

УДК 577.3 : 616.1

Н. Г. Габова, Л. В. Недорезов

(Новосибирск)

НЕЛИНЕЙНАЯ МОДЕЛЬ ВЫВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО
ПРЕПАРАТА ИЗ ОРГАНИЗМА

Рассматривается нелинейная параметрическая модель выведения лекарственного препарата из организма при разных способах его введения. Проводится аналитический и численный анализ модели, определяются структуры фазовых пространств и особенности поведения траекторий при различных начальных условиях.

Введение. Использование математического моделирования в фармакокинетике необходимо в основном для прогнозирования динамики концентрации препарата в крови, тканях, отдельных органах при разных способах введения препарата или изменении дозировок [1—9]. В настоящей работе рассматривается нелинейная параметрическая модель выведения лекарственного препарата из организма, в которой учитывается только механизм обработки лекарственного препарата печенью [10—12].

Модель. Рассмотрим модель выведения из организма лекарственного вещества при разовой инъекции. Предполагается, что субстрат вводится в кровь и мгновенно перемешивается. Попадая в систему кровообращения, субстрат обрабатывается только печенью, а выведение продукта осуществляется через желчь. Предполагается также, что молекулы субстрата равномерно распределены в печени и каждая из них обрабатывается ферментом конечное время [10—12]. Пусть $x(t)$ — концентрация занятых ферментов в печени, $s(t)$ — концентрация субстрата в крови в момент времени t . Динамика изменения определяется двумя основными процессами: освобождением (после обработки субстрата) и образованием новых фермент-субстратных комплексов. Будем предполагать, что скорость освобождения ферментов линейно зависит от величины $x(t)$; скорость образования новых фермент-субстратных комплексов прямо пропорциональна значениям величин $s(t)$ и $K - x(t)$, где K — максимальная концентрация свободных ферментов в печени, $K \equiv \text{const} > 0$. Обозначим через R максимальную скорость образования фермент-субстратных комплексов. Тогда в первом приближении динамику рассматриваемой системы можно описать с помощью следующей системы уравнений:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -mx + \min\{R, ls(K - x)\}, \\ \frac{ds}{dt} = -\min\{R, ls(K - x)\}, \end{cases} \quad (1)$$

где $m, l \equiv \text{const} > 0$. Необходимо отметить, что параметр m определяет время обработки субстрата ферментом, а параметр l при достаточно низких значениях концентрации s совпадает с отношением максимальной скорости образования фермент-субстратного комплекса к константе Михаэлиса. Необходимо также отметить, что использованная в (1) аппроксимация скорости образования фермент-субстратного комплекса представляется более удобной и простой, чем обычно используемое отношение Михаэлиса — Ментен [10—12].

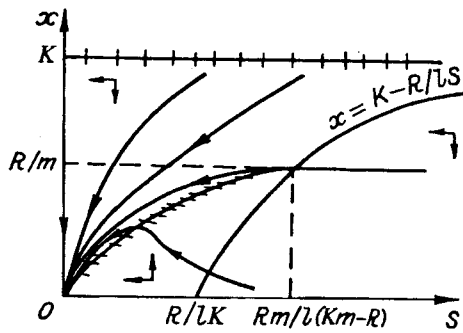


Рис. 1. Фазовый портрет системы (1)

Анализ системы дифференциальных уравнений (1) показал, что: 1) траектории решений системы не выходят за границы компакта $\{(x, s) : x, s \geq 0, x \leq K, s \leq s_0\}$, где s_0 — концентрация препарата в крови в начальный момент времени; 2) изоклина горизонтальных наклонов в неотрицательной части фазового пространства является монотонно возрастающей функцией с асимптотой $x = K$; 3) стационарная точка $(0, 0)$ — глобально устойчивое равновесие (рис. 1). Траектория системы (1), проходящая через точку $(Rm/l(Km - R)^{-1}, Rm^{-1})$, разделяет все множество траекторий на две группы: для одних наблюдается монотонное снижение $x(t)$ (монотонное снижение нагрузки на печень), для других первоначально происходит рост $x(t)$ с последующим снижением (т. е. сначала нагрузка на печень возрастает). В обоих случаях $s(t)$ асимптотически стремится к нулю.

При капельном введении препарата в организм со скоростью $B \equiv \text{const} > 0$ система (1) принимает вид:

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = -mx + \min\{R, ls(K - x)\}, \\ \frac{ds}{dt} = B - \min\{R, ls(K - x)\}. \end{cases} \quad (2)$$

Изоклины горизонтальных и вертикальных наклонов системы (2) являются монотонно возрастающими функциями. При $R \geq B$ (рис. 2) стационарная точка $E = (mBl^{-1}(mK - B)^{-1}, Bm^{-1})$ является глобально устойчивым равновесием; замкнутых предельных циклов в неотрицательной части фазовой плоскости нет (по критерию Бендиксона). При выполнении условия $R < B$ система не имеет конечных стационарных точек и $s(t) \rightarrow \infty$ при $t \rightarrow \infty$.

Рассмотрим случай выведения лекарственного вещества при введении препарата дозой D с периодом T :

$$B = B(t) = \sum_{K=1}^{\infty} D\delta(t - KT),$$

где δ — дельта-функция Дирака. В этом случае реализуются циклические режимы с периодом T и амплитудой, определяемой параметрами модели, при

$D \leq D^*$, где D^* — пороговое значение для величины вводимой дозы. Если $D > D^*$, $s(t) \rightarrow \infty$ при $t \rightarrow \infty$.

Заключение. Рассмотренная в настоящей работе модель обладает тем свойством, что в ней реализуются динамические режимы, однозначно задаваемые способом введения лекарственного препарата в организм. Учитывая

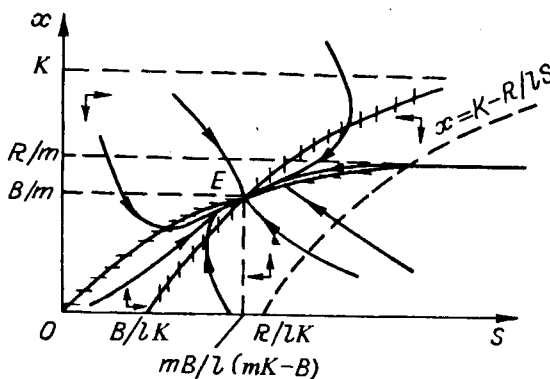


Рис. 2. Фазовый портрет системы (2) при $R \geq B$

относительную простоту модели (при учете в ее рамках основных нелинейных характеристик функционирования системы), можно предположить, что она окажется полезной при анализе и моделировании процесса БОС-тренинга в условиях использования лекарственных препаратов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беллман Р. Математические методы в медицине.—М.: Мир, 1987.
2. Рашевски Н. Некоторые медицинские аспекты математической биологии.—М.: Медицина, 1966.
3. Kaltenbach Matthien L., Curry Stephen H. Extent of drug absorption at the time of peak plasma concentration in an open one-compartment body model with first-order absorption // J. Pharm. Sci.—1990.—N 5.—P. 462.
4. Yang You-Chan. Некоторые формулы и их применение к линейным общим камерным фармакокинетическим моделям при непостоянных интервалах подачи дозы лекарства // J. Nutr. Methods and Comput. Appl.—1987.—8, N 1.—P. 44.
5. Plusquellec Y. Analytical study of three-compartment pharmacokinetic models; concentration, area under curves, mean residence time // J. Biomed. Eng.—1989.—11, N 4.—P. 345.
6. Ingram D., Saunders L., Dickenson C. J. A general model of pharmacokinetics and of pharmacodynamics // Proc. Summer Comput., Simul. Conf., Vancouver, July 11—13, 1983.—La Jola, Calif., 1983.—V. 1.—P. 652.
7. Van Rysin John, Rai Kamta. A dose-response model incorporating nonlinear kinetics // Biometrics.—1987.—43, N 1.—P. 95.
8. Cherruault Y., Sarin V. B. A five compartment linear mammillary model // Kybernetes.—1987.—16, N 4.—P. 247.
9. Briggs William L., Phelps Robert W., Swanson George D. A probabilistics approach to the single-point, single-dose problem // IEEE Trans. Biomed. Eng.—1990.—P. 37.
10. Рубин А. Б., Пытьева Н. Ф., Ризниченко Г. Ю. Кинетика биологических процессов.—М.: Изд-во Моск. ун-та, 1976.
11. Романовский Ю. М., Степанова Н. В., Чернавский Д. С. Математическая биофизика.—М.: Наука, 1984.
12. Иерусалимский Н. Д., Степанова Н. Д., Чернавский Д. С. Математическое исследование колебательных режимов при непрерывном культивировании микроорганизмов // Биофизика.—1968.—13, № 2.

Поступила в редакцию 23 декабря 1992 г.