

УДК 004.424.7:61

ПРОГРАМНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ СИСТЕМНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

І. Є. Андрущак*Волинський національний університет імені Лесі Українки*

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, програмне забезпечення, інформаційно-керуюча система

ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ СИСТЕМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

И.Е. Андрущак*Волынский национальный университет имени Леси Украинки*

В работе осуществлен анализ программного обеспечения, которое используется при проведении фармакокинетических исследований. Предложены концептуальные подходы в виде информационных моделей для разработки веб-интегрированной программной среды, в состав которой входит библиотека Java-классов, позволяющая моделировать основные способы введения лекарственных препаратов.

Ключевые слова: фармакокинетика, программное обеспечение, информационно-управляющая система

SOFTWARE FOR PHARMACOKINETIC SYSTEM RESEARCH

I.Ye. Andrushchak*Voyn National University by Lesya Ukrainka*

In this work there is fulfilled the analysis of software used for executing pharmacokinetic research. There are offered conceptual approaches in the form of informational models for development of web-integrated software environment including Java-classes library allowing to model basic ways of drugs injections

Key words: pharmacokinetics, software, information management system.

Вступ. 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 [1-4] таким чином, що немає жодного сенсу для дослідника заглиблюватися в питання отримання чисельних розв'язків диференціальних рівнянь. Однак, якщо для моделювання використовується мова програмування (FORTRAN, 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 (наприклад, [5-6]).

Дослідник також повинен володіти поняттями оптимізаційних процедур, що пропонуються пакетами програмного забезпечення, особливо якщо параметри повинні оцінюватися на основі експериментальних даних методами статистичної оптимізації [7]. Сучасні комп'ютери мають прийнятну швидкість та об'єми пам'яті, що вимагаються у фармакокінетичному моделюванні та оптимізації параметрів. Тому даний аспект сьогодні так гостро не звучить.

© І.Є. Андрущак

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 мовою 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, описаного коректною мовою програмування без помилок при наборі. Відповідальність за коректне введення рівнянь, при використанні програмного забезпечення для моделювання, лягає на дослідника. Така перевірка повинна здійснюватися спочатку розробником, а потім особами, що не залучалися до розробки моделі [8].

Відповідальність за те, щоб комп'ютерна реалізація фармакокінетичної моделі не містила помилок, лежить на розробнику моделі. Коли розробник моделі пише свою власну програму, слід обґрунтувати прийнятність алгоритму та кроків інтегрування. Такі ж питання виникають до щойно створеного комерційного або відкритого програмного забезпечення.

Мета даної роботи - на основі аналізу існуючого програмного забезпечення, яке використовується у фармакокінетичних дослідженнях, запропонувати веб-інтегроване програмне середовище, яке реалізує основні математичні моделі введення лікарського препарату.

Матеріал і методи дослідження. 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 [9-10];

- ACSL, ACSL-Tox, або acsIXtreme (Advance Continuous Simulation Language) - розробка The Aegis Technologies Group, Inc., Huntsville, AL. Найширше використовується в перфузійному моделюванні задач токсикології [11-12]. 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 [13];

- 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) [3];

- 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 [6,14];

- ScoP (Simulation Control Program) - розробка Simulation Resources, Inc., Redlands, CA. Є програмою інтерактивного керування конструюванням моделей; коли використовується разом з компілятором C compiler, то SCOП значно спрощує конструювання програми моделювання [1];

- 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 [9];

- Mathematica (Wolfram Research, Inc., Champaign, IL). Це математичне програмне забезпечення з матричними обчисленнями; алгоритми чисельного інтегрування для розв'язку систем звичайних диференціальних рівнянь [2];

- 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 [4];

- 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 [15];

- BASICA (California Department of Pesticide Regulation, Sacramento, CA) реалізує алгоритми чисельного інтегрування, розроблені для перфузійного моделювання [12];

- 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 [16];

- MCSim (Drs. Bois and Maszle). Дане програмне забезпечення полегшує проведення Бассівського аналізу перфузійних моделей, хоча не має графічного інтерфейсу [17].

Як видно з наведеного вище, програмні продукти, що використовуються, не підтримують веб-технології, що створює певні проблеми з їх переносимістю на нові платформи і ширшим використанням.

Результати й обговорення. Класифікація медичних інформаційних систем (МІС) наведена в [18]. Згідно з нею виділяють наступні МІС: 1) технологічні МІС; 2) банки інформації медичних служб; 3) статистичні МІС; 4) науково-дослідні МІС.

Потреба у доступному зберіганні та використанні даних наукових досліджень вже давно визріла в медицині, біології, екології та соціальних науках. На сьогодні зведені результати щодо проведених наукових біомедичних досліджень можуть бути знайдені в друкованих джерелах (патентні збірники, реферативні журнали), електронних медичних бібліотеках (Medline, Pubmed, UpToDate). Причому останні можуть мати досить зручний інтерфейс (див. <http://www.scitechwcb.com/acau/brd/>). Та, на жаль, цілий ряд результатів, які з'явилися, (в першу чергу завдяки застосуванню методів математичного моделювання, системного аналізу та теорії прийняття рішень до задач біології та медицини), для свого зберігання та використання (та популяризації) потребують інтерактивного способу. Це передовсім стосується динамічних моделей процесів і явищ та їх якісного аналізу. Пропонована в роботі інформаційно-керуюча система (ІКС) спрямована на вирішення проблем зберігання та повторного використання результатів проведених фармакокінетичних досліджень а також отримання на їх основі нових.

Основна частина

Принципи побудови фармакокінетичної ІКС. Загальні принципи побудови автоматизованої системи керування були запропоновані В.М. Глушковим. Застосовуючи головні з них до розробки **фармакокінетичної інформаційно-керуючої системи** з позицій сучасних досягнень в галузі інформаційних технологій та фармакокінетики зокрема 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. Відомі окремі спроби побудови науково-дослідних медичних інформаційних систем, що робилися в 1960-1970 рр., які, однак, не отримали свого поширення в силу відсутності на той час адекватних моделей та апаратного забезпечення. Беручи це до уваги, представлену фармакокінетичну ІКС можна розглядати з позицій реінженерінгу. Крім того, ІКС зорієнтована на моделювання та аналіз задач фармакокінетики, які традиційно не могли бути розв'язані в лабораторних чи клінічних умовах: або внаслідок великої вартості проекту, або великих часових проміжків (довготривалі зміни концентрації лікарського препарату), або внаслідок відсутності лабораторного обладнання (багато сучасних лікарських препаратів - це високкомолекулярні сполуки, для їх виявлення потрібне високотехнологічне устаткування, наприклад рідинний хроматограф високого тиску тощо).

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 ІКС, що розробляється, повинен бути придатним до використання при розв'язанні багатьох споріднених задач. На нашу думку, велике значення при цьому має дотримання об'єктно-орієнтованого підходу при розробці концептуальної моделі ІКС. Потенційні задачі, де проект ІКС, що розробляється, може бути використаним, - це ІКС наукової медичної інформації, організаційні науково-дослідні медичні ІКС, а також технологічні медичні ІКС (клініко-лабораторні дослідження, консультативна комп'ютерна діагностика, постійний моніторинг пацієнта) тощо.

4. Принцип неперервного розвитку системи. Первинно під цим малося на увазі сповідування модульної процедурно-орієнтованої структури побудови ІКС. Як виявилось в подальшому, в другій половині 1980 рр., ціле покоління АСУ (зокрема і медичного призначення), що ґрунтувалися на модульній організації, не були здатними перенестися на нове апаратне та програмне забезпечення. Як гарант інваріантності ІКС до змін, як у програмному забезпеченні, так і в підходах до моделювання живого організму, пропонується об'єктно-орієнтована організація інфор-

маційної 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 даних (можливо, розподіленої), приведеної до відповідної канонічної нормальної форми.

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 ІКС повинно розміщуватися на комп'ютері-сервері. Користувач ІКС бачить на комп'ютері-клієнті (який може бути найрізноманітнішої конфігурації) лише результати роботи програм ІКС.

7. Принцип дружнього інтерфейсу при введенні та виведенні інформації. Як і 20 років тому, введення та виведення інформації залишається вузьким місцем комп'ютерів. Та 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 (які на сьогодні долаються за допомогою графічного інтерфейсу та методів цифрової обробки інформації відповідно) долучаються ще чисто психологічні аспекти, пов'язані з особливістю користувача, що працюватиме з фармакокінетичною ІКС. Користувачі (а це, як правило, фахівці в галузі фармакології, клінічної фармації, біологічної та медичної кібернетики) відрізняються рівнем математичної підготовки і здатністю до сприйняття біологічних закономірностей через аналітичні результати. Це вимагає від ІКС надання можливостей роботи принаймні в трьох режимах: біокібернетика, фармакологія, біофармація, та розробки додаткових інтерфейсів (наприклад, візуальний конструктор функцій).

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 `fcn` 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. При цьому обмін лікарським препаратом між компартментами здійснюється відповідно до динаміки Міхаеліса-Ментена. Так, підпакет `impulsiveInput` призначений для моделювання миттєвого внутрішньосудинного 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; `DrugMMImpulseInjectionSystemGraphMenu` - клас-меню для побудови графіків; `DrugMMImpulseInjectionSystemInputDataFrame` - клас-фрейм для введення початкових даних та визначення параметрів моделі; `DrugMMImpulseInjectionSystemLinearization` - підклас класу `DelaySystemSolution` для проведення лінеаризації системи. Підпакети `constantContinuousInfusion` та `extravascularRoute` мають подібну структуру і призначені для моделювання сталої неперервної інфузії та введення лікарського препарату шляхом позасудинного русла.

Демо-версія проекту представлена за адресою <http://intranet.tdmu.edu.ua/theacher/medkat/marcenuk/English/Scientific%20interests/MedicalBiologicalInvestigations.html> :

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

На рисунку 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 тілі (включаючи печінку):

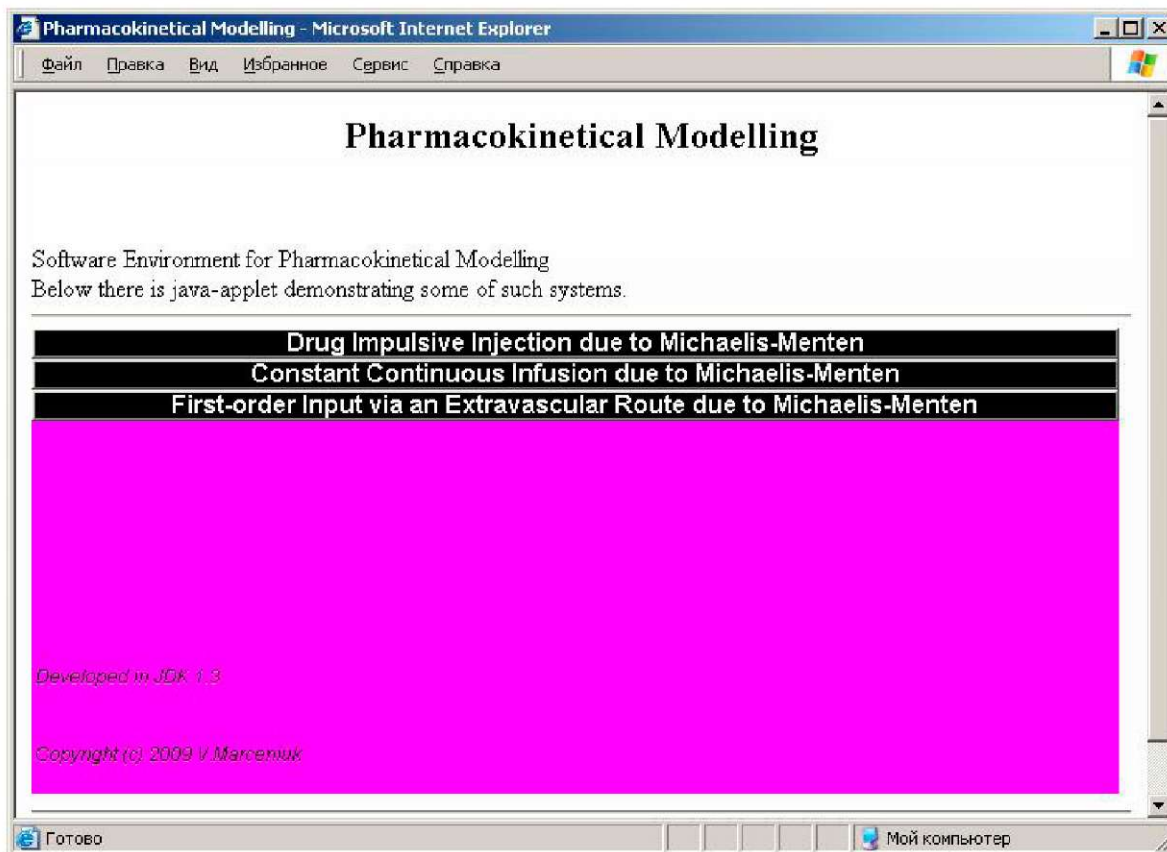


Рис. 1.

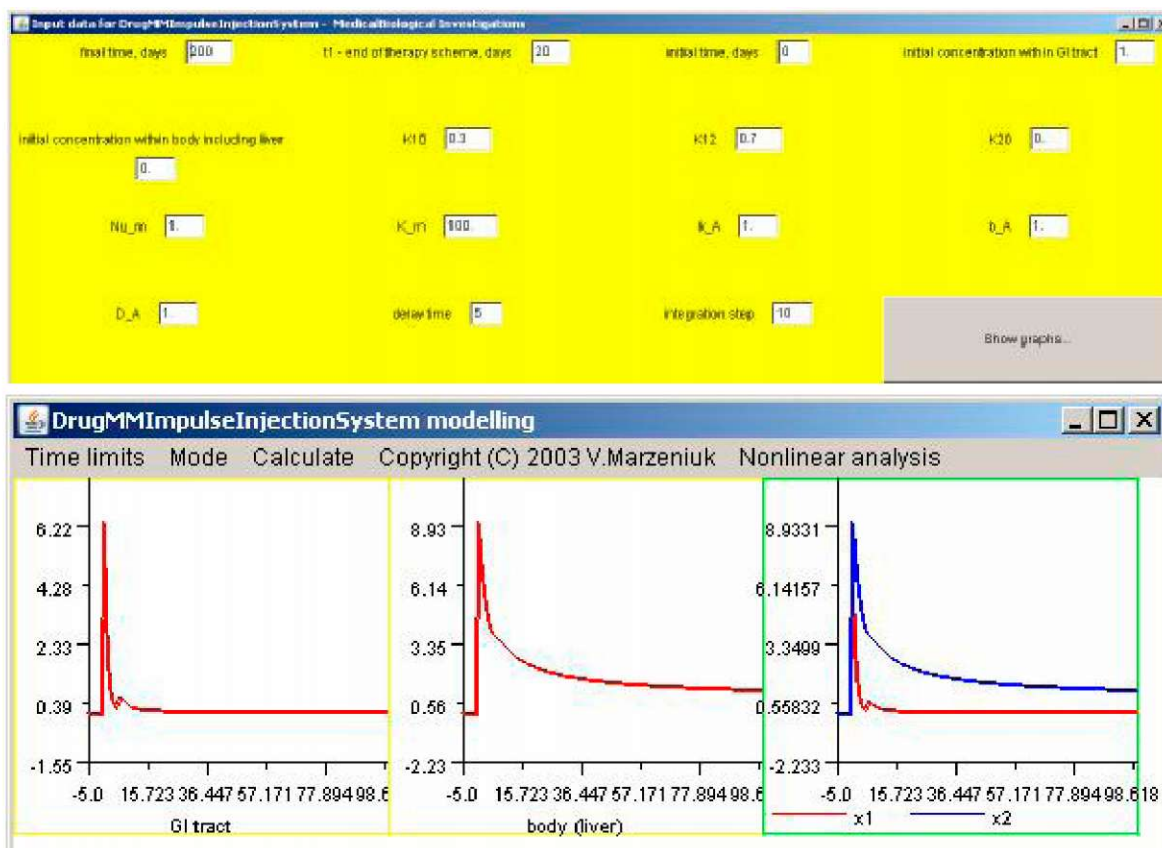


Рис. 2.

На рисунку 3 показані вікна для вводу параметрів із внесеними параметрами і отриманими розв'язками для моделі сталої неперервної інфузії лікарського препарату:

На рисунку 4 показані вікна з внесеними параметрами та отриманими графічними розв'язками для моделі імпульсного введення лікарського препарату:

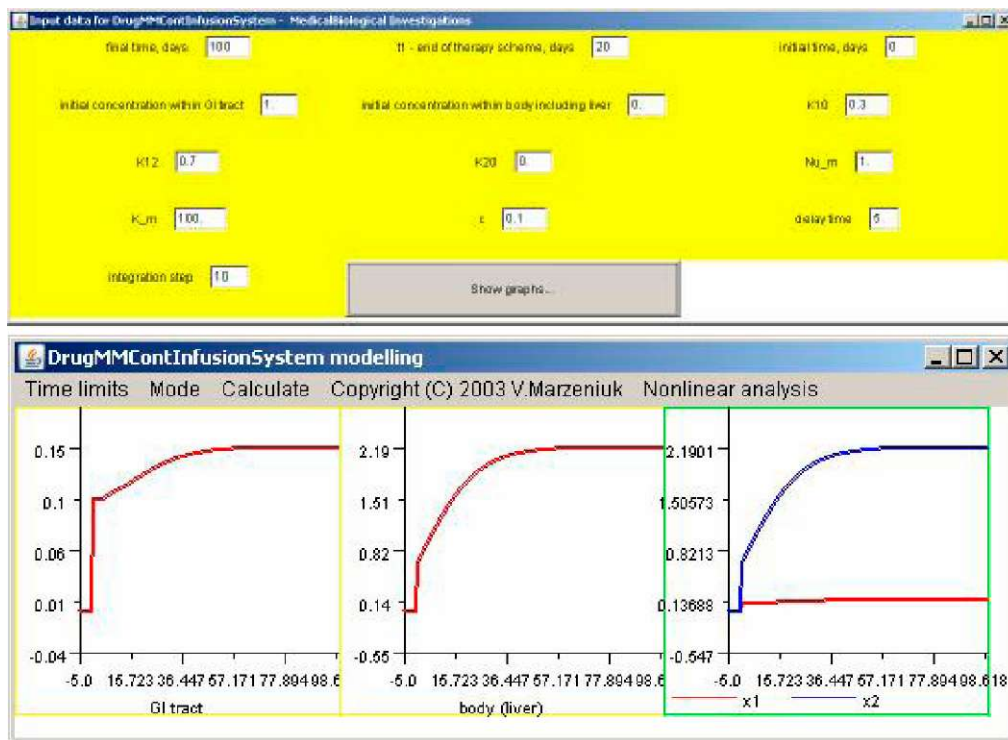


Рис. 3.

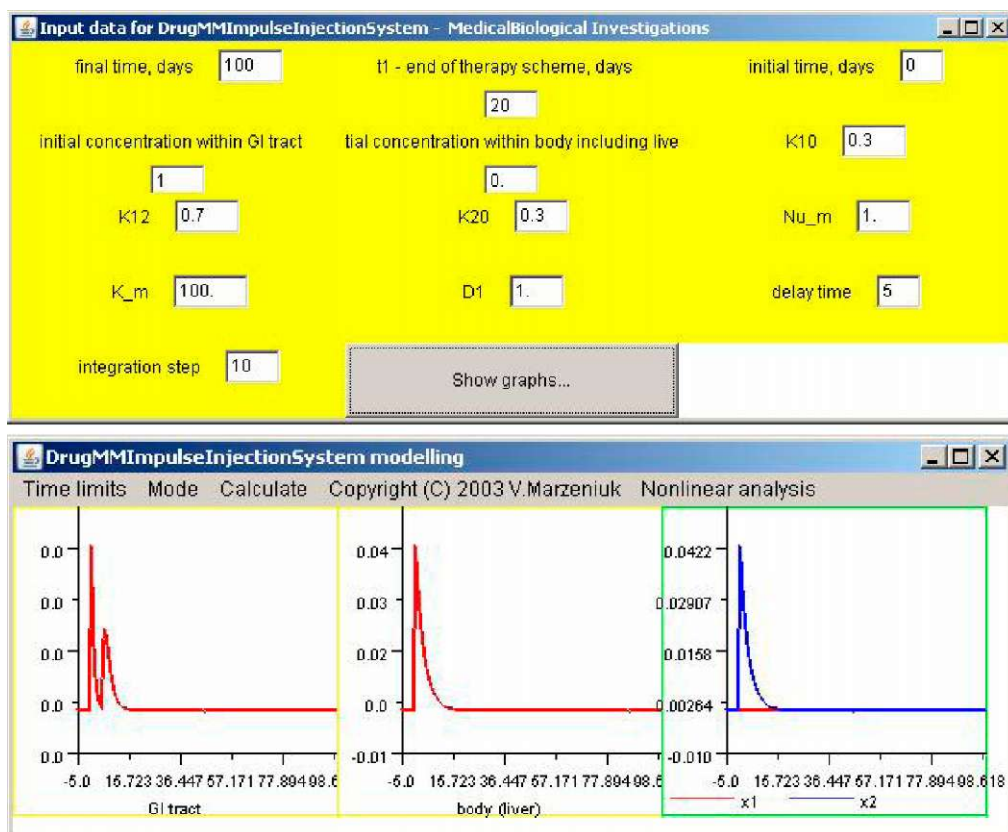


Рис. 4.

Висновки. 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.).

Література

1. 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. Boger, Drink Water and Health. - 1987. 8: - P. 229-254.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Blancato J.N. Physiologically based pharmacokinetic models. Examples of their use in exposure and risk assessment / J.N. Blancato, M.A. Saleh, C.H. Nauman, eds. In: Biomarkers of human exposure to pesticides. - Washington, DC: American Chemical Society. - 1994. - P. 264-283.
6. 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.
7. Holmes S.L., Ward. R.C., Galambos J.D. [et al]. A method for optimization of pharmacokinetic models // Toxicol. Methods. 2000. - Vol. 10. - P. 41-53.
8. 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. - P. 1697-1717.
9. Hoang K.C.T. Physiologically based pharmacokinetic models-mathematical fundamentals and simulation implementations // Toxicol. Lett. - 1995. - Vol. 79. - P. 87-98.
10. Karba R., Zupancic B., Bremsak F. Simulation tools in pharmacokinetic modelling // Acta Pharm. Jugosl. - 1990. - Vol. 40. - P. 247-262.
11. Ramsey J.C., Andersen M.E. (1984) Aphysiologically-based description of the inhalation pharmacokinetics of styrene in rats and humans // Toxicol. Appl. Pharmacol. - 1984. - Vol. 73. - P. 159-175.
12. Dong M.H. Microcomputer programs for physiologically-based pharmacokinetic (PB-PK) modelling // Comput. Methods Programs Biomed. - 1994. - Vol. 45. - P. 213-221.
13. 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.
14. Johanson G, Naslund P.H. Spreadsheet programming: a new approach in physiologically based modeling of solvent toxicokinetics // Toxicol. Lett. - 1988. - Vol. 41. - P. 115-127.
15. 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.
16. 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.
17. Jonsson F., Johanson G. The Bayesian population approach to physiological toxicokinetic-toxicodynamic models-an example using the MCSim software // Toxicol. Lett. - 2003. - P. 143-150.
18. Минцер О.П. Биологическая и медицинская кибернетика: Справочник / Минцер О.П., Молотков В.Н., Угаров Б.Н. - К.: Наукова думка, 1989. - 375 с.
19. Марценюк В.П. Компартментний та перфузійний підходи до побудови моделей фармакокінетики / Марценюк В.П., Андрущак І. Є. // Медична інформатика та інженерія, №3. - 2008. - С. 7-16.