

**«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И.ПИРОГОВА»**

**Министерство Здравоохранения и Социального Развития РФ**

**Кафедра Медицинской Кибернетики и Информатики**

**(зав.каф. профессор, д.м.н. ЗАРУБИНА Т.В.)**

**Методика проведения занятия**

**в курсе «МЕДИЦИНСКАЯ ИНФОРМАТИКА»**

**для студентов лечебного и педиатрического факультетов**

**по теме :**

**"Расчет индивидуального режима дозирования  
лекарственных препаратов с использованием  
математических моделей фармакокинетики.**

**Компьютерная реализация моделей  
средствами Microsoft Excel "**

**Авторы:**

**доцент КИЛИКОВСКИЙ В. В.**

**ст. преп.ОЛИМПИЕВА С. П.**

**Москва, 2015**

## **ЦЕЛЬ ЗАНЯТИЯ**

**Освоение методики расчета индивидуальных режимов дозирования лекарственных препаратов с помощью реализации на компьютере средствами Microsoft Excel простейших математических моделей фармакокинетики**

## **Актуальность и доступность для врача решения поставленных задач с помощью компьютера**

**Актуальность:** Необходимость индивидуализации режимов фармакотерапии с учетом фармакокинетики препарата и особенностей каждого пациента с целью получения наилучшего терапевтического эффекта и **исключения** токсического действия препарата

**Доступность:** Решение фармакокинетических задач стандартными программными средствами современных компьютеров не требует специальной компьютерной или математической подготовки

# Базисные знания:

Для успешного освоения материала занятия студенты должны владеть следующими базисными знаниями и навыками:

- Математика: в объеме курса средней школы
- Фармакология (общий курс)
- Общая физика (фундаментальные законы природы)
- Начальные навыки работы с компьютером

## **Компьютерное моделирование для решения задач фармакокинетики.**

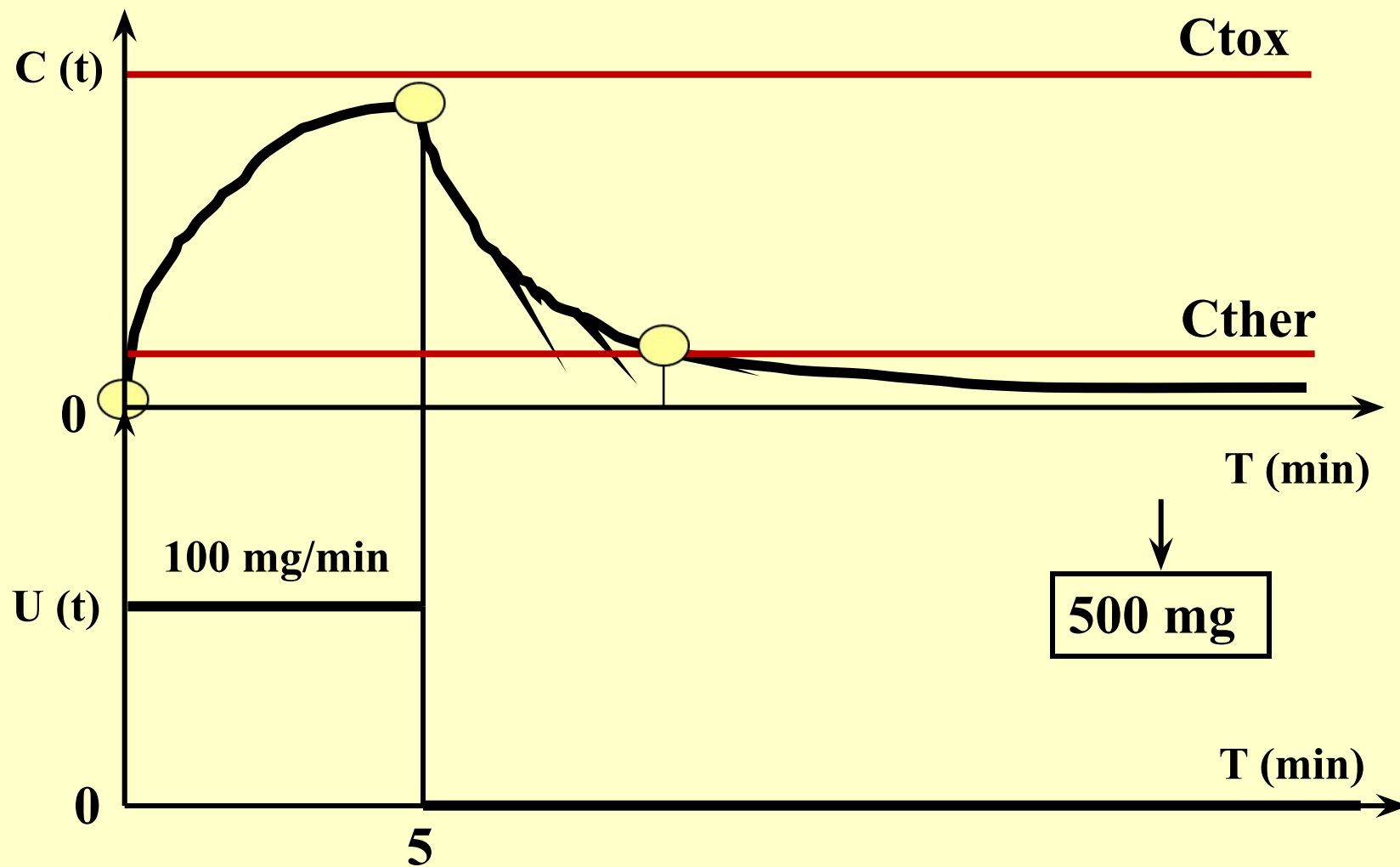
- 1. *Математические* камерные фармакокинетические *модели* внутривенного и внутримышечного введения лекарственных препаратов.**
- 2. *Компьютерная реализация моделей* средствами Microsoft Excel /**
- 3. *Расчет индивидуального режима дозирования* лекарственных препаратов с использованием математических моделей фармакокинетики.**

Определим **математическую модель** некоторой системы, как такое **математическое описание** этой системы, которое может быть использовано вместо реальной системы при решении некоторых практических или научных задач.

**Фармакокинетика** — раздел клинической фармакологии, предметом которого является изучение процессов всасывания, распределения, связывания с белками, биотрансформации и выведения лекарственных веществ.

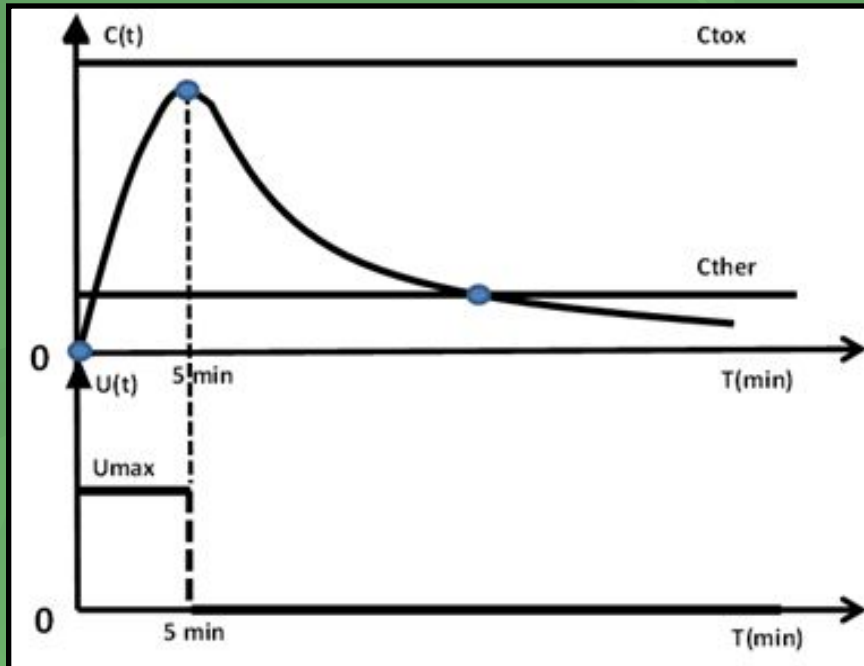
Фармакокинетику условно можно разделить на теоретическую и прикладную. *Теоретическая* ФК изучает закономерности распределения ЛС в организме, а *прикладная* на основе этих закономерностей решает задачу *выбора индивидуального режима* введения препарата.

# Внутривенное введение



# Внутривенное введение

Скорость введения лекарственного препарата  $u(t)$  в самом простом случае *однократного внутривенного введения* может быть определена, как ступенчатая функция от времени, имеющая вид, изображенный на рисунке, где  $U_{\max}$  является максимальной скоростью введения препарата, а  $T = 5$  мин является временем инъекции или инфузии.



Записана такая ступенчатая функция может быть следующей формулой :

$$U(t) = \begin{cases} U_{\max}, & \text{если } t < T \\ 0, & \text{если } t \geq T \end{cases}$$

$$U_{\max} = 500/5 = 100 \text{ mg/min}$$



**Основой для создания математических фармакокинетических моделей является понятие «камера».**

**Начало развития фармакокинетики как самостоятельного раздела общей фармакологии связывают с возникновением учения о гистогематических барьерах, предложенного Л.С. Штерн в 1918 г.**

**Благодаря этому учению сложилось представление о существовании в организме жидкостей, относительно изолированных друг от друга.**

**Попадая в какую-либо из них, лекарственное вещество (ЛВ) имеет ограниченную возможность проникновения в другую.**

**Камера (compartment) представляет собой ограниченный не изменяющийся во времени объем жидкости (ткани), в**

***Математические модели***, описывающие поведение препарата в одном или нескольких объемах или камерах называются ***камерными (компарментными)*** моделями.

Наиболее часто в фармакокинетике используется так называемая ***однокамерная модель*** распределения лекарства.

Эта модель предполагает, что вся доза препарата, введенного в организм человека, распределяется в одном объеме, который называется «кажущимся» объемом распределения препарата в организме и обозначается как

***Vd*** (apparent volume of distribution).

**Кажущийся объем** распределения определяется, как некоторый **гипотетический (идеальный) объем**, в котором распределилось бы общее количество введенного в организм препарата, если бы его концентрация  $C(t)$  в любой момент времени  $t$  равнялась концентрации в плазме крови.

Drug	Vd	Comments
Warfarin	8L	Reflects a high degree of plasma protein binding.
Theophylline, Ethanol	30L	Represents distribution in total body water.
Chloroquine	15000L	Shows highly lipophilic molecules which sequester into total body fat.

# Схема ОДНОКАМЕРНОЙ фармакокинетической модели внутривенного введения препарата

На схеме *объем* распределения рассматривается как *камера*, куда препарат поступает со скоростью  $U(t)$  (зависит от заданного лечащим врачом режима дозирования), и откуда препарат выводится со скоростью элиминации  $Cl * C(t)$ .



Выход препарата из организма хорошо описывается диффузией, т. е. скорость выхода пропорциональна концентрации препарата в объеме и может быть записана как  $Cl * C(t)$ , где коэффициент  $Cl$  (*общий клиренс*) еще одна фармакокинетическая константа.

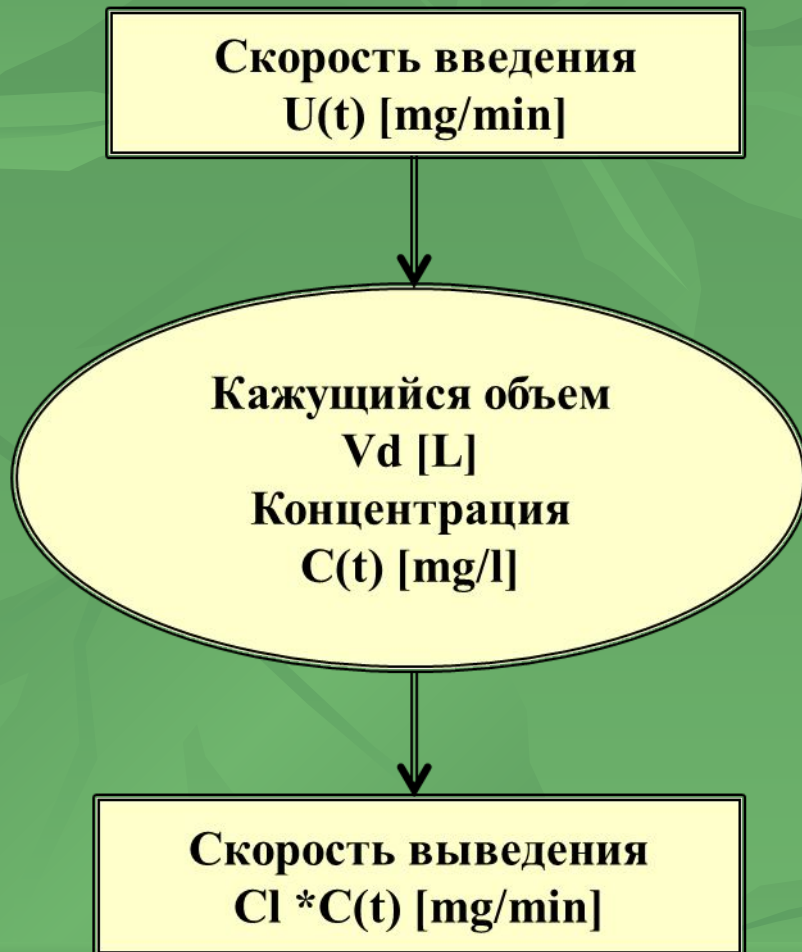
## Определения основных фармакокинетических параметров, приводимых в справочнике лекарственных препаратов

- **Кажущийся объем распределения  $V_d$**  определяется, как некоторый идеальный объем, в котором следовало бы распределить массу находящегося в организме пациента лекарственного препарата, чтобы его концентрация оказалась такой же, какая наблюдается в плазме крови.
- **Общий клиренс лекарственного вещества  $Cl$**  определяется как объем плазмы крови, очищаемой от лекарственного вещества в единицу времени за счет действия всех выделительных систем организма.

## Определения основных фармакокинетических параметров, приводимых в справочнике лекарственных препаратов

- **Концентрация терапевтическая  $C_{ther}$**  определяется как минимальная концентрация препарата в крови, ниже которой препарат теряет лечебное действие
- **Концентрация токсическая  $C_{tox}$**  определяется как минимальная концентрация препарата в крови, выше которой препарат начинает оказывать токсическое действие.

Решим следующую задачу: «**На какое количество мг изменится содержание препарата в кажущемся объеме за время  $h$  ?**».



Выберем два последовательных момента времени  $t$  и  $(t+h)$ , определяющих временной интервал длиной  $h$ .

Если бы скорости *поступления* и *выведения* препарата из камеры были бы постоянными (как в задаче о бассейне с двумя трубами), то ответ был бы таким:

# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ однокамерной фармакокинетической модели внутривенного введения препарата

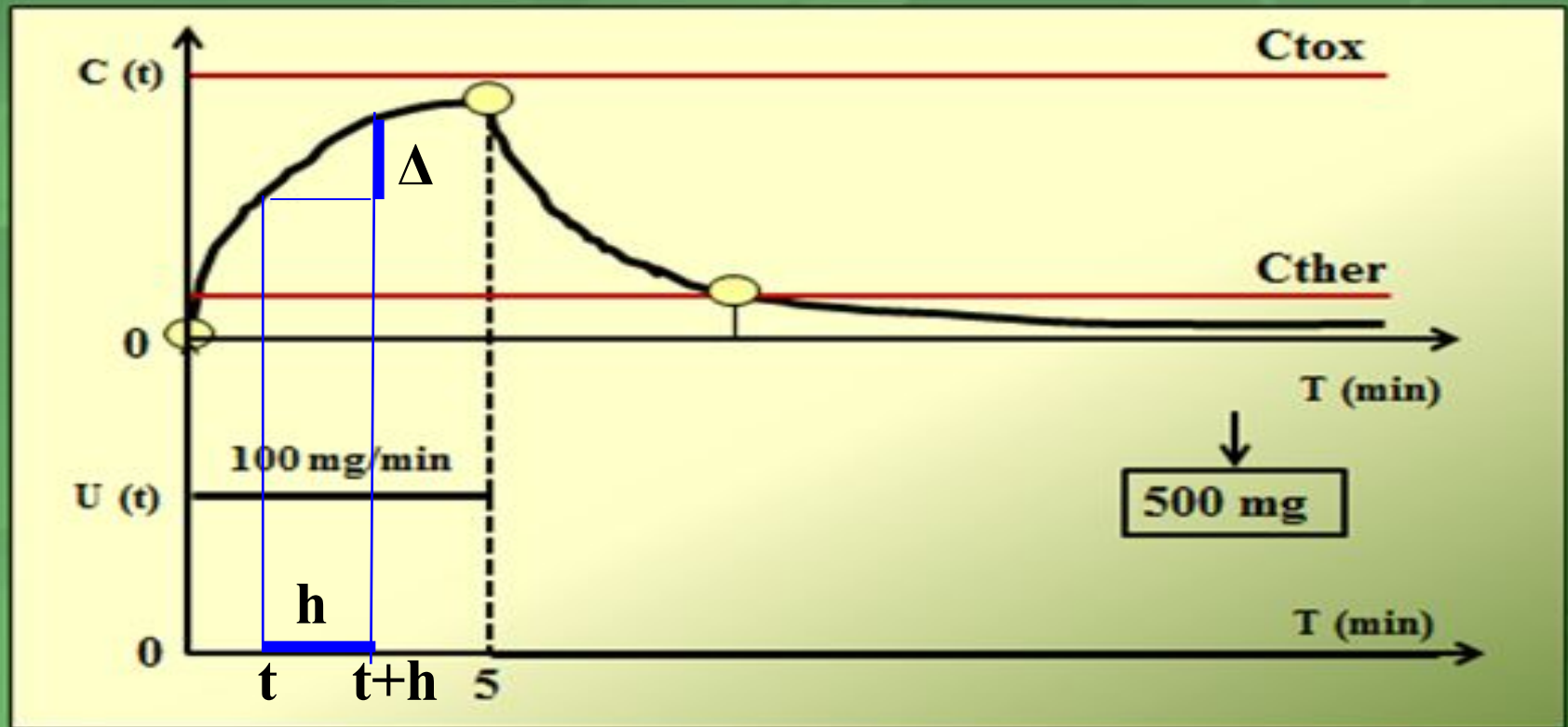
Неявно мы использовали *закон сохранения вещества* в следующей формулировке:

Изменение массы лекарственного вещества в объеме распределения  $V$ , которое произошло за период между моментами времени  $t$  и  $t+h$ , должно быть равно массе препарата, которая поступила в объем  $V$  вместе с входным потоком, минус масса препарата, которая элиминировала (была





## Однокамерная фармакокинетическая модель при внутривенном введении



Рассмотрим теперь очень маленький интервал  $h$  между двумя последовательными моментами времени  $(t)$  и  $(t+h)$ , где  $h$  – шаг по времени и  $t \geq 0$ . Шаг по времени  $h$  выбираем настолько малым, что за этот период времени функции  $U(t)$  и  $Cl \cdot C(t)$  изменяются незначительно. Пренебрежем этими изменениями и положим на отрезке времени длиной  $h$  обе функции *постоянными!!!*.

# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ однокамерной фармакокинетической модели внутривенного введения препарата

С точки зрения *внешнего наблюдателя* количество препарата, поступившее в камеру за время  $h$  равно:  $U(t) * h$ ;  
Количество препарата, выведенное из камеры за время  $h$  равно:  $Cl * C(t) * h$ .

$C(t) * h$ .

В соответствии с законом сохранения массы за время  $h$  содержание препарата в камере изменилось на величину разности (вход – выход):

$$U(t) * h - Cl * C(t) * h \quad [A]$$



# МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ однокамерной фармакокинетической модели в/в введения препарата

## *Внутренний наблюдатель*

(находящийся внутри камеры) может вычислить сколько препарата было в камере в начальный момент времени (t):  $V * C(t)$  и в конечный момент времени (t+h):



В соответствии с законом сохранения массы можно определить, что за время h содержание препарата в камере изменилось на величину следующей разности:

$$V * C(t+h) - V * C(t) \quad [B].$$

## **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ однокамерной фармакокинетической модели внутривенного введения**

Закон сохранения вещества позволяет приравнять результаты **[A]** и **[B]**, полученные разными наблюдателями, и мы получаем следующее математическое уравнение, описывающее *однокамерную фармакокинетическую модель* внутривенного введения препарата:

$$V * C(t+h) - V * C(t) = U(t) * h - Cl * C(t) * h \quad (1)$$

Напомним, что мы пренебрегли малыми изменениями функций **U(t)** и **Cl \* C(t)** за период времени **h**, начиная с момента времени **t**. Таким образом, уравнение (1) отражает закон сохранения массы только **приблизенно**, однако, степень приближения всегда может быть выбрана приемлемой для практического использования за счет снижения величины шага по времени.

## **ВЫЧИСЛЕНИЕ** однокамерной фармакокинетической модели внутривенного введения препарата

Из уравнения (1) величина  $C(t+h)$  может быть выражена следующим образом:

$$C(t+h) = C(t) + h/V * [U(t) - Cl * C(t)] \quad (2)$$

Как следует из уравнения (2), концентрация лекарственного вещества в момент времени  $(t+h)$  может быть вычислена, если известна концентрация этого вещества в предыдущий момент времени  $t$ .

Следовательно, начиная с этой **начальной точки** дальнейшая динамика концентрации может быть вычислена **пошагово**.

Напомним, что если препарат вводится **впервые**, то в момент времени  $0$  его **концентрация** в организме **равна  $0$** .

Таким образом, одна точка на графике нам известна всегда и мы можем вычислить всю кривую заранее, не проводя

## Как настроить созданные модели на новый препарат?

!!! В справочниках кажущийся объем распределения препарата и общий клиренс препарата приводятся в пересчете на килограмм массы тела человека. Полный кажущийся объем и полный клиренс надо вычислять.

Справочник	Пересчет
Кажущийся ОБЪЕМ на кг массы тела ( $V_{spec}$ )	<u>Полный <math>V_d</math></u> $=V_{spec} * M_{body}$
Общий КЛИРЕНС на кг массы тела ( $CL_{spec}$ )	<u>Полный <math>CL</math></u> $=CL_{spec} * M_{body}$
С терапевтическая	
С токсическая	
Масса тела ( $M_{body}$ )	

Таким образом, созданная математическая однокамерная модель позволяет учесть не только фармакокинетические параметры препарата, но также и **индивидуальные характеристики пациента** (массу тела и сохранность общего клиренса)

## Как учесть состояние общего клиренса у пациента?

Пусть известно, что общий клиренс у пациента снижен на 30%, то есть составляет 70% от полной сохранности

Для того, чтобы учесть это в нашей модели, в уравнение (2) должна быть внесена следующая поправка:

$$C(t+h) = C(t) + h/V * [U(t) - 0,7*Cl*C(t)] \quad (2)$$

Таким образом, созданная математическая однокамерная модель позволяет учесть не только фармакокинетические параметры препарата, но также и **индивидуальные характеристики пациента** (массу тела и сохранность общего клиренса).



**В последние годы в литературе все чаще стали звучать доводы в пользу индивидуализации дозирования на основе данных клинической фармакокинетики, а терапевтические рамки предлагалось рассматривать только как общие рекомендации при поиске оптимального режима дозирования для каждого конкретного пациента.**

**Индивидуализация дозирования необходима в следующих ситуациях:**

- **Когда существует значительная межиндивидуальная вариация фармакокинетических параметров препарата, что важно для детей, у которых имеются существенные различия в весе и скорости метаболизма.**
- **Когда препарат имеет узкий терапевтический коридор - зона положительного эффекта находится достаточно близко от зоны побочных эффектов.**
- **Когда у пациента есть болезни желудочно-кишечного тракта, печени или почек, влияющие на фармакокинетику, особенно на процессы абсорбции, метаболизма или экскреции.**

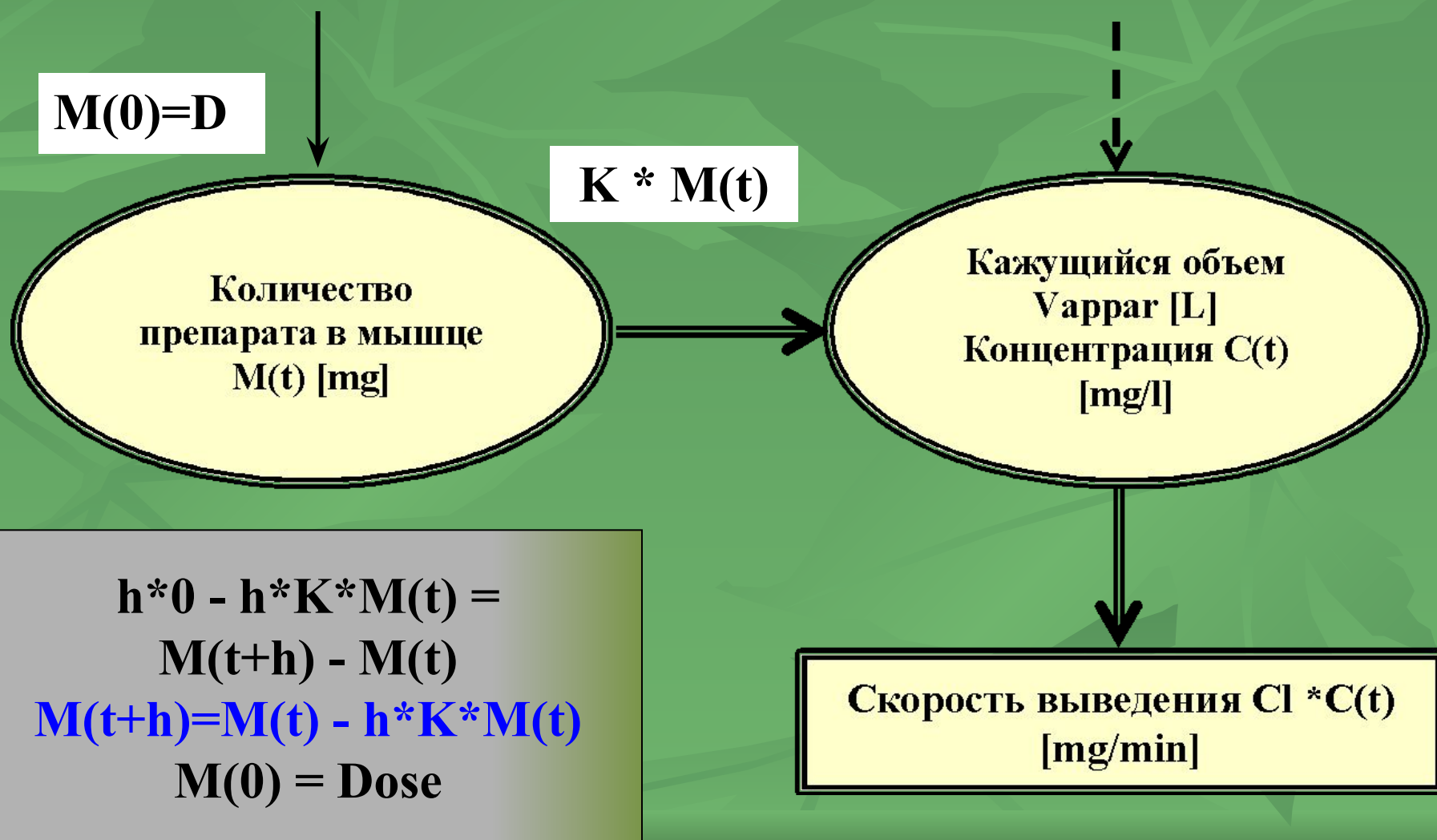


**Индивидуализация дозирования на основе мониторинга  
необходима в следующих ситуациях:**

- **Когда выбор терапии осуществляется для лечения специальных групп пациентов (беременных женщин, пожилых людей, новорожденных, детей и т.д.), так как у них фармакокинетические параметры и соответственно значения границ терапевтического коридора отличаются от обычных принятых средних значений.**
- **Когда пациент получает политерапию, поскольку сочетания некоторых препаратов приводят к их взаимовлиянию, выражающемуся в изменении фармакокинетических параметров и в других ситуациях.**

**Для реализации подхода индивидуализации дозирования важное значение имеет появление все более совершенных *компьютерных программ.***

# СХЕМА двухкамерной фармакокинетической модели внутримышечного введения препарата



# **МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ двухкамерной фармакокинетической модели внутримышечного введения препарата**

**Применяя закон сохранения массы к количеству лекарственного вещества, содержащегося в мышце, и к количеству лекарственного вещества в кажущемся объеме получим 2 уравнения:**

$$C(t+h) = C(t) + [\lambda * M(t) - CL * C(t)] * h / V \quad (3)$$

$$M(t+h) = M(t) - \lambda * M(t) * h \quad (4)$$

**Начальные условия при  $t=0$  :**

$$M(0) = D, \quad C(0) = 0 \quad (5)$$

**где  $\lambda$  – коэффициент скорости диффузии препарата из мышцы в кровь,  $D$  – доза препарата.**

## ПРАКТИЧЕСКИЕ ЗАНЯТИЯ.

**Практические занятия включают выполнение следующих заданий:**

- ***Создание*** компьютерной реализации двух фармакокинетических моделей - одно- и двухкамерной моделей внутривенного и внутримышечного введения лекарственного препарата.
- ***Настройка*** моделей на конкретный препарат и подбор фармакокинетических параметров препарата по результатам испытаний.
- ***Подбор*** индивидуального режима внутривенного и внутримышечного введения препарата.
- ***Модификация*** двух созданных компьютерных фармакокинетических моделей для воспроизведения режима длительного (периодического) в/в и в/м введения лекарственного препарата

# Общий вид шаблона – таблицы задания

TAB\_Rus\_1ww.DOC - Microsoft Word

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Таблица Окно Справка

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K
1	Название признаков	Значения признаков		Текущее время $t$ (мин)	Скорость в/в введения препарата $U$ (л/мин)	Концентрация препарата в плазме при в/в введении $C(t)$	Сред $C_{ср}$ (мг/л)	Стокс $C_{стокс}$ (мг/л)	Содержание препарата в мышце при в/в введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при в/в введении (мг/л)	
2	Удельный кажущийся объем $V_d$ (л/кг)	0,26				$=B\$9$			$=B\$13$	$=B\$9$	
3	Удельный клиренс $CL_d$ (л/мин/кг)	0,0016		$=D2+B\$4$		$=B\$7$		$=B\$8$			
4	Шаг по времени $h$ (мин)	1									
5	Скорость в/в введения препарата $U$ (л/мин)										
6	Время введения препарата $T$ (мин)	5		$=E C_{стокс} (D2 - B\$6; B\$5; 0)$				$=I2 - B\$14 * I2 * B\$4$			
7	Минимальная терапевтическая доза $C_{ст}^0$ (мг/л)	5		$=B\$13/B\$6$		$=F2 + (E2 - B\$11 * F2) * B\$4 / B\$10$			$= J2 + (I2 * B\$14 - B\$11 * J2) * B\$4 / B\$10$		
8	Минимальная токсическая доза $C_{токс}^0$ (мг/л)	50									
9	Начальная доза. Препарата в плазме крови $C_0$ (мг/л)	0									
10	Полный кажущийся объем $V$ (л)			$=B\$2 * B\$12$							
11	Полный клиренс $CL$ (л/мин)			$=B\$3 * B\$12$							
12	Масса тела $M$ (кг)	70									
13	Доза (масса) препарата $mg$	500									
14	Кэфф. Скорости поступления препарата из мышц (1/мин)	0,02									

График зависимости скорости введения препарата  $U(t)$  от времени  $T$ . Показано постоянное введение с скоростью  $U$  в течение времени  $T$ .

Стр. 1 Разд 1 1/1 На 6,4см Ст 10 Кол 1 ЗАП ИСПР ВДЛ ЗАМ английский

Пуск Micros... Total ... 2 М... TAB\_P... 0:04

# Задание 1

**1-е задание** заключается в выполнении компьютерной реализации двух математических моделей, описывающих фармакокинетику препарата при в/в введении (однокамерная модель) и при в/м введении (двухкамерная модель), уравнения для которых, были выведены на лекции.

На следующих слайдах последовательно описаны *основные шаги решения 1-й задачи* средствами программы Microsoft Excel.

## ШАБЛОН задания.

На рабочем столе расположена иконка шаблона-задания. Двойным щелчком мыши шаблон-задание раскрывается.

На экране появляется фрагмент электронной таблицы Microsoft Excel с двумя размеченными таблицами.

**!!! ШАБЛОН сразу же необходимо запомнить под своим именем на диске С в папке (например, Peditr 2015).**

*1-я таблица* (столбцы А – В) предназначена для занесения значений параметров модели. **Названия параметров заранее занесены в шаблон.**

*2-я таблица* (столбцы D – J) предназначена для проведения вычислений значений переменных величин, входящих в модели. **Названия переменных величин также заранее занесены в шаблон.**



# Общий вид шаблона (программа Microsoft Excel) для компьютерной реализации фармакокинетических моделей: однокамерной (в/в введение препарата) и двухкамерной (в/м введение)

The screenshot shows a Microsoft Excel spreadsheet titled "Tab\_Empty.xls". The spreadsheet is organized into columns with headers: A (Названия параметров моделей), B (Значения параметров), C (Текущее время), D (Скорость в/в введения препарата), E (Концентрация препарата в плазме при в/в введении C(t)), F (Стер), G (Стокс), H (Содержание препарата в мышце при в/м введении), I (Концентрация препарата в плазме крови при в/м введении), J, K, L, M, N.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Названия параметров моделей	Значения параметров	Текущее время (ч/ми)	Скорость в/в введения препарата (л/кг)	Концентрация препарата в плазме при в/в введении C(t) (мг/л)	Стер (мг/л)	Стокс (мг/л)	Содержание препарата в мышце при в/м введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при в/м введении (мг/л)					
1	Удельный кажущийся объем (л/кг)										<p>РГМУ Кафедра Медицинской Кибернетики и Информатики (зав.каф. профессор, д.м.н. ЗАРУБИНА Т.В.) ***** "Расчет индивидуального режима дозирования лекарственного препарата с использованием математических моделей фармакокинетики. Компьютерная реализация моделей средствами Microsoft Excel" <u>Авторы:</u> <u>КИШКОВСКИЙ</u> Валерий Вольфович (доцент) <u>ОЛИМПИЕВА</u> София Петровна (ст. преп.) Москва, 2005</p>			
2	Удельный клиренс (л/мин/кг)													
3	Шаг по времени (ч/ми)													
4	Скорость в/в введения препарата (л/кг)													
5	Время введения препарата (ч/ми)													
6	Минимальная терапевтическая конц. препарата (мг/л)													
7	Минимальная токсическая конц. препарата (мг/л)													
8	Начальная концентрация препарата в плазме (мг/л)													
9	Полный кажущ. объем (л)													
10	Полный клиренс (л/мин)													
11	Масса тела (кг)													
12	Доза (масса) препарата (мг)													
13	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы (1/мин)													
14														
15														
16														
17														
18														
19														
20														

The spreadsheet interface includes a menu bar (Файл, Правка, Вид, Вставка, Формат, Сервис, Данные, Окно, Справка), a toolbar, and a status bar at the bottom showing "Готово" and the taskbar with icons for "Пуск", "Micros...", "TAB\_P...", "Tab\_...", and "Total ...". The system clock shows 12:31.



Перед началом работы с электронной таблицей сообщаем минимально необходимые сведения о правилах записи текстов и формул в пакете **Microsoft Excel** :

- В любую ячейку таблицы может быть записан текст или формула.
- Все выполняемые математические действия производятся с содержимым ячеек, поэтому формулы записываются в **терминах адресов ячеек**.
- Любая формула в Microsoft Excel начинается со знака «**=**». Как только знак равенства записан в ячейку, в электронной таблице появляется новая возможность - для записи адреса ячейки достаточно «кликнуть» на эту ячейку левой кнопкой мыши и ее адрес вставится в формулу.
- Завершается любая запись в ячейке нажатием клавиши ENTER. Если формула записана правильно, то в ячейке с формулой окажется результат вычисления (число), а саму формулу можно прочитать в *строке редактирования* в верхней части экрана, если выделить эту ячейку.

## Задание 1. Этапы 1-2

- 1) Заполняем столбец значений параметров модели (столбец «В») всеми *заданными* в таблице-задании значениями параметров.
- 2) Заполняем пропущенные ячейки в столбце значений параметров *вычисляемыми* значениями параметров.  
В столбце «В» вычисляются следующие параметры:
  - *Максимальная скорость в/в введения препарата* (в ячейке *B6*) по формуле  
= доза / время введения (**=B13/B6**);
  - *Полный кажущийся объем препарата* (в ячейке *B10*) по формуле  
= удельный кажущийся объем \* массу тела (**=B2\*B12**);
  - *Полный клиренс препарата* (в ячейке *B11*) по формуле:  
= удельный клиренс \* массу тела (**=B3\*B12**).

# Результат заполнения столбца «В» заданными и вычисляемыми значениями параметров моделей (Этапы 1-2)

Microsoft Excel - Tab\_Empty.xls

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

Times New Roman Cyr 16 Ж К Ч

B5 =B\$13/B\$6

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Названия параметров моделей	Значения параметров	Текущее время (мин)	Скорость в/в введения препарата (1/мин)	Концентрация препарата в плазме при в/в введении C(t) (мг/л)	Стер	Стокс	Содержание препарата в мышце при в/м введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при в/м введении (мг/л)					
1	Удельный кажущийся объем (л/кг)	0,26												
2	Удельный клиренс (л/мин/кг)	0,0016												
3	Шаг по времени (мин)	1												
4	Скорость в/в введения препарата	100												
5	Время введения препарата (мин)	5												
6	Минимальная терапевтическая конц. препарата (мг/л)	10												
7	Минимальная токсическая конц. препарата (мг/л)	50												
8	Начальная концентрация препарата в плазме (мг/л)	0												
9	Полный кажущ. объем (л)	18,2												
10	Полный клиренс (л/мин)	0,112												
11	Масса тела (кг)	70												
12	Доза (масса) препарата (мг)	500												
13	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы (1/мин)	0,02												
14														
15														

РГМУ  
Кафедра Медицинской Кибернетики и Информатики  
(зав.каф. профессор, д.м.н. ЗАРУБИНА Т.В.)  
\*\*\*\*\*  
"Расчет индивидуального режима дозирования лекарственного препарата с использованием математических моделей фармакокинетики (компьютерная реализация средствами Microsoft Excel)"  
Авторы:  
КИЛИКОВСКИЙ  
Валерий Вольфович  
(доцент)  
ОЛИМПИЦЕВА  
София Петровна (ст.преп.)  
Москва, 2005

Лист6 / Лист5 / Лист4 / Лист3

Готово

Пуск Total ... Micro... Micros...

2:19

## Переходим к вычислению формул во 2-й таблице.

**Этап 3.** В столбце «D» проводим вычисление значений последовательных моментов времени с заданным в ячейке «B4» шагом.

Для этого:

- в ячейку «D2» записываем начальный момент времени, равный 0;
- в ячейку «D3» записываем уравнение для вычисления следующего момента времени =  $D2+B4$ ; после нажатия ENTER в ячейке «D3» появляется 1 (результат вычисления).

Для вычисления последующих значений времени формулу, записанную в ячейке «D3» «растягиваем» вниз по столбцу «D» на несколько следующих ячеек. Для этого выделив ячейку «D3» двигаем курсором мыши по ячейке до тех пор, пока в нижнем правом углу ячейки не появится черный крестик «+». Фиксируем его, нажав левую клавишу мыши, и перемещаем (тянем) курсор вниз по столбцу «D» на 10-12 ячеек. При таком движении в каждую следующую ячейку переписывается исходная формула, при этом адрес переменной ячейки увеличивается на 1, а адрес параметра, отмеченный символами «\$», не меняется.

**!!! Символы «\$», записанные перед каждой буквой в адресе ячейки B4, содержащей параметр «шаг по времени», означают, что это постоянная величина (параметр) и в процессе растяжения формулы адрес этой ячейки не изменяется. Для того, чтобы перед буквой D**



Результат заполнения столбца «D» (Текущее время)  
 (формула для вычисления последовательных моментов  
 времени с заданным шагом занесена в ячейку «D3» и  
 «растянута» на 12 шагов вниз) (Этап 3)

Microsoft Excel - Tab\_Empty.xls

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

Times New Roman Cyr 16 Ж К Ч

D3 =D2+\$B\$4

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Названия параметров моделей	Значения параметров	Текущее время (мин)	Скорость в/в введения препарата (г/мин)	Концентрация препарата в плазме при в/в введении C(t) (мг/л)	Стер	Стокс	Содержание препарата в мышце при в/в введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при в/в введении (мг/л)					
1	Удельный кажущийся объем (л/кг)	0,26	0											
2	Удельный клиренс (л/мин/кг)	0,0016	1											
3	Шаг по времени (мин)	1	2											
4	Скорость в/в введения препарата	100	3											
5	Время введения препарата (мин)	5	4											
6	Минимальная терапевтическая конц. препарата (мг/л)	10	5											
7	Минимальная токсическая конц. препарата (мг/л)	50	6											
8	Начальная концентрация препарата в плазме (мг/л)	0	7											
9	Полный кажущ. объем (л)	18,2	8											
10	Полный клиренс (л/мин)	0,112	9											
11	Масса тела (кг)	70	10											
12	Доза (масса) препарата (мг)	500	11											
13	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы (1/мин)	0,02	12											
14														
15														

РГМУ  
 Кафедра Медицинской  
 Кибернетики и Информатики  
 (зав.каф. профессор, д.м.н.  
 ЗАРУБИНА Т.В.)  
 \*\*\*\*\*  
 "Расчет индивидуального  
 режима дозирования  
 лекарственного препарата с  
 использованием  
 математических моделей  
 фармакокинетики.  
 Компьютерная реализация  
 моделей средствами Microsoft  
 Excel"  
 Авторы:  
**КЛИКОВСКИЙ**  
 Валерий Вольфович (доцент)  
**ОЛНМШНЕВА**  
 Софья Петровна (ст.преп.)  
 Москва, 2005

Лист7 / Лист6 / Лист5 / **Лист4** / Лист3

Готово

Пуск Total ... Micro... Micros...

8:38

- **Этап 4.** Для вычисления значений скорости в/в введения в последовательные моменты времени в ячейку «E2» записываем условный оператор ЕСЛИ, который имеет следующий вид:

**=ЕСЛИ(D2<\$B\$6;\$B\$5;0).**

- Для вычисления условного оператора ЕСЛИ можно использовать шаблон, предоставляемый Microsoft Excel. В этом шаблоне предусмотрены три заполняемых окна, в которые вводятся:
  - 1)°условие, которое проверяется (D2<\$B\$6);
  - 2)°значение, которое принимает скорость введения, если условие выполнено (истинно) – (\$B\$5);
  - 3)°значение, которое принимает скорость введения, если условие не выполнено (ложно). – в нашем случае это число 0.

**ШАБЛОН** открывается при внесении в ячейку знака “=”

**Этап 4.** На четвертом этапе проводим вычисление значений скорости внутривенного введения препарата в последовательные моменты времени.

**!!! Напоминаем, что все ячейки столбца В, использованные в формуле, должны быть зафиксированы (символ \$ перед буквенной и числовой частью адреса).**

После нажатия клавиши ENTER в ячейке «E2» появляется число 100 (результат вычисления скорости в момент времени 0).

Для вычисления значений скорости в/в введения в последующие моменты времени формулу, записанную в ячейке «E2», «растягиваем» вниз по столбцу «E» на несколько следующих ячеек. Для этого двигаемся курсором мыши по ячейке «E2» до тех пор, пока в нижнем правом углу ячейки не появится черный крестик «+». Фиксируем его, нажав левую кнопку мыши, и, не отпуская кнопку, перемещаем (тянем) курсор вниз по столбцу «E» на 10-12 ячеек, **но не дольше, чем «растянута» формула в столбце «D».**

**!!! Если соседний столбец уже заполнен на несколько строк (в нашем случае это столбец D), то вместо растяжения формулы можно использовать двойной «клик» на черном крестике.**

Заполнение столбца «Е» (Скорость в/в введения). В ячейку «Е3» формула вычисления скорости в/в введения в момент  $T=0$  записывается с использованием шаблона для логической функции «ЕСЛИ» (Этап 4)

Microsoft Excel - TAB\_Primer.XLS

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

ЕСЛИ  $=ЕСЛИ(D2 < \$B\$6; \$B\$5; 0)$

	А	В	С	Д	Е	Ф	Г	Н	И	Ж	К	Л	М
	Названия признаков	Значения признаков		Текущее время (мин)	Скорость в/в введения препарата (мг/л)	Концентрация препарата в плазме при В/В введении (мг/л)	Стер (мг/л)	Стокс (мг/л)	Содержание препарата в мышце при В/М введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при В/М введении (мг/л)			
1													
2	Удельный кажущийся объем $V_s$	0,26		=ЕСЛИ(D2 < \$B\$6; \$B\$5; 0)									
3	Удельный клиренс $CL_s$ (л/мин/кг)	0,0016		1									
4	Шаг по времени Step (мин)	1		2									
5	Скорость в/в введения препарата	100		3									
6	Время введения препарата $T_{in}$	5		4									
7	Минимальная терапевтическая концентрация препарата Стер	10		5									
8	Минимальная токсическая концентрация препарата Стокс	50		6									
9	Начальная концентрация препарата в плазме $C_0$ (мг/л)	0		7									
10	Полный кажущийся объем $V_t$ (л)	18,2		8									
11	Полный клиренс $CL_t$ (л/мин)	0,112		9									
12	Масса тела $M$ (кг)	70		10									
13	Доза (масса) препарата (мг)	500		11									
14	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы	0,034		12									
15													
16													
17													
18													
19													
20													
21													
22													

### Аргументы функции

ЕСЛИ

Лог\_выражение: D2 < \$B\$6

Значение\_если\_истина: \$B\$5

Значение\_если\_ложь: 0

Проверяет, выполняется ли условие, и возвращает одно значение, если оно выполнено, и другое значение, если нет.

Значение\_если\_ложь: значение, которое возвращается, если 'логическое' значение ЛОЖЬ. Если не указано, возвращается значение ЛОЖЬ.

Правка

Пуск Micros... TAB\_... Total ... 13:10



Результат заполнения столбца «Е» (формула вычисления скорости в/в введения препарата, внесенная в ячейку E2, также «растянута» на 10-12 шагов вниз) (Этап 4)

Microsoft Excel - TAB\_Primer.XLS

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

O18

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	O	P
	Названия признаков	Значения признаков		Текущее время (мин)	Скорость в/в введения препарата (л/мин)	Концентрация препарата в плазме при В/В введении (мг/л)	Стер	Стокс	Содержание препарата в мышце при В/М введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при В/М введении						
1																
2	Удельный кажущийся объем $V_s$	0,26		0	100											
3	Удельный клиренс $CL_s$	0,0016		1	100											
4	Шаг по времени $Step$ (мин)	1		2	100											
5	Скорость в/в введения препарата	100		3	100											
6	Время введения препарата $T_{in}$	5		4	100											
7	Минимальная терапевтическая концентрация препарата $C_{тер}$	10		5	0											
8	Минимальная токсическая концентрация препарата $C_{токс}$	50		6	0											
9	Начальная концентрация препарата в плазме $C_0$ (мг/л)	0		7	0											
10	Полный кажущийся объем $V_t$ (л)	18,2		8	0											
11	Полный клиренс $CL_t$ (л/мин)	0,112		9	0											
12	Масса тела $M$ (кг)	70		10	0											
13	Доза (масса) препарата (мг)	500		11	0											
14	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы	0,034		12	0											
15																
16																
17																
18																
19																
20																

Лист1А / Лист1 / Диагр\_2 / Лист2 /

Готово

Пуск Micros... TAB\_... Total ... 13:22

РГМУ  
Кафедра Медицинской  
Кибернетики и Информатики  
(зав.каф. профессор, д.м.н.  
ЗАРУБИНА Т.В.)  
\*\*\*\*\*  
"Расчет индивидуального  
режима дозирования  
лекарственного препарата с  
использованием  
математических моделей  
фармакокинетики.  
Компьютерная реализация  
моделей средствами Microsoft  
Excel"  
Авторы:  
КИЛИКОВСКИЙ  
Валерий Вольфович (доцент)  
ОЛИМПИЕВА  
София Петровна (ст.преп.)  
Москва, 2005

## Задание 1. Этапы 5-8

**На пятом – восьмом шагах проводим вычисление значений следующих функций:**

- концентрация лекарственного вещества при его внутривенном введении (столбец F);**
- терапевтическая и токсическая концентрации препарата (столбцы G, H);**
- количество лекарственного вещества в мышце при внутримышечном введении (столбец I);**
- концентрация лекарственного вещества в плазме крови при его внутримышечном введении (столбец J);**

**После вычисления формулы в одной ячейке для вычисления значений каждой функции в последующие моменты времени формулу необходимо «растянуть» вниз на 10-12 шагов для того, чтобы убедиться в том, что поведение функции соответствует нашим представлениям.**

# Результат заполнения второй таблицы (столбцы D - J); вычисления проведены для 12 последовательных моментов времени (Этапы 5-8)

Microsoft Excel - Tab\_Empty.xls

Файл Правка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

Times New Roman Cyr 16 Ж К Ч

J3 =J2+(12\*\$B\$14-\$B\$11\*J2)\*\$B\$4/\$B\$10

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
	Названия параметров	Значения параметров	Текущее время (ч/мин)	Скорость в/в введения препарата (л/мин)	Концентрация препарата в плазме при в/в введении C(t) (мг/л)	Стер (мг/л)	Стокс (мг/л)	Содержание препарата в мышце при в/в введении (мг)	Концентрация препарата в плазме крови при в/в введении (мг/л)					
1	модели													
2	Удельный кажущийся объем (л/кг)	0,26	0	100	0	10	50	500	0					
3	Удельный клиренс (л/мин/кг)	0,0016	1	100	5,49450549	10	50	490	0,549450549					
4	Шаг по времени (ч/мин)	1	2	100	10,9551986	10	50	480,2	1,084530854					
5	Скорость в/в введения препарата	100	3	100	16,3822875	10	50	470,596	1,605549125					
6	Время введения препарата (ч/мин)	5	4	100	21,775979	10	50	461,18408	2,112807285					
7	Минимальная терапевтическая конц. препарата (мг/л)	10	5	0	27,1364784	10	50	451,960398	2,606601086					
8	Минимальная токсическая конц. препарата (мг/л)	50	6	0	26,9694847	10	50	442,92119	3,087220242					
9	Начальная концентрация препарата в плазме (мг/л)	0	7	0	26,8035186	10	50	434,062767	3,554948547					
10	Полный кажущ. объем (л)	18,2	8	0	26,6385739	10	50	425,381511	4,010063992					
11	Полный клиренс (л/мин)	0,112	9	0	26,4746442	10	50	416,873881	4,452838885					
12	Масса тела (кг)	70	10	0	26,3117233	10	50	408,536403	4,883539966					
13	Доза (масса) препарата (мг)	500	11	0	26,149805	10	50	400,365675	5,302428515					
14	Коэффициент скорости поступления препарата из мышцы (1/ч/мин)	0,02	12	0	25,9888832	10	50	392,358362	5,709760466					

РГМУ  
Кафедра Медицинской  
Кибернетики и Информатики  
(зав.каф. профессор, д.м.н.  
ЗАРУБИНА Т.В.)  
\*\*\*\*\*  
"Расчет индивидуального  
режима дозирования  
лекарственного препарата с  
использованием  
математических моделей  
фармакокинетики.  
Компьютерная реализация  
моделей средствами Microsoft  
Excel"  
Авторы:  
**КЛИНКОВСКИЙ**  
Валерий Вольфович (доцент)  
**ОЛИМПИЕВА**  
София Петровна (ст.преп.)  
Москва, 2005

Лист9 / Лист8 / Лист7 / Лист6 / Лист5

Готово

Пуск Total ... Micro... Micros...

8:17



## Этап 9. Примечание.

**!!! Вычисление всех функций во второй таблице с помощью «растягивания» формул на 10-12 шагов необходимо для **содержательного контроля** полученных результатов вычисления.**

Например, необходимо убедиться, что при вычислении времени (**столбец D**) получились последовательные числа 0, 1, 2, 3 и т.д.; для концентрации в плазме препарата, введенного в/в (**столбец F**), имеет место увеличение значений, пока препарат вводится, то есть до 5-й минуты, и снижение значений, начиная с 5-й минуты) и т.д..

**!!! Несоответствие этих результатов предполагаемому характеру изменения каждой из функций заставляет нас вернуться к формуле и проверить правильно ли она**

**записана или составлена**

## Этап 9. Примечание. Что контролируется:

- **в столбце D** вычисляются моменты времени, для которых вычисляются все функции, поэтому при шаге 1 минута в этом столбце **должна появиться последовательность целых чисел**. Если это не так, то, скорее всего, в функции, введенной в ячейку D3, забыли зафиксировать второе слагаемое ( $\$B\$4$ ), задающее величину шага из первой таблицы;
- **в столбце E**, вычисляется **скорость введения** препарата, которая в случае однокамерной модели, когда препарат вводится **в течение 5 минут, равна 100 мг/мин**, а далее, начиная с 5-й минуты (когда введение препарата заканчивается), **эта скорость равна 0**;
- **В столбце F**, в котором вычисляется концентрация препарата в крови, контрольной точкой является **достижение максимального значения на 5-й минуте** (в момент прекращения введения препарата), а затем концентрация препарата медленно снижается;
- **В столбцах G и H** вычисляются терапевтическая и токсическая **концентрации**, которые заданы для препарата и **постоянны для всех моментов времени**;
- **В столбце I** вычисляется **содержание препарата в мышце**, которое **должно медленно снижаться с уровня 500 мг** (введенная доза);
- **В столбце J** вычисляется концентрация препарата в крови при внутримышечном введении; для этой функции характерной динамикой является **медленное увеличение концентрации**.

## Задание 1. Этап 9

Для того, чтобы иметь возможность длительно следить за изменениями концентрации препарата в плазме крови проведем вычисление всех функций до 1000 – 1100 шагов.

Для этого в столбцах с D по J *выделим ОДНУ!!! строку* (например, соответствующую 10-му шагу, то есть выделим одновременно ячейки D12, E12, F12, G12, H12, I12 и J12), в которых все функции вычислены, и «протянем» выделенный фрагмент таблицы за черный крестик в правом нижнем углу до 1000-го шага.

При величине шага 1 минута это соответствует длительности наблюдения за уровнем концентрации введенного препарата около 17 часов.

Результат вычисления двух моделей до 1000 шагов:  
 концентрация препарата в плазме при В/В введения (столбец  
 “F”) и при В/М введении (столбец “J”) (Этап 9)

Microsoft Excel - Tab\_Empty.xls

Файл Плавка Вид Вставка Формат Сервис Данные Окно Справка

Times New Roman Cyr 12 Ж К Ч

L1002

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M
	Названия параметров моделей	Значения параметров		Текущее время (мин)	Скорость в/в введения препарата Uвввд (г/мин)	Текущая концентрация препарата в плазме C(t)	Стер (мг/л)	Стокс (мг/л)	Текущее содержание препарата в мышце при в/м введении (мг)	Текущая концентрация препарата в плазме крови при в/м введении (мг/л)			
1													
987				985	0	0,06402235	10	50	1,13934E-06	0,090776401			
988				986	0	0,06362837	10	50	1,11656E-06	0,090217778			
989				987	0	0,06323681	10	50	1,09423E-06	0,089662593			
990				988	0	0,06284766	10	50	1,07234E-06	0,089110824			
991				989	0	0,0624609	10	50	1,05089E-06	0,088562451			
992				990	0	0,06207653	10	50	1,02988E-06	0,088017453			
993				991	0	0,06169452	10	50	1,00928E-06	0,087475808			
994				992	0	0,06131486	10	50	9,89093E-07	0,086937496			
995				993	0	0,06093754	10	50	9,69311E-07	0,086402497			
996				994	0	0,06056254	10	50	9,49925E-07	0,085870791			
997				995	0	0,06018985	10	50	9,30926E-07	0,085342356			
998				996	0	0,05981945	10	50	9,12308E-07	0,084817173			
999				997	0	0,05945133	10	50	8,94062E-07	0,084295223			
1000				998	0	0,05908547	10	50	8,7618E-07	0,083776484			
1001				999	0	0,05872187	10	50	8,58657E-07	0,083260937			
1002				1000	0	0,0583605	10	50	8,41484E-07	0,082748563			
1003													
1004													
1005													

Лист1 / Лист2 / Лист3

Готово

Пуск 2 Т... Micro... Micros...

22:07

## Построение графиков вычисленных функций.

Для организации визуального контроля за изменениями концентрации препарата в плазме крови при разных режимах его введения построим *на отдельном листе* графики всех функций, которые мы вычисляли.

*Выделим все столбцы 2-й таблицы* с вычисленными числовыми рядами и их названиями. Для этого, наведя курсор на название первого из вычисленных столбцов – D (на сером фоне), зафиксируем левую клавишу мыши и, не отпуская ее, протянем вправо по названиям остальных столбцов ( E, F, G, H, I и J).

Найдем в верхней части экрана иконку, изображающую гистограмму, и кликнем на нее мышкой. На экране появится самостоятельный модуль программы EXCEL под названием «Мастер диаграмм», который будет по шагам управлять нашими действиями при создании графиков.

**!!! Из всех вариантов гистограмм выбираем «точечную», как единственную, в которой значения первого выделенного столбца используются в качестве шкалы по оси «X».**



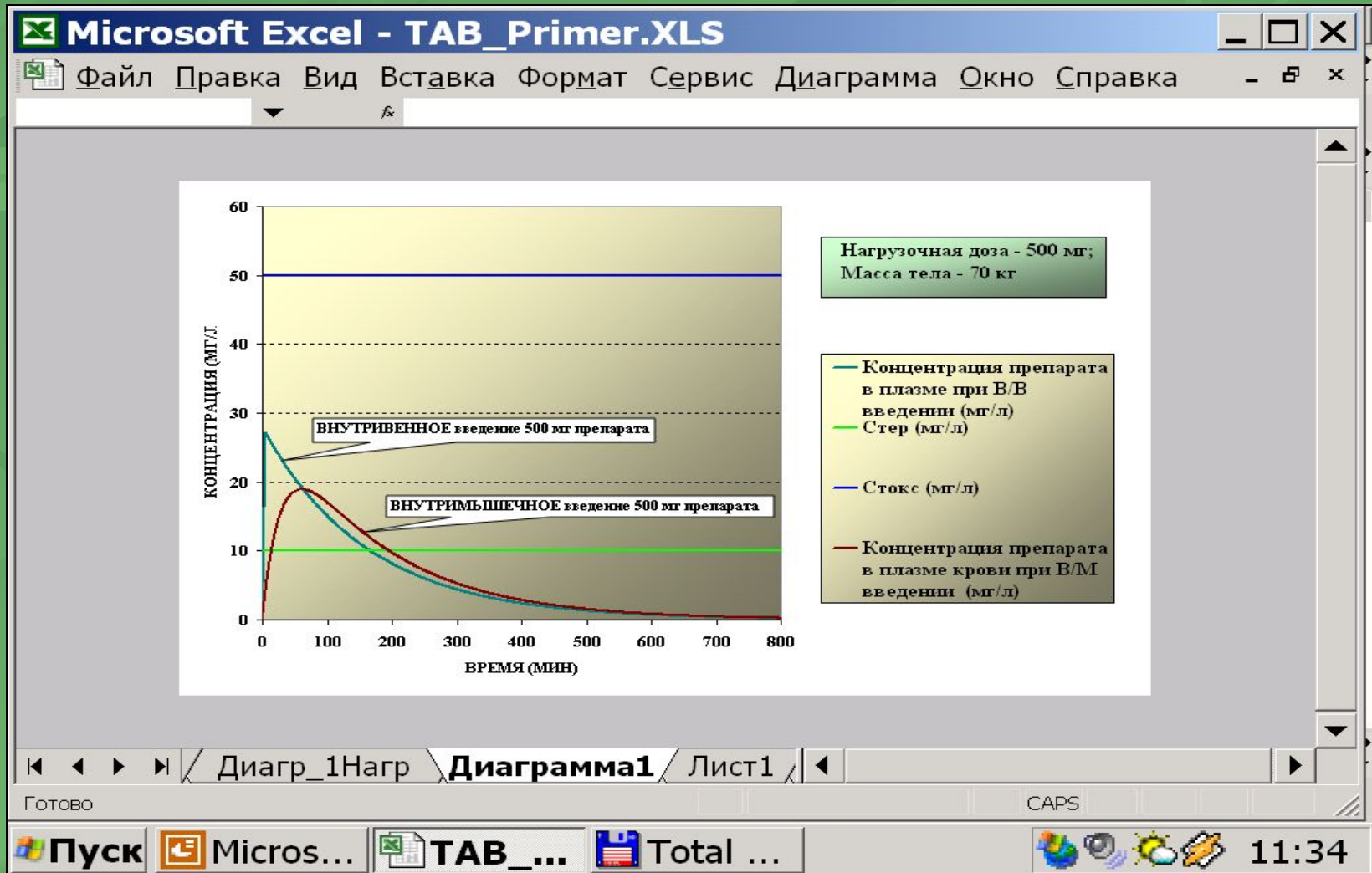
## Построение графиков вычисленных функций.

На последнем шаге работы с «Мастером диаграмм» выбираем вариант «на отдельном» листе. На экране появятся графики всех выделенных нами функций. Однако, интересующие нас более всего графики изменения концентрации препарата в плазме оказались очень мелкими. Это связано с тем, что **общий график масштабируется по самому высокому графику.**

**Удалим «лишние» графики.** Первым удалим график, отображающий изменение содержания препарата в мышце при в/м введении. **Удалим этот график** с общего рисунка, для чего наведем на любую точку графика курсор (появится заголовок графика) и кликнем правой кнопкой мыши. Появится меню, в последней строке которого стоит вариант «удалить». **Удалим таким же образом** и график «скорость в/в введения» - ступенчатую функцию.

**После этого на экране останутся 4 графика:** две горизонтальные линии, отображающие терапевтическую и токсическую концентрации, характерные для конкретного препарата, и две кривые, отображающие изменение во времени концентрации препарата в плазме крови при В/В и В/М введении.

Из двух предлагаемых вариантов размещения графика выбираем вариант на «отдельном» листе.



*Продублируем* построенный график и на каждом из двух построенных графиков оставим по одной кривой, соответствующей или внутривенному или внутримышечному введению препарата. Дадим имена каждому из двух листов с графиками (внутривенное или внутримышечное).

**!!! На этом создание компьютерной реализации двух фармакокинетических моделей - *однокамерной* (в/в введение препарата) и *двухкамерной* (в/м введение) завершено.**

В результате выполнения 1-го задания нами *создан инструмент для осуществления индивидуального подбора режима дозирования конкретного препарата с учетом особенностей пациента - массы тела и состояния клиренса.*

The background of the slide features a repeating pattern of stylized, overlapping green leaves. The leaves are rendered in various shades of green, from a light, almost white-green to a deep forest green, creating a layered, textured effect. The overall composition is centered and balanced.

**Спасибо за внимание**

## Знания получаемые или закрепляемые на занятии

- Понятие *математической модели* реальной системы
- *Фармакокинетические понятия*: (кажущийся объем распределения лекарственного вещества в организме; общий клиренс; минимальные терапевтическая и токсическая концентрации; время полувыведения; нагрузочная и поддерживающая дозы лекарственного вещества)
- Методика применения *фундаментального закона сохранения вещества* для вывода уравнений математических моделей для расчета концентрации лекарственного вещества в плазме крови при внутривенном или внутримышечном введении.
- Методика осуществления *компьютерной реализации математической модели фармакокинетики* (средствами *Microsoft Excel*) для расчета меняющейся во времени концентрации лекарственного препарата в плазме крови после

## Умения получаемые или закрепляемые на занятии

- **использование компьютерной модели** для *уточнения фармакокинетических параметров по результатам клинического исследования кинетики препарата в организме*
- **подбор индивидуальных режимов дозирования** конкретного препарата при **разных способах введения с помощью созданных компьютерных моделей.**