

М.В. Абрамов, В.Р. Цибульский

МОДЕЛЬ ЛЕКАРСТВЕННОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ОСНОВЕ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛИЗА ВРЕМЕННЫХ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ РЯДОВ

Приведена методика получения модели корректирующего или лечебного воздействия для компенсации сердечно-сосудистого заболевания. Показано применение данной методики на основе использования электрокардиограммы больного и здорового пациента. Кроме того, получена модель конкретного лекарства — β -блокатора.

Кардиология, модель лекарства, коррекция.

В настоящее время благодаря интенсивному развитию фармакологии практическая медицина обогатилась множеством высокоэффективных лекарственных средств. Большие успехи достигнуты и в области фундаментальных исследований, направленных на выяснение принципов действия лекарств.

В фармакологии при формализации действия лекарств в качестве базовой используется одно- или многокамерная модель [5, 7]. Опираясь на понятия концентрации, полувыведения, клиренса и другими, наглядно представляют взаимодействие лекарств с различными системами организма человека. Подобная модель является фармакинетической. Недостаток ее заключается в том, что эта модель не привязана к физиологическим параметрам пациента, на которого воздействует лекарство.

Вместе с тем описываемые для каждого лекарства фармакологические свойства не дают детального представления о динамике. Обычно это численное представление времени начала действия, времени действия и эффекта лекарства [3, 6].

Ранее было показано, что применение спектрального анализа временных кардиологических рядов позволяет получить модель, состоящую из двух звеньев: состояния сердечно-сосудистой системы здорового пациента и его заболевания (искажения) [1]. Предлагаемый вариант модели лекарственного воздействия отличается от традиционного тем, что является моделью звена, корректирующего это искажение.

Рассмотрим получение модели лекарств, позволяющих скорректировать отклонения показателя состояния пациента (например, давления) от нормального. В системном анализе они носят название корректирующих звеньев.

Известно, что основными способами включения корректирующего звена являются включение параллельное, последовательное и в обратную связь.

Рассмотрим все варианты и выберем наиболее подходящий.

Параллельное включение. Структурная схема включения звена коррекции в параллельном варианте приведена на рис 1. В данном случае это коррекция по входу.

Из теории систем известно, что идеальной коррекцией будет такая, когда эквивалентная передаточная функция суммарного влияния равна единице [2]. Введем обозначения: $W_r(s)$ — передаточная функция звена искажения, $W_c(s)$ — передаточная функция звена коррекции. Тогда

$$W_r(s) + W_c(s) = 1. \quad (1)$$

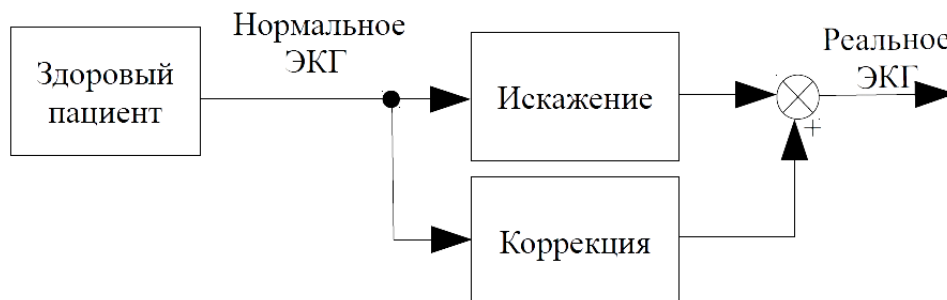


Рис. 1. Параллельная коррекция

Формула (1) позволяет получить передаточную функцию звена коррекции для конкретного заболевания, при условии что оно включено параллельно с заболеванием, причем по действию она совпадает с самим отклонением. В медицине такой вариант соответствует длительному периоду приема медикаментов.

Последовательное включение. Структурная схема включения звена коррекции в последовательном варианте приведена на рис. 2.

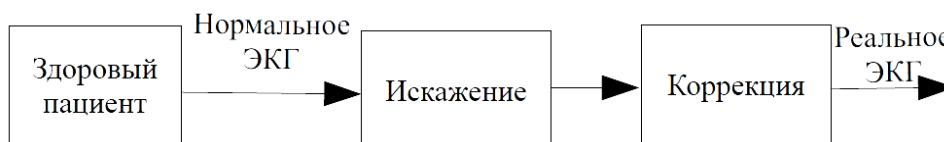


Рис. 2. Последовательная коррекция

Так же как и в случае параллельного включения, эквивалентная передаточная функция приравнивается к единице:

$$W_r(s) \cdot W_c(s) = 1. \quad (2)$$

Формула (2) позволяет получить передаточную функцию звена коррекции для конкретного заболевания, при условии что оно включено последовательно с заболеванием. В данном случае передаточная функция корректирующего звена имеет вид $W_c(s) = \frac{1}{W_r(s)}$. Медицинский аналог — кратковременное медикаментозное лечение, компенсирующее отклонение от нормы.

Включение в обратной связи. Структурная схема включения звена коррекции в обратную связь приведена на рис. 3. По принятой терминологии это обратная связь по выходу.

Аналогично двум предыдущим вариантам

$$\frac{W_r(s)}{1 + W_r(s) \cdot W_c(s)} = 1. \quad (3)$$

Формула (3) позволяет получить передаточную функции идеального лекарства для конкретного заболевания, при условии что действие лекарства происходит в зависимости от достижения компенсации на выходе. Передаточ-

ная функции корректирующего звена имеет вид $W_c(s) = 1 - \frac{1}{W_r(s)}$. В медицинской практике данный метод можно сравнить с подбором индивидуальной дозы лекарств для пациента.

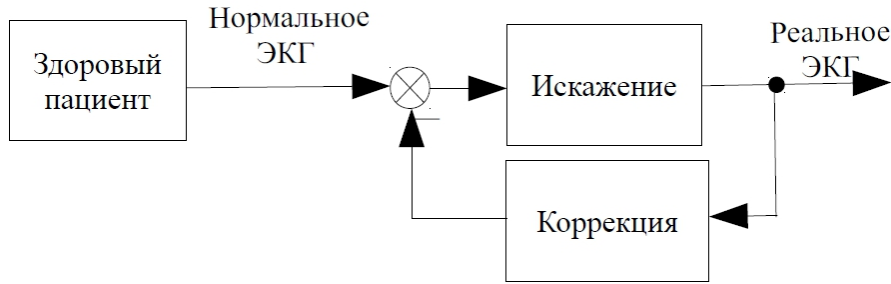


Рис. 3. Коррекция обратной связью

Проведем исследование корректирующего воздействия с использованием ЭКГ реальных пациентов.

Пациент А перенес инфаркт миокарда, пациент Б страдает тромбоэмболией легочной артерии. Передаточные функции их заболеваний, полученные на основе спектральных характеристик ВКР ЭКГ, приведены в статьях [1, 8].

$$W_{d1}(s) = \frac{-16.35 \cdot s^6 - 41.79 \cdot s^5 - 58.86 \cdot s^4 - 217.61 \cdot s^3 + 149.2 \cdot s^2 - 359.76 \cdot s + 547.2}{1023 \cdot s^7 + 7645 \cdot s^5 + 21080 \cdot s^3 + 14400 \cdot s} \quad (4a)$$

$$W_{d2}(s) = \frac{-210.7 \cdot s^5 + 368.2 \cdot s^4 - 1505 \cdot s^3 + 1825 \cdot s^2 + 2520 \cdot s + 547.2}{1023 \cdot s^6 + 7645 \cdot s^4 + 21080 \cdot s^2 + 14400} \quad (4б)$$

Параллельная коррекция:

$$W_{cp1}(s) = \frac{16.35 \cdot s^6 + 41.79 \cdot s^5 + 58.86 \cdot s^4 + 217.61 \cdot s^3 - 149.2 \cdot s^2 + 359.76 \cdot s - 547.2}{1023 \cdot s^7 + 7645 \cdot s^5 + 21080 \cdot s^3 + 14400 \cdot s} \quad (5a)$$

$$W_{cp2}(s) = \frac{210.7 \cdot s^5 - 368.2 \cdot s^4 + 1505 \cdot s^3 - 1825 \cdot s^2 - 2520 \cdot s - 547.2}{1023 \cdot s^6 + 7645 \cdot s^4 + 21080 \cdot s^2 + 14400} \quad (5б)$$

Последовательная коррекция:

$$W_{cs1}(s) = 1 + 1.6 \cdot 10^{-2} \cdot \frac{s^6 + 2.56 \cdot s^5 + 3.6 \cdot s^4 + 13.31 \cdot s^3 - 9.13 \cdot s^2 + 22 \cdot s - 33.47}{s^7 - 0.016 \cdot s^6 + 7.43 \cdot s^5 - 0.058 \cdot s^4 + 20.39 \cdot s^3 + 0.146 \cdot s^2 + 13.72 \cdot s + 0.535} \quad (6a)$$

$$W_{cs2}(s) = 1 + 0.21 \cdot \frac{s^5 - 1.75 \cdot s^4 + 7.15 \cdot s^3 - 8.67 \cdot s^2 - 11.97 \cdot s}{s^6 - 0.21 \cdot s^5 + 7.83 \cdot s^4 - 1.47 \cdot s^3 + 22.39 \cdot s^2 + 2.46 \cdot s + 14.08} \quad (6б)$$

Обратная связь:

$$W_{cl}(s) = -1.6 \cdot 10^{-2} \cdot \frac{s^6 + 2.56 \cdot s^5 + 3.6 \cdot s^4 + 13.31 \cdot s^3 - 9.13 \cdot s^2 + 22 \cdot s - 33.47}{s^7 - 0.016 \cdot s^6 + 7.43 \cdot s^5 - 0.058 \cdot s^4 + 20.39 \cdot s^3 + 0.146 \cdot s^2 + 13.72 \cdot s + 0.535} \quad (7a)$$

$$W_{cf2}(s) = -0.21 \frac{s^5 - 1.75 \cdot s^4 + 7.15 \cdot s^3 - 8.67 \cdot s^2 - 11.97 \cdot s}{s^6 - 0.21 \cdot s^5 + 7.83 \cdot s^4 - 1.47 \cdot s^3 + 22.39 \cdot s^2 + 2.46 \cdot s + 14.08} \quad (76)$$

Для обратной связи можно говорить о задаче управления. Запишем корректирующие воздействие и в виде дифференциальных уравнений корректирующих звеньев:

$$\begin{aligned} & (p^7 - 0.016 \cdot p^6 + 7.43 \cdot p^5 - 0.058 \cdot p^4 + 20.39 \cdot p^3 + 0.146 \cdot p^2 + 13.72 \cdot p + 0.535) \cdot y(t) = \\ & = (-1.6 \cdot 10^{-2} \cdot p^6 - 4.1 \cdot 10^{-2} \cdot p^5 - 5.8 \cdot 10^{-2} \cdot p^4 - 0.213 \cdot p^3 + 0.146 \cdot p^2 - 0.352 \cdot p + 0.536) \cdot x(t), \end{aligned} \quad (8a)$$

$$\begin{aligned} & (p^6 - 0.21 \cdot p^5 + 7.83 \cdot p^4 - 1.47 \cdot p^3 + 22.39 \cdot p^2 + 2.46 \cdot p + 14.08) \cdot y(t) = \\ & = (-0.21 \cdot p^5 + 0.37 \cdot 10^{-2} \cdot p^4 - 1.5 \cdot p^3 + 1.8 \cdot p^2 + 2.5 \cdot p) \cdot x(t), \end{aligned} \quad (8б)$$

где p — оператор дифференцирования.

Перейдем к задаче Коши. Дополнительные вектора состояний будут следующими — $\{x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t), x_7(t)\}$ для пациента А и $\{x_1(t), x_2(t), x_3(t), x_4(t), x_5(t), x_6(t)\}$ для пациента Б. Тогда:

$$\begin{cases} x_1(t) = \dot{y}(t) \\ x_2(t) = \dot{x}_1(t) \\ x_3(t) = \dot{x}_2(t) \\ x_4(t) = \dot{x}_3(t) \\ x_5(t) = \dot{x}_4(t) \\ x_6(t) = \dot{x}_5(t) \\ x_7(t) = (-1.6 \cdot 10^{-2} \cdot p^6 - 4.1 \cdot 10^{-2} \cdot p^5 - 5.8 \cdot 10^{-2} \cdot p^4 - 0.213 \cdot p^3 + 0.146 \cdot p^2) \cdot x(t) + \\ + (-0.352 \cdot p + 0.536) \cdot x(t) + 0.016 \cdot x_6(t) - 7.43 \cdot x_5(t) + 0.058 \cdot x_4(t) - 20.39 \cdot x_3(t) - \\ - 0.146 \cdot x_2(t) - 13.72 \cdot x_1(t) - 0.535 \cdot y(t) \end{cases} \quad (9a)$$

$$\begin{cases} x_1(t) = \dot{y}(t) \\ x_2(t) = \dot{x}_1(t) \\ x_3(t) = \dot{x}_2(t) \\ x_4(t) = \dot{x}_3(t) \\ x_5(t) = \dot{x}_4(t) \\ x_6(t) = (-0.21 \cdot p^5 + 0.37 \cdot 10^{-2} \cdot p^4 - 1.5 \cdot p^3 + 1.8 \cdot p^2 + 2.5 \cdot p) \cdot x(t) + 0.21 \cdot x_5(t) - \\ - 7.83 \cdot x_4(t) + 1.47 \cdot x_3(t) - 22.39 \cdot x_2(t) - 2.46 \cdot x_1(t) - 14.08 \cdot y(t) \end{cases} \quad (9б)$$

Анализируя рассмотренные виды включения, можно прийти к выводу, что наиболее оптимальной моделью является включение звена коррекции в цепь обратной отрицательной связи. В этом случае для обоих заболеваний модель представляет собой сумму апериодических звеньев первого и второго порядков. В случае параллельного включения звена коррекции в модели присутствует звено четвертого порядка, а при последовательной коррекции — единичное звено, что затрудняет подбор моделей реальных лекарств.

Используя фармакокинетические параметры, попробуем получить модель реального лекарства — β -адреноблокатора.

Применение β -адреноблокаторов направлено 1) на снижение артериального давления и 2) нормализацию частоты сердечных сокращений (ЧСС) [3, 6].

Модель первого физиологического воздействия можно представить схематически следующим образом (рис. 4, а) [3, 6, 7]. Здесь $u(t)$ — нормальное значение артериального давления, $y(t)$ — реальное значение артериального давления. По схеме, вид передаточной функции лекарства будет определяться видом передаточной функции организма. Предположим, что в организме происходит простое сложение значений повышенного артериального давления ($x(t)$) и воздействия лекарства (рис. 4, б).

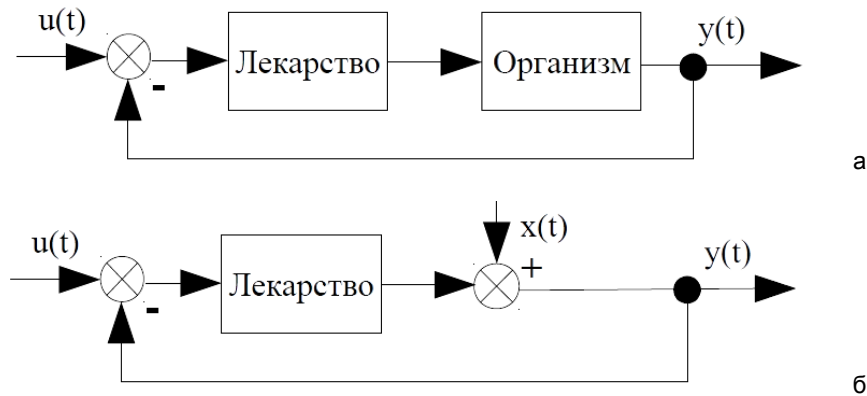


Рис. 4. Модель снижения артериального давления:
а — общая; б — предполагаемая

В предложенной модели наиболее просто представить лекарство как идеальное интегрирующее звено ($W_c(s) = K/s$). Для оценки параметров коэффициента K проведем аналогии между длительностью приема лекарства и длительностью переходного процесса.

Известно, что после 5τ (τ — постоянная времени системы) достигается установившееся значение на уровне 99 % [2]. С другой стороны — после прохождения курса лечения рекомендуемой длительности β -блокатором артериальное давление стабилизируется на нормальном уровне. Таким образом, в рассматриваемой модели будем считать, что $5\tau_c$ соответствует рекомендуемой длительности лечения (T_c).

Для вычисления коэффициента K модели рассчитаем общую передаточную функцию системы:

$$W(s) = \frac{K/s}{1 + K/s} = \frac{K}{K + s}. \quad (10)$$

Для оценки постоянной времени системы найдем переходную функцию:

$$h(t) = L^{-1}\{W(s)\} = K \cdot e^{-Kt}, \quad (11)$$

$$\tau = -1/K = T_c/5,$$

$$K = -1/\tau = \frac{-1}{T_c/5} = -5/T_c. \quad (12)$$

Таким образом, для β -адреноблокаторов с длительностью курса лечения 2 недели передаточная функция лекарства (в пределах данной модели) является:

$$W_{\beta\text{АД}}(s) = \frac{-0.357 \text{ сут}}{s}. \quad (13)$$

Исследуем изменение состояния системы при введении предложенного звена «лекарства» (рис. 4, б). Для звена, передаточная функция которого описывается формулой 13, дифференциальное уравнение имеет вид

$$\frac{dy_m(t)}{dt} = -0.357 \cdot x_m(t), \quad (14)$$

где y_m — выходная функция звена, x_m — входная функция звена. Решая уравнение 14 для y_m , получаем:

$$y_m(t) = -0.357 \cdot \int x_m(t) \cdot dt. \quad (15)$$

Предположим, что систолическое давление больного составляет 180 мм рт. ст. при норме 120 мм рт. ст. В этом случае для модели, приведенной на рис. 4, б, можно записать, что $x(t) = 180$, а $u(t) = 120$. Расчет изменения давления проведем численно посуточно. В этом случае формулу 15 можно записать следующим образом:

$$y_m(t) = -0.357 \cdot \sum_{i=0}^n x_m(t). \quad (16)$$

Вся система в дискретном представлении имеет вид:

$$\begin{aligned} y(0) &= x(0), \\ x_m(n) &= y(n-1) - u(n), \\ y_m(n) &= -0.357 \cdot \sum_{i=0}^n x_m(i), \\ y(n) &= x(n) + y_m(n), \end{aligned} \quad (17)$$

где $n > 0$. Результат вычислений приведен в табл. и представлен графически (рис. 5).

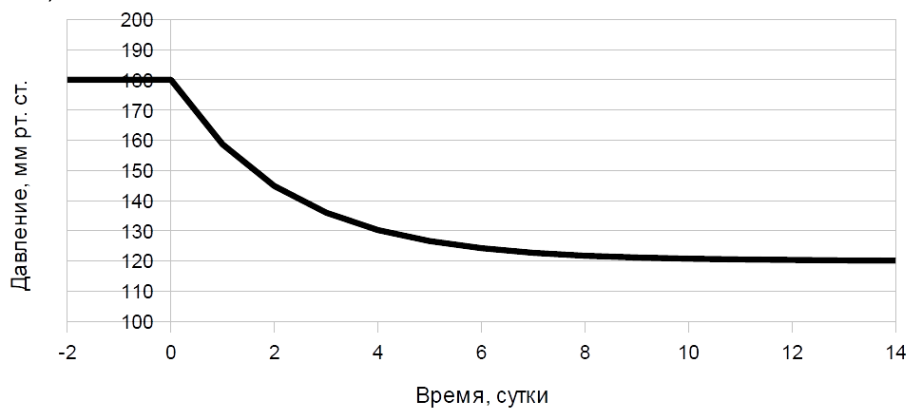


Рис. 5. Изменение систолического давления

Второе физиологическое воздействие β -адреноблокаторов (нормализация ЧСС) можно смоделировать как применение полосно-пропускающего фильтра на временной кардиологической ряд ЧСС.

Изменение систолического давления больного

№ суток	x_m	y_m	y
-2	0	0	180
-1	0	0	180
0	0	0	180
1	60	-21,420	158,58
2	38,58	-35,19	144,81
3	24,81	-44,05	135,95
4	15,95	-49,74	130,26
5	10,26	-53,41	126,59
6	6,59	-55,76	124,24
7	4,24	-57,27	122,73
8	2,73	-58,25	121,75
9	1,75	-58,87	121,13
10	1,13	-59,28	120,72
11	0,72	-59,53	120,47
12	0,47	-59,7	120,3
13	0,3	-59,81	120,19
14	0,19	-59,88	120,12

Известно, что передаточная функция полосно-пропускающего фильтра второго порядка (минимальный порядок подобных фильтров) определяется следующим выражением [4]:

$$W_{\text{ППФ}}(s) = \frac{K \cdot 2 \cdot \sigma \cdot s}{s^2 + 2 \cdot \sigma \cdot s + \omega^2} \quad (18)$$

где 2σ — ширина полосы пропускания, ω — частота минимального ослабления, K — коэффициент усиления на частоте ω . Частота минимального ослабления связана с граничными частотами полосы пропускания (где ослабления составляет 3 дБ) соотношением $\omega = \sqrt{\omega_1 \cdot \omega_2}$, где ω_1 и ω_2 — граничные частоты полосы пропускания [4].

Зададим следующие параметры фильтра (которые соответствуют воздействию лекарств):

- граничные частоты полосы пропускания — 55 и 75 ударов/мин;
- коэффициент усиления на частоте ω — единица.

Передаточная функция β -адреноблокаторов (воздействие на ЧСС) имеет вид

$$W_{\beta\text{ЧСС}}(s) = \frac{4.189 \cdot s}{s^2 + 4.189 \cdot s + 45.24} \quad (19)$$

Таким образом, можно предположить, что первая модель (формула 15) соответствует роли корректирующего звена для снижения артериального давления. Данное предположение в первом приближении подтверждает корректность такой методики выбора лекарств.

Подобные подходы к моделированию могут быть полезными при разработке общесистемной модели организма. Кроме того, такие модели подтверждают возможность применения смежных наук (теории управления) для разработки новых лекарственных средств [9].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Абрамов М.В., Сергейчик О.И.* Получение передаточной функции кардиологического заболевания методом сравнения ЭКГ больного и ЭКГ без патологий // Вестн. кибернетики. Тюмень: Изд-во ИПОС СО РАН, 2009. № 8. С. 67–77.
2. *Бесекерский В.А., Попов Е.П.* Теория систем автоматического управления. 4-е изд., перераб. и доп. СПб.: Профессия, 2003. 752 с.
3. *Маркова И.В., Михайлов И.Б., Неженцев М.В.* Фармакология. 2-е изд., перераб и доп. СПб.: Фолиант, 2001. 420 с.
4. *Мошиц Г., Хорн П.* Проектирование активных фильтров: Пер. с англ. М.: Мир, 1984. 320 с.
5. *Сергиенко В.И., Бондарева И.Б.* Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГОЭТАР, 2006. 304 с.
6. *Харкевич Д.А.* Фармакология: Учебник. 4-е изд., перераб и доп. М.: Медицина, 1993. 544 с.
7. *Шумаков В.И., Новосельцев В.Н., Сахаров М.П., Штенгольд Е.Ш.* Моделирование физиологических систем организма. М.: Медицина, 1971. 352 с.
8. *Цибульский В.Р., Сергейчик О.И., Абрамов М.В.* Методы получения передаточных функций на основе спектральных характеристик ЭКГ // Вестн. кибернетики. Тюмень: Изд-во ИПОС СО РАН, 2008. № 7. С. 79–85.
9. *Шумаков В.И., Новосельцев В.И., Сахаров М.П., Штенгольд Е.Ш.* Моделирование физиологических систем организма. М.: Медицина, 1971. 352 с.

M.V. Abramov, V.R. Tsibulsky

A MEDICAL EFFECT MODEL ON THE BASIS OF SPECTRAL ANALYSIS OF TIME CARDIOLOGICAL SERIES

The article gives methods of obtaining a model of a corrective or therapeutic effect for compensating a cardiovascular problem. These methods are recommended using electrocardiograms from a sick patient and a healthy patient. Besides, what is obtained being a model of a concrete medicine — a beta blocker.

Cardiology, medicine model, correction.