

Моделирование корректировки дозирования лекарственных препаратов при ответственном самолечении хронических заболеваний

Гельман В. Я.

д.т.н., профессор, кафедра медицинской информатики и физики

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор для корреспонденции: Гельман Виктор Яковлевич; **e-mail:** Viktor.Gelman@szgmu.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Ответственное самолечение при хронических заболеваниях предполагает корректировку дозы лекарственного препарата в зависимости от показателей мониторинга. Целью исследования являлось моделирование корректировки дозирования лекарственных препаратов при ответственном самолечении хронических заболеваний и нахождение методов расчета текущих дозировок. Методической основой работы служили методы математического моделирования и теории управления. Рассмотрен случай дискретного управления с введением контура обратной связи. Предложена методика расчета дозировки лекарственного препарата с учетом индивидуальной чувствительности пациента и внешних неконтролируемых воздействий. Использование предлагаемой методики повысит качество управления и, соответственно, эффективность лечебного процесса.

Ключевые слова: корректировка дозы, лекарственный препарат, ответственное самолечение, хроническое заболевание, моделирование

doi: 10.29234/2308-9113-2023-11-1-14-24

Для цитирования: Гельман В. Я. Моделирование корректировки дозирования лекарственных препаратов при ответственном самолечении хронических заболеваний. *Медицина* 2023; 11(1): 14-24.

Введение

С развитием домашней телемедицины увеличивается вовлеченность пациентов в лечебный процесс [5]. Под домашней телемедициной понимают удаленное проведение лечебных и диагностических мероприятий пациентам, проходящим курс лечения в домашних условиях, и, соответственно, сбор, обработку данных измерений функциональных показателей, проводимых самостоятельно пациентами, и организацию доступа к этим данным для врачей и медицинских консультантов [4,11].

Объем активных действий, самостоятельных решений, которые приходится принимать пациентам, очень сильно возрос, и все это произошло за короткий период времени. При

этом результативность медицинской помощи, по мнению ряда исследователей [9] напрямую связана с вовлеченностью пациентов в лечебно-профилактический процесс.

Мониторинг состояния здоровья людей в условиях их повседневной жизни получает все более широкое распространение [6,7]. Пациентами все чаще используется регистрация различных показателей состояния здоровья в домашних условиях. Как правило, этим занимаются люди, активно следящие за своим здоровьем, а также люди, страдающие хроническими заболеваниями и находящиеся под амбулаторным наблюдением. Измеряются и регистрируются частота сердечных сокращений, артериальное давление крови, температура тела, содержание сахара в крови и другие показатели. Существует более 50 физиологических параметров, которые могут определяться пациентом самостоятельно. На основании получаемых пациентами регистрируемых параметров могут вычисляться различные показатели жизнедеятельности, позволяющие отслеживать состояния больных и принимать необходимые решения по тактике лечения.

Однако, основной анализ состояния и назначение лечения хроническим больным и пациентам, заботящимся о здоровье, осуществляется врачом. Консультации врача могут проводиться как в отложенном режиме, так и в режиме реального времени. Как правило, они происходят в режиме отложенного времени (off-line), то есть при очередном посещении лечащего врача. Существует также режим непрерывного удаленного контроля состояния пациента (on-line), но он в настоящее время используется на уровне научных исследований.

Развитие домашней телемедицины в определенной мере фактически подразумевает самолечение. Переход на домашнюю телемедицину связан с предоставлением пациенту неких ресурсов, где врач практически не будет задействован. Наряду с расширением доступа к информационным ресурсам и росту медицинской осведомленности населения это приводит к тому, что поставить диагноз и назначить лечение пациент в простейших случаях может и без участия врача. Например, предварительный диагноз можно поставить с помощью компьютерного теста.

Такой подход вписывается в разработанную ранее Всемирной организацией здравоохранения и принятую в 2018 году в России «Концепцию ответственного самолечения» [12]. Концепция ответственного самолечения включает в себя проводимые пациентом профилактику (физическая активность, правильное питание), мониторинг состояния здоровья и раннюю диагностику, приверженность лечению, ответственность за правильный прием препаратов и их осознанный выбор в случаях, когда это возможно.

Домашний мониторинг позволяет пациенту решать определенные задачи, касающиеся состояния его здоровья. Обычно рассматриваются два случая, когда считаются допустимыми самостоятельные действия пациента [12].

Первый – при «легком недомогании» (например, насморке или мигрени). Такие заболевания не угрожают жизни, длятся недолго, не требуют госпитализации и не представляют серьезного риска для здоровья как в конкретный момент, так и в долгосрочной перспективе. С этими заболеваниями приходится сталкиваться постоянно и с ними пациенту легко справиться самому.

Второй случай – при хроническом заболевании, когда диагноз установлен, лечение рекомендовано, а пациенту остается только придерживаться предписаний врача, корректируя их в зависимости от показателей мониторинга. В первую очередь, это различные кардиологические заболевания, сахарный диабет, заболевания органов дыхания и другие хронические заболевания, требующие постоянного наблюдения. При этом для постоянного наблюдения (домашнего мониторинга) выбираются наиболее значимые, репрезентативные параметры оценки состояния при хроническом заболевании. Например, при сахарном диабете – уровень глюкозы крови, при артериальной гипертензии – артериальное давление и т.п. [2]. Это дает возможность выявления экстремальных состояний, раннего обнаружения угрозы их появления, позволяет более гибко осуществлять назначения лекарственных препаратов.

Корректировка приема лекарственных препаратов в зависимости от показателей мониторинга – достаточно ответственный процесс. Несоответствие дозировки индивидуальным характеристикам и текущему состоянию пациента приводит к снижению успешности протекания лечебного процесса. Конечно, корректировка может осуществляться эмпирическим подбором дозы препарата, что является неоптимальным путем и в определенных случаях может приводить к нежелательным последствиям. Более эффективно применять теоретически обоснованную методику.

Цель исследования

Целью настоящего исследования является моделирование корректировки дозирования лекарственных препаратов при ответственном самолечении хронических заболеваний и нахождение методов расчета текущих дозировок.

Методической основой исследования служат методы математического моделирования и теории управления.

Результаты и обсуждение

Обычно выбор оптимального режима дозирования лекарственных препаратов, являющийся одним из основных элементов клинической фармакологии, осуществляется на основании фармакокинетических характеристик. При этом анализ основных

фармакокинетических характеристик и зарегистрированных режимов приема лекарственных препаратов показывает, что схожие фармакокинетические характеристики не всегда приводят к регистрации схожих режимов их приема [3].

Это связано с тем, что режимы приема лекарственных препаратов в первую очередь связаны с их фармакодинамикой. Отметим, что фармакокинетика – это наука о химических превращениях лекарства в организме, а фармакодинамика – это наука о механизме действия лекарства на организм [10]. Вследствие этого, фармакокинетика не всегда соответствует фармакодинамике, в частности, из-за различных механизмов действия лекарственных препаратов. Кроме того, существует значительное влияние на физиологические показатели различных внешних факторов, таких как погода, состояние экологии, физические и эмоциональные нагрузки и т.п. Поэтому, в тех случаях, когда необходимо поддерживать определенный уровень некоторого физиологического показателя, при подборе дозы следует в большей мере опираться на его текущие значения, наряду с фармакокинетикой лекарственного препарата. При этом необходимо руководствоваться принципами теории управления [8].

Отметим часто наблюдаемое относительно большое влияние на поведение поддерживаемых показателей внешних, часто неконтролируемых воздействий. В случаях, когда внешние воздействия контролируемы, но неустранимы, желательно предусматривать их специальную компенсацию, например, обеспечение работников молоком на вредных химических производствах.

Моделирование коррекции дозы

Ниже будет рассмотрен случай ответственного самолечения хронического заболевания. При этом курс лечения назначен лечащим врачом. Имеется один контролируемый физиологический показатель. Есть желаемый уровень (норма). Прием лекарственного препарата осуществляется регулярно в течение длительного времени, причем прием препарата происходит дискретно с заданным периодом времени. Измерение контролируемого показателя также осуществляется дискретно. Есть возможность связи с лечащим врачом.

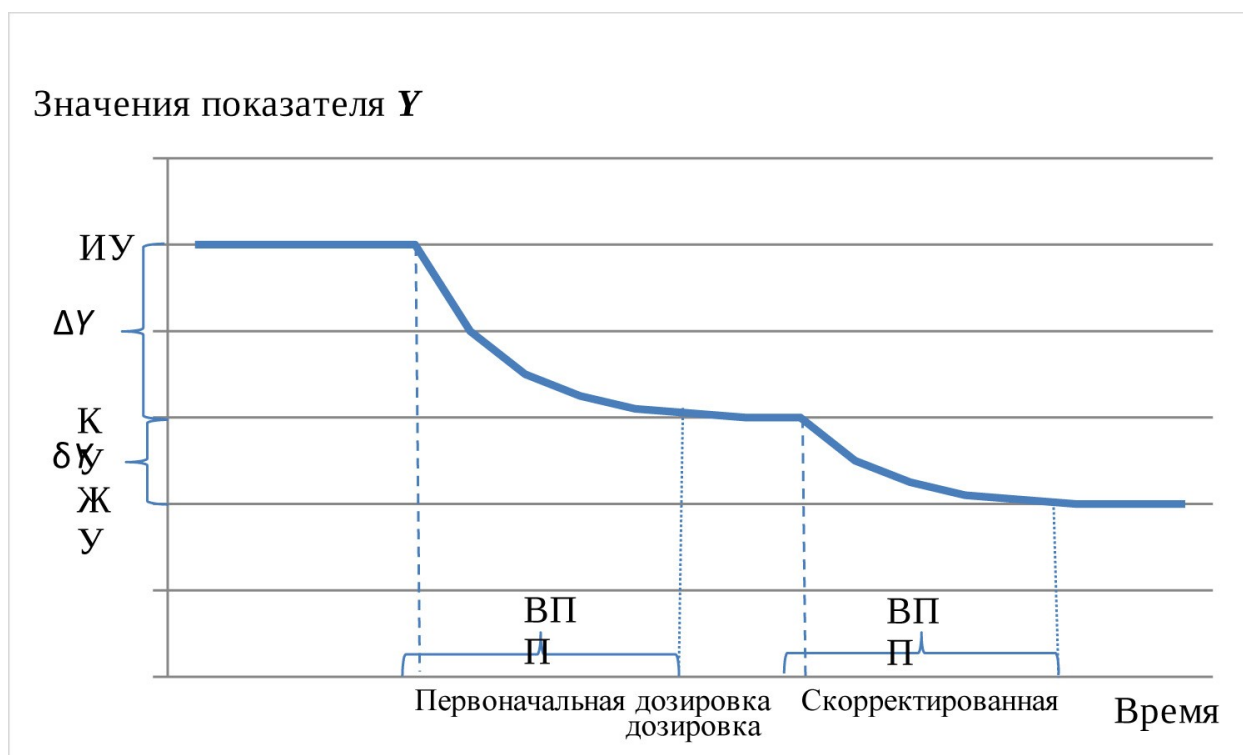
Задача состоит в переходе от программного управления (назначения врача) к управлению в замкнутом контуре, то есть к введению обратной связи. При этом речь идет об относительно небольшой коррекции дозы.

В первом приближении, если не учитывать переходные процессы (то есть шаги изменения режима управления осуществляются реже длительности переходных процессов), управление можно осуществлять как безынерционным объектом с некоторым коэффициентом передачи. Причем управление предполагается дискретным,

итерационным, с подстройкой под неизвестные индивидуальные характеристики чувствительности к лекарственному препарату.

В процессе моделирования считаем, что до назначения курса лечения, значения контролируемого показателя (Y) при отсутствии внешних воздействий находятся на некотором среднем исходном уровне (ИУ), отличном от желаемого (нормы) (ЖУ). С момента начала назначенного курса лечения контролируемый показатель, после определенного переходного процесса, устанавливается на новом уровне (КУ), который может подлежать корректировке (рис. 1).

Рис. 1. Изменения контролируемого физиологического показателя (Y) под действием лекарственного препарата без учета внешних воздействий.



Здесь ИУ – исходный уровень показателя, ЖУ – желаемый уровень показателя (норма), КУ – уровень, требующий корректировки дозы лекарственного препарата, ΔY – величина изменения показателя под действием исходной дозы, δY – ошибка в значениях показателя вследствие действия первоначальной дозы; ВПП – время переходного процесса показателя.

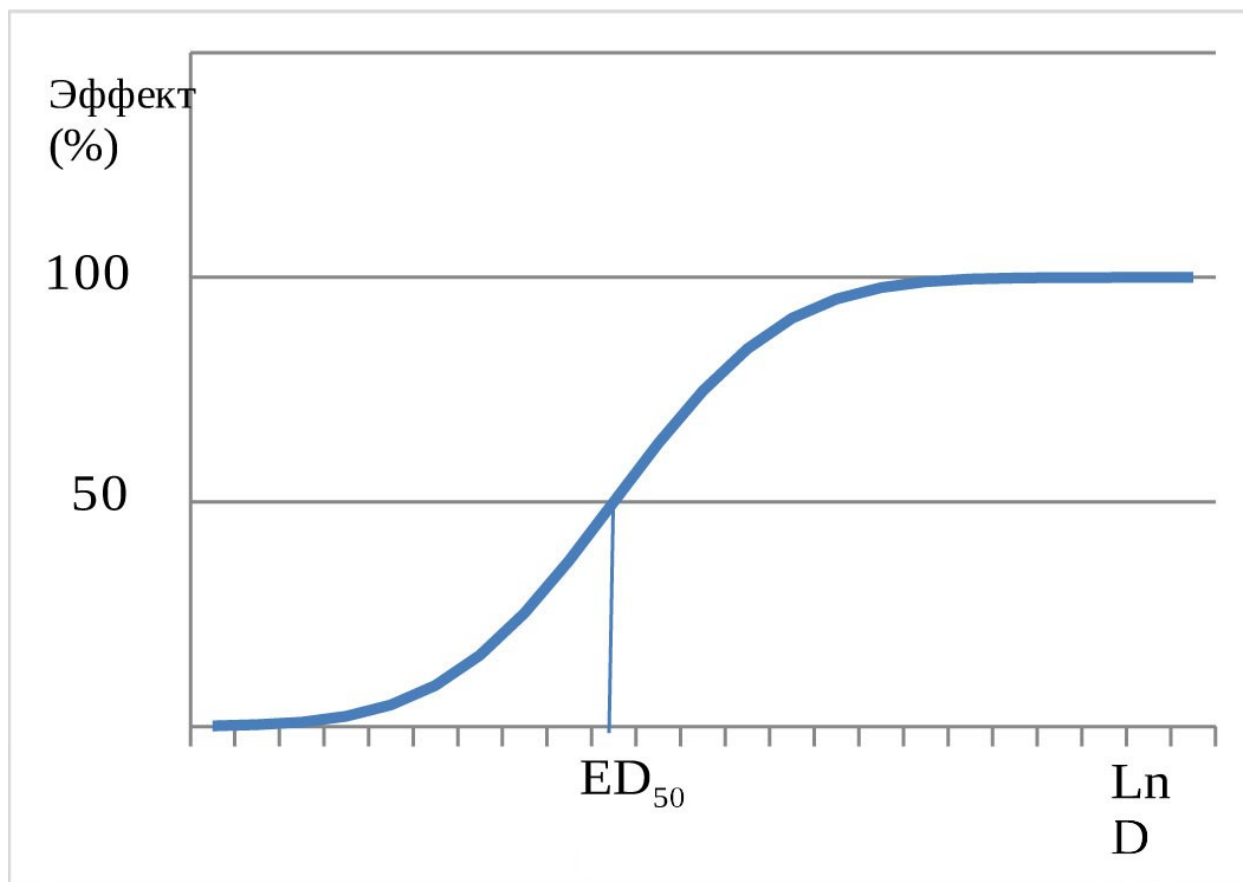
Для расчета корректирующей дозы можно воспользоваться следующим подходом. Если линеаризовать кривую «доза-эффект» [1] лекарственного препарата (рис. 2) в окрестностях среднеэффективной дозы ED_{50} , то реакция пациента на первоначальное лекарственное воздействие в первом приближении равна:

$$\Delta Y = k \ln D + C, \quad (1)$$

где ΔY – изменение контролируемого показателя под действием дозы D ; k , C – постоянные коэффициенты, зависящие от вида лекарственного препарата и от

индивидуальной чувствительности пациента к этому препарату; $\ln$ – оператор натурального логарифма.

Рис. 2. Типичный вид кривой «доза-эффект»



Тогда реакция на скорректированное воздействие будет:

$$\Delta Y + \delta Y = k \ln D_{\text{кор}} + C \quad (2)$$

где δY – ошибка в значениях показателя относительно желаемого уровня вследствие действия первоначальной дозы D , $D_{\text{кор}}$ – скорректированное значение дозы лекарственного препарата с учетом обнаруженной ошибки δY .

Вычтя из второго уравнения (2) первое (1), получим уравнение, позволяющее определить скорректированную дозу лекарственного препарата:

$$k \ln D_{\text{кор}} = \delta Y + k \ln D \quad (3)$$

Отсюда находим значение скорректированной дозы:

$$D_{\text{кор}} = e^{\frac{\delta Y}{k}} D \quad (4)$$

На основе этого уравнения (4) можно рассчитать ориентировочное значение дозы для корректировки первоначального уровня. Если известна кривая «доза-эффект» для используемого лекарственного препарата, то значение коэффициента k можно получить, построив уравнение линеаризующей прямой в окрестностях среднеэффективной дозы ED_{50} (рис. 2). Для этого необходимо провести касательную к кривой в точке ED_{50} и найти параметры k и C уравнения построенной прямой линии. Если значение коэффициента k неизвестно, то можно на первой итерации условно принять его за $k = \Delta Y / \ln D$. Тогда пример расчета для такого случая приведен в Таблице 1. Им можно пользоваться для приблизительной оценки, считая исходную дозу за 100%.

Таблица 1. Пример расчета коррекции исходной дозы 100 мг препарата в зависимости от требуемого уровня смещения контролируемого физиологического показателя

Доля ошибки, $\delta Y / \Delta Y$	Увеличение дозы		Снижение дозы	
	Смещение показателя	Скорректированная доза	Смещение показателя	Скорректированная доза
0	1	100,00	1	100,00
0,05	1,05	125,89	0,95	79,43
0,1	1,1	158,49	0,9	63,10
0,15	1,15	199,53	0,85	50,12
0,2	1,2	251,19	0,8	39,81
0,25	1,25	316,23	0,75	31,62
0,3	1,3	398,11	0,7	25,12
0,35	1,35	501,19	0,65	19,95
0,4	1,4	630,96	0,6	15,85
0,45	1,45	794,33	0,55	12,59
0,5	1,5	1000,00	0,5	10,00
0,55	1,55	1258,93	0,45	7,94
0,6	1,6	1584,89	0,4	6,31
0,65	1,65	1995,26	0,35	5,01
0,7	1,7	2511,89	0,3	3,98
0,75	1,75	3162,28	0,25	3,16
0,8	1,8	3981,07	0,2	2,51
0,85	1,85	5011,87	0,15	2,00
0,9	1,9	6309,57	0,1	1,58
0,95	1,95	7943,28	0,05	1,26
1	2	10000,00	0	1,00

Если полученное на первом шаге значение скорректированной дозы ($D_{кор1}$) все еще приводит к относительно высоким значениям ошибки управления (δY), то дальнейшую подстройку под конкретные характеристики действия лекарственного препарата можно осуществить, повторив процедуру, считая первую коррекцию ($D_{кор1}$) за начальную дозу (D).

Так, используя метод последовательных приближений (итерационный) можно обеспечить индивидуальную коррекцию дозировки лекарственного препарата.

Практические рекомендации

Весь процесс проведения назначенного курса лечения разбивается на два этапа. На первом определяется скорректированная дозировка лекарственного препарата ($D_{кор}$). На втором – на основе скорректированной дозировки ($D_{кор}$) по результатам мониторинга контролируемого показателя рассчитывается текущее значение дозы.

Период измерения контролируемого показателя должен быть не меньше периода приема лекарственного препарата, причем перед каждым приемом препарата необходимо проводить измерение показателя.

Учитывая относительно большое влияние на поведение поддерживаемого показателя внешних, часто неконтролируемых воздействий, значения исходного (ИУ) и подлежащего корректровке (КУ) уровней необходимо определять усреднением за время ориентировочно равное 5-7 периодам приема лекарственного препарата. Длительность переходных процессов (ВПП) можно приблизительно оценивать по фармакокинетическим характеристикам препарата, как равную 4-5 периодов полувыведения препарата, либо, как равную 3-5 периодам введения дозы препарата.

Установившиеся значения контролируемого показателя (КУ) можно определять только по окончании переходного процесса.

Учитывая сложность точной дозировки препаратов, принимаемых перорально, можно руководствоваться следующими правилами. Обычно, в аптечной сети имеются препараты, как правило, не менее, чем в двух дозировках, отличающихся по дозе лекарственного средства в 2 раза. Условно считая большую дозировку основной, можно видеть, что в сторону уменьшения от основной имеются три градации: меньшая дозировка, половина меньшей дозировки и отсутствие лекарственного воздействия. В большую сторону можно увеличивать до любого количества с шагом половина меньшей дозировки. Однако, максимально возможная доза лекарственного препарата, должна быть предварительно согласована с лечащим врачом.

Таким образом, после проведенных расчетов (например, таблица), выбирается доза из числа возможных дозировок, ближайшая к полученному результату моделирования.

После определения удовлетворительного значения скорректированной дозы ($D_{кор}$), для компенсации существенных текущих внешних воздействий конкретная дозировка лекарственного препарата при каждом очередном приеме препарата осуществляется

следующим образом. Перед приемом препарата проводится измерение контролируемого показателя и оценивается ошибка управления δY . Далее, считая скорректированную дозу ($D_{кор}$) основной (100%), из ранее проведенных модельных вычислений (например, таблица) находится конкретное значение дозы очередного приема препарата.

Заключение

В работе проведено моделирование корректировки дозирования лекарственных препаратов при ответственном самолечении хронических заболеваний. Рассмотрен случай дискретного управления с введением контура обратной связи. Предложена методика расчета дозировки лекарственного препарата с учетом индивидуальной чувствительности пациента и внешних неконтролируемых воздействий. Использование предлагаемой методики повысит качество управления и, соответственно, эффективность лечебного процесса.

Литература

1. Березин И.И., Сучков В.В. Формула для построения кривой «доза – эффект». *Известия Самарского научного центра Российской академии наук* 2014; (5): 1790-1792.
2. Бойцов С.А., Комков Д.С., Вальденберг А.В., Ровкина Е.И., Шипачев К.В., Гришанова Т.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями. Методика проведения дистанционного диспансерного наблюдения. Методические рекомендации. М.: ГНИЦПМ. 2015. 21 с.
3. Бочанова Е.Н. К вопросу о выборе режима дозирования лекарственных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии* 2015; (11): 92-95.
4. Гельман В.Я., Дохов М.А. Проблемы развития домашнего мониторинга состояния здоровья. *Медицина* 2020; (2): 50-60, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-50-60
5. Гельман В.Я. Изменение роли пациента в лечебном процессе с развитием домашней телемедицины. *Медицина* 2022; (1): 41-49, doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-41-49
6. Гельман В.Я. Моделирование домашнего телемониторинга состояния здоровья в системе здравоохранения. *Медицина* 2021; (1): 14-23, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-14-23
7. Гельман В.Я. Оптимизация периода наблюдения для повышения качества ранней диагностики заболеваний. *Медицина* 2021; (3): 43-53, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53
8. Новосельцев В.Н. Теория управления и биосистемы. М.: Наука, 1978. 320 с.
9. Сандаков Я.П., Кочубей А.В. Комплаентность больных, находящихся под диспансерным наблюдением. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины* 2019; (2): 135-138.
10. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: РАМН, 2003. 208 с.

11. Суцевич Д.С., Рудченко И.В., Качнов В.А. Домашняя телемедицина в амбулаторном наблюдении и лечении пациентов с хроническими неинфекционными заболеваниями. Актуальные вопросы современной науки. Сб. науч. тр. Уфа: ООО Дендра. 2019. С. 119-126.

12. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю., Концевая А.В., Драпкина О.М. Ответственное самолечение – основополагающие принципы и место в современной системе здравоохранения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2018; (4): 101-110, doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-1 10

Modeling drugs' dosage adjustments in responsible self-treatment of chronic diseases

Gelman V. Ya.

Doctor of Technical Sciences, Professor, Chair for Medical Informatics and Physics

North-West State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding Author: Gelman Viktor; **e-mail:** Viktor.Gelman@szgmu.ru

Conflict of interest. None declared.

Funding. The study had no sponsorship.

Abstract

Responsible self-treatment in chronic diseases involves adjustment of the drug's dose depending on monitoring data. The aim of the study was to simulate the adjustment of dosage of drugs in responsible self-treatment of chronic diseases and to find methods for calculating current dosages. The methodological basis of the work were methods of mathematical modeling and control theory. The case of discrete control with the introduction of a feedback loop is considered. A method for calculating the dosage of a drug is proposed, taking into account the individual sensitivity of the patient and external uncontrolled influences. The use of the proposed method will improve the quality of control and, accordingly, the effectiveness of the treatment process.

Keywords: dose adjustment, drug, responsible self-treatment, chronic disease, modeling

References

1. Berezin I.I., Suchkov V.V. Formula dlya postroeniya krivoj «doza – effekt». [Mathematical Laws of Construction of the Curve "Dose - Effect".] *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]* 2014; (5): 1790-1792. (In Russ.)
2. Boitsov S.A., Komkov D.S., Valdenberg A.V., Rovkina E.I., Shipachev K.V., Grishanova T.G. Dispansernoe nablyudenie bol'nyh hronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami. Metodika provedeniya distancionnogo dispansernogo nablyudeniya. Metodicheskie rekomendacii. [Dispensary observation of patients with chronic non-communicable diseases. Methodology for remote dispensary observation. Guidelines.] Moscow: GNITsPM. 2015. (In Russ.)
3. Bochanova E.N. K voprosu o vybore rezhima dozirovaniya lekarstvennyh preparatov. [On the issue of choosing a dosage regimen for drugs.] *Rational pharmacotherapy in cardiology [Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii]* 2015; (11): 92-95. (In Russ.)
4. Gelman V.Ya., Dokhov M.A. Problemy razvitiya domashnego monitoringa sostoyaniya zdorov'ya. [Problems of development of home health monitoring.] *Medicina [Medicine]* 2020; (2): 50-60, doi: 10.29234/2308-9113-2020-8-2-50-60. (In Russ.)

5. Gelman V.Ya. Izmenenie roli pacienta v lechebnoy processe s razvitiem domashney telemeditsiny. [Changing the role of the patient in the treatment process with the development of home telemedicine.] *Medicina [Medicine]* 2022; (1): 41-49, doi: 10.29234/2308-9113-2022-10-1-41-49. (In Russ.)
6. Gelman V.Ya. Modelirovaniye domashnego telemonitoringa sostoyaniya zdorov'ya v sisteme zdavoohraneniya. [Simulation of home health telemonitoring in the healthcare system.] *Medicina [Medicine]* 2021; (1): 14-23, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-1-14-23. (In Russ.)
7. Gelman V.Ya. Optimizatsiya perioda nablyudeniya dlya povysheniya kachestva ranney diagnostiki zabolevaniy. [Optimization of the observation period to improve the quality of early diagnosis of diseases.] *Medicina [Medicine]* 2021; (3): 43-53, doi: 10.29234/2308-9113-2021-9-3-43-53. (In Russ.)
8. Novoseltsev V.N. Teoriya upravleniya i biosistemy. [Theory of control and biosystems.] Moscow: Nauka, 1978. (In Russ.)
9. Sandakov Ya.P., Kochubey A.V. Komplayentnost' bol'nyh, nahodyashchihsya pod dispansernym nablyudeniem. [Compliance of patients under dispensary observation.] *Problems of social hygiene, public health and the history of medicine [Problemy social'noy gigieny, zdavoohraneniya i istorii meditsiny]* 2019; (2): 135-138. (In Russ.)
10. Sergienko V. I., Jelliff R., Bondareva I. B. Prikladnaya farmakokinetika: osnovnye polozeniya i klinicheskoe primeneniye. [Applied pharmacokinetics: main provisions and clinical application.] Moscow: RAMN, 2003. 208 p. (In Russ.)
11. Sushchevich D.S., Rudchenko I.V., Kachnov V.A. Domashnyaya telemeditsina v ambulatornom nablyudenii i lechenii pacientov s hronicheskimi neinfektsionnymi zabolevaniyami. Aktual'nye voprosy sovremennoy nauki. Sb. nauch. tr. [Home telemedicine in outpatient monitoring and treatment of patients with chronic non-communicable diseases. Sat. scientific tr. Topical issues of modern science. Collected scientific works.] Ufa: OOO Dendra. 2019. Pp. 119-126. (In Russ.)
12. Tolpygina S.N., Martsevich S.Yu., Kontsevaya A.V., Drapkina O.M. Otvetstvennoye samolecheniye – osnovopolagayushchie principy i mesto v sovremennoy sisteme zdavoohraneniya. [Responsible self-treatment is the fundamental principles and place in the modern healthcare system.] *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii [Rational pharmacotherapy in cardiology]* 2018; (4): 101-110. doi: 10.20996/1819-6446-2018-14-1-101-110 (In Russ.)