

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI
PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Krüger-Thiernerův model



Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí bakalářské práce: **doc. RNDr. Jan Tomeček, Ph.D.**

Vypracoval(a): **Zuzana Vápeníková**

Studijní program: B1103 Aplikovaná matematika

Studijní obor Matematika–ekonomie se zaměřením na bankovníctví/pojišťovnictví

Forma studia: prezenční

Rok odevzdání: 2021

BIBLIOGRAFICKÁ IDENTIFIKACE

Autor: Zuzana Vápeníková

Název práce: Krüger-Thiemerův model

Typ práce: Bakalářská práce

Pracoviště: Katedra matematické analýzy a aplikací matematiky

Vedoucí práce: doc. RNDr. Jan Tomeček, Ph.D.

Rok obhajoby práce: 2021

Abstrakt: Tato práce se zabývá popisem a zkoumáním kvalitativních vlastností farmakokinetického modelu, jehož autorem je Ekkehard Krüger-Thiemer, a jeho implementace ve vybraném matematickém softwaru. Práce je doplněna souvislostmi z oboru farmakokinetiky a teorie diferenciálních rovnic.

Klíčová slova: Diferenciální rovnice, Krüger-Thiemerův model, farmakokinetika, křivka koncentrace-čas

Počet stran: 35

Počet příloh: 0

Jazyk: český

BIBLIOGRAPHICAL IDENTIFICATION

Author: Zuzana Vápeníková

Title: Krüger-Thiemer model

Type of thesis: Bachelor's

Department: Department of Mathematical Analysis and Application of Mathematics

Supervisor: doc. RNDr. Jan Tomeček, Ph.D.

The year of presentation: 2021

Abstract: The main feature of this thesis is to describe and inquire qualitative properties of the Ekkehard Krüger-Thiemer's model and its implementation to the mathematical software of choice. Connections from pharmacokinetics and from the theory of differential equations are added.

Key words: Differential equations, Krüger-Thiemer model, pharmacokinetics, concentration-time curve

Number of pages: 35

Number of appendices: 0

Language: Czech

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci zpracovala samostatně pod vedením pana doc. RNDr. Jana Tomečka, Ph.D. a všechny použité zdroje jsem uvedla v seznamu literatury.

V Olomouci dne

.....

podpis

Obsah

Úvod	7
1 Diferenciální rovnice	9
1.1 Základní pojmy	9
1.2 Diferenciální rovnice prvního řádu	11
1.3 Existence a jednoznačnost řešení Cauchyovy úlohy	11
1.4 Lineární diferenciální rovnice 1. řádu	12
1.5 Metody nalezení řešení lineárních diferenciálních rovnic 1. řádu	13
1.5.1 Metoda integračního faktoru	13
2 Farmakokinetika	14
2.1 Farmakokinetické parametry	16
2.2 Křivka koncentrace-čas	20
3 Krüger-Thiemerův model	21
3.1 Předpoklady modelu	21
3.1.1 Kompartimentový model	21
3.1.2 Kontinuální přerušované podávání léčiva	22
3.2 Schéma modelu	23
3.2.1 Modelování dávkovacího režimu	26
3.2.2 Vizualizace křivky koncentrace-čas	30
Závěr	34
Literatura	35

Poděkování

Ráda bych touto cestou poděkovala panu doc. RNDr. Janu Tomečkovi, Ph.D. za odborné vedení mé práce, poskytnuté rady, připomínky a v neposlední řadě za velkou trpělivost a čas, který mi věnoval během přípravy podkladů a psaní bakalářské práce. Dále bych chtěla poděkovat mé nejbližší rodině za podporu v průběhu studia.

Úvod

Rodíme se geneticky naprosto odlišní. Bohužel, i nemoci, se kterými na svět přicházíme, nebo nám zkrátí cestu během života, se naučily přizpůsobovat se této jedinečnosti a mívají v každém z nás specifický průběh.

V boji s nimi nám pomáhají farmaceutické firmy, které nejrůznějšími testy, experimentálními a klinickými zkouškami, schvalovacími a etickými procesy hledají nejvhodnější kombinace léčivých látek proti těmto chorobám. Výsledkem je pak produkce plat léků nejrůznějších tvarů, barev, struktur, farmakokinetických a farmakologických vlastností.

Společně s každou krabičkou plat spatří světlo světa obecná příbalová informace o léčivém přípravku. Konečný spotřebitel si z tohoto papírku mnohdy vytáhne jen některé informace, případně jej vůbec nečte, neboť nerozumí jeho obsahu. Celkový úsudek o použitelnosti a vhodnosti přípravku pro řešení jeho zdravotního problému je tak velmi zkreslený a může způsobit nepříjemnosti.

Než si v lékárně pacient vyzvedne jakýkoli lék, je vhodné, a především u léků na předpis, aby se poradil se svým lékařem, či farmaceutem. Oba totiž museli absolvovat teorii farmakologie, vědě zabývající se účinky léčiv na organismus. Jsou mu pak na základě anamnézy, poznání lidského těla a vlastností nemocí schopni přeložit nesrozumitelnou změť informací o léčivém přípravku. Navrhnou mu mnohem efektivnější dávkování a v neposlední řadě jej mohou od použití některých léčiv zcela odradit.

Cílem této práce je seznámit čtenáře s farmakokinetickým modelem německého vědce Ekkeharda Krüger-Thiemera. Pomocí předem získaných farmakokinetických parametrů a poznatků o léčivých látkách ve farmakokinetické studii můžeme podle něj simulovat koncentraci léčiva v těle. Jeho jednoduchost, omezenost a specifické děje v lidském organismu však nemusí tuto koncentraci modelovat zcela přesně. Nepřesnosti mohou být také způsobeny systematickými chybami v průběhu studie.

Na základě takových modelů společně s poznáním lidského organismu pak může lékař cíleně nastavit vhodnou léčbu a případně ji upravovat.

Text je doplněn důležitými poznatky z oboru farmakokinetiky, vědy zabývající se osudem léčiva v organismu. S jejich pomocí je možno plně pochopit systém, ve kterém Krüger-Thiernerův model pracuje.

Kapitola 1

Diferenciální rovnice

1.1. Základní pojmy

Rovnici

$$F(t, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0 \tag{1.1}$$

kde

- F je daná funkce $n+2$ proměnných, definovaná na nějaké množině

$$G = I \times \Omega,$$

kde $I \subset \mathbb{R}$ je interval a $\Omega \subset \mathbb{R}^{n+1}$,

- $y = y(t)$ je neznámá funkce,
- $t \in I$ je nezávisle proměnná hledané funkce,
- $y', \dots, y^{(n)}$ jsou derivace této neznámé funkce y ,

nazýváme *obyčejná diferenciální rovnice řádu n* .

Tedy například pro $n = 1$ dostáváme obyčejnou diferenciální rovnici prvního řádu ve tvaru

$$F(t, y, y') = 0. \tag{1.2}$$

Nyní něco málo k řešení obyčejné diferenciální rovnice. V předpisu se objevuje neznámá funkce a tedy množinou řešení takové rovnice je množina funkcí, které musí splňovat tyto dvě podmínky:

1. musí se dát dosadit do rovnice; tedy musí existovat všechny jejich potřebné derivace a mohou nabývat jen takové hodnoty, aby byly v definičním oboru funkce F ,
2. po jejich dosazení musí být levá strana rovnice (1.2) identicky rovna nule.

Definice 1.1 (Řešení diferenciální rovnice) Funkce φ , která je n -krát spojitě diferencovatelná na intervalu J , je *řešením diferenciální rovnice (1.1)* na J , jestliže pro každé $t \in J$ platí

$$(t, \varphi(t), \varphi'(t), \dots, \varphi^{(n)}(t)) \in G \quad a \quad F(t, \varphi(t), \varphi'(t), \dots, \varphi^{(n)}(t)) = 0.$$

Z této definice vyplývá, že kromě řešení $y = \varphi(t)$ je třeba také určit interval $J \in \mathbb{R}$, na kterém je φ řešením.

Poznámka 1.2

- Řešit diferenciální rovnici znamená určit všechna její řešení. Ale ne každá taková rovnice musí být řešitelná,
- množinu všech řešení naší diferenciální rovnice (1.1) nazýváme *obecné řešení*,
- obecné řešení (1.1) lze např. pro lineární diferenciální rovnice vyjádřit ve tvaru

$$y = \varphi(t, C_1, C_2, \dots, C_n), \text{ kde } C_1, C_2, \dots, C_n \in \mathbb{R},$$

- když z obecného řešení vybereme konkrétní (například volbou konstant C_1, C_2, \dots, C_n), hovoříme o *partikulárním řešení*.

Čerpáno z [1].

1.2. Diferenciální rovnice prvního řádu

Z předchozího vyjádření už víme, že obyčejná diferenciální rovnice prvního řádu má obecný implicitní tvar

$$F(t, y, y') = 0.$$

Pro další použití je tento tvar velmi obecný. Budeme tedy uvažovat rovnice, ve kterých je první derivace neznámé funkce vyjádřena explicitně, tj.

$$y' = f(t, y). \quad (1.3)$$

Čerpáno z [1].

1.3. Existence a jednoznačnost řešení Cauchyovy úlohy

Ve výsledku budeme uvažovat jen některá řešení, a to taková, která mají určitou vlastnost: splňují určitou podmínku. Přitom je ale důležité, zda takové řešení vůbec existuje (**jednoznačnost řešení**), a když ano, zda jich nemůže být víc (**jednoznačnost řešení**).

Budeme se věnovat tzv. *počáteční podmínce*:

$$y(t_0) = y_0, \quad \forall t_0 \in J, y_0 \in \mathbb{R}, \quad (1.4)$$

která společně s diferenciální rovnicí (1.3) tvoří tzv. *Cauchyovu úlohu*, která je základní úlohou v teorii diferenciálních rovnic.

Definice 1.3 (Cauchyova úloha) Mějme diferenciální rovnici (1.3) a počáteční podmínku (1.4). Jejich kombinaci, tedy úlohu

$$\begin{cases} y' = f(t, y), \\ y(t_0) = y_0, (t_0, y_0) \in G, \end{cases} \quad (1.5)$$

nazýváme *Cauchyova úloha*.

Za její řešení bereme takové řešení $y = y(t)$ diferenciální rovnice $y' = f(t, y)$, které je definováno na nějakém intervalu J (kde $t_0 \in J$) a splňuje počáteční podmínku $y(t_0) = y_0$.

Věta 1.4 *Nechť pravá strana rovnice (1.3) splňuje následující dvě podmínky:*

1. *je spojitá funkce na $\mathbb{R} \times \mathbb{R}$ vzhledem k oběma proměnným t a y ;*
2. *má na $\mathbb{R} \times \mathbb{R}$ spojitou a ohraničenou parciální derivaci $\frac{\partial f}{\partial y}$.*

Potom Cauchyova úloha (1.4) má právě jedno řešení $y = y(t)$ definované na celém \mathbb{R} .

Čerpáno z [1].

1.4. Lineární diferenciální rovnice 1. řádu

Lineární diferenciální rovnici prvního řádu nazýváme rovnicí ve tvaru

$$y' + p(t)y = f(t). \quad (1.6)$$

Funkce $f(t)$ se nazývá *pravá strana*. Budeme předpokládat, že p a f jsou spojitě funkce na nějakém intervalu I .

Existence řešení počáteční úlohy

Věta 1.5 *Jestliže jsou funkce p a f spojitě funkce na nějakém intervalu I , potom úloha*

$$\begin{cases} y' + p(t)y = f(t), \\ y(t_0) = y_0, \end{cases} \quad (1.7)$$

kde $t_0 \in I$ a y_0 je libovolné reálné číslo, má jediné řešení $y = y(t)$ na celém intervalu I .

Čerpáno z [1].

1.5. Metody nalezení řešení lineárních diferenciálních rovnic 1. řádu

1.5.1. Metoda integračního faktoru

Řešení lineární diferenciální rovnice 1. řádu

Uvažujme rovnici

$$y' = a(x)y + b(x), \quad (1.8)$$

kde a, b jsou spojité funkce na nějakém intervalu J .

Jak najít řešení takové rovnice? Metodou *integračního faktoru*:

Vynásobíme rovnici (1.8) tzn. *integračním faktorem*, tj. funkcí

$$e^{-\int a(x) dx}$$

a dostáváme rovnost

$$y' e^{-\int a(x) dx} - a(x)y e^{-\int a(x) dx} = b(x)e^{-\int a(x) dx}, \quad x \in J.$$

Nyní je důležité vidět v levé straně poslední rovnosti derivaci součinu, dostáváme pak výraz

$$(y(x)e^{-\int a(x) dx})' = b(x)e^{-\int a(x) dx}, \quad x \in J.$$

Podle definice primitivní funkce dostáváme

$$y(x)e^{-\int a(x) dx} = \int b(x)e^{-\int a(x) dx} dx + C, \quad x \in J$$

kde $C \in \mathbb{R}$. Vynásobením funkcí $e^{-\int a(x) dx}$ dostáváme

$$y(x) = e^{-\int a(x) dx} \cdot \int b(x)e^{-\int a(x) dx} dx + Ce^{-\int a(x) dx}, \quad x \in J. \quad (1.9)$$

Čerpáno z [3].

Kapitola 2

Farmakokinetika

Jak napovídá název složený ze starořeckých slov *pharmakon* = léčivo a *kineticos* = pohybovat se, jedná se o podobor farmakologie zaměřený na studium dějů, které ovlivňují přítomnost léčiva v organismu v čase od okamžiku podání až do jeho vyloučení z organismu.

Za změnu množství léčiva v organismu jako celku a změny množství koncentrace v různých biologických tekutinách a tkáních je zodpovědný pohyb molekul léčiva, který je podstatou procesů absorpce, distribuce a exkrece, stejně jako chemická přeměna molekuly, tj. metabolismus léčiva. Tyto procesy jsou základními farmakokinetickými ději.

Farmakokinetika je tedy vědním oborem studujícím osud léčiva v organismu, který odpovídá na otázku, co se v organismu děje s léčivem. Základním předmětem zájmu farmakokinetiky je vztah mezi dávkováním a časovými průběhy koncentrací léčiva a jeho metabolitů v tělních tekutinách (nejčastěji v krvi, krevní plazmě), a tkáních. Cílem je vysvětlit, jak koncentrace léčiva a metabolitů ovlivňují reakci organismu na podané léčivo.

Farmakokinetiku ovlivňuje celá řada faktorů působících současně, a to jak na straně organismu, tak na straně molekuly léčiva.

Čerpáno z [2].

Farmakokinetické modelování

”Zkušenosti z klinických a experimentálních výzkumů dokládají, že pro dosažení léčebného efektu je nutné udržovat minimální hladinu některých účinných látek ve strategických kompartmentech organismu”. E. Krüger-Thiemer [4].

Při dávkování léčiv je nutné respektovat doporučené terapeutické dávky uvedené v souhrnu informací o přípravku a především nepřekračovat maximální doporučenou jednorázovou dávku a dávku denní. Doporučené dávkování je navrženo výrobcem léčivého přípravku na základě výsledků klinického hodnocení nového léčiva. Před uvedením přípravku na farmaceutický trh musí být schváleno regulačními institucemi při registračním řízení. Doporučení k dávkování je periodicky přehodnocováno podle závěrů průběžného sledování účinnosti a bezpečnosti.

Teoretickým podkladem pro návrh terapeutických dávek jsou zaprvé informace o farmakokinetice, tj. průměrné hodnoty farmakokinetických parametrů zjištěné ve farmakokinetických studiích (**farmakokinetické modelování**), a zadruhé křivky koncentrace-účinek, které hodnotí pravděpodobnost výskytu účinku ve skupinách pacientů a dovolují definovat farmakoterapeutické okno (rozmezí pro terapeuticky účinné a netoxické koncentrace). Ve farmakokinetice a farmakodynamice se ale projevují individuální odlišnosti a respektování doporučeného ”standardního” dávkování nezajistí optimální účinek a/nebo absenci nežádoucích účinků léčiva u všech nemocných. Proto bývá potřebné standardní dávkování upravit s ohledem na charakteristiky nemocného.

Aby tedy bylo možno dosáhnout optimální koncentrace léčiv v tělním kompartmentu, je nutno správně nastavit **udržovací** a **nasycovací dávku**. Pokud je důležitý rychlý účinek léčiva, je žádoucí dosáhnout terapeutické koncentrace co nejdříve. Proto se podá první vyšší dávka, tzv. nasycovací dávka, která zaplní distribuční objem takovým množstvím léčiva, aby výsledná koncentrace byla stejná jako terapeuticky účinná koncentrace. Po nasycovací dávce se přechází na udržovací dávkování. To musí pouze nahrazovat množství léčiva odstraněného eliminačními pochody při jeho ustálené koncentraci v plazmě odpovídající terapeutické koncentraci.

Čerpáno z [4, 2]

2.1. Farmakokinetické parametry

Dávkování léčiv vyžaduje kvantitativní vyhodnocení rozsahu a rychlosti jednotlivých farmakokinetických dějů za použití veličin nazývaných **farmakokinetické parametry**.

Hodnoty farmakokinetických parametrů jsou zjišťovány ve farmakokinetické studii. Studie spočívá v podání léčiva, vyšetření koncentrací a metabolitů v biologických vzorcích odebraných ve vhodně zvolených časových intervalech a v aplikaci matematických postupů farmakokinetické analýzy.

Jejich hodnoty charakterizují molekulu léčiva, lékovou formu, cestu podání a vlastnosti organismu.

Farmakokinetických parametrů je celkem sedm, v dalším textu si ale vystačíme jen s některými z nich:

- **Rychlostní konstanta absorpce, k_{01}**

Absorpce je proces, kterým léčivo proniká z místa podání do systémové krevní cirkulace. Unášením krví je zajištěna rychlá počáteční distribuce absorbovaného léčiva v organismu. Absorpce ovlivňuje farmakokinetiku jen při mimožilním podání. Pokud je například léčivo podáno žilně, léčivo nemusí překonávat žádné membrány a tudíž absorpce postrádá smysl. Důležitá je

rychlost a rozsah (jak rychle a jaká část dávky pronikne do krve). Mírou rychlosti absorpce je absorpční konstanta, která je charakterizována změnou koncentrace léčiva v organismu za jednotku času. Rychlost absorpce ovlivňuje zásadně nástup účinku.

Obtíže, které pak nemusí dopravit celé množství účinné látky z pilulky do místa potřeby, mohou být vyvolány jak na straně účinné látky, tak na straně organismu. Terapeutický účinek pak ztrácí svůj význam.

- **Distribuční objem**

Distribuce léčiva je obousměrný transport léčiva z krve do tkání a zpět. Charakter, rozsah a rychlost distribuce závisejí na fyzikálně-chemických vlastnostech ovlivňujících schopnost léčiva překonávat biologické membrány a vázat se v krvi a různých tkáních. Distribuce má významný vliv na koncentrace léčiv a jejich účinek.

Rozsah distribuce se zjišťuje nepřímým měřením koncentrace léčiva v krevní plazmě a vypočtením **zdánlivého distribučního objemu léčiva**. Je to poměr mezi množstvím léčiva v organismu a koncentrací v krevní plazmě. Interpretace distribučního objemu se dá popsat jako hypotetický objem, ve kterém by se muselo léčivo stejnoměrně distribuovat, aby bylo dosaženo jeho stejné koncentrace, jako v krevní plazmě. Jednotka distribučního objemu je l/kg tělesné váhy. Jeho využití je široké, například ovlivňuje další farmakokinetický parametr, a to biologický poločas eliminace, a nebo se s ním dá pracovat v oblasti toxikologie.

- **Rychlostní konstanta eliminace, k_{el}**

Organismus eliminuje léčivo chemickou přeměnou molekuly nebo exkrecí. Rychlost eliminace, což je množství léčiva odstraněné z organismu všemi eliminačními ději za časovou jednotku, je u různých léčiv jiná. Je ovlivněna mnohými faktory, především tím, jakým způsobem se léčivo do těla dostane,

jakou má strukturu, působí na něj také ostatní farmakokinetické parametry a v neposlední řadě jsou zde opět faktory působící ze strany organismu.

Eliminace se dá popsat vícero parametry:

- **clearance**, popisující rychlost eliminace, ukazuje, z jakého objemu plazmy je léčivo odstraněno za jednotku času všemi eliminačními procesy. Jednotka: *objem/čas*
- **rychlostní konstanta eliminace**, vypovídá o účinnosti eliminace. Odpovídá na otázku, jaký díl z počátečního celku dávky je eliminován za časovou jednotku.

- **Biologický poločas eliminace**, $t_{50\%}$

Další parametr, který popisuje eliminaci. Informuje o rychlosti poklesu koncentrace léčiva v krevní plazmě nebo v krvi, a tím i o rychlosti úbytku množství léčiva v organismu. Je to čas potřebný k tomu, aby se plazmatická koncentrace snížila na polovinu jeho počáteční hodnoty.

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_{el}}.$$

Z exponenciálního charakteru úbytku koncentrace léčiva v distribučním objemu vyplývá, že eliminaci léčiva můžeme charakterizovat jeho poločasem, tj.

$$k_{el} = \frac{\ln 2}{t_{50\%}}.$$

Znalost této hodnoty má při dávkování léčiv mnohostranné využití, například pro výpočet doby potřebné k prakticky úplné eliminaci léčiva po jednorázovém podání nebo k odhadu času potřebného pro snížení koncentrace z výchozí koncentrace na jakoukoli jinou koncentraci. Rozměr konstanty je v řádu hodin a méně často minut.

Ve farmakokinetice se užívá **pravidlo pěti poločasů**; Pokud je léčivo z organismu eliminováno kinetikou prvního řádu, tedy exponenciálně, platí, že po pěti poločasech eliminace je eliminováno cca 97% léčiva. Obdobně teprve po pěti eliminačních poločasech opakovaně podávaného léčiva je dosaženo ustáleného stavu.

Pokud jsou známy hodnoty farmakokinetických parametrů, je s využitím zvoleného modelu možné provést farmakokinetické modelování a předpovědět křivku koncentrace-čas pro různé dávkovací režimy. Pro konkrétního pacienta je tak navrženo optimální dávkování. Pro model platí, že je omezen pouze na experimenty, pro něž jsou předpoklady podkládající daný model platné. Striktní vztah pak platí mezi počtem a přesností naměřených bodů a počtem farmakokinetických parametrů zahrnutých ve vybraném modelu.

Zkreslené odhady parametrů

Měření farmakokinetických parametrů podléhá odchylkám. Pro opakované podávání léčiva, jako jednoho z předpokladů našeho modelu, se nejčastěji objevují tyto chyby:

- Náhodné chyby metod využívaných v experimentech,
- nezaznamenané změny, podmínky při testování; například změna pH moči způsobující změny biologického poločasu eliminace, žaludeční a střevní pohyby,
- dědičné aspekty metabolismu léčiv,
- použití příliš jednoduchých nebo naopak velmi složitých modelů, které pak mohou situaci velmi zkreslit a nebo naopak ji z hlediska matematiky proměnit v neřešitelnou.

Podle E. Thiemera [4], se zdaleka největší odchylky uplatňují pro rychlostní konstantu absorpce k_{01} . Aby tato odchylka měla minimální vliv na dávkovací režim, musela by tato konstanta být alespoň 3-5 krát větší než rychlostní konstanta eliminace k_{el} .

Čerpáno z [4, 5, 2].

2.2. Křivka koncentrace-čas

Křivka koncentrace-čas graficky představuje časovou závislost koncentrace léčiva v krvi nebo v plazmě. Představuje základní informaci o výsledku biofarmaceutické a farmakokinetické fáze. Promítá se do ní dávkování léčiva, cesta podání, vlastnosti lékové formy a molekuly léčiva a vlastnosti organismu ovlivňující rozsah a rychlost farmakokinetických procesů.

Pokud je ve farmakokinetické studii získána křivka koncentrace-čas léčiva v plazmě a odvozeny farmakokinetické parametry, značně to ulehčí interpretaci vztahu mezi dávkováním a účinkem léčiva.

Následně může být úpravou dávkování kompenzován vliv interindividuální variability farmakokinetiky na vztah mezi dávkou a koncentracemi léčiva v plazmě. U jedinců s příliš nízkými koncentracemi se dávkování zvýší a naopak. Vodítkem pro optimalizaci dávkování je, aby křivka koncentrace-čas byla ve farmakoterapeutickém okně, tj. v rozmezí pro terapeuticky účinné a z hlediska nežádoucích účinků bezpečné koncentrace.

čerpáno z [4, 2, 5].

Kapitola 3

Krüger-Thiernerův model

3.1. Předpoklady modelu

Jednoduchý lineární a základní model

Krüger-Thiernerův model má pouze několik málo parametrů, jeho rozsah využití v experimentálních studiích je omezen, přesto se k němu podle E. Thienera [4] mnoho autorů vrací. A to nejen proto, že s vývojem komplexnějších modelů roste jejich matematická náročnost, ale především proto, že pro pochopení těchto komplexních, často nelineárních modelů, je žádoucí plná znalost tohoto jednoduchého základního modelu.

3.1.1. Kompartmentový model

Farmakokinetické kompartmentové modely nahrazují organismus jednoduchou soustavou oddělených prostorů (=kompartmentů) charakterizovaných příslušnými distribučními objemy. V každém kompartmentu je léčivo homogenně rozptýleno a dosahuje v něm celkovou koncentraci, charakteristickou pro daný kompartment. Krev a orgány s rychlým krevním zásobením představují centrální kompartment.

Kompartmentový model lze popsat rovnicí nebo soustavou rovnic, která dovolí pro zvolenou dávku a rychlost podání vypočítat koncentraci (=závislá proměnná) v kterémkoli čase po podání (=nezávislá proměnná) a zkonstruovat křivku kon-

centrace-čas. V rovnicích figurují farmakokinetické parametry.

V našem případě uvažujeme **jednokompartmentový model**, nejjednodušší farmakokinetický model. Léčivo je do tohoto systému podáváno buď intravenózně, případně perorálně, aj. Přísun či výstup léčiva z kompartmentu může být charakterizován rychlostními konstantami absorpce a eliminace. Tento model je vhodný k popisu látek, které se rychle a rovnoměrně distribuují do tkáně. Pohyb léčiva je zde jednostranný proces a lze jej charakterizovat jako eliminaci. V jednokompartmentovém modelu nemůžeme počítat s tím, že by bylo léčivo ve všech oblastech modelu rovnoměrně rozptýleno. Z tohoto důvodu si musíme být vědomi omezené a nepřesné platnosti případných výpočtů. Důležitá vlastnost tohoto modelu je, že jakákoli změna koncentrace léčiva v plazmě je rychle následována úměrnou změnou koncentrace v orgánech.

3.1.2. Kontinuální přerušované podávání léčiva

Při opakovaném podávání léčiva perorálně, nebo jinými cestami je přísun léčiva do organismu přerušovaný. Rychlost dávkování, tj. množství léčiva podané za časovou jednotku, se vypočítá jako poměr dávky nebo biologicky dostupné části dávky a doby mezi dávkami.

Po zahájení podávání se koncentrace léčiva zvyšují jako projev kumulace léčiva v organismu. Doba mezi dávkami nestačí k úplné eliminaci léčiva a s každou následující dávkou je do organismu dodáno jeho další množství, které se přičítá ke stávajícímu. Nárůst koncentrace a rychlosti eliminace způsobí, že se v intervalu mezi dávkami eliminuje stále větší část z podané dávky. Nakonec eliminace dosáhne takové rychlosti, že se úplně eliminuje množství léčiva podané v předchozí dávce. Před každou následující dávkou se koncentrace vrací na stejnou úroveň. V ustáleném stavu koncentrace kolísá mezi maximální a minimální koncentrací.

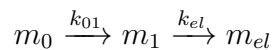
Průměrná koncentrace v intervalu mezi dávkami v ustáleném stavu je přímo úměrná rychlosti dávkování.

Stupeň kumulace léčiva v průběhu podávání říká, kolikrát jsou koncentrace v ustáleném stavu větší než po první dávce. Její hodnota závisí na poměru $t_{50\%}$ a dávkovacího intervalu. Čím je $t_{50\%}$ léčiva delší a dávkovací interval kratší, tím je míra kumulace větší. Zároveň se stačí eliminovat jen malé množství léčiva a tomu odpovídá malé kolísání koncentrace v ustáleném stavu. Naopak kratší $t_{50\%}$ a delší interval podávání způsobí menší kumulaci a větší kolísání koncentrace v intervalu mezi dávkami.

Čerpáno z [4, 2].

3.2. Schéma modelu

Uvažujeme jednokompartmentový model popsáný dvěma rychlostními konstantami absorpce a eliminace, který se sestává ze dvou po sobě jdoucích nevratných reakcí prvního řádu:



kde

- m_0 množství léčiva v místě podání, odkud se následně vstřebá do distribučního objemu,
- k_{01} rychlostní konstanta absorpce,
- m_1 množství léčiva v distribučním objemu,
- k_{el} rychlostní konstanta eliminace,
- m_{el} eliminované množství léčiva (metabolizováno, nebo vyloučeno ledvinami do moči).

Model je popsán systémem lineárních diferenciálních rovnic:

$$\frac{dm_0}{dt} = -k_{01} \cdot m_0, \quad (3.1)$$

$$\frac{dm_1}{dt} = k_{01} \cdot m_0 - k_{el} \cdot m_1, \quad (3.2)$$

$$\frac{dm_{el}}{dt} = k_{el} \cdot m_1, \quad (3.3)$$

s počátečními podmínkami:

$$m_0^0(0) = D_1, \quad m_1^0(0) = 0, \quad m_{el}^0(0) = 0. \quad (3.4)$$

$\frac{dm_0}{dt}$ je rychlost změny množství léčiva v místě podání v čase t , $\frac{dm_1}{dt}$ rychlost změny množství léčiva v distribučním objemu v čase t a $\frac{dm_{el}}{dt}$ rychlost změny eliminovaného léčiva v čase t .

Často se všechny rovnice normují pomocí biologického poločasu eliminace $t_{50\%}$:

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_{el}} = \frac{\ln 2}{k_{el}}.$$

Pro tuto normalizující časovou jednotku je zavedena nová proměnná:

$$s := \frac{t}{t_{50\%}} = \frac{t \cdot k_{el}}{\ln 2}.$$

Novou časovou jednotku t nyní budeme uvažovat ve tvaru

$$t = \frac{s \cdot k_{el}}{\ln 2}.$$

Interval dávkování také změní svou podobu:

$$\epsilon := \frac{\tau}{t_{50\%}} = \frac{\tau \cdot k_{el}}{\ln 2}. \quad (3.5)$$

V nové soustavě se po normalizaci sníží počet parametrů, tj. původní dva parametry k_{01} a k_{el} se nyní budou objevovat ve tvaru zlomku, pro který je zaveden nový symbol:

$$\gamma = \frac{k_{01}}{k_{el}}.$$

Po těchto úpravách lze soustavu rovnic přepsat do tvaru:

$$\frac{dm_0}{ds} = -m_0 \cdot \gamma \cdot \ln 2 \quad (3.6)$$

$$\frac{dm_1}{ds} = m_0 \cdot \gamma \cdot \ln 2 - m_1 \cdot \ln 2 \quad (3.7)$$

$$\frac{dm_{el}}{ds} = m_1 \cdot \ln 2, \quad (3.8)$$

kde $s > 0, s \neq k\epsilon, k = 1, 2, \dots$

Uvedenou soustavu lze řešit pomocí postupů pro řešení jedné diferenciální rovnice. Využijeme metodu *integračního faktoru*, popsanou v 1.5.1:

Rovnici (3.6) můžeme přímo pro integrační faktor $e^{-\int a(s) ds} = e^{\gamma \cdot \ln 2 \cdot s}$ vyřešit dosazením do vzorce (1.9):

$$m_0(s) = C_1 \cdot e^{-\gamma \cdot \ln 2 \cdot s}, \quad C_1 \in \mathbb{R}, \quad (3.9)$$

Rovnici (3.7) řešíme obdobně pro integrační faktor $e^{-\int a(x) dx} = e^{\ln 2 \cdot s}$. Za m_0 dosadíme již vypočítanou hodnotu:

$$m_1(s) = \frac{C_1 \cdot \gamma}{1 - \gamma} \cdot e^{-s \cdot \ln 2 \cdot \gamma} + C_2 \cdot e^{-s \cdot \ln 2}, \quad C_1, C_2 \in \mathbb{R}. \quad (3.10)$$

Rovnici (3.8) už vypočítáme dosazením hodnoty m_1 . Po nalezení integrálu můžeme $m_{el}(s)$ napsat ve tvaru

$$m_{el}(s) = -\frac{C_1}{1 - \gamma} \cdot e^{-\gamma \cdot s \cdot \ln 2} - C_2 \cdot e^{s \cdot \ln 2} + C_3, \quad C_1, C_2, C_3 \in \mathbb{R} \quad (3.11)$$

Čerpáno z [4].

3.2.1. Modelování dávkovacího režimu

Namodelujeme si s pomocí Krüger-Thiemerova modelu dávkovací režim imaginárního pacienta. Vyjděme z odstavce 3.1.2 a rozdělme dobu, po kterou trvá terapeutická léčba, na stejné intervaly délky $[k\epsilon, (k+1)\epsilon]$, $k \in \mathbb{N}_0$. Nalezneme přesné řešení na intervalu $[0, \infty)$. V čase $s = 0$ podáme do organismu nasycovací dávku D_1 , která urychlí nástup účinku. V čase $s = k\epsilon$ pak pravidelně podáváme nižší, udržovací dávku D_{k+1} , která má za cíl udržet relativně konstantní množství účinné látky pro dosažení terapeutického účinku.

Koncentrace léčiva na intervalu $[k\epsilon, (k+1)\epsilon]$ pro libovolné $k \in \mathbb{N}_0$

Uvažujme soustavu diferenciálních rovnic (3.6), (3.7) s počáteční podmínkou

$$m_0(k\epsilon) = M_0^k, \quad (3.12)$$

$$m_1(k\epsilon) = M_1^k, \quad (3.13)$$

$M_0^k, M_1^k \in \mathbb{R}$. Jak bude vypadat řešení takové počáteční úlohy? Dosadíme počáteční podmínku do řešení (3.9), (3.10). Po úpravě dostaneme:

$$C_1 = M_0^k \cdot 2^{\gamma \cdot k \cdot \epsilon},$$

$$C_2 = (M_1^k + M_0^k \cdot \frac{\gamma}{\gamma - 1}) \cdot 2^{k\epsilon}.$$

Řešení soustavy (3.6), (3.7) splňující podmínku (3.12), (3.13) má podobu

$$m_0(s) = M_0^k \cdot 2^{-\gamma(s-k\epsilon)},$$

$$m_1(s) = M_1^k \cdot 2^{-(s-k\epsilon)} + M_0^k \cdot \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot (2^{-(s-k\epsilon)} - 2^{-\gamma \cdot (s-k\epsilon)}).$$

Stejně tak nás bude zajímat řešení v bodě $s = (k + 1)\epsilon$, tj. množství léčiva v organismu na konci intervalu těsně před podáním další dávky,

$$m_0((k + 1)\epsilon) = M_0^k \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon}, \quad (3.14)$$

$$m_1((k + 1)\epsilon) = M_1^k + M_0^k \cdot \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot (2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}). \quad (3.15)$$

V čase $s = (k + 1)\epsilon$ je zároveň do organismu podána udržovací dávka, která doplní ještě zcela nevstřebané množství léčiva z dávky předchozí. Proto nyní uvažujme impulzní podmínky

$$\Delta m_0(k\epsilon) = D_{k+1}, \quad \Delta m_1(k\epsilon) = 0, \quad k \in \mathbb{N}, \quad (3.16)$$

kde D_{k+1} je množství udržovací dávky. Koncentraci léčiva po podání udržovací dávky tak můžeme vyjádřit jako

$$M_0^{k+1} = m_0((k + 1)\epsilon) + D_{k+2} = M_0^k \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon} + D_{k+2}, \quad (3.17)$$

$$M_1^{k+1} = m_1((k + 1)\epsilon) = M_1^k + M_0^k \cdot \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot (2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}). \quad (3.18)$$

Jak vypadá řešení této nové počáteční úlohy?

Poznámka 3.1 Abychom nemuseli řešení odhadovat, můžeme si pomoci tím, že rovnice (3.17) a (3.18) tvoří soustavu diferencních rovnic s počáteční podmínkou (3.4). Lineární diferencní rovnice ve tvaru

$$y_{n+1} = a \cdot y_n + b_n \quad a, b_n \in \mathbb{R},$$

má řešení

$$y_n = a^n \cdot y_0 + \sum_{k=0}^{n-1} a^{n-k-1} \cdot b_k = a^n \cdot y_0 + \sum_{k=0}^{n-1} a^k \cdot b_{n-k-1}.$$

čerpáno z [1], str. 71.

Soustavu diferenčních rovnic (3.17), (3.18) počítáme tak, že nejprve vypočítáme neznámou posloupnost $\{M_0^k\}_{k=0}^\infty$, která je řešením rovnice (3.17) splňující počáteční podmínku $M_0^0 = D_1$:

$$M_0^k = 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot k} \cdot D_1 + \sum_{i=0}^{k-1} 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot i} \cdot D_{k+2-i-1} = \sum_{i=0}^k D_{k-i+1} \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot i}. \quad (3.19)$$

Nyní dopočítáme neznámou posloupnost $\{M_1^k\}_{k=0}^\infty$ dosazením M_0^k do diferenční rovnice (3.18), tj.

$$M_1^{k+1} = m_1^k + \frac{\gamma}{\gamma - 1} (2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}) \cdot \sum_{i=0}^k D_{k-i+1} \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot i}.$$

Řešení této diferenční rovnice splňující počáteční podmínku $M_1^0 = 0$ pak je po úpravách rovno

$$\begin{aligned} M_1^k &= 1^k \cdot 0 + \sum_{i=0}^{k-1} 1^{k-i-1} \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot (2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}) \cdot \sum_{j=0}^i D_{i-j+1} \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot j} \\ &= \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot \frac{2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}}{1 - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}} \cdot \sum_{j=1}^k D_j \cdot (1 - 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot (k-j+1)}). \end{aligned} \quad (3.20)$$

Zatím jsme výše uvedené rovnice uvažovali pro nasycovací dávku D_1 , a nižší udržovací dávky $D_2 \neq D_3 \neq \dots \neq D_\infty$. Tato možnost se pravděpodobně vyskytne jen pokud budeme ležet v nemocnici a náš zdravotní stav se bude rychle měnit.

V praxi je ale mnohem více časté podávání stejných udržovacích dávek, tj. $D_2 = D_3 = \dots = D$. V takovém případě by se předpis výrazů (3.19) a (3.20) zjednodušil, vzhledem k tomu, že by velikost udržovací dávky nezávisela na parametru k :

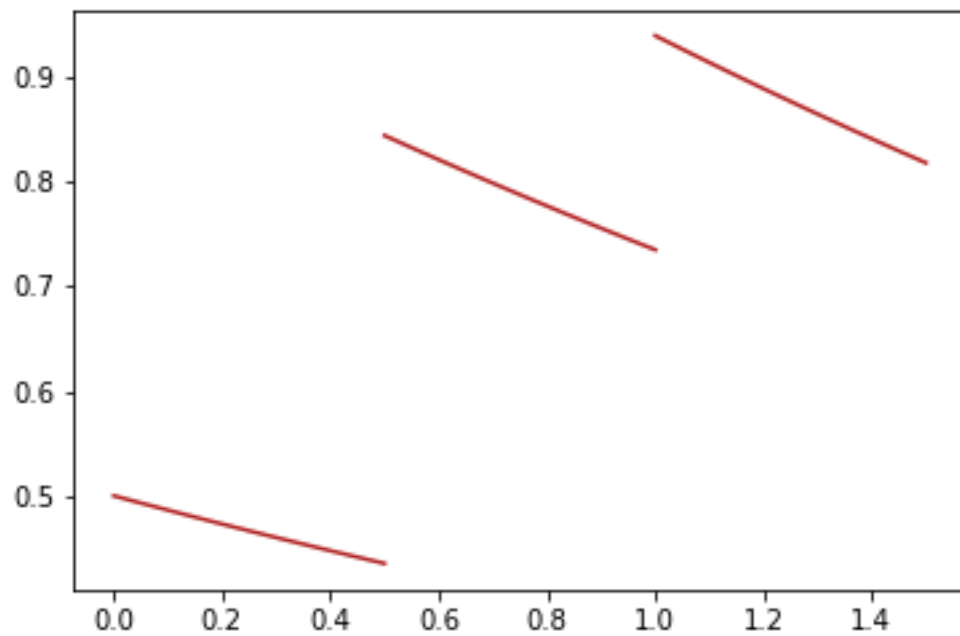
$$M_0^k = D_1 \cdot 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot k} + D \cdot \sum_{i=0}^{k-1} 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot i},$$

$$M_1^k = \frac{\gamma}{\gamma - 1} \cdot \frac{2^{-\epsilon} - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}}{1 - 2^{-\gamma \cdot \epsilon}} \cdot (D_1 \cdot 2^{\gamma \cdot \epsilon \cdot k} + (k - 1) \cdot D - D \cdot \sum_{j=0}^k 2^{-\gamma \cdot \epsilon \cdot (k-j+1)}).$$

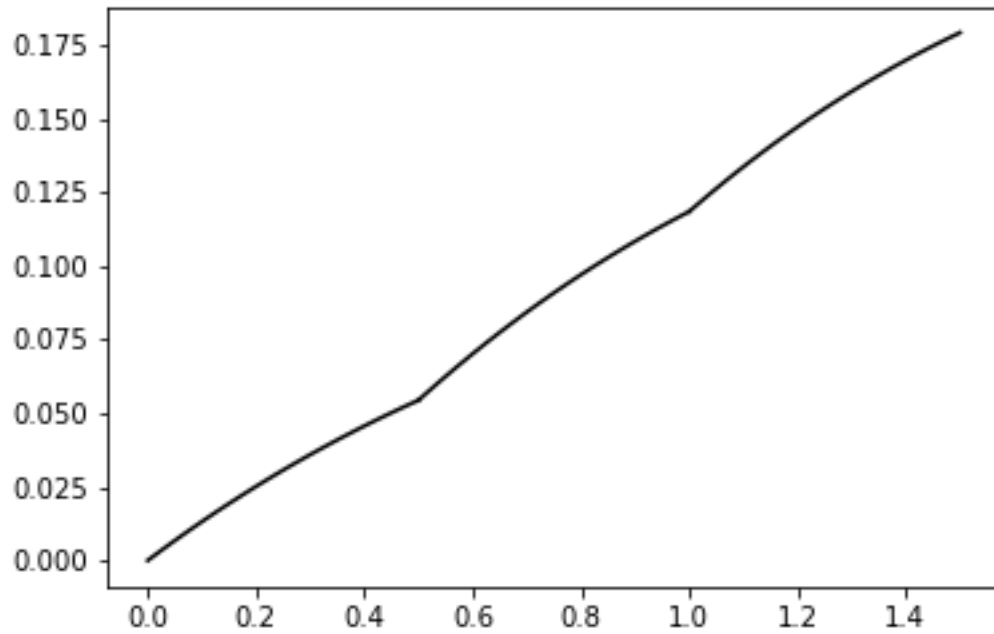
Čerpáno z [4, 2, 1].

3.2.2. Vizualizace křivky koncentrace-čas

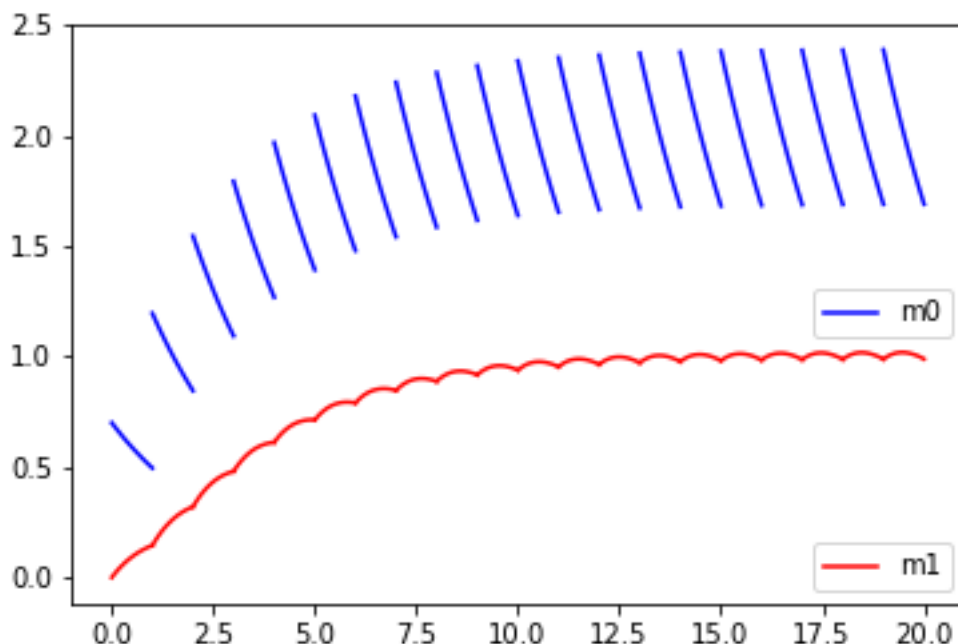
Obrázky byly zpracovány v programu *Python*.



Obrázek 3.1: Vývoj koncentrace m_0 v čase s na intervalu $[0, 3\epsilon]$



Obrázek 3.2: Vývoj koncentrace m_1 v čase s na intervalu $[0, 3\epsilon]$



Obrázek 3.3: Vývoj koncentrací m_0 a m_1 v čase s na intervalu $[0,20\epsilon]$ s krokem 0.1

Obrázek 3.1: Snižování koncentrace léčiva v místě podání (proces absorpce). Mezi jednotlivými křivkami na jednotlivých intervalech je patrný skok, který vznikne přidáním další dávky. Graf je konstruován pro parametry

$$D_1 = 0.2, \quad \gamma = 0.4, \quad \epsilon = 1, \quad D_2 = 0.1, \quad D_3 = 0.1.$$

Obrázek 3.2: pak ukazuje vývoj distribučního objemu. Není to natolik patrné, ale je zde vyobrazena kumulační fáze (lépe je to vidět na obrázku 3.3), kdy se ještě neprojevují eliminační děje, nebo se projevují jen minimálně (rychlost eliminace na intervalu nestačí eliminovat celé množství léčiva). Graf je sestaven pro stejné parametry jako graf na obrázku 3.1.

Na Obrázku 3.3 je mnohem lépe vidět, že se po určité době postupně ustavuje hladina koncentrace m_0 a m_1 , a pohybuje se v určitém koridoru (farmakoterapeutické okno). Funkce m_0 se obecně postupem času ustaluje, protože musí vzhledem

k rychlosti eliminace adekvátně doplňovat distribuční objem. Tak stejně se ustálí koncentrace m_1 , kdy eliminace dosáhne takové rychlosti, že se eliminuje veškeré léčivo. Graf je konstruován pro parametry

$$D_1 = 0.3, \quad \gamma = 0.5, \quad \epsilon = 0.5, \quad D_2 = 0.2, \quad D_3 = 0.2.$$

Závěr

První kapitola je věnována teorii obyčejných diferenciálních rovnic, pomocí kterých můžeme Krüger-Thiemerův model popsat, a s jejichž řešením pak následně namodelovat změny koncentrací léčiv při jejich kontinuálním přerušovaném dávkování. Je zde popsána také existence a jednoznačnost Cauchyovy úlohy a neposlední řadě metoda řešení lineární diferenciální rovnice, *metoda integračního faktoru*.

Druhá kapitola se věnuje souvislostem z podoboru farmakologie, farmakokinetiky. Je velmi složité z tak širokého objemu informací vybrat jen ty nejpodstatnější. Farmakokinetické modelování v podobě Thiemerova modelu jednoznačně nelze bez farmakokinetických parametrů, na jejichž správném odhadu pak záleží přesnost aplikace modelu. Křivka koncentrace-čas je pak velmi užitečným nástrojem při vizualizaci dávkovacího režimu a to především kvůli zhodnocení účinnosti dávkování a jeho případným úpravám.

Třetí kapitola se pak již věnuje samotnému modelu. Na začátku je představeno několik málo předpokladů, například, že jde o jednodílný model, a na základě kterých je následně model sestaven a interpretován. Dále je uvedeno schéma modelu, popis pomocí lineárních diferenciálních rovnic, jejich řešení a vizualizace skrze křivku koncentrace-čas pro zvolené parametry. Následná vizualizace křivky byla provedena pomocí programu *Python*.

Literatura

- [1] Fišer, J.: *Úvod do teorie obyčejných diferenciálních a diferenčních rovnic*. Olomouc: Univerzita Palackého v Olomouci, 2013. ISBN 978-80-244-3401 -8.
- [2] Švihovec, J. a kol.: *Farmakologie*. Praha: Grada Publishing, 2018. ISBN 978-80-247-5558-8.
- [3] Kalas, J., Ráb, M.: *Obyčejné diferenciální rovnice*. Vyd. 2. Brno: Masarykova univerzita, 2001. ISBN 80-210-2589-1.
- [4] Krüger-Thiemer, E.: *Formal theory of drug dosage regimens. I*, Journal of Theoretical Biology, volume 13, 1966, pages 212-235, ISSN 0022-5193, [https://doi.org/10.1016/0022-5193\(66\)90018-X](https://doi.org/10.1016/0022-5193(66)90018-X). (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/002251936690018X>).
- [5] Dostálek, M.: *Farmakokinetika*. Praha: Grada, 2006. ISBN 80-247-1464-7.