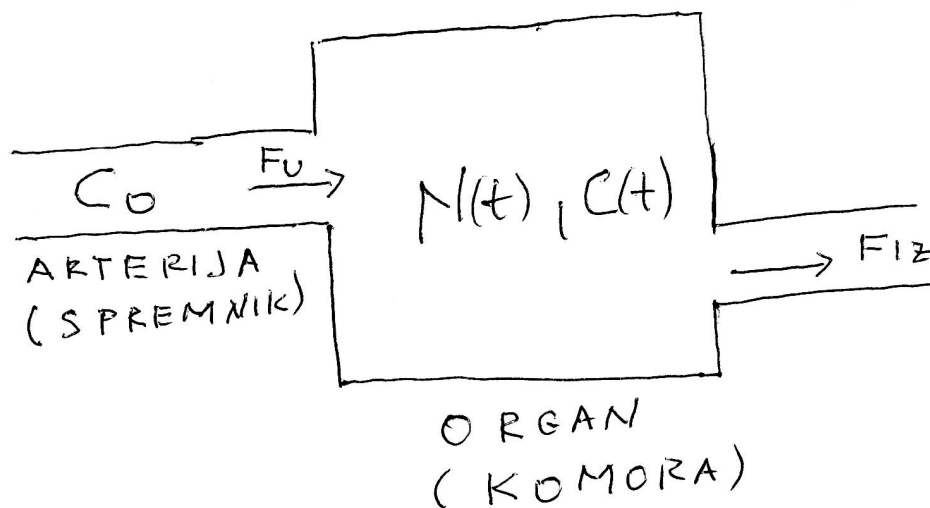


Modeliranje djelovanja lijeka

Model kemostata može se modificirati za pokušaj modeliranja djelovanja lijeka na stanice oboljelog organa. Ulogu komore sad ima oboljeli organ (ili njegov oboljeli dio), a ulogu spremnika arterija koja dovodi krv u organ, a time i lijek (sl. 1.).

Modeliranje djelovanja lijeka



Sl. 1

Uvodimo oznake:

t - vrijeme,

$N(t)$ broj oboljelih stanica organa u vrijeme t ,

V - obujam krvi u organu,

$C(t)$ - koncentracija lijeka u krvi organa u vremenu t ;

C_0 - stalna koncentracija lijeka u krvi arterije,

F_u stalni tok krvi iz arterije u organ,

F_{iz} -stalni tok krvi iz organa.

Model izvodimo uz sljedeće uvjete:

(K1) Bolesne stanice razvijaju se eksponencijalno (tj. brzinom proporcionalnom njihovom broju) bez obzira na djelovanje lijeka; označimo stalni koeficijent proporcionalnosti kao k .

(K2) lijek ubija bolesne stanice pri čemu je količina potrošenog lijeka u malom vremenskom intervalu duljine Δt , približno proporcionalna broju uništenih stanica i duljini intervala; označimo stalni koeficijent proporcionalnosti kao α .

(K3) Broj uništenih bolesnih stanica u malom vremenskom intervalu duljine Δt od trenutka t do trenutka $t + \Delta t$, približno je proporcionalan duljini vremenskog intervala Δt i broju $N(t)$ bolesnih stanica u trenutku t ; koeficijent proporcionalnosti ovisi o koncentraciji lijeka i pišemo ga kao $K(C(t))$.

Sad, analognim razmatranjem kao kod kemostata, dobijemo

$$\frac{dN}{dt} = -K(C)N + kN; \quad \frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - \frac{F_{iz}}{V}C + \frac{F_u}{V}C_0. \quad (1)$$

U prvoj jednadžbi, pribrojnik $K(C)N$ je brzina uništavanja bolesnih stanica, a pribrojnik kN , gdje je k pozitivna konstanta je brzina rasta bolesnih stanica. U drugoj jednadžbi, pribrojnik $\alpha K(C)N$ je brzina smanjenja koncentracije lijeka pri uništavanju bolesnih stanica, pribrojnik $\frac{F_{iz}}{V}C$ je brzina smanjenja koncentracije lijeka zbog istjecanja krvi iz organa, a $\frac{F_u}{V}C_0$ je stalna brzina povećavanja koncentracije lijeka u organu zbog utjecanja krvi u organ. Ako, prema uzoru na kemostat, uvedemo oznake $\frac{F_u}{V} = D_u$, $\frac{F_{iz}}{V} = D_{iz}$, sustav postaje

$$\frac{dN}{dt} = -K(C)N + kN; \quad \frac{dC}{dt} = -\alpha K(C)N - D_{iz}C + D_u C_0. \quad (2)$$

Sad ostaje problem oblika koeficijenta $K(C)$. Radi jednostavnosti pretpostavljamo da je $K(C) = \frac{K_{maks}C}{K_m + C}$ (kako je uobičajeno za kemostat uz Monodovu kinetiku rasta), pa sustav postaje

$$\frac{dN}{dt} = -\frac{K_{maks}C}{K_m + C}N + kN; \quad \frac{dC}{dt} = -\alpha \frac{K_{maks}C}{K_m + C}N - D_{iz}C + D_u C_0. \quad (3)$$

Uzimanje ovakvog koeficijenta ima nekih opravdanja: efikasnost liječenja povećava se s povećanjem koncentracije lijeka u krvi, postoji optimalni koeficijent K_{maks} , a značenje konstante K_m jest ona koncentracija lijeka pri kojoj je efikasnost polovica maksimalne. Da bismo sustav pojednostavnili, tj. smanjili broj parametara (kojih sad ima šest), postupimo analogno kao kod kemostata i podijelimo prvu jednadžbu s $\frac{k^2 K_m}{\alpha K_{maks}}$, drugu s $k K_m$ i uvedimo zamjene

$$\tau = kt, \quad x = \frac{\alpha K_{maks} N}{k K_m}, \quad \alpha_1 = \frac{K_{maks}}{k}, \quad y = \frac{C}{k}, \quad \alpha_2 = \frac{D_u C_0}{k K_m}, \quad \alpha_3 = \frac{D_{iz}}{K_m}.$$

Dobijemo sustav s tri (pozitivna) parametra α_1 , α_2 , α_3 .

$$\frac{dx}{d\tau} = -\alpha_1 \frac{y}{y+1} x + x; \quad \frac{dy}{dt} = -\frac{y}{y+1} x - \alpha_3 y + \alpha_2. \quad (4)$$

S matematičkog stanovišta, ovaj je sustav puno jednostavniji od izvornog. Naravno, pri ovom pojednostavljenju izgubili smo na intuitivnim značenjima varijabla i parametara. Vidimo da τ korespondira vremenu, x broju bolesnih stanica, y koncentraciji lijeka u organu, dok parametri α_1 , α_2 , α_3 nemaju jasnih intuitivnih značenja (što ne znači da ih nikako nemaju).