

УДК 004.4:615.01

І.Є. Андрушак, В.О. Піддубний

Луцький національний технічний університет

КОНЦЕПТУАЛЬНІ ПІДХОДИ ДО ПРОГРАМНОГО СЕРЕДОВИЩА ПІДТРИМКИ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ СИСТЕМНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

В роботі здійснено аналіз програмного забезпечення, яке використовується при проведенні фармакокінетичних досліджень. Запропоновано концептуальні підходи у вигляді інформаційних моделей для розробки веб-інтегрованого програмного середовища, в склад якого входить бібліотека Java-класів, що дозволяє моделювати основні способи введення лікарських препаратів.

Ключові слова: фармакокінетика, веб-інтегроване програмне середовище, алгоритми інтегрування, диференціальні рівняння.

Постановка проблеми. Фармакокінетика розвинулась значною мірою за останні чотири десятиріччя, широко використовуючи фізико-хімічні, біохімічні, математичні, статистичні, радіоімунні, ферментохімічні, спектрофотометричні, хроматографічні, полярографічні методи дослідження для встановлення загальних закономірностей взаємодії лікарської речовини і тканинних мішеней.

Головне завдання експериментальної фармакокінетики - вивчення трансформації лікарських засобів в організмі тварин у нормі і при моделюванні різних захворювань.

Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядається як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських засобів в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин з тканинними рецепторами.

Одним з основних показників, що визначають ефективність лікарських засобів, є концентрація лікарської речовини в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині практично неможливо. Для визначення фармакокінетичних параметрів реєструють кількість лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові і в ділянці рецептора.

Аналіз останніх досліджень. Фармакокінетика лікарських засобів (ЛЗ) включає оцінку особливостей транспорту лікарської речовини (ЛР) в тканини і органи, а також визначення швидкостей транспорту і елімінації утворених метаболітів, з тим, щоб згодом оцінити зв'язок цих індивідуальних розбіжностей з ефективністю лікування.

Організм реагує на ЛЗ, як на чужерідну хімічну речовину і робить все, що приводить до нейтралізації і виведення її. Одні ЛЗ виводяться в незміненому вигляді (легко розчинні у воді). Більшість лікарських речовин в організмі людини піддається біохімічним перетворенням зі зміною початкової структури, тобто біотрансформації. В результаті таких реакцій утворюються терапевтично активні, індіферентні або токсичні продукти.

За допомогою фармакокінетичних характеристик можна визначити швидкість всмоктування, обсяг розподілу, швидкість елімінації лікарської речовини та інші параметри.

Більшість моделей фармакокінетики вимагають використання методів чисельного моделювання, оскільки вони включають диференціальні рівняння та описи нелінійних процесів. Таким чином, рівняння фармакокінетичних моделей приводять до алгоритмів інтегрування, які реалізуються через мови програмування, програмне забезпечення для моделювання або електронні таблиці. Мови програмування для моделювання та комерційні пакети дозволяють підпрограмно використовувати алгоритми інтегрування таким чином, що немає жодного сенсу для дослідника заглиблюватися в питання отримання чисельних розв'язків диференціальних рівнянь [1]. Однак, якщо для моделювання використовується мова програмування (BASIC) або електронні таблиці (Lotus 1-2-3, QuattroPro, Microsoft Excel), тоді досліднику доводиться писати програмний код для відповідного алгоритму чисельного інтегрування (наприклад, методів Ейлера, Рунге-Кутта). В таких випадках якість алгоритмів інтегрування залежить від того, яким чином визначені інтервали інтегрування [2].

Дослідник також повинен володіти поняттями оптимізаційних процедур, що пропонуються пакетами програмного забезпечення, особливо якщо параметри повинні оцінюватися на основі

експериментальних даних методами статистичної оптимізації. Сучасні комп'ютери мають прийнятну швидкість та об'єми пам'яті, що вимагаються у фармакокінетичному моделюванні та оптимізації параметрів. Тому даний аспект сьогодні так актуально не звучить.

Точність чисельного представлення фармакокінетичних моделей визначається процедурою відлагодження, яка полягає в процесі пошуку помилок в комп'ютерних програмах. „Жучки” у фармакокінетичних моделях, що описуються програмою, можуть бути наслідком помилок набору, або ж нелогічних математичних тверджень. Для усунення цих помилок важливо уважно вивірити програмні коди моделі. Комерційне програмне забезпечення для моделювання може на етапі переведення коду моделі, написаного на мові високого рівня, в машинну мову визначити синтаксичні/мовні помилки, пов'язані з некоректним записом коду моделі. Однак такі можливості діагностики помилок не можуть визначити помилки, пов'язані з неправильним математичним представленням процесу, описаному на коректній мові програмування без помилок при наборі. Відповідальність за коректне введення рівнянь, використовуючи програмне забезпечення для моделювання, лягає на дослідника. Така перевірка повинна здійснюватися спочатку розробником, а потім особами, що не залучалися в розробку моделі [5].

Відповідальність за те, що комп'ютерна реалізація фармакокінетичної моделі не містить помилок, лежить на розробнику моделі. Коли розробник моделі пише свою власну програму, слід обґрунтувати прийнятність алгоритму та кроків інтегрування.

Постановка завдання. На основі аналізу існуючого програмного забезпечення, яке використовується у фармакокінетичних дослідженнях, запропонувати веб-інтегроване програмне середовище, яке реалізує основні математичні моделі введення лікарського препарату.

Основна частина. Програмне забезпечення для фармакокінетичного моделювання включає такі програмні продукти:

- компілятори Fortran з пакетами бібліотек IMSL, C, Pascal, Basic. Багато розробників випускають різні пакети компіляторів. Пакети з компіляторами мов програмування вимагають знання комп'ютерного програмування. Даний підхід є найгнучкішим способом фармакокінетичного моделювання [3];

- ACSL, ACSL-Tox, або acsIXtreme (Advance Continuous Simulation Language) - розробка The Aegis Technologies Group, Inc., Huntsville, AL. Найширше використовується в перфузійному моделюванні задач токсикології. Мова розроблена для моделювання неперервних систем, що описуються залежними від часу нелінійними диференціальними рівняннями;

- SimuSolv - розробка Dow Chemical Company, Midland, MI (на сьогодні більше не розповсюджується поза межами компанії). Вона надає можливість використовувати мову ACSL для опису динамічних нелінійних систем, що транслюється у FORTRAN [6];

- Matlab (The MathWorks, Natick, MA). Представляє собою математичне програмне забезпечення з обчисленнями на основі матриць, алгоритмами, здатними розв'язувати системи звичайних диференціальних рівнянь, графічного нелінійного моделювання (Simulink) [1];

- Microsoft Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA). При цьому не потрібно ні транслювати модель, ні компілювати її у програму. Але користувач сам повинен описати алгоритм інтегрування [2];

- ScoP (Simulation Control Program) - розробка Simulation Resources, Inc., Redlands, CA. Є програмою інтерактивного керування конструюванням моделей; коли використовується разом з компілятором C compiler, то SCoP значно спрощує конструювання програми моделювання; [4]

- Stella (Isee Systems, Lebanon, NH (колишня High Performance Systems Inc.)). Це програмне забезпечення Macintosh з інтерактивним графічним інтерфейсом; надає можливість користувачу генерувати моделі з діаграмами, вимагаючи мінімального знання комп'ютерного програмування [3];

- Mathematica (Wolfram Research, Inc., Champaign, IL). Це математичне програмне забезпечення з матричними обчисленнями; алгоритми чисельного інтегрування для розв'язку систем звичайних диференціальних рівнянь [7];

- Berkely Madonna (Robert Macey і George Oster, University of California at Berkeley, CA). Це програма для розв'язування диференціальних рівнянь загального призначення. Розроблена в Berkeley при сприянні National Science Foundation і National Institutes of Health. Сьогодні вона використовується в навчальних і комерційних закладах для побудови математичних моделей в наукових дослідженнях і навчанні [8];

- CMATRIX (Robert Ball and Sorell L. Schwartz, Georgetown University, Washington, DC). Це система, що дозволяє користувачу створювати компартментні моделі на основі власного

біологічного матеріалу, залишаючи програмному забезпеченню побудову та чисельний розв'язок диференціальних рівнянь [9];

- BASICA (California Department of Pesticide Regulation, Sacramento, CA) реалізує алгоритми чисельного інтегрування, розроблені для перфузійного моделювання [10];

- AVS (Application Visualization System) - розробка Advanced Visual Systems, Inc., Waltham, MA. Це пакет програмного забезпечення візуалізації, здатний імпортувати оброблені зображення і поєднувати їх використання з мовою ACSL для створення тривимірного представлення перфузійних моделей препаратів в організмі [11];

- MCSim (Drs. Bois and Maszle). Дане програмне забезпечення полегшує проведення Баєсівського аналізу перфузійних моделей, хоча не має графічного інтерфейсу [12].

Здійснивши характеристику програмних продуктів, бачимо, що вони не підтримують веб-технології. Це створює певні проблеми з їх переносом на нові платформи і ширшим використанням.

Загальні принципи побудови автоматизованої системи керування були запропоновані В.М. Глушковим [13]. Застосовуючи головні з них до розробки фармакокінетичної інформаційно-керуючої системи з позицій сучасних досягнень в галузі інформаційних технологій та фармакокінетики приходимо до наступних положень.

1. Принцип нових задач. Згідно з цим принципом, застосування ІКС до розв'язування задач, що традиційно вже знайшли некомп'ютерний шлях вирішення, є неефективним. Інформаційно-керуюча система зорієнтована на моделювання та аналіз задач фармакокінетики, які традиційно не могли бути розв'язані в лабораторних чи клінічних умовах: внаслідок великої вартості проекту, великих часових проміжків (довготривалі зміни концентрації лікарського препарату) або відсутності лабораторного обладнання.

2. Принцип комплексного підходу. Повинна бути проведена структуризація об'єкта керування та системи керування ним, що склалася. Традиційно в якості об'єкта керування при проведенні фармакокінетичних досліджень розглядають живий організм. Керуванням відносно нього є різного роду експерименти, що проводяться з метою розв'язання задач пошуку оптимальних схем лікування.

3. Принцип максимально доцільної мінімізації проектних рішень. Проект інформаційно-керуючої системи, що розробляється, повинен бути придатним до використання при розв'язанні багатьох споріднених задач. Велике значення при цьому має дотримання об'єктно-орієнтованого підходу при розробці концептуальної моделі ІКС.

4. Принцип неперервного розвитку системи. Суть цього принципу полягає у сповідуванні модульної процедурно-орієнтованої структури побудови ІКС, пропонується об'єктно-орієнтована організація інформаційної моделі ІКС та її складових. Розумне використання в об'єктно-орієнтованому підході таких понять, як абстрактні класи та методи робить можливості ІКС щодо її модернізації та поповнення новими задачами практично невичерпними.

5. Принцип єдиної інформаційної бази. Полягає в тому, що потрібно уникати дублювання інформації, а накопичена в процесі роботи ІКС інформація повинна використовуватися для розв'язування багатьох задач. Інформація про виконані фармакокінетичні дослідження повинна зберігатися у вигляді бази.

6. Принцип стандартизації систем програмування. Однакові або подібні задачі повинні розв'язуватися на різній технічній базі. Представлена ІКС орієнтована на Інтернет-програмування. При цьому ядро інформаційно-керуючої системи повинно розміщуватися на комп'ютері-сервері. Користувач ІКС бачить на комп'ютері-клієнті лише результати роботи програм ІКС.

7. Принцип дружнього інтерфейсу при введенні та виведенні інформації. Якщо раніше принцип полягав у мінімізації в процесі введення та виведення (тобто, щоб його взагалі обминути), то сьогодні ставиться задача надання способу введення-виведення зручності (дружності). Стосовно медичних ІКС, то крім типових технічних проблем, пов'язаних із введенням-виведенням текстової у вигляді форм графічної, аудіо- та відеоінформації долучаються ще психологічні аспекти, пов'язані з особливістю користувача, що працюватиме з фармакокінетичною інформаційно-керуючою системою.

В даній роботі запропоновано програмне середовище, яке реалізоване у вигляді пакету Java-класів medbioinvestigations. У склад пакету входять такі пакети і класи:

- пакет fde містить клас DelaySystemSolution, який призначений для отримання чисельного розв'язку функціонально-диференціальних рівнянь (рівнянь з дискретно або неперервно

розподіленим запізненням, інтегро-диференціальних рівнянь). Абстрактні методи fsc та phi описують праві частини та початкові умови рівнянь і визначаються в класах-нащадках;

- пакет `graph` містить класи, призначені для графічної візуалізації розв'язків рівнянь. Клас `Bounds Location` визначає часові межі для побудови графіків розв'язків. Клас `GraphConstruction` є головним в пакеті і безпосередньо здійснює побудову графіків (при цьому використовується ще ряд допоміжних класів графічного інтерфейсу). Клас `GraphicalSearchValue` дозволяє знайти момент часу, в який досягається задане значення траєкторії. Клас `FunctionList` призначений для збереження списку функцій для відображення в одній графічній площині.

- пакет `pharmacokinetics` містить класи з описом основних фармакокінетичних моделей. У моделях використано компартментний підхід. Так, підпакет `impulsiveInput` призначений для моделювання миттєвого внутрішньо-судинного введення лікарського препарату. Сюди входять класи: `DrugMMImpulseInjectionSystem` - підклас класу `DelaySystemSolution`, що описує праві частини рівнянь; `DrugMMImpulseInjectionSystemGraph` - підклас класу `GraphConstruction` для побудови графіків відповідних розв'язків; `DrugMMImpulseInjectionSystem GraphMenu` - клас-меню для побудови графіків; `DrugMMImpulseInjectionSystemInputDataFrame` - клас-фрейм для введення початкових даних та визначення параметрів моделі; `DrugMMImpulseInjection SystemLinearization` - підклас класу `DelaySystem Solution` для проведення лінеаризації системи. Підпакети `constantContinuousInfusion` та `extravascularRoute` мають подібну структуру і призначені для моделювання сталої неперервної інфузії та введення лікарського препарату шляхом позасудинного руслу.

Початкова сторінка демо-версії проекту фармакокінетичного моделювання зображена на рис.1.

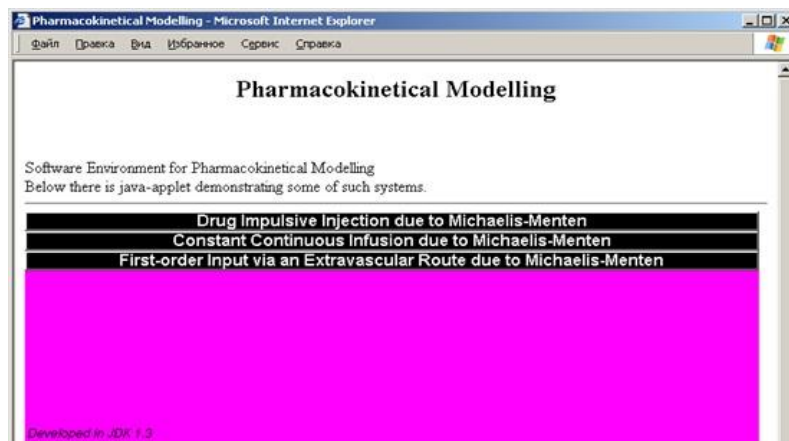


Рис.1 Початкова сторінка програми

На рис. 2 показані вікна з внесеними параметрами для моделі позасудинного введення лікарського препарату та з графічним зображенням розв'язків моделі – концентрації лікарського препарату в шлунково-кишковому тракті та у всьому іншому тілі (включаючи печінку).

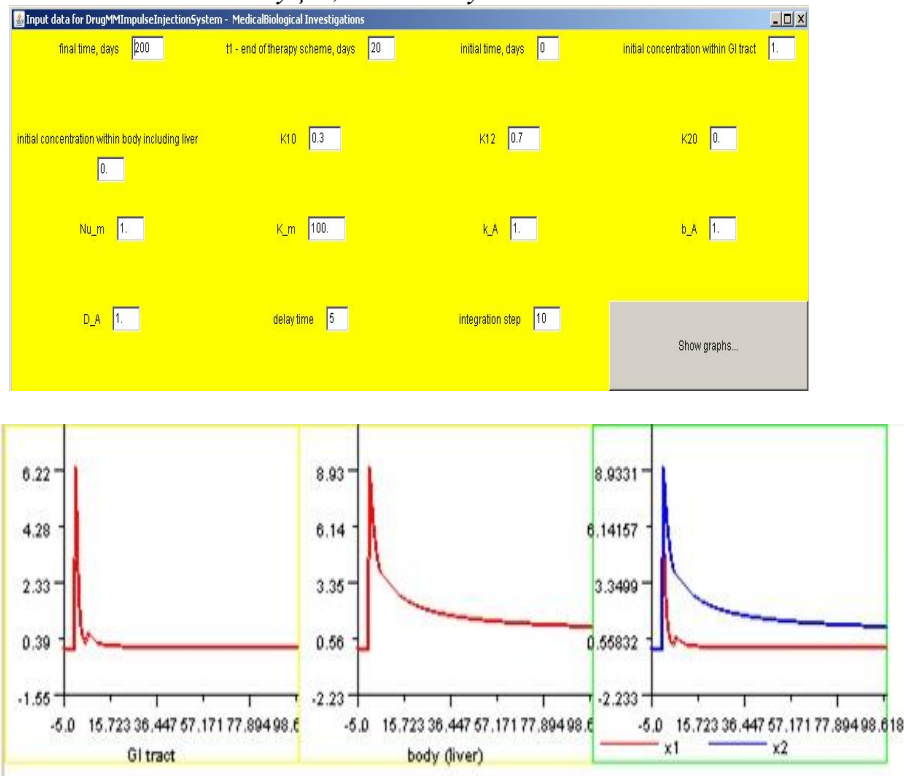


Рис.2 Результати розв'язків для моделі позасудинного введення лікарського препарату

На рис.3 показані вікна для вводу параметрів і з внесеними параметрами і отриманими розв'язками для моделі сталої неперервної інфузії лікарського препарату.

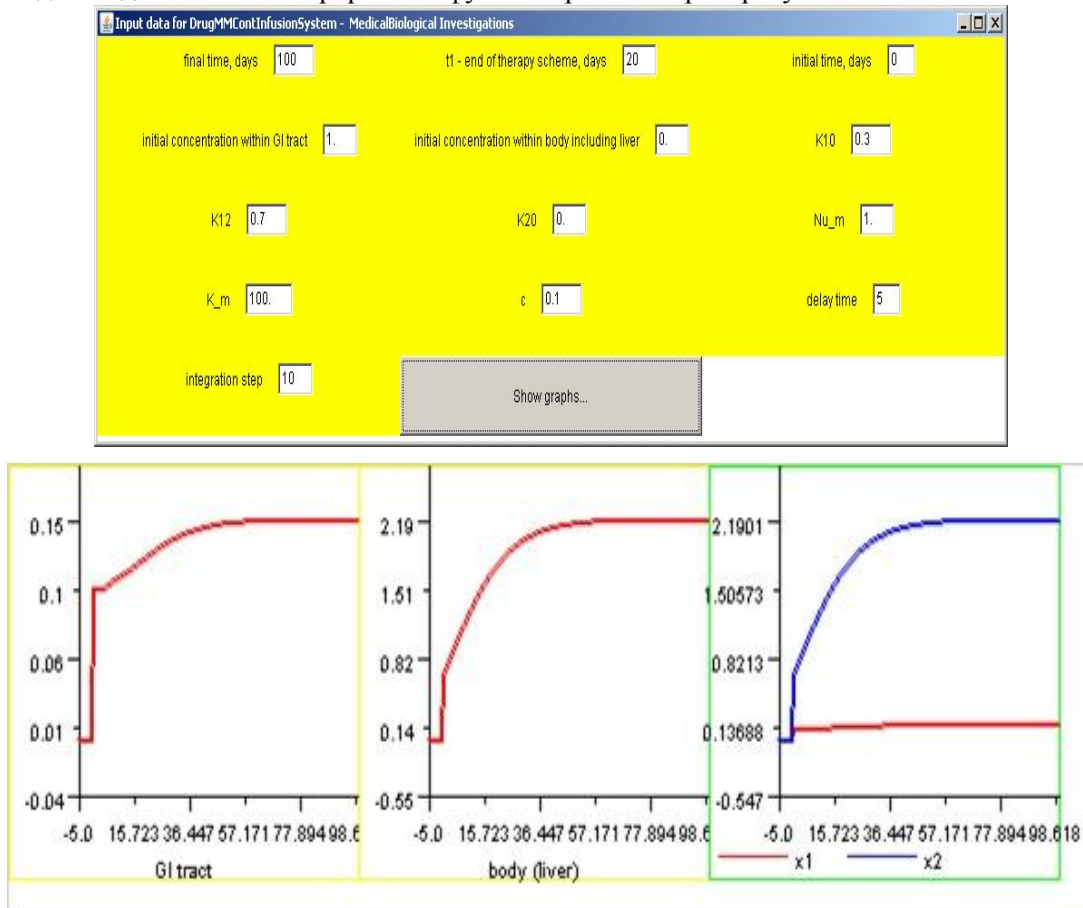


Рис.3 Результати розв'язків для моделі сталої неперервної інфузії лікарського препарату

Висновки і перспективи. Існуюче програмне забезпечення, яке використовується у фармакокінетичних дослідженнях, має два суттєвих недоліки:

- програмний - воно, як правило, не є веб-інтегрованим;
- системний - відсутні засоби для моделювання ередитарних систем (з дискретно або неперервно розподіленим запізненням і ін.).

На основі проведеного аналізу програмних продуктів, які вже використовуються, було розроблене програмне середовище для фармакокінетики у вигляді бібліотеки Java-класів. В перспективі таке програмне середовище повинно бути орієнтоване на побудову і дослідження як компартментних, так і перфузійних моделей [14].

1. Easterling M.R. Comparative analysis of software for physiologically based pharmacokinetic modeling: simulation, optimization, and sensitivity analysis / M.R. Easterling, M.V. Evans, E.M. Kenyon // *Toxicol. Methods.* - 2000. - Vol. 10. - P. 203-229.
2. Haddad S., Pelekis M., Krishnan K. A methodology for solving physiologically based pharmacokinetic models without the use of simulation softwares // *Toxicol. Lett.* - 1996. 85. - P. 113-126.
3. Hoang K.C.T. Physiologically based pharmacokinetic models-mathematical fundamentals and simulation implementations // *Toxicol. Lett.* - 1995. - Vol. 79. - P. 87-98.
4. Menzel D.B. R.L. [et al.] Resources available for simulation in toxicology: specialized computers, generalized software and communication networks / D.B. Menzel, R.L. Wolpert, J.R. Beger, *Drink Water and Health.* - 1987. 8: - P. 229-254.
5. Clark L.H., Setzer R.W., Barton H.A. Framework for evaluation of physiologically-based pharmacokinetic models for use in safety or risk assessment // *Risk Anal.* - Vol. 24, № 6.
6. Rey T.D., Havranek W.A. Some aspects of using the SimuSolv program for environmental, pharmacokinetics and toxicological applications // *Ecological Modeling.* - 1996. -Vol. 86. - P. 277-282.
7. Burmaster D.E. Trivariate distribution for the height, weight, and fat of adult men / D.E. Burmaster, D.M.A. // *Murray Risk Anal.* 1998. Vol. 8. - P. 385-389.
8. Reddy M.B. [et al]. Physiological modeling of inhalation kinetics of octamethylcyclotetrasiloxane in humans during rest and exercise / M.B. Reddy, M.E. Andersen, P.E. Morrow // *Toxicol. Sci.* - 2003 - Vol. 72. - P. 3-18.
9. Ball R., Schwartz S.L. Cmatrix: software for physiologically based pharmacokinetic modeling using a symbolic matrix representation system // *Comput. Biol. Med.* - 1994. - Vol. 24.P. 269-276.
10. Dong M.H. Microcomputer programs for physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) modelling // *Comput. Methods Programs Biomed.* - 1994. - Vol. 45. - P. 213-221.
11. Nichols J., Rheingans P., Lothenbach D. et al. Three-dimensional visualization of physiologically based kinetic model outputs // *Environ. Health Perspect.* - 1994. - Vol. 102.-P. 952-956.
12. Jonsson F., Johanson G. The Bayesian population approach to physiological toxicokinetic toxicodynamic models-anexample using the MCSim software // *Toxicol. Lett.* - 2003. - P. 143-150.
13. Селиванов В.А., Кучумов А.А., Ермакова М.В., Галанин С.Ю., Панин М.П. Концепция построения автоматизированной системы управления. – М., 2008.
14. Минцер О.П. Биологическая и медицинская кибернетика: Справочник / Минцер О.П., Молотков В.Н., Угаров Б.Н. - К.: Наукова думка, 1989. - 375 с.