cases}$$

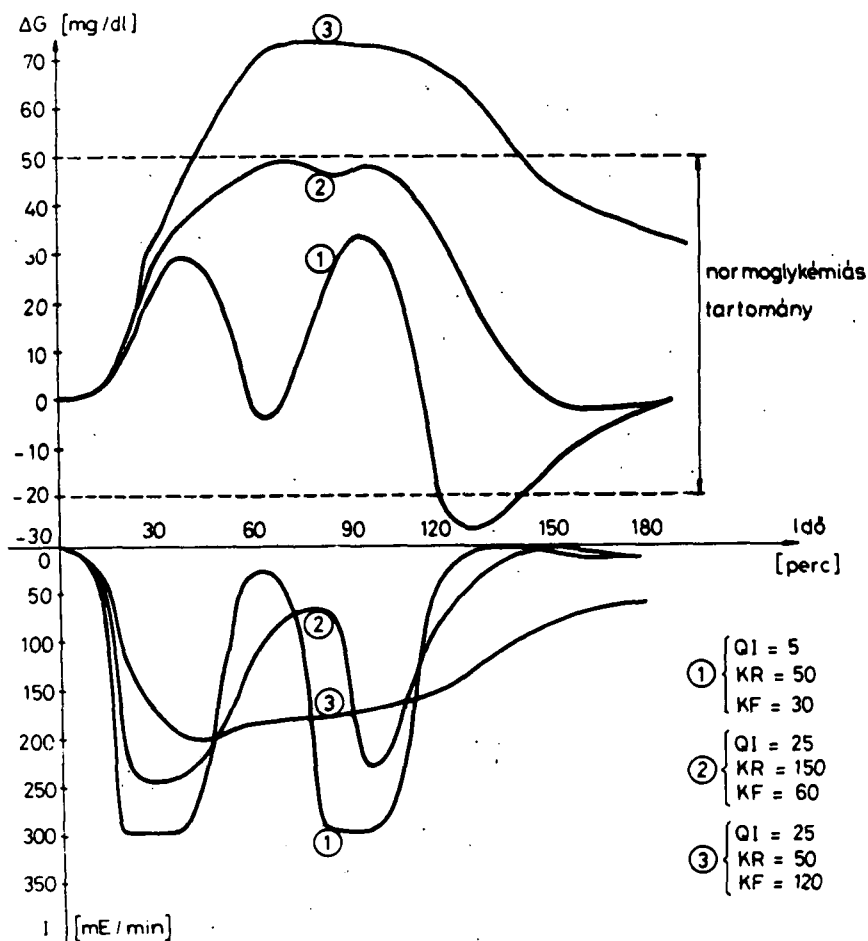
$$I_d = \begin{cases} KR \cdot (G - G_0) \cdot \dot{G} \cdot I_0, & \text{ha } \dot{G} > 0 \\ KF \cdot (G - G_0) \cdot \dot{G} \cdot I_0, & \text{ha } \dot{G} < 0 \end{cases} \quad (8)$$

Feladat :



6. ábra

A feladat megoldására az inzulin terápia lináris rendszer modelljét alkalmaztuk [6], mely a beteg inzulinérzékenységi függvényét és szénhidrát abszorpciós kinetikájának fekete doboz típusú leírását tartalmazza. A kidolgozott szimulációs program segítségével megvizsgáltuk, hogy a BIOSTATOR szabályozó paramétereinek különböző állítása milyen következményekkel jár a vércukor profil alakulására. Átlagos inzulin érzékenységi és felszívódási kinetikával rendelkező beteg esetén kapott eredményeket mutat a 7. ábra. Látható, hogy túlságosan erős statikus kontroll nagy lengéseket okoz a rendszer viselkedésében, mely hypoglikémiát is okozhat. Amennyiben viszont a dinamikus kontroll válik dominánssá, a vércukorszint kilép a megengedett tartományból. Az ideális profilt a statikus és dinamikus kontroll olyan vegyítésével lehet biztosítani, melynél az elég intenzív statikus kontroll biztosítja a vércukor emelkedés "megfogását" és a normalizálást, ugyanakkor a dinamikus kontroll időben észleli a felszívódás első fázisában jelentkező glukoz szint emelkedését. Az alapértékre való visszatérés simasága szempontjából lényeges a KF érték megfelelő beállítása is.



7. ábra

Irodalom

- [1] V.F. Smolen: IEEE. Proc. Int. Conf. on Cybernetics and Society, Washington /1976/ pp. 340-356
- [2] J.F. Boisvieux: These de Doctorat d'État, Paris /1978/
- [3] H. Gráber, E. Ludvig, M. Árr, T. Deutsch, T. Magyar: Zbl.Pharm. 118/1979/ p. 189-193
- [4] A.M. Albisser, C.K. Botz, B.S. Leibel: Diabetologia, 16 /1979/ pp. 129-133
- [5] Service F.J. et al.: Diabetes Care, 3 /1980/ pp. 278-284
- [6] G. Tamás, T. Deutsch, M. Schulz, I. Hermányi, Horm. Metab. Res. Suppl. 12, /1982/ 172-175
- [7] Pollák T., Deutsch T.: 11. Neumann Kollokvium, Széged /1982/