

Renata KALICKA<sup>1</sup>, Anna PIETRENKO-DĄBROWSKA<sup>1</sup>, Seweryn LIPIŃSKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup> POLITECHNIKA GDAŃSKA

<sup>2</sup> UNIwersYTET WARMIŃSKO MAZURSKI

## Optymalizacja pobudzeń dla celów identyfikacji parametrów modeli zmiennych stanu

Dr hab. inż. Renata KALICKA

Absolwentka Wydziału ETiI Politechniki Gdańskiej. Zatrudniona jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze Inżynierii Biomedycznej Wydziału ETiI PG na stanowisku profesora. Stopień doktora habilitowanego uzyskała w specjalności naukowej inżynieria biomedyczna. Zainteresowania naukowe koncentrują się na modelowaniu procesów biomedycznych i optymalizacji eksperymentu biomedycznego.



e-mail: renata.kalicka@biomed.eti.pg.gda.pl

Dr inż. Anna PIETRENKO-DĄBROWSKA

Absolwentka Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej. W 2007 roku uzyskała stopień doktora w specjalności inżynieria biomedyczna. Zatrudniona jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze Systemów Mikroelektronicznych Wydziału ETiI PG. Obszar zainteresowań naukowych to optymalizacja eksperymentu (w tym optymalizacja pobudzenia) oraz identyfikacja parametrów modeli procesów biologicznych i medycznych.



e-mail: anna.pietrenko-dabrowska@eti.pg.gda.pl

Mgr inż. Seweryn LIPIŃSKI

Absolwent Wydziału Elektroniki, Telekomunikacji i Informatyki Politechniki Gdańskiej. Zatrudniony jako pracownik naukowo-dydaktyczny w Katedrze Elektrotechniki i Energetyki Wydziału Nauk Technicznych Uniwersytetu Warmińsko-Mazurskiego w Olsztynie na stanowisku asystenta.



e-mail: seweryn.lipinski@uwm.edu.pl

### Streszczenie

W pracy omówiono zagadnienie optymalizacji pobudzeń dla celów identyfikacji parametrów modeli kompartmentowych systemów farmakokinetycznych opisanych w kategoriach zmiennych stanu. Przedstawiono pobudzenia optymalne zaprojektowane według kryterium A-optimalności. Zaprojektowane pobudzenia optymalne, w obrębie klasy pobudzeń o ograniczonej energii, zapewniają maksymalną osiągalną dokładność estymat parametrów. W farmakokinetyce nałożenie ograniczenia na energię pobudzenia konieczne jest w przypadku leków, których szybkie podawanie powoduje występowanie skutków ubocznych.

**Słowa kluczowe:** optymalizacja pobudzenia, macierz informacyjna Fishera, identyfikacja parametryczna.

### Optimal input design for parameter identification of state-space models

#### Abstract

Optimal input design for parameter estimation of compartmental state-space models of pharmacokinetic systems is presented in the paper. The results presented were obtained for two-compartmental model of procainamide pharmacokinetics. In the paper A-optimality criterion was utilised. A-optimal inputs presented, in the equienergy class of optimal inputs, ensure the best achievable accuracy of parameter estimates. The optimisation procedure delivered optimal inputs of non-positive values presented in Fig. 2. In order to ensure the applicability of the optimal inputs in drug delivery the additional constraint, lower bound was imposed on the optimal inputs. The applicable optimal inputs presented in Fig. 3 were used for parameter estimation. In the Tab. 2 the parameter estimates as well as their accuracies are presented.

**Keywords:** optimal input design, Fisher information matrix, parametric identification.

## 1. Wstęp

Praca poświęcona jest optymalizacji pobudzeń dla celów identyfikacji parametrów modeli kompartmentowych opisanych w kategoriach zmiennych stanu. Pobudzenia optymalne mają na

celu zapewnienie maksymalnej osiągalnej dokładności estymat parametrów badanego modelu poprzez zwiększenie zawartości informacji dotyczącej tych parametrów w zasumionych danych pomiarowych. Miarą tej informacji jest macierz informacyjna Fishera. W pracy zaprojektowane zostały pobudzenia A-optymalne, które minimalizują ślad macierzy odwrotnej do macierzy informacyjnej Fishera.

Optymalizacja pobudzenia zawiera się w szerszym zagadnieniu optymalizacji eksperymentu polegającym na odpowiednim doborze warunków eksperymentu w celu uzyskania maksymalnej ilości informacji dotyczącej nieznanymi parametrów modelu. Aby możliwe było przeprowadzenie optymalizacji eksperymentu, konieczne jest zebranie wiedzy a priori, na podstawie której przeprowadzany jest eksperyment intuicyjny oraz opracowywany jest wstępny model badanego systemu. W eksperymencie intuicyjnym pacjentowi podawana jest pewna bezpieczna dawka testowa leku i mierzona jest odpowiedź systemu (zmiany w czasie stężenia leku w krwi pacjenta). Pomiary uzyskane w drodze eksperymentu intuicyjnego umożliwiają wyznaczenie początkowych wartości parametrów, które następnie wykorzystywane są w procesie optymalizacji eksperymentu np. do zaprojektowania pobudzenia optymalnego.

Optymalizacja eksperymentu jest szczególnie istotna w rozważanych w pracy zastosowaniach farmakokinetycznych, gdzie warunki eksperymentu nałożone są silne ograniczenia. Ograniczenia te powodowane są względami medycznymi, etycznymi i ekonomicznymi. W farmakokinetyce ograniczone są m.in. możliwa do pobrania liczba próbek, czas obserwacji, czas trwania pobudzenia oraz jego dawka i energia. Pobranie dużej liczby próbek, jak też wydłużanie czasu obserwacji i czasu trwania pobudzenia jest uciążliwe, a także może być niebezpieczne dla pacjenta. Wskazania medyczne wpływają ponadto silnie na dawkę oraz energię pobudzenia.

Pobudzenia optymalne pozwalają na opracowanie dokładnego modelu farmakokinetyki leku u badanego pacjenta. Dokładny model służy następnie do zaprojektowania dokładnej, indywidualnej terapii. W terapii indywidualnej dawka oraz schemat dawkowania dobierane są na podstawie znajomości parametrów modelu farmakokinetyki leku tak, aby zapewnić odpowiedni poziom stężenia leku we krwi pacjenta: powyżej poziomu minimalnego (terapeutycznego) oraz poniżej poziomu maksymalnego (toksycznego).

## 2. Optymalizacja pobudzeń

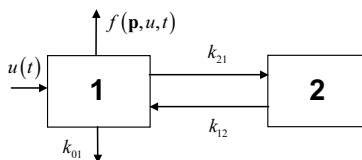
W pracy badany jest dwukompartментowy model farmakokinetyki prokainamidu. Model ten jest modelem zmiennych stanu i opisują go równanie stanu i równanie wyjścia [3]:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \mathbf{A}(\mathbf{p}) \cdot \mathbf{x}(t) + \mathbf{B} \cdot u(t), \quad (1)$$

$$y(t) = f(t) + e(t) = \mathbf{C} \cdot \mathbf{x}(t) + e(t), \quad (2)$$

gdzie  $\mathbf{x}(t) = [x_1(t), x_2(t)]^T$  to wektor stanu. Natomiast  $u(t)$ ,  $f(t)$ ,  $y(t)$  oraz  $e(t)$  oznaczają odpowiednio: pobudzenie, odpowiedź modelu, mierzoną odpowiedź systemu oraz błąd pomiaru. W pracy przyjęto, że błędy pomiaru mają rozkład gaussowski o średniej 0 i wariancji  $R$ . Macierze  $\mathbf{A}(\mathbf{p})_{2 \times 2}$ ,  $\mathbf{B}_{2 \times 1}$  oraz  $\mathbf{C}_{1 \times 2}$  to macierz stanu, wejścia oraz wyjścia.

Stan  $x_i$ ,  $i=1,2$ , badanego modelu kompartmentowego oznacza stężenie prokainamidu w poszczególnych kompartmentach. Z kolei wektor parametrów  $\mathbf{p} = [k_{01}, k_{12}, k_{21}]^T$  zawiera stałą eliminacji  $k_{01}$  oraz stałe przepływu  $k_{12}$  i  $k_{21}$ . Stała eliminacji  $k_{01}$  opisuje eliminację leku z pierwszego kompartmentu do otoczenia. Natomiast stała przepływu  $k_{ij}$  opisuje przepływ badanego leku z  $j$ -tego do  $i$ -tego kompartmentu. Model opisany równaniami (1) i (2) przedstawiony jest na rys. 1. Liczba parametrów tego modelu wynosi  $n_k = 3$ .



Rys. 1. Dwukompartamentowy model farmakokinetyki prokainamidu  
Fig. 1. Two-compartmental model of procainamide pharmacokinetics

Możliwą do osiągnięcia dokładność estymat parametrów opisuje twierdzenie Cramera-Rao [4] mówiące, że dolne ograniczenie macierzy kowariancji  $\text{cov}[\hat{\mathbf{p}}]_{n_k \times n_k}$  estymat parametrów stanowi odwrotność macierzy informacyjnej Fishera  $\mathbf{F}_{n_k \times n_k}$

$$\text{cov}[\hat{\mathbf{p}}] = E[(\hat{\mathbf{p}} - \mathbf{p})(\hat{\mathbf{p}} - \mathbf{p})^T] \geq \mathbf{F}^{-1}, \quad (3)$$

gdzie:  $\hat{\mathbf{p}}_{n_k \times 1}$  to wektor estymat parametrów modelu, zaś  $\mathbf{p}_{n_k \times 1}$  oznacza wektor parametrów.

Dla modelu opisanego równaniami (1) i (2) oraz dla błędów pomiaru o założonym w pracy rozkładzie  $G(0, R)$  czułościowa postać macierzy informacyjnej Fishera dana jest jako [5]

$$\mathbf{F}_{ij} = \int_0^{T_f} \frac{1}{R} \frac{\partial f(\mathbf{p}, u, t)}{\partial p_i} \frac{\partial f(\mathbf{p}, u, t)}{\partial p_j} dt, \quad i, j = 1, \dots, n_k, \quad (4)$$

gdzie:  $\frac{\partial f(\mathbf{p}, u, t)}{\partial p_i}$  oznacza czułość odpowiedzi modelu względem parametru  $p_i$ , natomiast  $T_f$  oznacza czas obserwacji.

Zatem maksymalną dokładność estymat parametrów, zgodnie z twierdzeniem Cramera-Rao (3), można uzyskać poprzez maksymalizację macierzy informacyjnej Fishera  $\mathbf{F}$  (albo minimalizację macierzy do niej odwrotnej  $\mathbf{F}^{-1}$ ). Poprzez czułość odpowiedzi modelu  $\partial f(\mathbf{p}, u, t) / \partial p_i$  względem parametrów macierz Fishera związana jest z pobudzeniem  $u(t)$  doprowadzonym do systemu. Z zależności pomiędzy macierzą Fishera a pobudzeniem wynika więc, że można tak wpływać na kształt pobudzenia, aby zapewnić maksymalną macierz Fishera, a tym samym maksymalną, osiągalną dokładność estymat parametrów.

W pracy przedstawiono pobudzenia optymalne wg kryterium A-optymalności [6, 7]

$$\Phi_A = \text{tr}(\mathbf{F}^{-1}) \Rightarrow \min \quad (5)$$

Zaprojektowane pobudzenia optymalne należą do klasy pobudzeń o ograniczonej energii  $E$  i czasie trwania  $T_u$

$$E = \int_0^{T_u} u^2(t) dt. \quad (6)$$

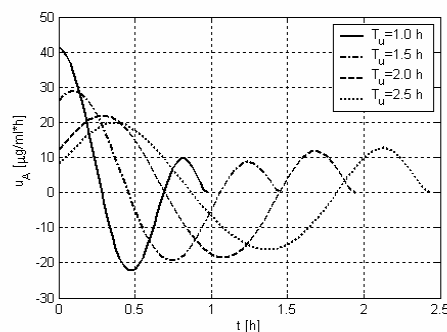
Obowiązuje twierdzenie o optymalności pobudzenia impulsowego dla identyfikacji systemów liniowych [8]. Zgodnie z tym twierdzeniem minimalne dolne ograniczenie Cramera-Rao estymat parametrów, w klasie pobudzeń nieujemnych o jednakowej dawce, zapewnia pobudzenie impulsowe (w praktyce realizowane jako iniekcja lub szybki wlew).

Badany model jest dwukompartamentowym modelem farmakokinetyki prokainamidu. Prokainamid jest lekiem przeciwaritmicznym stosowanym w chorobach serca [1]. Zgodnie z wytycznymi Europejskiej Rady Resuscytacji [2] szybkość podawania prokainamidu powinna być ograniczona, dlatego też w pracy rozważono klasę pobudzeń optymalnych o ograniczonej energii.

Zarówno funkcja celu (5), jak i ograniczenie (6) są nieliniowymi funkcjami optymalizowanego pobudzenia. Zatem zadanie optymalizacji pobudzenia stanowi zadanie programowania nieliniowego z nieliniowym ograniczeniem. Zadanie to rozwiązano przy użyciu procedury *fmincon* Matlab. Procedura ta wykorzystuje metodę bazującą na warunkach koniecznych Kuhna-Tuckera, które są warunkami koniecznymi i wystarczającymi optymalności wypukłego zadania optymalizacji [9]. Do estymacji parametrów użyto procedury *pem* Matlab wykorzystującej metodę minimalizacji błędów predykcji (*prediction-error method*). Metoda ta jest zgodna z metodą najmniejszych kwadratów.

### 3. Wyniki

Zaprojektowano pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361 [\mu\text{g}^2 / \text{ml}^2 \cdot \text{h}]$  i o różnych czasach trwania dla estymacji wszystkich parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$  dwukompartamentowego modelu farmakokinetyki prokainamidu. Otrzymane przebiegi  $u_A(t)$  o czasach trwania  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 [\text{h}]$  przedstawione są na rys. 2.



Rys. 2. Pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361 [\mu\text{g}^2 / \text{ml}^2 \cdot \text{h}]$  dla estymacji parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , czas trwania pobudzeń  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 [\text{h}]$

Fig. 2. A-optimal energy constrained inputs  $E = 361 [\mu\text{g}^2 / \text{ml}^2 \cdot \text{h}]$  for estimation of parameters  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , input duration  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 [\text{h}]$

Wybrane czasy trwania pobudzenia są dostatecznie długie, aby uniknąć skutków ubocznych związanych ze zbyt szybkim podawaniem leku oraz jednocześnie nie są uciążliwe dla pacjenta.

W eksperymencie intuicyjnym pacjentowi w wieku 54 lat o wadze 68 kg podano we wlewie jednostajnym w ciągu godziny prokainamid w dawce  $D = 1000\text{mg}$  [10]. Objętość dystrybucji określono została jako  $V_d = 52.6\text{[l]}$ , czyli pacjent otrzymał względną

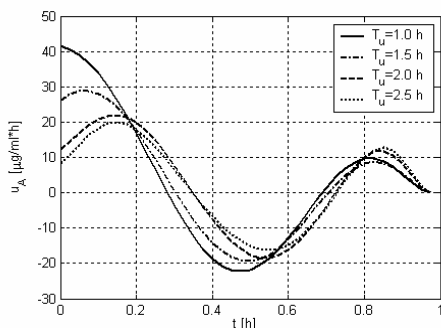
dawkę leku  $d = \frac{D}{V_d} \cong 19\text{[}\mu\text{g/ml]}$ . Energia tego pobudzenia wynosiła

$E = U^2 \cdot T_u = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$ , gdzie  $U = 19\text{[}\mu\text{g/ml} \cdot \text{h]}$

to amplituda wlewu jednostajnego, zaś  $T_u = 1\text{[h]}$  to czas trwania wlewu. Zatem zaprojektowane pobudzenia optymalne mają energię równą energii pobudzenia podanego w eksperymencie intuicyjnym.

W farmakokinytyce pobudzenia wyrażane są jako ilość leku dostarczanego do organizmu pacjenta na jednostkę objętości dystrybucji leku, w jednostce czasu tj. określona wartość pobudzenia w danym momencie czasu oznacza szybkość podawania leku. Zatem pobudzenie krzywoliniowe takie, jak np. pobudzenia z rys. 2, ma szybkość podawania zmienną w czasie.

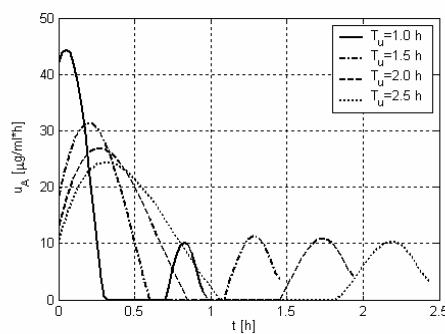
Różne czasy trwania pobudzeń A-optymalnych przedstawionych na rys. 2 utrudniają zaobserwowanie pewnej regularności tych sygnałów, które przypominają fragmenty przebiegów sinusoidalnych o zmodulowanej amplitudzie. Dlatego też pobudzenia z rys. 2 przedstawione zostały poniżej na rys. 3 w zmodyfikowanym układzie współrzędnych, w którym oś czasu  $t$  zastąpiona została unormowaną osią czasu tj.  $t/T_u$ .



Rys. 3. Pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  dla estymacji parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , czas trwania pobudzeń  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$ ; unormowana oś czasu  $t/T_u$

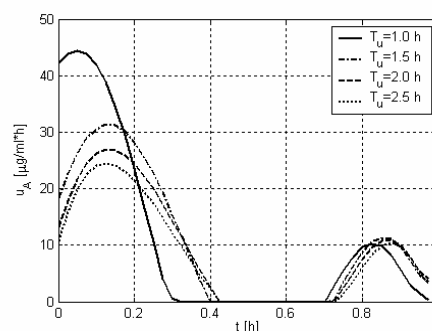
Fig. 3. A-optimal energy constrained inputs  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  for estimation of parameters  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , input duration  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$ ; normalised time axis  $t/T_u$

W farmakokinytyce pobudzenia optymalne o ujemnych wartościach są nieaplikacyjne. Zatem konieczne jest narzucenie dodatkowego ograniczenia w postaci ograniczenia dolnego  $U_{lb} = 0$ , jeśli uzyskane rozwiązanie przyjmuje wartości ujemne. Pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  z nałożonym dodatkowym ograniczeniem dolnym oraz czasach trwania  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$  przedstawione są na rys. 4. Podobnie te same pobudzenia A-optymalne przedstawione zostały na rys. 5 ze znormalizowaną osią czasu.



Rys. 4. Pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  oraz nałożonym ograniczeniu dolnym  $U_{lb} = 0$  dla estymacji parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , czas trwania pobudzeń  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$

Fig. 4. A-optimal energy constrained inputs  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  with additional lower bound  $U_{lb} = 0$  for estimation of parameters  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , input duration  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$



Rys. 5. Pobudzenia A-optymalne o ograniczonej energii  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  oraz nałożonym ograniczeniu dolnym  $U_{lb} = 0$  dla estymacji parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$ , czas trwania pobudzeń  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$ ; unormowana oś czasu  $t/T_u$

Fig. 5. A-optimal energy constrained inputs  $E = 361\text{[}\mu\text{g}^2/\text{ml}^2 \cdot \text{h]}$  with additional lower bound  $U_{lb} = 0$  for estimation of parameters  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  i  $k_{21}$  of duration  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5\text{[h]}$ ; normalised time axis  $t/T_u$

Wartości funkcjonału celu  $\Phi_A$  w rozwiązaniu dla pobudzeń optymalnych bez dodatkowego ograniczenia dolnego przedstawionych na rys. 2 oraz pobudzeń z nałożonym dodatkowym ograniczeniem z rys. 4 przedstawiono w tab. 1.

Jak wynika z tab.1, narzucenie dodatkowego ograniczenia pogarsza jakość rozwiązania. W A-optymalizacji minimalizowana jest funkcja celu  $\Phi_A = \text{tr}(\mathbf{F}^{-1})$ , tj. im mniejsza jest wartość funkcji celu  $\Phi_A$ , tym uzyskane rozwiązanie jest lepsze. Przedstawione w tab.1 wartości funkcji celu  $\Phi_A$  są mniejsze (lepsze) dla pobudzeń optymalnych bez dodatkowego ograniczenia (lewa kolumna tab.1) niż dla pobudzeń z tym ograniczeniem (prawa kolumna tab.1). Ponadto, jak pokazują wyniki przedstawione w tab.1, wartość funkcji celu  $\Phi_A$  maleje wraz z wydłużaniem czasu trwania  $T_u$  pobudzenia optymalnego. Zatem większe  $T_u$  zapewnia lepszą dokładność estymat parametrów. Jednakże należy pamiętać, że nadmierne wydłużanie czasu trwania pobudzenia jest uciążliwe dla pacjenta.

Tab. 1. Wartości funkcji celu  $\Phi_A = tr(F^{-1}) \Rightarrow \min$  dla pobudzeń A- optymalnych o ograniczonej energii  $E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$  i czasach trwania  $T_u = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 [h]$  bez ograniczenia dolnego i z dodatkowym ograniczeniem dolnym  $U_{lb} = 0$

Tab. 1. Objective function  $\Phi_A = tr(F^{-1}) \Rightarrow \min$  at the solution for A-optimal inputs of constrained energy  $E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$ , different durations  $T_u = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 [h]$  without and with additional lower bound  $U_{lb} = 0$

$T_u$	$\Phi_A$	
	$E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$	$E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$ $U_{lb} = 0$
1.0	0.2314	1.0
1.5	0.0532	1.5
2.0	0.0295	2.0
2.5	0.0217	2.5

Z kolei w tab. 2 zamieszczone zostały estymaty parametrów  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  oraz  $k_{21}$  badanego modelu i ich dokładności wyrażone

jako  $CV\%_{k_{ij}} = \frac{\text{var}_{k_{ij}}}{k_{ij}} \cdot 100\%$ . Zamieszczone w tab. 2 estymaty

parametrów otrzymane zostały na podstawie pobudzeń aplikacyjnych w farmakokinetyce tj. pobudzeń A- optymalnych z nałożonym dodatkowo ograniczeniem dolnym przedstawionych na rys. 4.

Tab. 2. Parametry  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  oraz  $k_{21}$  modelu farmakokinetyki prokainamidu i ich dokładności otrzymane na podstawie pobudzeń A- optymalnych o energii  $E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$  z dodatkowym ograniczeniem  $U_{lb} = 0$ , czasy trwania  $T_u = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 [h]$

Tab. 2. Parameters  $k_{01}$ ,  $k_{12}$  and  $k_{21}$  of model of procainamide pharmacokinetics and their accuracies calculated on the base of A-optimal inputs of energy  $E = 361 \left[ \frac{\mu g^2}{ml^2 \cdot h} \right]$  with additional lower bound  $U_{lb} = 0$ , different durations  $T_u = 0.5, 1.0, 1.5, 2.0 [h]$

Parametry i ich dokładności	$T_u$			
	0.5	1.0	1.5	2.0
$k_{01}$	0.8082	0.7468	0.7282	0.7196
$CV\%_{k_{01}}$	40.33	14.26	6.97	4.09
$k_{12}$	3.0842	3.0045	2.9858	2.9801
$CV\%_{k_{12}}$	20.47	10.28	7.12	5.69
$k_{21}$	4.6677	4.7236	4.7503	4.7691
$CV\%_{k_{21}}$	4.96	3.57	3.46	3.38

Jak pokazują wyniki zamieszczone w tab. 2 dokładności estymat parametrów rosną wraz z wydłużaniem czasu trwania pobudzenia. Przykładowo dokładność parametru  $k_{01}$  estymowanego na podstawie pobudzenia o czasie trwania  $T_u = 1.0 [h]$  wynosi 40.33% podczas, gdy w przypadku wykorzystania pobudzenia o  $T_u = 2.5 [h]$  dokładność ta poprawia się do 4.09%. Wydłużanie czasu trwania pobudzenia pozwala na uzyskanie poprawy dokład-

ności pozostałych parametrów modelu, aczkolwiek nie dla wszystkich parametrów modelu poprawa ta jest tak znacząca.

#### 4. Podsumowanie

Badano dwukompartментowy model farmakokinetyki prokainamidu będącego lekiem przeciwwarytmicznym stosowanym w chorobach serca. Szybkość podawania prokainamidu powinna być ograniczona, dlatego rozważono klasę pobudzeń optymalnych o ograniczonej energii. Zaprojektowano pobudzenia A- optymalne o różnych czasach trwania  $T_u = 1.0, 1.5, 2.0, 2.5 h$  i energii równej energii pobudzenia podanego w eksperymencie intuicyjnym. Wartości  $T_u$  wybrano tak, aby były dostatecznie długie i pozwalały uniknąć wystąpienia skutków ubocznych oraz aby jednocześnie nie były uciążliwe dla pacjenta.

Uzyskano pobudzenia optymalne przyjmujące wartości ujemne, nieaplikacyjne w farmakokinetyce. Konieczne więc było nałożenie dodatkowego ograniczenia ograniczenia dolnego równego zero. Narzucenie tego ograniczenia pogarsza jakość rozwiązania, ale umożliwia zastosowanie pobudzenia w podawaniu leków.

Jak zaobserwowano, wydłużanie czasu trwania pobudzenia optymalnego powoduje wzrost jakości rozwiązania wyrażony przez wartość funkcji celu. Również dokładności estymat parametrów modelu rosną dla dłuższych czasów trwania pobudzenia. Jednak nadmiernie wydłużanie czasu trwania pobudzenia jest niemożliwe ze względów medycznych i etycznych. Należy więc tak dobrać  $T_u$ , aby uzyskać kompromis pomiędzy długim czasem trwania pobudzenia, zapewniającym dobrą dokładność estymat i pozwalającym uniknąć skutków ubocznych, a krótkim czasem trwania, nieuciążliwym dla pacjenta.

#### 5. Literatura

- [1] Pharmindex – kompendium leków – 2007. Medimedia, Warszawa, 2007.
- [2] F. de Latorre, J. Nolan, C. Robertson, D. Chamberlain, P. Baskett: Wytyczne 2000 europejskiej rady resuscytacji dotyczące specjalistycznych zabiegów resuscytacyjnych u osób dorosłych (A-ALS). <http://www.erc.edu/>.
- [3] K. Godfrey: Compartmental models and their application, Academic Press, London, 1983.
- [4] S. Brandt: Analiza danych. PWN, Warszawa, 1999.
- [5] C. Cobelli, A. Ruggeri, K. Thomaseth: Optimal input and sampling schedule for physiological system identification. Some theoretical and in vivo results on a compartmental model of glucose kinetics. Mathematics and Computers in Biomedical Applications, edytorzy: J. Eisenfeld, C. DeLisi. Elsevier North-Holland, New York, 1985, 161-172.
- [6] E. Walter, L. Pronzato: Qualitative and quantitative experiment design for phenomenological models - a survey. Automatica. 26, 1990, 195-213.
- [7] M. B. Zarrop: Optimal experiment design for dynamic system identification. Springer, Heidelberg, 1979.
- [8] C. Cobelli, K. Thomaseth: On optimality of the impulse input for linear system identification. Mathematical Biosciences. 89, 1988, 127-133.
- [9] Matlab Optimization Toolbox User's Guide, Mathworks Inc, 2000.
- [10] R. Kalicka: Modelowanie procesów kinetycznych w systemach biomedycznych. Wydawnictwo Politechniki Gdańskiej, Gdańsk, 2000

Artykuł recenzowany