

ІНФОРМАТИЗАЦІЯ ПРОЦЕСІВ АНАЛІЗУ ФАРМАЦЕВТИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Л.М. Пономаренко, Л.Л. Давтян

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика

В умовах швидкого розвитку технічного прогресу актуальними є питання побудови математичних моделей для використання в фармацевтичних дослідженнях, а також моніторингу ключових показників подібних досліджень. У роботі розглянуті елементи математичного моделювання, що можуть бути застосовані для зазначених питань.

Ключові слова: математична модель, моніторинг, кількісні виміри, фармацевтичні дослідження.

ИНФОРМАТИЗАЦИЯ ПРОЦЕССОВ АНАЛИЗА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Л.Н. Пономаренко, Л.Л. Давтян

Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика

В условиях стремительного развития технического прогресса актуальными являются вопросы построения математических моделей для использования в фармацевтических исследованиях, а также мониторинга ключевых показателей подобных исследований. В работе рассмотрены элементы математического моделирования, которые могут быть применены для обозначенных вопросов.

Ключевые слова: математическая модель, мониторинг, количественные измерения, фармацевтические исследования.

INFORMATIZATION OF PROCESSES OF ANALYSIS OF PHARMACEUTICAL RESEARCHES

L.N. Ponomarenko, L.L. Davtyan

National Medical Academy of Post-Graduate Education named after P.L. Shupyk

In the conditions of swift development of technical progress actual are questions of construction of mathematical models for the use in pharmaceutical researches, and also monitoring of key indexes of similar researches. The elements of mathematical design, which can be applied for the marked questions, are considered in work.

Key words: mathematical model, monitoring, quantitative measurements, pharmaceutical researches.

Вступ. Розвиток математичної теорії оптимального управління, обчислювальних методів оптимізації, стрімкий прогрес щодо розвитку високопродуктивних комп'ютерів створили теоретичний та інструментальний базис для побудови й аналізу математичних моделей у фармакології і фармацевтиці.

Проведення кількісних вимірів та, особливо, інтерпретацію їх результатів при фармацевтичних дослідженнях часто неможливо здійснити без допомоги і порад відповідних фахівців. Проте, панує думка, що питання застосування статистичних моделей слід ставити лише тоді, коли серія кількісних вимірів надає привід сумніватися в її обґрунтованості. А в деяких випадках навіть виникає необхідність проведення нової серії досліджень.

Основна частина. Відповідно до загальних принципів коректного планування випробувань обґрунтування плану кількісних вимірів при експериментальних спостереженнях має ряд обмежень. Зокрема, наскільки можливо великим має бути досліджуваний інтервал доз; передбачувана активність фармацевтичних сполук має бути адекватною оцінкою справжньої активності; окремі випробування мають співвідноситися з випробовуваними одиницями (тваринами, пробірками тощо) різними, але корельованими способами. При адекватно проведеному дослідженні через випадковість, що абсолютно може бути не пов'язана з процедурою кількісних вимірів (наприклад, через смерть тварини), можлива втрата одного або більше ефектів. Якщо довести, що випадковість

ніяк не пов'язана зі складом уведеного зразка, то можливість проведення точних розрахунків зберігається, проте формули значно ускладнюються і можуть бути пояснені лише в рамках загальних лінійних моделей.

Також можливе використання наближених методів, в яких простота збалансованого плану зберігається шляхом заміни втраченого ефекту розрахунковим значенням. Проте при застосуванні розрахункових значень показників має місце втрата інформації. Враховують її так, щоб число ступенів свободи для загальної суми квадратів і для залишкової похибки зменшувалося на кількість втрачених ефектів.

Якщо кількість втрачених даних відносно мала у порівнянні з загальною кількістю спостережень певного випробування (наприклад, менше 5 %), то подібна заміна дає цілком задовільне наближення. Зрозуміло, що перевагу краще віддавати точним розрахункам, а не приблизним оцінкам.

Результати слід інтерпретувати з великою обережністю, особливо при втраті результатів, що пов'язані переважно з однією групою або з одним блоком. Звичайно непростим є питання заміни втрачених результатів у разі випробувань без повторень. У такому разі втрачена величина може бути замінена середнім арифметичним усіх інших ефектів у межах однієї групи.

Більш точний результат можливо отримати за допомогою лінійних стаціонарних моделей. Найважливішими властивостями лінійного процесу мають бути стаціонарність та оборотність.

Підкреслимо, що стохастичний процес можна уявити як вихід лінійного фільтра, на вхід якого надходить білий шум a_t , тобто:

$$\tilde{x} = a_t + \psi_1 a_{t-1} + \psi_2 a_{t-2} + \dots = a_t + \sum_{j=1}^{\infty} \psi_j a_{t-j}, \quad (1)$$

де $\tilde{x}_t = x_t - v_x$ - відхилення процесу від деякого початкового рівня або, якщо процес стаціонарний, від свого середнього значення.

Формула (1) дозволяє нам уявити процес \tilde{x}_t як зважену суму дійсних і попередніх значень іншого процесу - білого шуму a_t . Білий шум може розглядатися як послідовність некорельованих випадкових змінних із нульовим середнім значенням і постійною дисперсією: $M(a_t) = 0$; $D(a_t) = \sigma_a^2$.

Оскільки випадкові змінні некорельовані, їх кореляційна функція повинна мати вигляд:

$$\gamma_k = M(a_t a_{t+k}) = \begin{cases} \sigma_a^2, & k = 0 \\ 0, & k \neq 0 \end{cases} \quad (2)$$

Отже, нормована кореляційна функція білого шуму буде такою:

$$\rho_k = \begin{cases} 1, & k = 0, \\ 0, & k \neq 0. \end{cases} \quad (3)$$

Модель (1) можемо записати інакше - як зважену суму минулих значень \sim плюс додатковий імпульс a_t :

$$\tilde{x}_t = \pi_1 \tilde{x}_{t-1} + \pi_2 \tilde{x}_{t-2} + \dots + a_t = \sum_{i=1}^{\infty} \pi_i \tilde{x}_{t-i} + a_t.$$

У формулі (4) процес інтерпретується як регресія поточного відхилення x_t від рівня v_x на попередні відхилення процесу $\tilde{x}_{t-1}, \tilde{x}_{t-2}, \dots$.

Співвідношення між вагами ψ і π можна одержати за допомогою оператора зсуву назад:

$$Bx_t = x_{t-1}, \quad B^j x_t = x_{t-j}.$$

Оператор зсуву вперед $F = B^{-1}$ обумовлений рівностями:

$$Fx_t = x_{t+1}, \quad F^j x_t = x_{t+j}.$$

Використовуючи оператор B , можна записати вираз (1) у вигляді:

$$\tilde{x}_t = \left(1 + \sum_{j=1}^{\infty} \psi_j B^j \right) a_t$$

або

$$\tilde{x}_t = \psi(B) a_t, \quad (5)$$

де

$$\psi(B) = 1 + \sum_{j=1}^{\infty} \psi_j B^j = \sum_{j=0}^{\infty} \psi_j B^j$$

якщо $\psi_0 = 1$.

Многочлен $\psi(B)$ може розглядатися як функція, що створює ваги ψ , де B - фіктивна змінна, чия j -та степінь є коефіцієнтом при ψ_j .

Аналогічно вираз (4) можна представити у вигляді:

$$\left(1 - \sum_{j=1}^{\infty} \pi_j B^j \right) \tilde{x}_t = a_t$$

або

$$\pi(B) \tilde{x}_t = a_t, \quad (6)$$

де $\pi(B)$ - функція, що створює ваги π , обумовлена рівністю

$$\pi(B) = 1 - \sum_{j=1}^{\infty} \pi_j B^j.$$

Застосовуючи до обох частин формули (6) оператор $\psi(B)$, отримаємо:

$$\psi(B)\pi(B)\tilde{x}_t = \psi(B)a_t = \tilde{x}_t.$$

Отже,

$$\psi(B)\pi(B) = 1,$$

$$\pi(B) = \psi^{-1}(B). \quad (7)$$

Якщо відомі ваги ψ , то, розклавши праву частину рівності (7) у ряд за степенями B та прирівнявши коефіцієнти при однакових степенях у правій і лівій частинах рівності, одержимо ваги π . Аналогічно вирішується зворотнє завдання.

Неважко довести, що кореляційна функція лінійного процесу (1) має вигляд:

$$\gamma_k = \sigma_a^2 \sum_{j=0}^{\infty} \psi_j \psi_{j+k}. \quad (8)$$

При $k = 0$ формула (8) дає нам дисперсію процесу:

$$\gamma_0 = \sigma_a^2 \sum_{j=0}^{\infty} \psi_j^2. \quad (9)$$

Звідси випливає, що якщо процес має кінцеву дисперсію, ваги у повинні зменшуватися досить швидко для того, щоб ряд у правій частині рівності (9) збігався.

Більш зручним засобом одержання значень γ_k є використання функції, що створює кореляційні моменти:

$$\gamma(B) = \sum_{k=-\infty}^{\infty} \gamma_k B^k,$$

де γ_0 (дисперсія процесу) - це коефіцієнт при $B^0 = 1$, у той час як γ_k (кореляційний момент для затримки k) - це коефіцієнт як при B^j , так і при $B^{-j} = F^j$. У роботі [4] показано, що

$$\gamma(B) = \sigma_a^2 \psi(B)\psi(B^{-1}) = \sigma_a^2 \psi(B)\psi(F). \quad (11)$$

Для пояснення методики застосування формули (10) розглянемо найпростіший процес:

$$\tilde{x}_t = a_t - \theta a_{t-1} = (1 - \theta B)a_t,$$

у якому $\psi(B) = 1 - \theta B$. Підставивши цей вираз у формулу (11), отримаємо

$$\gamma(B) = \sigma_a^2 (1 - \theta B)(1 - \theta B^{-1}) =$$

$$= \sigma_a^2 [-\theta B^{-1} + (1 + \theta^2) - \theta B]$$

Порівнюючи даний результат із правою частиною формули (10), знаходимо

$$\gamma_0 = (1 + \theta^2)\sigma_a^2,$$

$$\gamma_1 = -\theta\sigma_a^2,$$

$$\gamma_k = 0, \quad k \geq 2.$$

Величина, що аналізується як фіктивна змінна у твірній функції, може приймати і комплексні значення.

Для забезпечення стаціонарності лінійного процесу необхідно, по-перше, щоб він мав кінцеву дисперсію (що відповідає збіжності ряду (9)), по-друге - щоб збігався ряд $\psi(B)$ (функція, що створює ваги ψ) при $|B| \leq 1$, тобто при всіх значеннях комплексної величини B , що лежать усередині або на одиничному колі.

Стійкість математичного моделювання є основною проблемою погано обумовлених систем і, як наслідок, поганої обумовленості, некоректно поставлених завдань. Нові методи і алгоритми, що дозволяють отримати послідовні багатофакторні плани експерименту, сформувані стійку структуру рівняння регресії, апріорі не відому дослідникові, та стійко оцінити коефіцієнти статистичної моделі в умовах початкової мультиколінеарності факторів дають можливість рішення завдань у реальній системній постановці.

Подібні розрахунки досить складні, якщо не забезпечується інформатизація процесів фармацевтичних досліджень. Впровадження систем моніторингу виконання фармацевтичних досліджень надає можливість одночасної корекції невалідних експериментальних даних та висвітлення можливих похибок вимірювання або інтерпретації показників.

Висновки. Забезпечення мінімізації кількості експериментів у фармакології і фармацевтиці можливе лише при високій надійності та достовірності результатів досліджень. Невідкладним завданням є розробка методів аналізу даних в галузі статистики математичного моделювання багатофакторності фармакологічних досліджень, багатокритерійної оптимізації, планів експериментів, стійкого оцінювання структури і коефіцієнтів моделей.

Література

1. Мінцер О.П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О.П. Мінцер, Ю.В. Вороненко, В.В. Власов - К.: Вища шк., 2003. - 350 с.
2. Державна Фармакопея України. Перше видання. - Харків, 2001. - 534 с.

3. ДСТУ ISO 9000:2001. Системи управління якістю. Основні положення та словник. - К.: Держстандарт України, 2001. - 27 с.

Бейли Н. Математика в биологии и медицине / Н. Бейли. - М.: Мир, 1970. - 326 с.