

**SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE  
FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY**

**BIOKYBERNETIKA**

**FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA**

**Bratislava 2023**

**Daniel Fundárek**

# Zadanie

1. Zvýšte návštevnosť stránky

<http://diadaq.blogspot.sk/search/label/Farmakokinetika%20a%20farmakodynamika%20inzul%C3%ADnu>

2. Zostavte simulačnú schému (program) podsystemu pre vstrebávanie inzulínu a identifikujte jeho parametre na základe dostupných dát o farmakokinetike inzulínu.
3. Pridajte podsystem vstrebávania inzulínu k Bergmanovmu minimálnemu modelu (z predchádzajúceho cvičenia) a identifikujte parametre minimálneho modelu na základe farmakodynamiky.
4. Vyhodnoťte výsledky identifikácie.

# Obsah

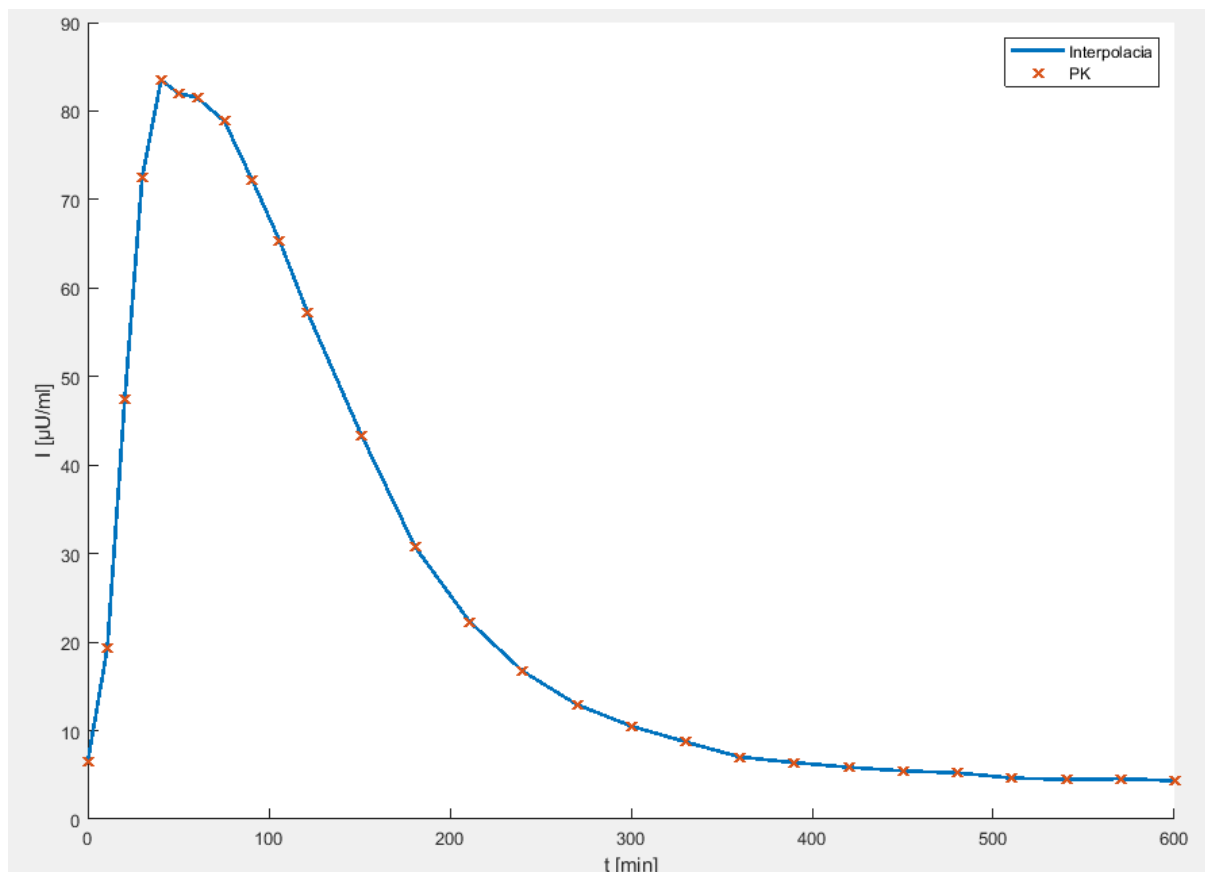
1	Podsystem pre vstrebávanie inzulínu .....	4
1.1	Dáta Farmakokinetiky .....	4
1.2	Podsystem vstrebávania inzulínu.....	4
1.3	Simulačná schéma .....	5
1.4	Identifikácia neznámych parametrov .....	5
2	Bergmanov minimálny model .....	9
2.1	Dáta Farmakodynamiky .....	9
2.2	Bergmanov minimálny model .....	9
2.3	Simulačná schéma .....	10
2.4	Identifikácia neznámych parametrov .....	10

# 1 Podsystem pre vstrebávanie inzulínu

## 1.1 Dáta Farmakokinetiky

Dáta farmakokinetiky zodpovedajú časovému priebehu koncentrácie inzulínu v krvi [ $\mu\text{U/ml}$ ].

Dáta sme skonvertovali z [ $\text{pmol/l}$ ] na [ $\mu\text{U/ml}$ ] ( $1[\text{pmol/l}] = 6[\mu\text{U/ml}]$ ).



Obr. 1. Farmakokinetika

## 1.2 Podsystem vstrebávania inzulínu

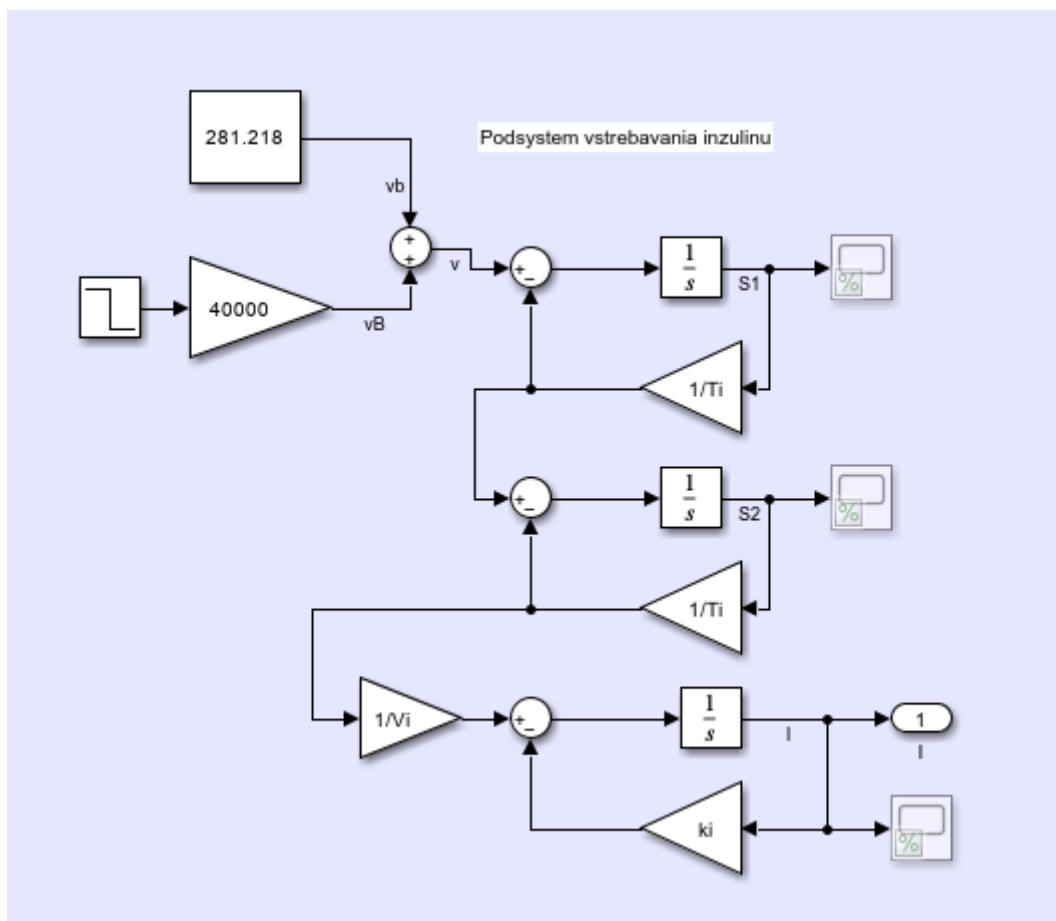
V Simulinku sme zostavili model vstrebávania inzulínu na základe nasledujúcich diferenciálnych rovníc.

$$\dot{S}_1(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t) + v(t)$$

$$\dot{S}_2(t) = -\left(\frac{1}{T_I}\right)S_2(t) + \left(\frac{1}{T_I}\right)S_1(t)$$

Pričom  $v(t)$  [ $\mu U/kg/min$ ] je rýchlosť podávania inzulínu do podkožia.

### 1.3 Simulačné schéma



Obr. 2. Simulačná schéma podsystemu vstrebávania inzulínu

## 1.4 Identifikácia neznámych parametrov

Pri identifikácii parametrov systému sme začali s parametrami ktoré vychádzajú z merania a poskytnutých dát. Zvyšné parametre sme následne identifikovali genetickým algoritmom.

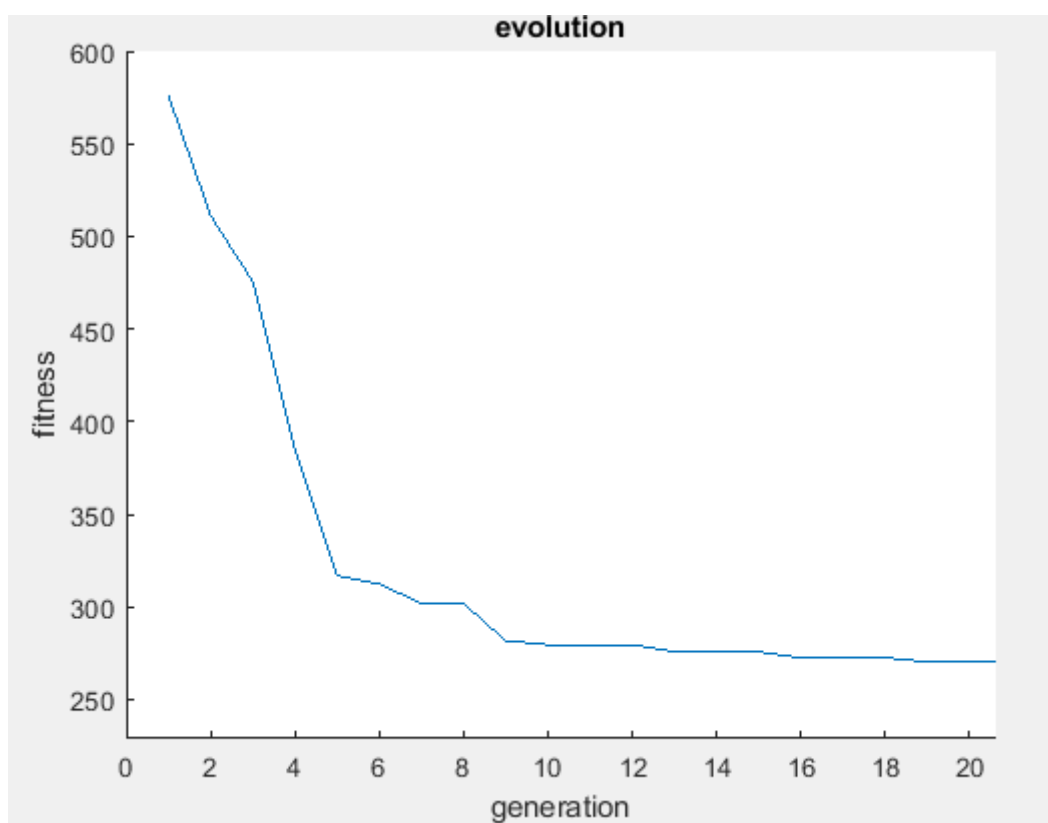
Bazálna hodnota koncentrácie inzulínu je  $6,5 \text{ } [\mu\text{U}/\text{ml}]$ . Dáta boli získané technikou euglykemický clamp pričom bol podaný bolus  $0,2 \text{ } [\text{U}/\text{kg}]$  podkožne do abdominálnej steny. V tomto prípade bolus zodpovedá  $12,88 \text{ } [\text{U}]$ , teda  $v_B(t) = 40000 \text{ } [\mu\text{U}/\text{kg}/\text{min}]$  počas prvej periódy vzorkovania  $T_S$ , keď  $T_S = 5 \text{ } [\text{min}]$  a v inom čase  $v_B(t) = 0$ .

Priemerná rýchlosť podávania bazálneho inzulínu je známa zo záznamov inzulínovej pumpy subjektu. Priemer je 1,09 [U/h] čo zodpovedá  $v_b = 281,218 [\mu U/kg/min]$ , kde index  $b$  označuje bazálnu rýchlosť. Z diferenciálnych rovníc sme si vyjadrili začiatočné hodnoty integrátorov:  $S_1(0) = T_i \cdot v_b$ ,  $S_2(0) = T_i \cdot v_b$ ,  $I(0) = v_b / (V_i \cdot k_i)$

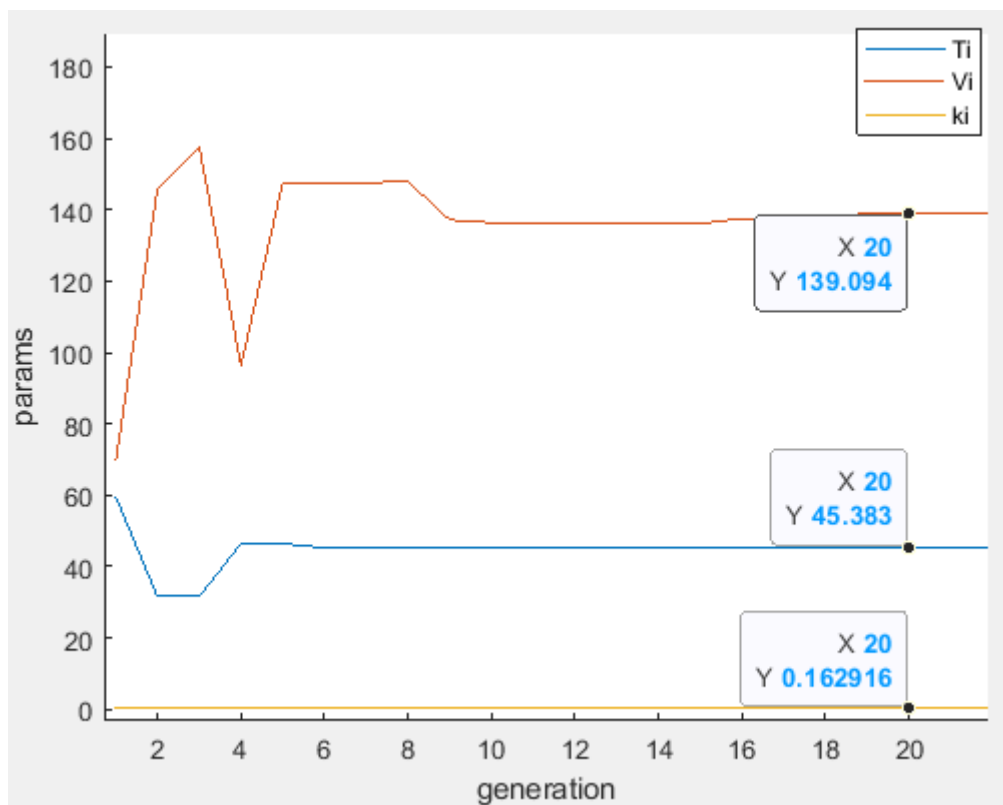
Z tohto vyplýva že parametre  $T_i$ ,  $T_i$ ,  $V_i$  sú neznáme a budeme ich musieť identifikovať tak aby model kopíroval dáta FK s najmenšou odchýlkou.

Pre identifikovanie neznámych parametrov sme použili genetický algoritmus s 56 jedincami s 21 generáciami. Zvolili sme fitness funkciu ako sumu kvadrátov odchýlky PK a výstupu z modelu I. Simulačnú časť fitness sme paralelizovali pre zníženie časovej náročnosti identifikácie. Skripty s identifikáciou parametrov sme priložili do prílohy.

Možno pozorovať postupnú konvergenciu hodnoty fitness čo je pre nás ukazovateľ identifikácie parametrov.



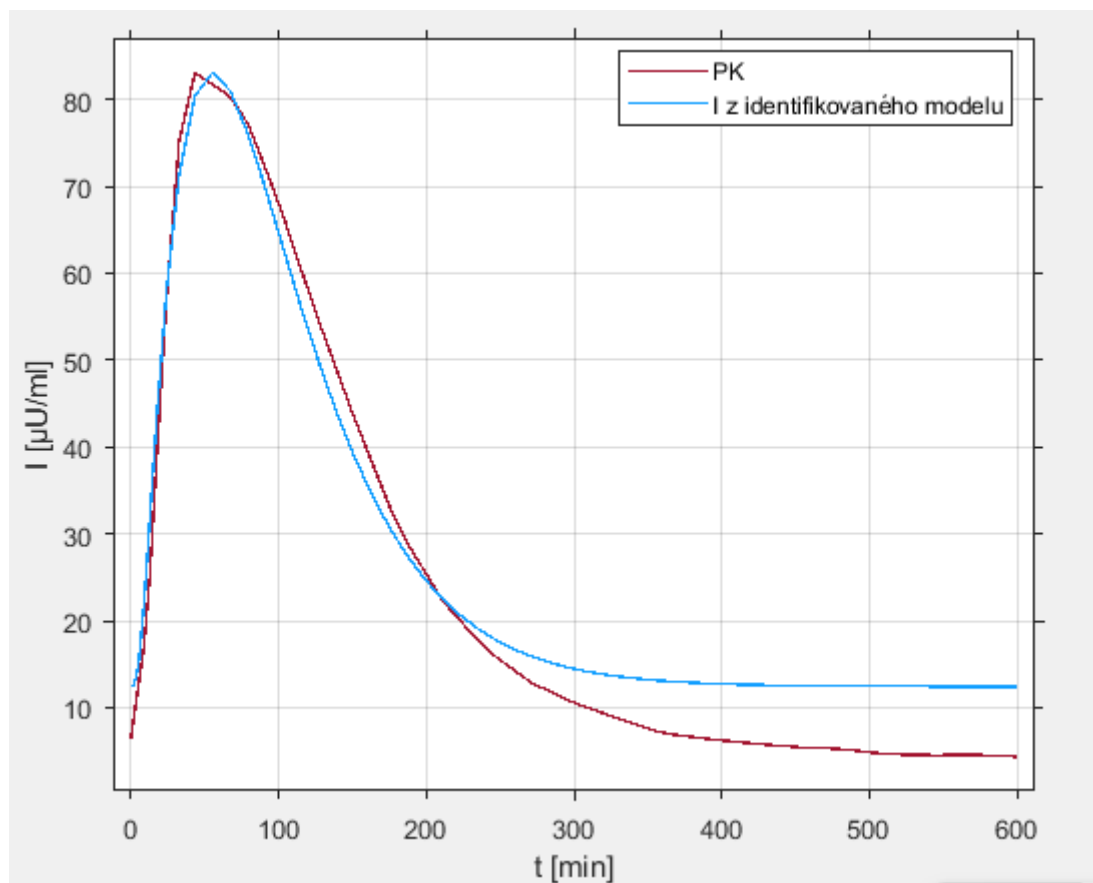
Obr. 3. Priebeh evolúcie



Obr. 4. Vývoj parametrov

Identifikované parametre sú  $T_1 = 45.383$  [min],  $k_1 = 0.1629$  [l/min] a  $V_1 = 139.09$  [dl/kg].

Následne sme porovnali koncentráciu inzulínu v krvi z odmeraných dát a z identifikovaného modelu. Usúdili sme že identifikovaný model sleduje namerané dáta dostatočne.



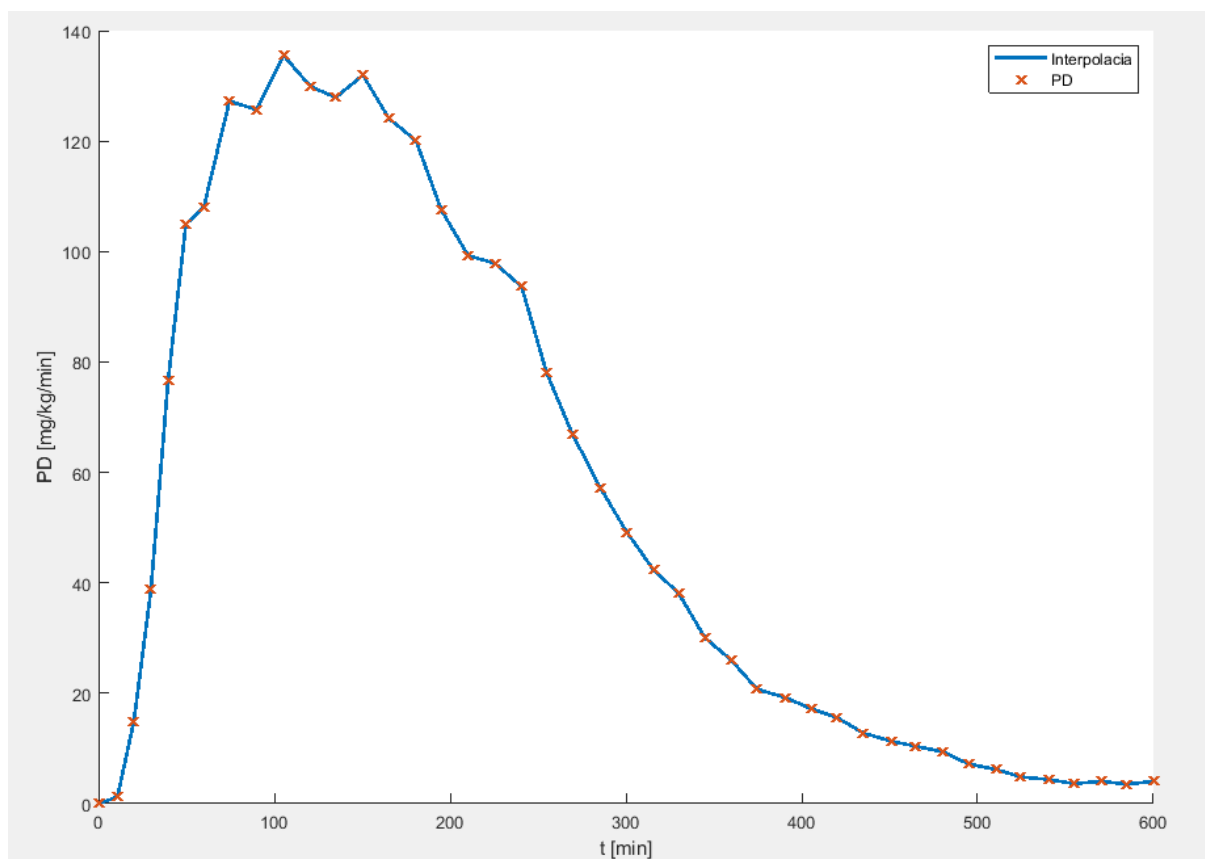
Obr. 5. Koncentrácia inzulínu v krvi z odmeraných dát a z identifikovaného modelu.



## 2 Bergmanov minimálny model

### 2.1 Dáta Farmakodynamiky

Dáta farmakodynamiky sme previedli z jednotiek  $[mg/min]$  na jednotky  $[mg/kg/min]$ . Prevod  $1 [mg/min] = BW [mg/kg/min](BW\text{-body weight})$ .



Obr. 6. Dostupné dáta o farmakodynamike

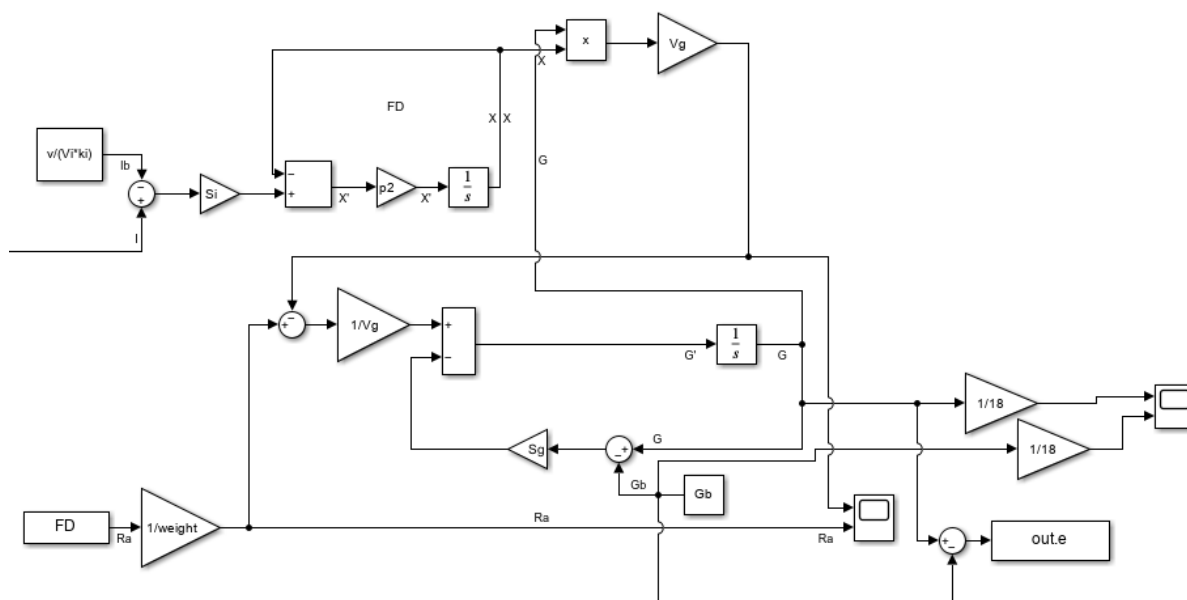
### 2.2 Bergmanov minimálny model

Pre zostavenie podsystemu sme použili nasledujúce poskytnuté rovnice

$$\begin{aligned}\dot{X}(t) &= -p_2 X(t) + p_2 S_I (I(t) - I_b) \\ \dot{G}(t) &= -S_G (G(t) - G_b) + \frac{1}{V_G} (Ra(t) - V_G X(t) G(t))\end{aligned}$$

## 2.3 Simulačná schéma

Na základe rovníc sme zostavili simulačnú schému Bergmanovho minimálneho modelu. Kde vstup  $I(t)$  je výstupom z identifikovaného pod systému vstrebávania inzulínu.



Obr. 7. Simulačná schéma Bergmanovho minimálneho modelu

## 2.4 Identifikácia neznámych parametrov

Princípom merania farmakodynamiky je udržiavanie ustálenej (bazálnej) koncentrácie glukózy (euglykemický clamp) v krvi po podaní bolusu inzulínu. Glykémia sa udržiava externou intravenóznou infúziou glukózy. Priebeh tejto infúzie zodpovedá farmakodynamike (PD dáta) a z princípu tiež signálu  $Ra(t)$ .

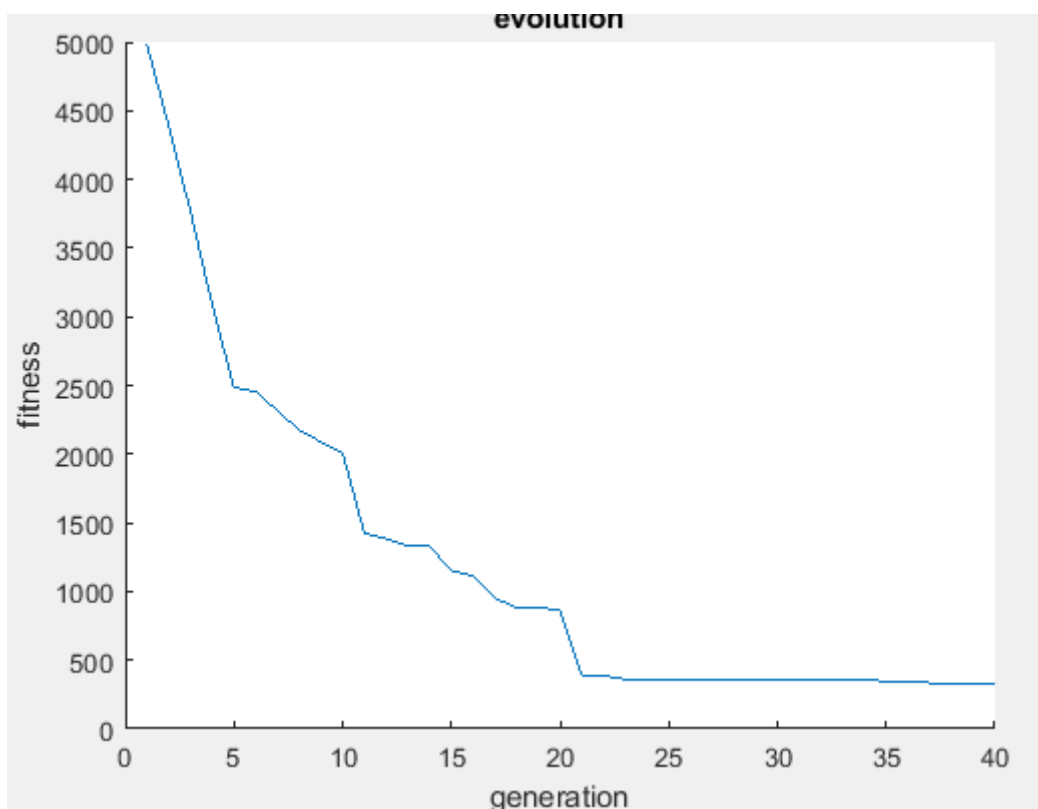
Cieľom je identifikovať vektor neznámych parametrov  $Si$ ,  $p2$  tak aby bola odchýlka medzi simulovanou glykémiou a bazálnou hodnotou  $G_b$  (parameter subjektu) minimalizovaná. Hodnota  $G_b$  je predpokladaná ako daná a signál  $Ra(t)$  je daný PD dátami.

Nakoľko sa snažíme udržať glykémiu na bazálnej hodnote tak možno predpokladať že Glykémia sa rovná bazálnej glykémií ( $G(t) - G_b \approx 0$ ), preto parameter  $SG$  bude mať minimálny vplyv a možno ho nahradiť 0. Tým pádom spätná väzba  $-SG (G(t) - G_b)$  bude taktiež rovná 0.  $VG$  sme uvažovali ako konštantnú hodnotu  $VG = 1,467$  [dl/kg]. Pre identifikáciu s využitím

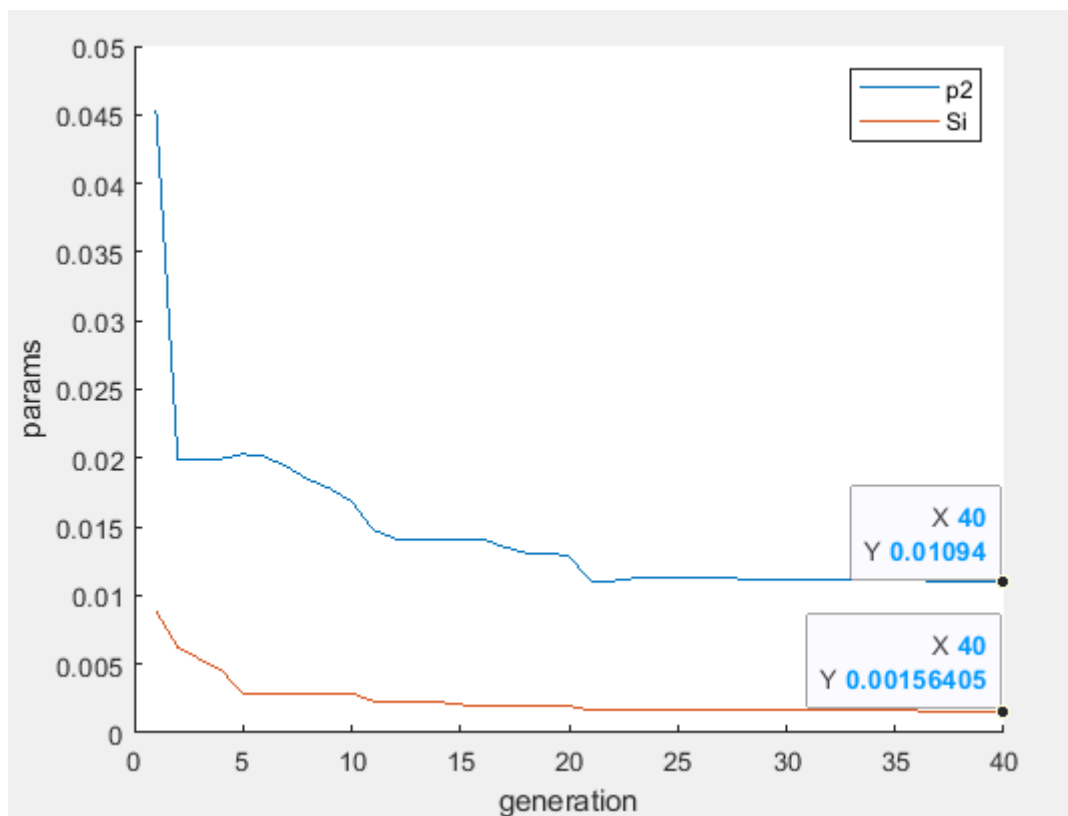
PD dát sa použila hodnota  $G_b = 8,5$  [mmol/l] ( $G_b = 153$  [mg/dl]). Bolus inzulínu je rovnaký ako v predchádzajúcej časti (identifikácia s využitím PK dát).

Pri identifikácii neznámych parametrov  $S_i$  a  $p_2$  sme použili genetický algoritmus s fitness funkciou ako sumu kvadrátov odchýlky medzi bazálnou glykémiou a simulovanou glykémiou v krvi. Genetický algoritmus sme spustili viac krát a vždy sme zúžili prehľadávaný priestor.

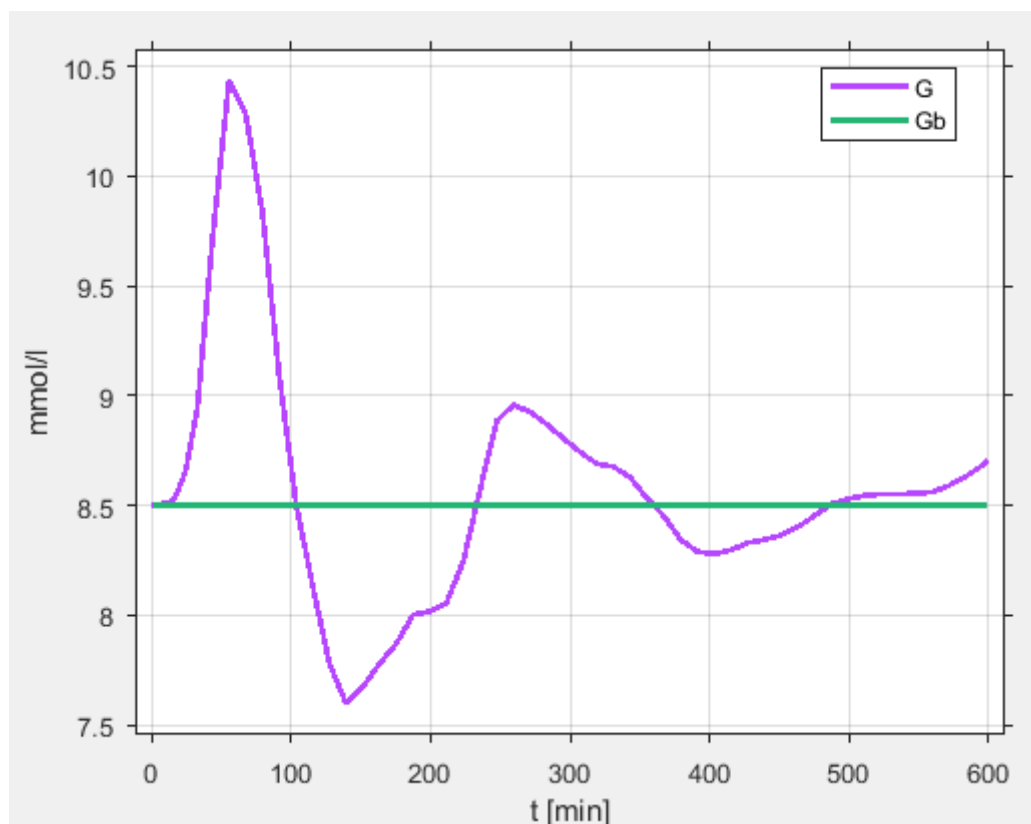
Identifikované parametre sú  $p_2 = 0.01094$  [1/min],  $S_i = 0.001564$  [ml/ $\mu$ U/min]. Zo simulácie možno zhodnotiť že identifikované parametre sú vhodné, simulovaný priebeh glukózy v krvi sa udržiava dostatočne blízko bazálnej hodnoty. Ekvivalentne to možno zhodnotiť z tokov glukózy kde signál  $VGX(t)G(t)$  zodpovedajúci účinku inzulínu, resp. úbytku glukózy je zhodný z odmeraným signálom  $Ra(t)$  čo znamená že glykémia ostáva nezmenená.



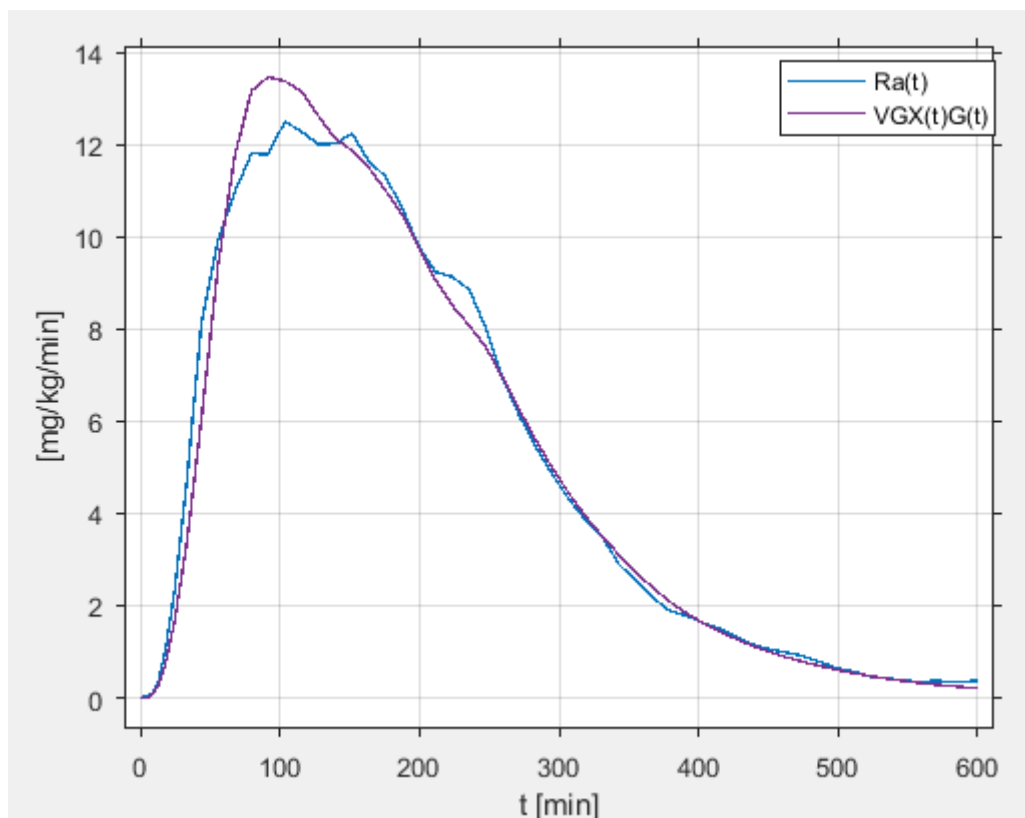
Obr. 8. Priebeh hodnoty fitness



Obr. 9. Konvergencia parametrov



Obr. 10. Koncentrácia glukózy v krvi – Glykémia



Obr.11. Toky glukozy

## Záver

V zadaní sa nám podarilo zvýšiť návštevnosť stránky <https://diadaq.blogspot.com/search/label/Farmakokinetika%20a%20farmakodynamika%20inzul%C3%ADnu>. Zostavili sme simulačnú schému podsystemu pre vstrebávanie inzulínu a identifikovali sme jeho parametre na základe dát o farmakokinetike inzulínu. e podsystem vstrebávania inzulínu k Bergmanovmu minimálnemu modelu (z predchádzajúceho cvičenia) a identifikujte parametre minimálneho modelu na základe farmakodynamiky. Pre identifikáciu parametrov sme použili genetický algoritmus. Nájdené parametre  $S_i$ ,  $p_2$ ,  $V_i$ ,  $k_i$ ,  $T_i$  boli správne identifikované čo sme overili na grafoch Obr.4,Obr.10,Obr.11. Možno konštatovať že simulačný model podsystemu pre vstrebávanie inzulínu z identifikovanými parametrami bol dostatočný a simulovaná koncentrácia inzulínu v krvi kopírovala dáta o farmakokinetike. Ekvivalentne možno povedať že sme vhodne identifikovali parametre Bergmanovho minimálneho modelu s využitím farmakodynamiky, pri ktorom sa glykémia pohybovala okolo bazálnej hodnoty glykémie.

# Literatúra

Ing. Marián Tárník, PhD. [cvičenia a prednášky s predmetu BKYB]