

$$\sum_{t=1}^t \left\{ \varphi_1(\bar{t}) + \sum_{i \in I} \sum_{j \in J_i} \sum_{\tau=1}^{\bar{t}} \alpha_{ij}^{\bar{t}+1-\tau} \lambda_{ij}^{\bar{t}+1-\tau} \bar{x}_{ij}^{\tau} \right\} + \sum_{s \in S_i^t} \bar{\mu}_i^{st} \bar{y}_i^{st} \leq \sum_{\tau=1}^{\bar{t}} \bar{R}^{\tau}, t \in [1, T_0].$$

На основе приведенных различных вариантов целевых функций и ограничений модели можно сформулировать два варианта постановки задачи управления развитием высшего образования страны на уровне Министерства образования и науки Украины с использованием только управляющих переменных первого порядка.

Вариант 1. Найти множество эффективных решений векторов

$$\bar{x} = \left\{ \bar{x}_{ij}^t, t \in [1, T_0], j \in J_i, i \in I \right\}, y = \left\{ y_i^t, t \in [1, T_0], i \in I \right\},$$

минимизирующих целевые функции (4) и (5) и удовлетворяющих ограничениям (7), (10), (12).

Вариант 2. Найти множество эффективных решений векторов

$$\bar{x} = \left\{ \bar{x}_{ij}^t, t \in [1, T_0], j \in J_i, i \in I \right\}, \bar{y} = \left\{ \bar{y}_i^{st}, s \in S_i^t, t \in [1, T_0], i \in I \right\},$$

минимизирующих целевые функции (4) и (6) и удовлетворяющих ограничениям (8), (9), (11), (12).

Дальнейшие исследования авторов будут посвящены разработке алгоритмов решения поставленной задачи, а также разработке информационной технологии поддержки принятия решений на уровне Министерства образования и науки Украины.

Поступила в редколлегию 26.03.2002

Рецензент: д-р техн. наук, проф. Куценко А.С.

Годлевский Михаил Дмитриевич, д-р техн. наук, профессор, зав. кафедрой АСУ НТУ “ХПИ”. Научные интересы: управление развитием и координация в иерархических распределенных социально-экономических системах. Адрес: Украина, 61002, Харьков, ул. Фрунзе, 21, тел. 40-01-08, 40-04-74.

Плепис Ольга Юрьевна, ассистент кафедры АСУ НТУ “ХПИ”. Научные интересы: управление развитием и координация в иерархических распределенных социально-экономических системах. Адрес: Украина, 61002, Харьков, ул. Фрунзе, 21, тел. 40-01-08, 40-04-74.

УДК 519.6

ОПТИМИЗАЦИЯ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

ГЕРАСИН С.Н., ПАРШИН О.В.

Рассматриваются вопросы оптимизации режимов дозирования и приема различных типов лекарственных препаратов, применяемых в клинической практике. Приводится описание автоматизированной системы, при помощи которой определяется оптимальный терапевтический режим.

Одной из важных задач современной медицины является оптимизация режима приема и дозировки лекарственных препаратов. Заметим, что различные индивидуальные особенности организма, связанные с возрастом, массой, наследственностью, иммунным статусом, являются причиной разной концентрации препарата в крови при одинаковой вводимой дозе. Однако эти индивидуальные факторы далеко не всегда учитываются в клинической практике. Например, достаточно остро стоит проблема индивидуализации дозирования антибиотиков узкого спектра действия, когда даже небольшая передозировка может привести к токсическому поражению организма, а недостаточная дозировка – к отсутствию терапевтического эффекта. Кроме того, лечение малыми дозами ведет к развитию устойчивых форм бактерий.

Распределение большинства антибактериальных препаратов в организме хорошо описывается линейными моделями фармакокинетики [1]. Это позволяет в определенном приближении принять для организма модель линейного “черного ящика”.

Обозначим через $C(t)$ выходную функцию, реально описывающую значения концентрации препарата в биологической жидкости (лимфа, кровь, слюна) в зависимости от времени t . Входная функция $u(t)$ реально отражает режим введения вещества в организм в зависимости от времени t .

Время поступления инъекции или таблетки в организм имеет порядок нескольких секунд, а выведение вещества из организма длится несколько часов. Это позволяет принять для описания разовой дозы препарата δ - функцию. Тогда при интермиттирующем введении препарата

$$u(t) = \sum_{k=1}^N u_k \delta(t - t_k), \quad (1)$$

где N – количество доз в течение курса лечения; t_k – моменты введения лекарственного вещества, $0 \leq t_1 \leq t_2 \dots \leq T_0 \leq T$ (T – максимально допустимое время для курса лечения данным препаратом); u_k – “мощность” дозы, причем

$$u_k \geq 0. \quad (2)$$

Обозначим класс функций, отвечающих условиям (1) и (2), через U .

Связь выходной функции $C(t)$ и входной функции $u(t)$ имеет вид [3]

$$C(t) = \sum_{k=1}^N h(t - t_k) u_k, \quad (3)$$

здесь $h(t)$ – весовая функция системы ($h(t) = 0$ при $t \leq 0$). Функция $h(t)$ может быть экспериментально определена при разовом введении препарата. Тогда

задачу оптимальной антибактериальной терапии можно поставить следующим образом: по заданному виду функции $C(t)$ определить такие t_k и u_k , которые в соответствии с (3) обеспечат требуемый выходной режим.

Для эффективной лекарственной терапии наиболее важным условием является создание определенной концентрации препарата в очаге воспаления. Поэтому в качестве критерия эффективности фармакотерапии целесообразно использовать критерий Белманна [2]. Согласно этому критерию терапия имеет максимальную эффективность, если концентрация лечебного препарата в очаге воспаления равна определенной оптимальной величине C^* . В качестве C^* целесообразно выбрать максимально ингибирующую концентрацию [1]. Однако в реальных условиях добиться строгого постоянства во времени концентрации лечебного препарата невозможно. Поэтому критерию Белманна отвечает такой вид функции $C(t)$, при котором

$$\|C(t) - C^*\|_{L_2[0, T]} = \min \text{ или в соответствии с (3)}$$

$$\left\| \sum_{k=1}^N h(t - t_k) u_k - C^* \right\|_{L_2[0, T]}^2 = \min. \quad (4)$$

В ряде случаев режим введения лекарственного препарата заранее регламентирован, т.е. заданы времена введения t_1, t_2, \dots, t_N . Тогда возникает задача найти такие m_k , что

$$f(m_1^*, \dots, m_N^*) = \left\| \sum_{k=1}^N h(t - t_k) m_k - C(t) \right\| \rightarrow \min.$$

Ее решение может быть и не единственным. В такой ситуации большой практический интерес представляет режим лечения, наименее уклоняющийся от некоторого апробированного режима (m_1^0, \dots, m_N^0) . Такое отклонение можно охарактеризовать функционалом

$$g(m_1^*, \dots, m_N^*) = \sum_{k=1}^N |m_k^* - m_k^0| \rightarrow \min.$$

Если положить здесь $m_k^0 = 0$, то эту задачу можно интерпретировать как нахождение режима лечения с наименьшими токсическими последствиями для пациента при оптимальных режимах по функционалу $f(m_1^*, \dots, m_N^*)$. Это особенно важно, если учесть стоимость препаратов и их токсичность в больших дозах.

Возможна также следующая постановка. При заданных m_1, \dots, m_N найти такую последовательность моментов времени $0 \leq t_1^* \leq t_2^* \leq \dots \leq t_N^*$, что

$$F(t_1^*, \dots, t_N^*) = \left| \sum_{k=1}^N h(t - t_k) m_k - C(t) \right| \rightarrow \min.$$

Содержательно эту задачу можно интерпретировать так: выбрать моменты введения заданных доз лекарственного препарата из условия, чтобы обеспечи-

валось наименьшее отклонение концентрации препарата от оптимальной $C(t)$.

При разработке программно-алгоритмического обеспечения данной задачи мы ориентировались на машины, наиболее доступные для клинических учреждений. Схематично автоматизированную систему оптимизации фармакотерапии можно представить следующими блоками:

1. Регистрация больных осуществляется при первом обращении к системе. При этом врач сообщает параметры больного (фамилия, отделение, номер палаты и т. д.), система же присваивает больному определенный шифр, который передается остальным блокам. Присвоение шифра больному отражается на экране видеотерминала. Врач может входить в систему как по фамилии больного, так и по его шифру.

2. Реально значение весовой функции $h(t)$ после введения разовой дозы препарата можно получить только в нескольких точках, например, через 2, 3 и 6 часов. Вместе с тем по смыслу задачи $h(t)$ – непрерывная неотрицательная гладкая функция. Поэтому ее значение в остальные моменты времени t можно восстановить интерполяцией имеющихся экспериментальных точек (узлов). При этом начальные точки целесообразно восстанавливать параболической интерполяцией, конечные – экспоненциальной. Узловые точки вводятся врачом с клавиатуры видеотерминала. В результате работы программы формируется массив коэффициентов интерполирующих полиномов, который передается управляющей программе для дальнейшего использования системой.

3. Контролирующий блок содержит данные о совместимости лекарственных препаратов и максимально допустимых курсовых дозах (МКД). В случае отсутствия в системе информации о применяемом врачом препарате требуется ввести ее с дисплея. В контролирующем блоке суммируются все поступающие дозировки препарата в организм больного в течение лечения. Полученная текущая курсовая доза (ТКД) сравнивается с МКД. В случае, когда $(МКД - ТКД) \leq МСД$ (где МСД – минимальная суточная доза), на экране терминала выдается предупреждающее сообщение. Врачу предлагается изменить тактику лечения. Точно так же выдается предупреждающее сообщение при попытке назначить больному препарат, несовместимый с предыдущим или сопутствующим лечением. В случае игнорирования врачом сообщений системы информация об этом заносится в дневник сеанса и в дальнейшем отображается в справке, подклеиваемой в историю болезни.

4. При расчете рациональной схемы введения препарата возможны два варианта режима работы системы. Первый вариант осуществляет минимизацию (4) по дозе u_k , второй – по времени t_k . Минимизацию по дозе целесообразно производить при введении препарата посредством инъекции, так как в этом случае можно ввести вещество, количество которого близко соответствовало бы расчи-

танному. Моменты введения задаются априорно. Минимизация по времени показана в случае применения таблетированных форм препарата. Контролирующий блок содержит минимально возможную разовую дозу препарата (МиРД) (например, 1/2 таблетки) и максимально возможную разовую дозу препарата (МаРД). Система осуществляет перебор всех доз, кратных МиРД и меньших МаРД, и определяет моменты введения лекарственного препарата t_k , удовлетворяющие критерию Белмана с точностью до 10 минут.

Минимизация осуществляется методом Флетчера-Ривса [4]. При этом параметры минимизирующего алгоритма (начальная точка, начальный градиентный шаг, число итераций и т.д.) задаются управляющей программой по умолчанию. Однако не исключается возможность изменения этих параметров в процессе работы.

После завершения этапа минимизации на экран дисплея выдаются рассчитанные значения u_k , t_k и значения экстремали функционала (4). Если врач неудовлетворен полученным результатом, этап минимизации может быть повторен при изменении каких-либо исходных данных (например, моментов введения вещества). При удовлетворительном завершении этапа врач прекращает работу и получает справку о прошедшем сеансе, которая подклеивается к истории болезни. Информация о выбранном режиме введения препарата поступает в “дневник сеанса” и в контролирующий блок.

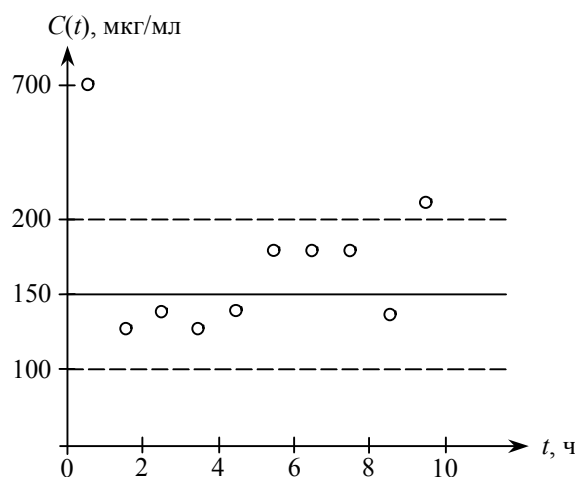
5. После осуществления рассчитанного режима $u(t) \in U$ и определения реально полученной при этом концентрации препарата в биологической жидкости $C(t)$ можно скорректировать вид функции $h(t)$ согласно (3).

6. Блок “дневник сеансов” содержит всю информацию об использовании системы в курсе лечения больного, которая может потребоваться врачу: препарат, которым лечится больной; ежедневные режимы введения препарата, полученные в сеансах оптимизации; скорректированные значения функции $h(t)$; сигналы от контрольного блока и т.д. Имеется возможность получения справочной информации о любом моменте работы врача с системой. Предусматривается получение как развернутой справки о всех сеансах оптимизации, так и локальных справок.

7. При поступлении в систему сообщения о выписке больного из отделения уничтожаются его параметры в блоке регистрации, а его шифр присваивается другому больному. Информация в блоке “дневник сеансов” подвергается сжатию, передаче в “архив” и уничтожению. При этом осуществляется переблокировка файлов в целях заполнения освободившихся пустых мест в последовательных файлах. Информация в “архиве” хранится длительное время и может быть получена пользователем в виде документа с помощью блока “справка”.

Таким образом, основными особенностями системы автоматизированной оптимизации терапии являются: возможность контроля за проводимым лечением как по отношению к максимальным дозировкам, так и по отношению к совместимости различных лекарственных средств; четкое фиксирование всех действий в “дневнике сеансов”; возможность получения любой справки; минимизация токсического воздействия лекарства на больного и, следовательно, риска возникновения побочного действия.

Такая методика была применена для оптимизации дозирования препарата 5-НОК при лечении больных острым и хроническим пиелонефритом. Важным фактором, определяющим результаты лечения, является функциональное состояние почки, в которой необходимо проводить лечение воспалительного процесса. Количество антибактериального вещества, проникающего в очаг воспаления, прямо пропорционально степени сохранения функции органа. Поэтому суточные дозы, предлагаемые фирмами-изготовителями препаратов, бывают оправданы при тяжелом поражении почки, когда необходимо добиться терапевтической концентрации в органе-мишени при плохом проникновении антибактериального вещества в очаг воспаления. Однако чаще для терапевтического эффекта достаточно вводить гораздо меньшие дозы, нежели рекомендованные изготовителями. Основным условием успешного лечения воспалительного процесса в почках является создание и поддержание постоянства концентрации препарата на уровне, необходимом для подавления возбудителя заболевания. Поэтому главным терапевтическим требованием в рассматриваемом случае являлось создание и поддержание концентрации $C(t)$ препарата в пределах от 100 до 200 мкг/мл [3]. В дальнейшем в качестве $C(t)$ препарата бралась константа $C = 150$ мкг/мл.



На рисунке представлены экспериментальные данные о концентрации $C(t)$ рассматриваемого больного в процессе осуществления рассчитанного режима лечения. Из этих данных следует, что практически в течение всего эксперимента концентрация препарата поддерживалась в заданных пределах. Такую

близость экспериментальных данных к константе C не удается обеспечить на практике в общем случае, если подбирать дозировку эмпирически (например, давая больному постоянные разовые дозы препарата $u_k = \text{const}$). Необходимо отметить, что суточная доза препарата, вводимого больным на основании рассчитанного режима лечения, оказывалась в 3-5 раз меньше, чем рекомендованная фирмой-изготовителем препарата. Таким образом, лечебный эффект может быть получен при значительно меньшей общей дозе антибактериального препарата.

В заключение заметим, что внедрение в медицину современных специализированных микропроцессоров открывает большие перспективы использования рассмотренных методов в клинической практике. При этом возникает возможность корректировки по экспериментально полученной функции $C(t)$ данных о текущем состоянии функции $h(t)$, которая может заметно меняться при длительном лечении. Находя $h(t)$ по $C(t)$ и используемому режиму $u(t)$ из интегрального уравнения (1), можно на основании новой функции $h(t)$ рассчитать новый режим введения лекарства. Повторяя такие корректировочные циклы, можно добиться гибкой тактики эффективного лечебного воздействия на организм.

УДК 681.335.001.53

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ СИСТЕМИ УПРАВЛІННЯ ПРОЕКТАМИ ВИЩОГО НАВЧАЛЬНОГО ЗАКЛАДУ

ОБЕРЕМОК І.І.

Описується математична модель системи управління проектами вищого навчального закладу. В рамках цієї моделі були розроблені об'єкти та багатокритеріальна цільова функція.

Процеси радикальних змін в економіці й суспільстві, перехід на ринкову і багатоукладну економіку ставлять нові задачі перед вищими навчальними закладами (ВНЗ) в нашій країні.

Однією з основних задач, що стоять зараз перед ВНЗ, є створення ефективної системи управління ними. Вирішення поставленої задачі вимагає побудови інформаційної системи, здатної на базі існуючої інфраструктури ВНЗ реалізувати різні завдання, що виникають у системі управління ВНЗ [1]. Автор пропонує застосувати методологію Управління Проектами, що добре зарекомендувала себе в складних системах управління в країнах з розвинутою ринковою економікою. Сутність методології Управління Проектами полягає в правильній координації моделей, устаткування, матеріалів, фінансових засобів і графіків для виконання визначеного проекту в заданий термін і в межах бюджету [2].

Об'єктами системи управління проектами ВНЗ є:

Литература: 1. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Фиков В.А. Фармакокинетика. М.: Медицина, 1980. 432 с. 2. Беллман Р., Гликберг И., Гросс О. Некоторые вопросы математической теории процессов управления. М.: Мир, 1962. 336 с. 3. Герасин С.Н., Кириченко Л.О., Родзинский А.А. Применение марковских моделей фармакокинетики при анализе стабильности лекарственных форм // Радиоэлектроника и информатика. 1999. №2(07). С.107-108. 4. Мусеев Н.Н. Методы оптимизации. М.: Наука, 1978. 352 с.

Поступила в редколлегію 24.03.2002

Рецензент: д-р техн. наук, проф. Шабанов-Кушнаренко С.Ю.

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

Паршин Олег Владимирович, канд. физ.-мат. наук, ст. науч. сотр. кафедры ПМ ХНУРЭ. Научные интересы: методы оптимизации, математическая биология. Адрес: Украина, 61166, Харьков, пр. Ленина, 14, тел. (0572)40-94-36.

проекти:

$$A^{pr} = \{A_1, A_2, \dots, A_i, \dots, A_n\}, \quad (1)$$

де A^{pr} – множина проектів вищого навчального закладу; A_i – проект вищого навчального закладу;

роботи:

$$A_i = \langle R_i, T_i^s, Z_i \rangle, \quad (2)$$

тут $R_i = \{r_{i1}, r_{i2}, \dots, r_{ij}, \dots, r_{ik}\}$ – множина робіт проекту A_i ,

$R_i \subset R$; T_i^s – час старту проекту A_i ; Z_i – зв'язки між роботами проекту A_i ;

процедури:

$$r_j = \langle P_j, U_j^p \rangle, \quad (3)$$

де $P_j = \{p_{j1}, p_{j2}, \dots, p_{jt}\}$ – множина процедур роботи r_j ,

$P_j \subset P$; U_j^p – умова реалізації процедур;

функції:

$$P_p = \langle F_s, U_s^f \rangle, \quad (4)$$

тут $F_s = \{f_{s1}, f_{s2}, \dots, f_{sn}\}$ – множина функцій процедури

$P_s, F = \{F_s\}$; U_s^f – умова реалізації функцій;

атрибути функцій:

$$F = \langle V, W, I, B, Z, T^v, M, C^s, C^i \rangle, \quad (5)$$