**SLOVENSKÁ TECHNICKÁ UNIVERZITA V BRATISLAVE**

**FAKULTA ELEKTROTECHNIKY A INFORMATIKY**

**Biokybernetika**

**FARMAKOKINETIKA A FARMAKODYNAMIKA**

**Bratislava 2023 Daniel Fundárek**

**Zadanie**

A close-up of a computer code

Description automatically generated

**Obsah**

[1 Podsystém pre vstrebávanie inzulínu 4](#_Toc149501728)

[1.1 Dáta Farmakokinetiky 4](#_Toc149501729)

[1.2 Podsystém vstrebávania inzulínu 4](#_Toc149501730)

[1.3 Simulačná schéma 5](#_Toc149501731)

[1.4 Identifikácia neznámych parametrov 5](#_Toc149501732)

[2 Bergmanov minimálny model 9](#_Toc149501733)

[2.1 Dáta Farmakodynamiky 9](#_Toc149501734)

[2.2 Bergmanov minimálny model 9](#_Toc149501735)

[2.3 Simulačná schéma 10](#_Toc149501736)

[2.4 Identifikácia neznámych parametrov 10](#_Toc149501737)

# Podsystém pre vstrebávanie inzulínu

## Dáta Farmakokinetiky

Dáta farmakokinetiky zodpovedajú časovému priebehu koncentrácie inzulínu v krvi[*pmol/l].*  Dáta sme skonvertovali z *[pmol/l]* na *[µU/ml]*(*1[pmol/l] = 6[µU/ml]* ).

A graph of a line

Description automatically generated with medium confidence

Obr. . Farmakokinetika

## Podsystém vstrebávania inzulínu

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

|  |  |
| --- | --- |
|  |  |
|  |  |
|  |  |

Pričom *v*(*t*) [*μU/kg/min*] je rýchlosť podávania inzulínu do podkožia.

## Simulačná schéma

A diagram of a machine

Description automatically generated

Obr. . Simulačná schéma podsystému vstrebávania inzulínu

## Identifikácia neznámych parametrov

Pri identifikácií 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 [*μU/ml*]. Dáta boli získané technikou euglykemický clamp pričom bol podaný bolus 0,2 [*U/kg*] podkožne do abdominálnej steny. V tomto prípade bolus zodpovedá 12,88 [U], teda vB(t) = 40000 [*μU/kg/min*] počas prvej periódy vzorkovania TS, keď TS = 5 [min] a v inom čase vB(t) = 0.

Priemerná rýchlosť podávania bazálneho inzulínu je známa zo záznamov inzulínovej

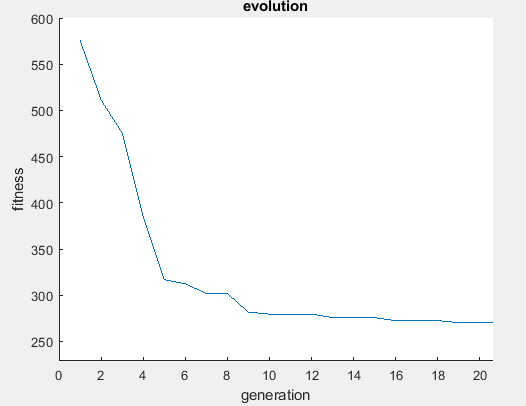
pumpy subjektu. Priemer je 1,09 [U/h] čo zodpovedá vb= 281, 218 [*μU/kg/min*], kde

index boznačuje bazálnu rýchlosť. Z diferenciálnych rovníc sme si vyjadrili začiatočné hodnoty integrátorov: S1(0) = Ti\*vb, S2(0) = Ti\*vb, I(0) = vb/(Vi\*ki)

Z tohto vyplýva že parametre Ti, Ti, Vi 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. . Priebeh evolúcie

A graph with numbers and a line

Description automatically generated

Obr. . Vývoj parametrov

Identifikované parametre sú TI= 45.*383* [*min*], kI= 0.1629 [*1/min*] a VI= 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.

A graph with a red line

Description automatically generated

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

# Bergmanov minimálny model

## Dáta Farmakodynamiky

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

A graph of a graph

Description automatically generated with medium confidence

Obr. . Dostupné dáta o farmakodynamike

## Bergmanov minimálny model

Pre zostavenie podsystému sme použili nasledujúce poskytnuté rovnice

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  |  |  |
|  |  |  |

## Simulačná schéma

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

A diagram of a block diagram

Description automatically generated

Obr. . Simulačná schéma Bergmanového minimálneho modelu

## 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 Gb (parameter subjektu) minimalizovaná. Hodnota Gb 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) – Gb) ≈ 0, preto parameter SG bude mať minimálny vplyv a možno ho nahradiť 0. Tým pádom spätná väzba −SG (G(t) − Gb) bude taktiež rovná 0. VG sme uvažovali ako konštantnú hodnotu VG = 1, 467 [dl/kg]. Pre identifikáciu s využitím PD dát sa použila hodnota Gb = 8, 5 [mmol/l] (Gb = 153 [mg/dl]). Bolus inzulínu je rovnaký ako v predchádzajúcej časti (identifikácia s využitím PK dát).

Pri identifikácií neznámych parametrov Si a p2 sme použili genetický algoritmus s fitness funkciou ako sumu kvadrátov odchýlky medzi bazálnou glykémiou a simulovanou glykémiou v krvi. Geneticky algoritmus sme spustili viac krát a vždy sme zúžili prehľadávaný priestor.

Identifikované parametre sú p2 = 0.01094 *[1/min*], Si= 0.001564 *[ml/µU/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.

A graph with a line

Description automatically generated

Obr. . Priebeh hodnoty fitness

A graph with numbers and a line

Description automatically generated

Obr. 9. Konvergencia parametrov

A graph with a line graph

Description automatically generated

Obr. 10. Koncentrácia glukózy v krvi – Glykémia

A graph of a graph

Description automatically generated

Obr.11. Toky glukózy

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 podsystému pre vstrebávanie inzulínu a identifikovali sme jeho parametre na základe dát o farmakokinetike inzulínu. e podsystém 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 Si, p2, Vi, ki, Ti boli správne identifikované čo sme overili na grafoch Obr.4,Obr.10,Obr.11. Možno konštatovať že simulačný model podsystému 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 využití farmakodynamiky, pri ktorom sa glykémia pohybovala okolo bazálnej hodnoty glykémie.

Literatúra

Ing. Marián Tárník[, PhD.](https://is.stuba.sk/auth/lide/clovek.pl?id=29002;lang=sk) [cvičenia a prednášky s predmetu BKYB]