

если возникает исход  $c_2$ ) и при этом  $(j+1) < N$  или  $(j+1) \geq N$  и  $(j+1) < l$ , то повторить  $(j+1)$ -й шаг;

если возникает исход  $c_2$ ) и  $(j+1) \geq N$ ;  $(j+1) \geq l$ , то к выделенному интервалу неопределенности применить стратегию помехоустойчивого  $(i-l)$ -шагового алгоритма.

**Литература:** 1. *Алипов И.Н., Ребезюк Л.Н.* Постановка задач синтеза новых методов защиты информации // Радиотехника. Харьков, ХТУРЭ, 1997. Вып. 103. С. 60-64. 2. *Алипов Н.В.* Разработка теории и методов решения задач помехоустойчивого поиска и преобразования информации // Автореф. дисс. на соискание ученой степени д-ра техн. наук. Харьков, ХИРЭ, 1986. 48 с. 3. *Алипов И.Н.* Помехоустойчивые к  $A_1$ -последовательности алгоритмы поиска точки экстремума унимодальной функции // АСУ и приборы автоматики. Харьков, ХТУРЭ. 1997. Вып. 104. С. 69-75.

Поступила в редколлегию 25.04.99

**Рецензент:** д-р техн. наук Руденко О.Г.

УДК 519.21

## ПРИМЕНЕНИЕ МАРКОВСКИХ МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ПРИ АНАЛИЗЕ СТАБИЛЬНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМ

*ГЕРАСИН С.Н., КИРИЧЕНКО Л.О., РОДЗИНСКИЙ А.А.*

Рассматриваются модели стабилизации концентрации лекарственных средств в организме человека. Обосновываются эмпирические схемы приема лекарства на основе метода фокусировки в неоднородной марковской системе.

Традиционно в фармакокинетике принято выделять в качестве системных единиц так называемые камеры. Это название достаточно условно и за ним не скрывается какое-либо пространственное ограничение в анатомическом смысле. Фармакокинетическую камеру можно определить как часть системы, в которой равномерно распределен препарат. В частном случае камерой может быть и определенный орган, но в основе этого понятия связи с разделением организма на отдельные органы нет. Иначе говоря, понятие камеры является единицей формализованной фармакокинетической системы.

Критерием разделения организма на некоторое число камер является не степень близости к анатомо-физиологической структуре, а исключительно принцип математического правдоподобия. Скажем, принцип равномерного распределения препарата в крови невыполним в конкретных условиях физиологии [1].

Рассмотрим многочастевую модель фармакокинетики, схематично изображенную на рис. 1

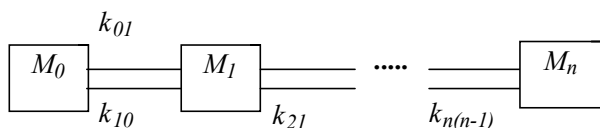


Рис. 1

**Алипов Николай Васильевич**, д-р техн. наук, профессор кафедры конструирования электронно-вычислительных машин ХТУРЭ. Научные интересы: защита информации, алгоритмизация задач автоматизированного проектирования электронных вычислительных средств. Адрес: Украина, 61189, Харьков, ул. Иртышская, 8, тел. 40-94-94.

**Алипов Илья Николаевич**, канд. техн. наук, сотрудник кафедры конструирования электронно-вычислительных машин ХТУРЭ. Научные интересы: защита информации. Адрес: Украина, 61189, Харьков, ул. Иртышская, 8, тел. 40-94-94.

**Охупкин Александр Александрович**, аспирант кафедры конструирования электронно-вычислительных машин ХТУРЭ. Научные интересы: защита информации. Адрес: Украина, 61007, Харьков, ул. Бекетова, 19/17, кв. 21, тел. 93-45-75.

**Ребезюк Леонид Николаевич**, канд. техн. наук, доцент кафедры конструирования электронно-вычислительных машин ХТУРЭ. Научные интересы: защита информации, автоматизация проектирования электронных вычислительных средств. Адрес: Украина, 310136, Харьков, ул. Ком. Уборевича, 40-б, кв. 17, тел. 69-79-38.

Здесь  $M_i, i=0, \dots, n$  – количество препарата в каждой камере;  $k_{ij}$  – величина, характеризующая скорость обмена препарата из  $i$  камеры в  $j$ . Стрелки обозначают направление переноса препарата из камеры в камеру. Данная модель не является, вообще говоря, вероятностной, но она станет таковой, если считать  $M = \sum_{i=0}^n M_i = 1$ . Камера  $M_0$  отвечает внешней среде.

Запишем систему дифференциальных уравнений, описывающую динамику данного процесса. Каждому блоку  $M_i$  поставим в соответствие состояние некоторого случайного марковского процесса. А константу скорости будем интерпретировать как соответствующие интенсивности переходов из состояния в состояние:

$$\begin{cases} \frac{dM_0}{dt} = -k_{01}M_0 + k_{10}M_1; \\ \frac{dM_i}{dt} = -(k_{i(i-1)} + k_{i(i+1)})M_i + k_{(i+1)i}M_{i+1} + k_{(i-1)i}M_{i-1}, i = \overline{1, n-1}; \\ \frac{dM_n}{dt} = k_{(n-1)n}M_{n-1} - k_{n(n-1)}M_n. \end{cases} \quad (1)$$

Это есть система уравнений Колмогорова для процессов рождения и гибели. Сумма коэффициентов главной матрицы системы по столбцам равна нулю. Значит, (1) есть система уравнений Колмогорова. Сделаем некоторые предположения на характер изменения коэффициентов  $k_{ij}$ . Будем считать, что они зависят от времени  $t$ , т.е. процесс неоднороден. Изучим поведение такого процесса на промежутке времени  $[0, t^*]$ . Зависимость от времени объясняется тем, что содержание препарата в организме уменьшается. Совокупность процессов, ведущих к уменьшению концентрации, принято называть элиминацией.

Нас будет интересовать следующий специфический вопрос. Можно ли за указанный промежуток времени достичь определенной концентрации вещества (лечебного средства) в каждой из камер? Естественно, что при этом следует исходить из традици-

онной интермиттирующей схемы введения лекарственного средства. Концентрация препарата должна находиться в пределах между минимально допустимым  $M_{min}$  и максимально допустимым  $M_{max}$  уровнями. На рис. 2 показана соответствующая фармакокинетическая кривая концентрации препарата в камере.

Здесь  $\tau_1 - \tau_2$  — интервал дозирования препарата, а высоты пиков соответствуют его концентрации. Покажем, что такого поведения решения системы можно добиться, используя идеи работ [2, 3]. Действительно, пусть в матрице системы  $\Lambda(t) = (k_{ij})_{i,j=0}$  найдется хотя бы один столбец  $j^*$ , такой что интегралы

$$\int_0^{t^*} k_{ij^*}(\tau) d\tau \quad i = j^* - 1, j^*, j^* + 1 \quad (2)$$

достаточно велики; в таком случае справедливо следующее утверждение.

**Теорема.** Пусть выполнено условие (2), тогда найдется такое  $d > 0$ , что решения системы (1) удовлетворяют условиям

$$\lim_{t \downarrow t^*} M_i(t) \in (M_i^* - \delta, M_i^* + \delta).$$

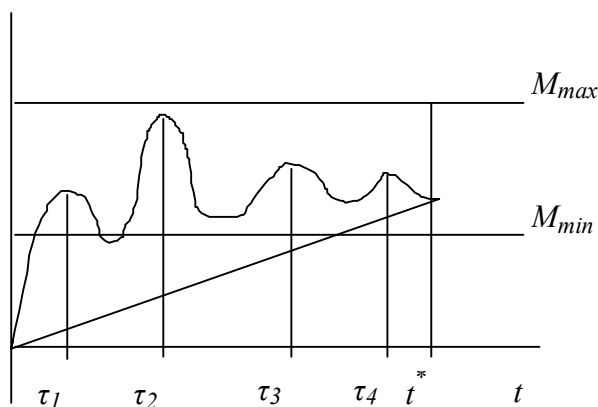


Рис. 2

Здесь  $M_i^*$  —  $i$ -я компонента нулевого собственного вектора матрицы  $\Lambda(t^*)$ . Величина  $\delta$  может быть сделана сколь угодно малой при увеличении интегралов (2). Доказательство данной теоремы приведено в работе [3].

На первый взгляд может показаться, что условие (2) является искусственным и может не иметь места в действительности. Однако фармакологические исследования подтверждают подобные предположения. Например, известно, что дигоксин накапливается в миокарде в концентрации, которая в 40–50 раз превышает концентрацию в крови. Естественно, что это обстоятельство приводит к справедливости условия (2).

Таким образом, предложенная модель позволяет описывать задачу оптимизации режима лечения, которую в терминах фармакокинетики можно определить как создание такого режима введения препарата, при котором его уровень в крови (как в конкретной области организма) будет колебаться в границах заданного диапазона. Подобная ситуация типична для антимикробной терапии; поэтому уже с первых лет внедрения антибиотиков в лечебную практику стало обычным определять их концентрацию в крови в целях поддержания уровня, значение которого обычно устанавливается на основе аналогии с испытанием антимикробной активности препаратов в искусственной питательной среде. Этот эмпирический подход оказался настолько продуктивным, что внедрение точных расчетных приемов мало изменило практику разработки клинических схем приема антибиотиков. Тем не менее аналитический подход позволяет вскрыть механизмы действия лечебных препаратов и дает возможность сочетать дорогие клинические испытания с математическими моделями на ЭВМ. Приведенные результаты могут быть распространены на различные модели химической и физической кинетики, характеризуемые большим числом состояний.

**Литература:** 1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Фиков В.А. Фармакокинетика. М.: Медицина, 1980. 432 с. 2. Герасин С.Н., Дикарев В.А., Числин Н.Н. Существование предельных вероятностей для конечных процессов Маркова с убывающими к нулю временными промежутками переходов // Докл. Национальной Академии Наук Украины, 1998. 7. С.15–19. 3. Дикарев В.А. Точки фокусировки и стабилизация неоднородных марковских процессов. Харьков, ХТУРЭ. 1995. 9 с. Рус. Деп. в ГТНБ Украины 28.02.95. № 533 — Ук.

Поступила в редколлегию 08.06.99

**Рецензент:** д-р физ.-мат. наук, проф. Дикарев В.А.

**Герасин Сергей Николаевич**, канд. техн. наук, доцент кафедры высшей математики ХТУРЭ. Научные интересы: теория вероятностей и ее приложения, теория процессов Маркова. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел: (0572)40-93-72, (0572) 72-12-38. e-mail: hm@kture.kharkov.ua.

**Кириченко Людмила Олеговна**, аспирант кафедры прикладной математики ХТУРЭ. Научные интересы: хаотическая динамика и марковские процессы. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. (0572)40-94-36, (0572) 44-68-07.

**Родзинский Анатолий Анатольевич**, аспирант кафедры прикладной математики ХТУРЭ. Научные интересы: теория вероятностей и ее приложения, дифференциальные уравнения, теория процессов Маркова. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр.Ленина, 14, тел. (0572) 40-94-36.