

03.00.00 Biological sciences

03.00.00 Биологические науки

UDC 614.1:312

**Use of Information Computer Technologies for an Estimation of Efficiency of Pharmacological Preparations**<sup>1</sup>Vladimir A. Lischouk<sup>2</sup>Dinara Sh. Gazizova<sup>3</sup>Lidia V. Sazykina

<sup>1-3</sup> Problem Commission «Medical Cybernetics and Informatics», Bakulev Scientific Center of Cardiovascular Surgery RAMS, Moscow, Russia. Roublyevskoe Shosse 135, Moscow, 121552, Russia

<sup>1</sup> PhD, the professor, academician MTA

E-mail: Lischouk@rambler.ru

<sup>2</sup> PhD, Senior scientific associate, professor, academic MTA

E-mail: dgazizova@yandex.ru

<sup>3</sup> Scientific associate

E-mail: l\_saz@rambler.ru

**Abstract.** In article the way of a quantitative estimation of quality of treatment is offered.

**Keywords:** an estimation of efficiency of pharmacological preparations; technology of decisions making; mathematical modeling.

**Введение.** Известны методы фармакодинамики, позволяющие исследовать и оценивать распространение, превращение и концентрацию лекарственных препаратов от места его введения до органов-мишеней, т.е. определяется зависимость функции органа или системы органов от концентрации препаратов [1, 2, 3]. При этом анализ эффективности и ее оценка не выполняются методами фармакодинамики. В то же время эффективность или полезность могут не совпадать с концентрацией препарата, уменьшением или увеличением функции, метаболической активности тканей, органов или систем целого организма.

Известен метод изучения фармакокинетики лекарственных препаратов, основанный на имитационном моделировании с использованием мультикомпарментальных фармакокинетических моделей [3]. Целью их использования является имитация концентрации лечебного препарата в сосудистом русле после инфузии различной продолжительности, обычно, определение времени снижения концентрации препарата на 50 %. Фармакодинамические отношения связывают концентрацию с функцией.

Методы фармакодинамики помогают врачу сделать вывод о направленности и интенсивности действия препарата и тем выбрать вид и дозу. Сам выбор не определяется этими методами и делается на основании личного опыта врача, интуиции и других знаний о полезности уменьшения, увеличения или более сложного изменения функции органа-мишени, то есть по существу не определяется алгоритмически вычисляемой количественной оценкой клинической эффективности действия фармакологического препарата.

**Материал и методы.** Нами была разработана и в течение 40 лет используется технология поддержки принятий решения врача в реальном времени на основе методов математического моделирования для кардиологии и кардиохирургии [4]. Технология успешно использована при ведении более 5000 больных с острыми расстройствами кровообращения. В ней реализована возможность поэтапной и дифференцированной оценки действия фармакологических препаратов во время кардиохирургического лечения и в раннем послеоперационном периоде [5].

**Результаты.** Для оценки эффективности действия фармакологического препарата проводят мониторинг-компьютерный контроль непосредственно до его введения или изменения дозы. Проводят индивидуализацию математической модели на основе данных, полученных после выполненного контроля. На основе индивидуализированной модели

выявляются ведущий и сопутствующие патологические процессы. Предварительно, используя индивидуализированную модель, выполняют коррекцию показателей функционального состояния в соответствии с анатомо-физиологическими патологическими данными (рост, вес, возраст, вид порока, сопутствующие заболевания и тому подобное) и спецификой регуляции (гиперкинетический тип, глубина наркоза и тому подобное). Затем вычисляют отклонение показателей функционального состояния от статистической нозологической нормы. Превышающие порог значимости определяются как патологические, распределение степени (в относительных величинах) их отклонений - характеристикой тяжести [5]

После этого выполняют мониторинг-компьютерный контроль во время введения или изменения дозы препарата, также после введения в течение времени его действия. В течение этого периода времени выполняют в реальном времени выделение ведущих и сопутствующих патологических процессов.

Отношение показателей тяжести функционального состояния после и до введения препарата дает оценку эффективности его действия для индивидуального состояния больного. В зависимости от задачи врач может выбрать:

- оценку, характеризующую в определенное время действия препарат;
- среднее действие за заданный период;
- максимальный или минимальный эффект;
- стабильное, установившееся действие лечебного препарата, соответствующее выбранной дозе.

Если отношение показателей тяжести функционального состояния до и после введения препарата имеет положительное значение, то устанавливают, что действие препарата эффективно, и наоборот.

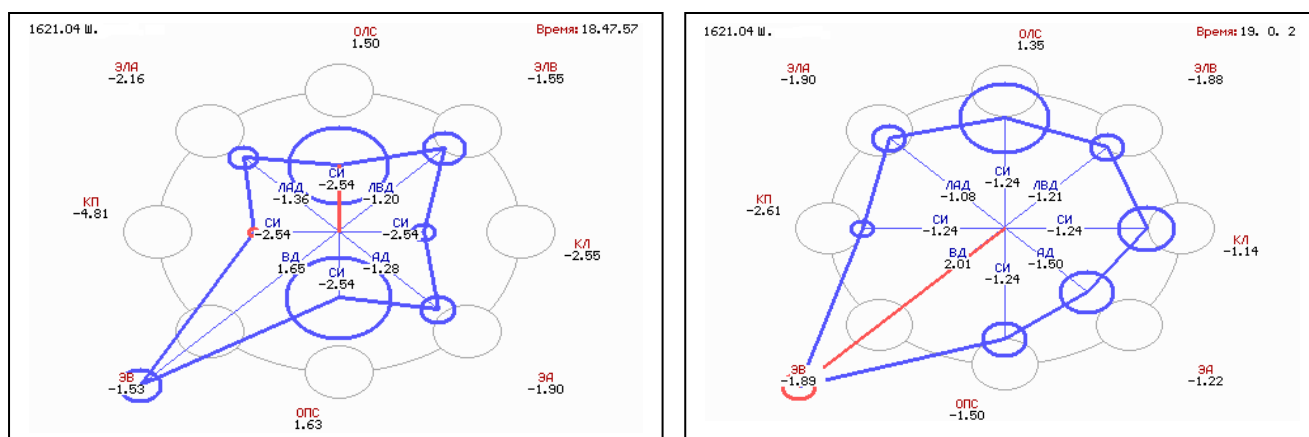
**Пример.** Больному Ш., 53 лет, с диагнозом: ИБС, стенокардия напряжения и покоя, артериальная гипертензия, выполнялась операция трансмиокардиальной лазерной реваскуляризации. На рис. 1А изображена диаграмма кровообращения больного Ш. до начала операции. Исходно у больного был низкий сердечный индекс (СИ=1,01 л/мин м<sup>2</sup>) и снижены насосные способности левого КЛ в 2,55 и правого сердца КП в 4,88 раза, повышено периферическое сопротивление большого круга кровообращения ОПС в 1,6 раза по сравнению с благополучно прооперированными больными с ИБС (рис. 1 А, исход).

Проведенное лечение на этапе кожного разреза и стернотомии адреналином в дозе 0,03, через 9 мин 0,02 мкг/кг мин, допина 4,5 мкг/кг мин привело к повышению СИ в 2 раза (рис. 1Б, кожный разрез). Насосная способность левого сердца при этом практически не отличается от значений благополучного течения больных с ИБС. Насосная способность правого сердца улучшилась вдвое по сравнению с исходом.

Пятнадцатиминутная инфузия лекарственных препаратов приводит на этапе стернотомии к гиперфункции: СИ выше в 1,56 раза, насосная способность левого сердца в 1,5 раза по сравнению с благополучными больными при этом насосная способность правого сердца несколько снижена, а общее периферическое сопротивление снижено вдвое (рис. 2А.). Это увеличило нагрузку на сердце на 45 %. Для снижения перегрузки сердца дозы препаратов были уменьшены: адреналина до 0,01 мкг/кг мин, допина до 4 мкг/кг мин. Таким образом, перед основным этапом операции подбор доз препарата с помощью приведенного выше метода, основанного на математическом моделировании, обеспечил СИ и КЛ практически мало отличающиеся от данных благополучных больных (рис. 2 Б.). Снижение общего периферического сопротивления практически не сказалось на гемодинамике, но его действие положительно проявилось в дальнейшем через разгрузку левого желудочка.

**Заключение.** Эффективность лекарств оценивалась оперативно, во время каждого комплексного измерения у каждого больного, что позволяло контролировать результат лечебных воздействий практически в реальном времени (изменение состояния сердечно-сосудистой системы в динамике подавалось в образном виде на экран каждую минуту). Кроме того, подсчитывалась статистика по нескольким измерениям до начала введения (или изменения дозы), и через некоторое время после. По этим данным оперативно, методами оптимизации, составлялись системные наборы и сравнивались в виде образов, где фоном в качестве "опорных значений" визуализировался образ кровообращения больного

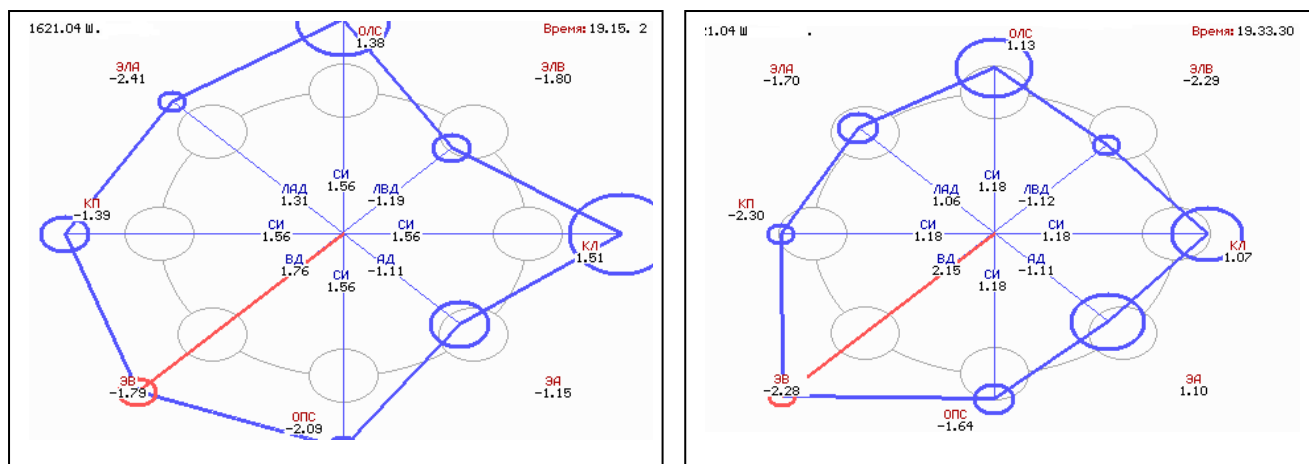
до введения лекарств. Эта процедура составляла около 3 мин дополнительно к анализу по комплексному измерению.



А

Б

Рис. 1. Диаграмма кровообращения больного Ш. Объяснения в тексте



А

Б

Рис. 2. Диаграмма кровообращения больного Ш. Объяснения в тексте

### Примечания:

1. O'Hara D.A., Bogen D.K., Noodergraaf A. The use of computers for controlling the delivery of anesthesia. *Anesthesiology*, 1992, 77, No 3, P. 563–581.

2. Squara P., Denjean D., Godard P., Brunet P., Brusset A., Dibois C. Enoximone vs nicardipine during the early postoperative course of patients undergoing cardiac surgery. A prospective study of two therapeutic strategies. *Chest*, 1994, 106, No 1, P. 52–58.

3. Hughes M.A., Glass P.S.A., Jacobs J.R. Context-sensitive  $H_{a1}t_{1/2}$  in Multicompartment Pharmacokinetic Models for Intravenous Anesthetic Drugs. *Anesthesiology*, 1992, 76, P. 334–341.

4. Бураковский В.И. Компьютерная технология интенсивного лечения: контроль, анализ, диагностика, лечение, обучение / Бураковский В.И., Бокерия Л.А., Газизова Д.Ш., Лищук В.А., Люде М.Н., Работников В.С., Соколов М.В., Цховребов С.В. М.: 1995. 85 с., 43 ил.
5. Лищук В.А. Математические модели и методы в интенсивной терапии; сорокалетний опыт. К 50-летию НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Часть 4. 1996-2006 / Лищук В.А., Бокерия Л.А. // Клиническая физиология кровообращения. М.: Издательство НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2007. №2. С. 5-21.

УДК 614.1:312

### **Использование информационных компьютерных технологий для оценки эффективности фармакологических препаратов**

<sup>1</sup> Владимир Александрович Лищук

<sup>2</sup> Динара Шавкатовна Газизова

<sup>3</sup> Лидия Васильевна Сазыкина

<sup>1-3</sup> Проблемная комиссия «Медицинская кибернетика и информатика» РАМН, НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 121552, Россия, Москва, Рублевское шоссе, 135

<sup>1</sup> доктор биологических наук, кандидат технических наук, профессор, академик МТА

E-mail: Lischouk@rambler.ru

<sup>2</sup> доктор медицинских наук

E-mail: dgazizova@yandex.ru

<sup>3</sup> кандидат биологических наук

E-mail: l\_saz@rambler.ru

**Аннотация.** В статье предложен метод количественной оценки полезности фармакологических препаратов. На основе этого метода можно выбрать эффективную для данного больного дозу лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** оценка полезности фармакологических препаратов; технология обеспечения решений; математическое моделирование.