

**MATEMATICKO-FYZIKÁLNÍ  
FAKULTA**  
Univerzita Karlova

**BAKALÁŘSKÁ PRÁCE**

Klára Sejková

**Farmakokinetické modely dávkování  
léků**

Matematický ústav UK

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Martin Lanzendörfer, Ph.D.

Studijní program: Matematika

Studijní obor: Obecná matematika

Praha 2017

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou práci vypracoval(a) samostatně a výhradně s použitím citovaných pramenů, literatury a dalších odborných zdrojů.

Beru na vědomí, že se na moji práci vztahují práva a povinnosti vyplývající ze zákona č. 121/2000 Sb., autorského zákona v platném znění, zejména skutečnost, že Univerzita Karlova má právo na uzavření licenční smlouvy o užití této práce jako školního díla podle §60 odst. 1 autorského zákona.

V ..... dne .....

Podpis autora

Název práce: Farmakokinetické modely dávkování léků

Autor: Klára Sejková

Ústav: Matematický ústav UK

Vedoucí bakalářské práce: Mgr. Martin Lanzendörfer, Ph.D., Matematický ústav UK

Abstrakt: Cílem této práce je odvození základního farmakokinetického modelu, popis jeho základních vlastností a ukázka jeho použití v konkrétním případě. K popisu sledované situace využíváme soustavu ODR a dále zkoumáme vlastnosti jejího řešení, zejména stabilitu. V konkrétní aplikaci řešíme odvozenou soustavu ODR pomocí softwaru MATLAB a porovnáváme různé způsoby řešení. Ukážeme, že se jedná o tzv. *stiff* úlohu, což lze nahlédnout jednak z výsledku získaného v MATLABu a jednak z velikosti vlastních čísel matice linearizované soustavy.

Klíčová slova: farmakokinetika, matematické modelování, obyčejné diferenciální rovnice

Title: Pharmacokinetic models of dosage regimen

Author: Klára Sejková

Institute: Mathematical Institute, Charles University

Supervisor: Mgr. Martin Lanzendörfer, Ph.D., Mathematical Institute, Charles University

Abstract: The aim of this thesis is to formulate the basic pharmacokinetic model, describe its properties and to introduce an example use of this model. To describe the situation we use a system of ordinary differential equations and afterwards we analyze its properties, especially uniqueness and stability. To solve the system in the example, we use MATLAB software and we compare different methods of solving the system. We will determine that our problem is *stiff*. It will be visible from our MATLAB results as well as from the eigenvalues of the linearized system.

Keywords: pharmacokinetics, mathematical modelling, ordinary differential equations

Ráda bych poděkovala vedoucímu práce Mgr. Martinu Lanzendörferovi, Ph.D. za rady, zajímavé postřehy a dlouhé konzultace nad šálkem čaje, které byly vždy velice přínosné.

# Obsah

<b>Úvod</b>	<b>2</b>
<b>1 Model distribuce léku v organismu</b>	<b>3</b>
1.1 Popis sledovaných procesů . . . . .	3
1.2 Odvození základního modelu distribuce metabolitů . . . . .	3
1.3 Příklad - dvoukompartmentový model . . . . .	5
<b>2 Vlastnosti řešení odvozeného modelu</b>	<b>10</b>
2.1 Výpočet a stabilita řešení obyčejné diferenciální rovnice . . . . .	10
2.2 Stabilita řešení odvozeného modelu . . . . .	13
<b>3 Složitější model obsahující navíc chemickou reakci metabolitů v těle</b>	<b>16</b>
3.1 Formulace modelu . . . . .	16
3.2 Výpočet řešení získané soustavy ODR . . . . .	19
3.3 Výpočet tlumicího poměru . . . . .	22
<b>Závěr</b>	<b>26</b>
<b>Literatura</b>	<b>27</b>
<b>Seznam obrázků</b>	<b>28</b>
<b>Seznam tabulek</b>	<b>29</b>
<b>Přílohy</b>	<b>30</b>

# Úvod

Matematické modelování se stalo nedílnou součástí návrhu správného dávkování léků, neboť určování správné dávky pouze experimentální cestou není účelné. Pomocí odpovídajícího modelu můžeme sledovat přesuny jednotlivých látek v účelně zvolených částech těla a jejich reakce. Model nám následně umožňuje stanovit správnou koncentraci léku, který podáváme, a rychlost dávkování. V této práci odvodíme několik základních používaných modelů a následně se v příkladu podíváme i na konkrétní informace, které můžeme získat.

Pro odvozený model ve tvaru soustavy obyčejných diferenciálních rovnic budeme dále zkoumat jednoznačnost, což je jeden z indikátorů správnosti modelu, neboť očekáváme, že námi zkoumaná situace v určených podmínkách bude vypadat vždy stejně. Poté se podíváme i na stabilitu řešení, protože při malé změně vstupních dat očekáváme přirozené chování modelu.

Jako konkrétní aplikaci uvážíme složitější model, který zahrnuje i chemickou reakci dávkovaného léku a dalších metabolitů v těle, jež chceme podáním léku ovlivnit. Při hledání řešení se dostaneme i k problematice numerického řešení obyčejných diferenciálních rovnic, neboť zjistíme, že řešení soustavy klasickými metodami je příliš náročné. Nahlédneme tedy i základní popis *stiff* problému a jeho vlastnosti na našem příkladu ilustrujeme.

# 1. Model distribuce léku v organismu

## 1.1 Popis sledovaných procesů

Při podávání léků dochází k ovlivňování metabolických procesů v těle. Je velmi důležité určit dávkování léku tak, abychom dosáhli požadovaného efektu, a naopak nezpůsobili negativní efekty na zdraví člověka.

Popsat rovnicemi lidské tělo a procesy, které se v něm odehrávají, vyžaduje určité zjednodušení.

Při zkoumání chování léku v těle se musíme soustředit na dva důležité aspekty:

- distribuci léku v organismu,
- biochemickou reakci spojenou s reakcí léku v dané části těla a způsob, jak látky metabolizují.

Při odvozování matematického modelu distribuce léků popsaného v této kapitole vyjdeme ze základního modelu z *An introduction to mathematical physiology and biology*, [2].

Chceme-li zkoumat předávání látek v těle, nemůžeme se na člověka dívat jako na homogenní hmotu. Lidské tělo tvoří různé druhy tkání a tekutin, mezi kterými jsou různé biologické bariéry, každá buňka má svůj specifický úkol a každá reaguje na různé podněty jinak.

Základním způsobem, jak popsat distribuci metabolitů v těle, je rozdělení na části, tzv. **kompartmenty**. Uvnitř každého kompartmentu předpokládáme rovnoměrné rozložení látek; popisujeme ho pouze jejich celkovým množstvím. Časový průběh rozdělení sledovaných látek v organismu potom modelujeme tak, že sledujeme předávání látek mezi jednotlivými kompartmenty.

Jedním z nejjednodušších příkladů modelu je rozdělení těla na tkáň a krev.

Obecně chceme zvolit takové kompartmenty, abychom s jejich pomocí mohli co nejlépe popsat sledovanou situaci.

## 1.2 Odvození základního modelu distribuce metabolitů

Budeme uvažovat  $n$  kompartmentů a  $m$  různých metabolitů, které se budou účastnit přechodu mezi kompartmenty. Obecně budou tyto metabolity produkovány nebo zpracovávány v některém z kompartmentů. Necht  $V_i$  je daný objem  $i$ -tého kompartmentu,  $C_{ik}(t)$  je koncentrace  $k$ -tého metabolitu v  $i$ -tém kompartmentu a  $M_{ik}(t)$  množství  $k$ -tého metabolitu v  $i$ -tém kompartmentu v čase  $t$ . Pak máme:

$$M_{ik} = V_i C_{ik}, \quad (1.1)$$

kde  $M_{ik} = M_{ik}(t)$ ,  $C_{ik} = C_{ik}(t)$ .

Přesun látek mezi  $i$ -tým a  $j$ -tým kompartmentem (pro  $i \neq j$ ) je možný pouze v případě, že spolu sousedí. V případě, že přesun metabolitů probíhá např. prostou difuzí přes rozhraní mezi kompartmenty, je změna koncentrace  $k$ -tého metabolitu úměrná rozdílu koncentrací  $C_{jk} - C_{ik}$ . Pokud je tento rozdíl záporný, tj.  $C_{jk} < C_{ik}$ , pak metabolit z  $i$ -tého kompartmentu proudí pryč. V opačném případě, tj.  $C_{jk} > C_{ik}$ , metabolit proudí směrem do  $i$ -tého kompartmentu. Označíme-li  $\alpha_{k,ij}$  faktor proporcionality, pak můžeme tento tok mezi kompartmenty reprezentovat takto:

$$\alpha_{k,ij}(C_{jk} - C_{ik}). \quad (1.2)$$

Pokud spolu dva kompartmenty nesousedí nebo jsou odděleny neprostupnou bariérou, potom je faktor  $\alpha_{k,ij} = 0$  a žádné látky se nepředávají. Celkové proudění  $k$ -tého metabolitu v rámci  $i$ -tého kompartmentu udává vztah

$$\sum_{j=1, j(\neq i)}^n \alpha_{k,ij}(C_{jk} - C_{ik}), \quad (1.3)$$

pro pevné  $i$  sčítáme přes všechna  $j \neq i$ . Pokud je celý výraz (1.3) kladný, potom daný metabolit proudí do kompartmentu, v opačném případě proudí metabolit směrem ven.

Speciálně, uvážíme-li, že látky mezi kompartmenty přechází přes nějakou biologickou bariéru, koeficient  $\alpha_{k,ij}$  reprezentuje propustnost této membrány. Pokud membrána není propustná oběma směry stejně, zavádíme konstantu  $R_{ij}$  známou jako „rozdělovací koeficient“, který popisuje poměr, v jakém látka přechází mezi kompartmenty. Výsledný vztah je potom

$$\alpha_{k,ij}(C_{jk} - R_{ij}C_{ik}). \quad (1.4)$$

Nyní zavedeme parametr  $q_{ik}$ , který udává rychlost produkce  $k$ -tého metabolitu v  $i$ -tém kompartmentu. Opět platí, že pokud  $q_{ik} > 0$  pak daná látka vzniká, v opačném případě, tj.  $q_{ik} < 0$ , látka zaniká. Celkový stupeň produkce je nyní roven  $q_{ik}V_i$ . Tedy celková změna množství metabolitu  $M_{ik}$  je dána vztahem

$$\frac{dM_{ik}}{dt} = \sum_{j(\neq i)} \alpha_{k,ij}(C_{jk} - C_{ik}) + q_{ik}V_i. \quad (1.5)$$

Pokud jsou oba sčítance na pravé straně kladné, pak  $dM_{ik}/dt > 0$  a obsah látky  $M_{ik}$  roste, pokud jsou oba sčítance záporné, pak  $dM_{ik}/dt < 0$  a obsah  $M_{ik}$  se zmenšuje. Pokud je jeden ze sčítanců na pravé straně kladný a jeden záporný, pak záleží na celkovém znaménku výrazu. Jelikož je  $V_i$  konstanta, ze vztahu (1.1) plyne

$$\frac{dM_{ik}}{dt} = V_i \frac{dC_{ik}}{dt}. \quad (1.6)$$

Rovnice (1.5) pak dává

$$\frac{dC_{ik}}{dt} = \sum_{j(\neq i)} \beta_{k,ij}(C_{jk} - C_{ik}) + q_{ik}, \quad (1.7)$$



kde

$$\beta_{k,ij} = \frac{\alpha_{k,ij}}{V_i}, \quad i \neq j. \quad (1.8)$$

K produkci látky v kompartmentu může docházet různými mechanismy a její rychlost  $q_{ik}$  může obecně záviset na čase a celém stavu systému. Jednoduchým, ale důležitým příkladem je produkce úměrná koncentraci:

$$q_{ik} = \lambda_{ik} C_{ik}, \quad (1.9)$$

kde  $\lambda_{ik}$  je koeficient proporcionality. Typicky takto popisujeme odbourávání metabolitu v kompartmentu, tedy  $\lambda_{ik} \leq 0$ . Ve složitějších případech můžeme uvažovat jiné vztahy v závislosti na reakci léku v těle, viz *Farmakokinetické základy dávkování léků*, [3]. Rovnici (1.7) tedy můžeme rozšířit takto:

$$\frac{dC_{ik}}{dt} = \sum_{j \neq i} \beta_{k,ij} C_{jk} - C_{ik} \sum_{j \neq i} \beta_{k,ij} + q_{ik} \quad (1.10)$$

$$= \sum_{j \neq i} \beta_{k,ij} C_{jk} + \left( \lambda_{ik} - \sum_{j \neq i} \beta_{k,ij} \right) C_{ik}. \quad (1.11)$$

Což můžeme s pomocí (1.8) zapsat jako

$$\frac{dC_{ik}}{dt} = \sum_{j=1}^n \beta_{k,ij} C_{jk}, \quad (1.12)$$

kde

$$\beta_{k,ii} = \lambda_{ik} - \sum_{j \neq i} \beta_{k,ij}.$$

Protože za  $i$  bereme postupně všechny hodnoty od 1 do  $n$ , rovnice (1.12) reprezentuje vždy pro pevné  $k$  (pro každý kompartment),  $k \in \{1, \dots, n\}$ , homogenní systém  $n$  lineárních diferenciálních rovnic s konstantními koeficienty  $\beta_{k,ij}$ . Na vlastnosti řešení této soustavy se podíváme v následující kapitole.

### 1.3 Příklad - dvoukompartmentový model

Jak už jsme zmínili v sekci 1.1, nejčastěji používáme k popisu sledované situace dvoukompartmentový model. Nyní se podíváme, jaké informace nám model o zkoumaném problému dává.

Následující příklad jsme převzali z *An introduction to mathematical physiology and biology* [2].

Budeme uvažovat případ, kdy je lék podáván intravenózně, konstantní rychlostí. Tento lék je vstřebáván jen jedinou tkání, ve které působí.

Za první kompartment tedy vezmeme krev a druhý kompartment bude popisovat danou tkáň.

Označme  $x = x(t)$  celkové množství léku v krvi,  $w = w(t)$  celkové množství léku ve tkáni, koncentraci léku v krvi  $c_1 = c_1(t)$ , koncentraci léku ve tkáni  $c_2 = c_2(t)$  v čase  $t$ , dále daný objem krve  $v_1$  a objem tkáně  $v_2$ . Rychlost dávkování látky do krve označme  $V$ , zde pro jednoduchost konstantní.

Potom máme

$$x = c_1 v_1 \Rightarrow c_1 = \frac{x}{v_1}, \quad (1.13)$$

$$w = c_2 v_2 \Rightarrow c_2 = \frac{w}{v_2}. \quad (1.14)$$

Rychlost přechodu léku z krve do tkáně bude

$$h(c_1 - kc_2), \quad (1.15)$$

kde  $h$  je prostupnost membrány, která odděluje tkáň od krve, a  $k$  je „rozdělovací koeficient“ pro přechod mezi krví a tkání.

Pokud  $c_1 = kc_2$ , pak je systém v rovnováze a nedochází k žádnému prostupování látek přes membránu. Pokud  $S$  je celkový povrch membrány, potom celková rychlost výměny látek z krve do tkáně bude

$$Sh(c_1 - kc_2). \quad (1.16)$$

Navíc obvykle, když se lék dostane do těla, podléhá okamžitě rozkladu. Pro účely našeho modelu budeme uvažovat, že je rozklad léku úměrný své koncentraci  $c_1$ . Tedy můžeme psát, že rychlost rozpadu je  $k_1 c_1$ , kde  $k_1$  je koeficient rozpadu. Potom celková rychlost rozkladu léku v krvi  $v$  je  $k_1 c_1 v_1$ .

Dostáváme, že lék mizí z krve rychlostí

$$Sh(c_1 - kc_2) + k_1 c_1 v_1. \quad (1.17)$$

Dále víme, že celková rychlost změny koncentrace léku v krvi je rovna rozdílu rychlosti dávkování léku  $V$  a rychlosti rozpadu a přechodu do tkáně (1.17). Tedy

$$\frac{dx}{dt} = V - [Sh(c_1 - kc_2) + k_1 c_1 v_1] \quad (1.18)$$

nebo, pokud použijeme (1.13) a (1.14),

$$\frac{dx}{dt} = V - Sh\left(\frac{x}{v_1} - k\frac{w}{v_2}\right) + k_1 x. \quad (1.19)$$

Nyní zavedeme dva nové parametry  $\lambda$  a  $\mu$  následujícím způsobem:

$$\lambda = \frac{kv_1}{v_2}, \quad (1.20)$$

$$\mu = \frac{Sh}{v_1}. \quad (1.21)$$

S pomocí těchto parametrů nyní zjednodušíme výraz (1.18) a dostaneme

$$\frac{dx}{dt} = v_1 \frac{dc_1}{dt} = V - \mu(x - \lambda w) - k_1 x. \quad (1.22)$$

Množství léku, které přibývá ve tkáni, je rovno množství léku, které přechází do tkáně z krve, což jsme vyjádřili výrazem (1.16). To můžeme dále zjednodušit následujícím způsobem:

$$Sh(c_1 - kc_2) = \frac{Sh}{v_1}(c_1v_1 - kc_2v_1) = \mu(x - \lambda w). \quad (1.23)$$

Nyní se podíváme na rychlost změny koncentrace léku ve tkáni. Rychlost rozpadu účinné látky ve tkáni je proporcionální koncentraci  $c_2$ . Můžeme použít například stejnou konstantu rozpadu  $k_1$  a dostaneme rychlost rozpadu léku v tkáni  $k_1c_2$ . Pro celou tkáň je dále rychlost rozpadu  $k_1c_2v_2$ , což je rovno  $k_1w$  z rovnice (1.14). Tedy celková rychlost změny množství léku ve tkáni je

$$\frac{dw}{dt} = v_2 \frac{dc_2}{dt} = \mu(x - \lambda w) - k_1w. \quad (1.24)$$

Obdrželi jsme systém diferenciálních rovnic (1.22), (1.24), který má jednoznačné řešení na základě Věty 5, pokud zadáme počáteční podmínky.

Tyto rovnice obsahují tři konstanty  $\lambda$ ,  $\mu$  a  $k_1$ . Dostaneme z nich  $x$  a  $w$ , funkce změny množství léku v krvi a tkáni, jako funkce času závislé na těchto konstantách. Jelikož řešení těchto rovnic nemá v tuto chvíli žádné praktické využití, budeme dále uvažovat speciální případ, který má konkrétní aplikaci.

Právě odvozené rovnice (1.22), (1.24) sečteme a dostaneme

$$\frac{d}{dt}(x + w) = V - k_1(x + w). \quad (1.25)$$

Dále vynásobíme rovnici (1.24) parametrem  $\lambda$  a odečteme ji od rovnice (1.22). Dostaneme

$$\frac{d}{dt}(x - \lambda w) = V - (k_1 + k_2)(x - \lambda w), \quad (1.26)$$

kde  $k_2 = (1 + \lambda)\mu$ .

Zavedeme nové proměnné

$$z_1 = x + w, \quad (1.27)$$

$$z_2 = x - \lambda w, \quad (1.28)$$

čímž se rovnice (1.25) a (1.26) zjednoduší na

$$\frac{dz_1}{dt} = V - k_1z_1, \quad (1.29)$$

$$\frac{dz_2}{dt} = V - (k_1 + k_2)z_2. \quad (1.30)$$

Na začátku dávkování, které vezmeme v čase  $t_0 = 0$ , zadáme počáteční podmínky  $x(0) = w(0) = 0$  a tedy  $z_1(0) = z_2(0) = 0$ .

Odtud také rovnou vidíme, že řešení soustavy bude stabilní podle Věty 4, neboť vlastní čísla soustavy  $\lambda_1 = -k_1$ ,  $\lambda_2 = -(k_1 + k_2)$  jsou záporná.

Systém rovnic (1.29) a (1.30) s danými počátečními podmínkami snadno vyřešíme, neboť se nám díky vhodnému zavedení proměnných  $z_1, z_2$  povedlo rovnice separovat. Můžeme použít například Důsledek 2, variace konstant, a dostaneme

$$z_1(t) = \frac{V}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) \quad (1.31)$$

a

$$z_2(t) = \frac{V}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}), \quad (1.32)$$

což po zpětném dosazení  $z_1 = x + w$  a  $z_2 = x - \lambda w$  dává

$$x(t) = \frac{V}{1 + \lambda} \left\{ \frac{\lambda}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) - \frac{1}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}) \right\}, \quad (1.33)$$

$$w(t) = \frac{V}{1 + \lambda} \left\{ \frac{1}{k_1} (1 - e^{-k_1 t}) - \frac{1}{k_1 + k_2} (1 - e^{-(k_1 + k_2)t}) \right\}. \quad (1.34)$$

Podíváme-li se na limitu funkce  $w(t)$  pro  $t \rightarrow \infty$  dostaneme

$$w_\infty = \lim_{t \rightarrow \infty} w(t) = \frac{V}{1 + \lambda} \left( \frac{1}{k_1} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right), \quad (1.35)$$

což nám dává informaci o tom, na jaké hladině se koncentrace léku ve tkáni ustálí, výše této hladiny závisí na rychlosti dávkování  $V$  a hodnotách konstant  $k_1$  a  $k_2$  viz obrázek 1.1 a 1.2

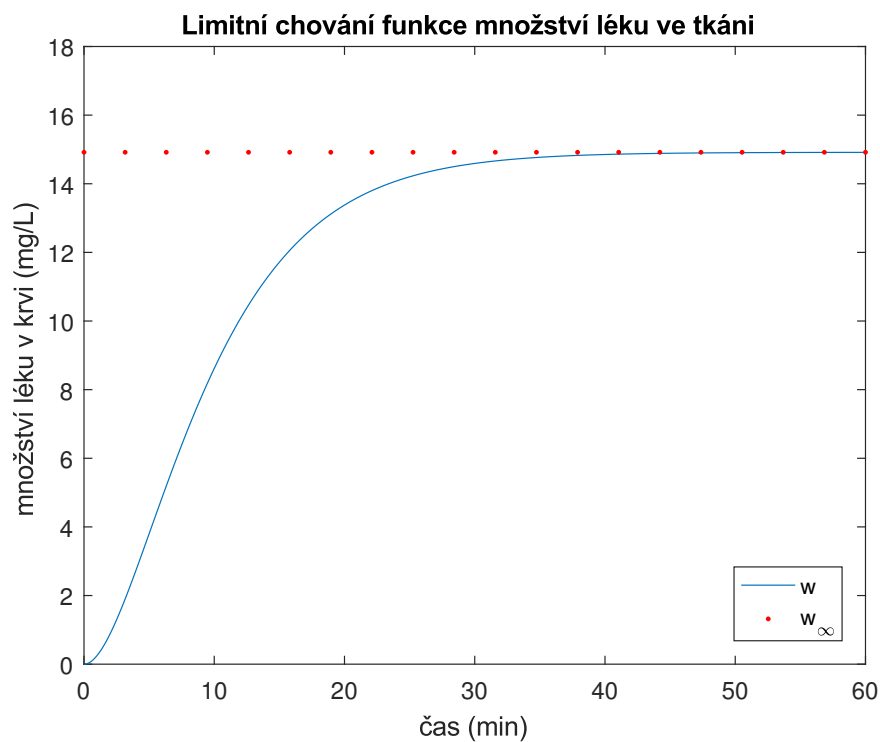
Protože nás zajímá akce, kterou lék vyvolá v organismu, chceme stanovit takovou jeho koncentraci, abychom pozorovali požadovaný efekt, ale zároveň nechceme překročit určitou hranici, kdy už může mít koncentrace léku negativní efekt na fungování organismu. Označme tuto hranici  $w^*$ . Potom můžeme nalézt takové hodnoty  $V, k_1$  a  $k_2$ , aby bylo splněno

$$w_\infty = \frac{V}{1 + \lambda} \left( \frac{1}{k_1} - \frac{1}{k_1 + k_2} \right) < w^* \quad (1.36)$$

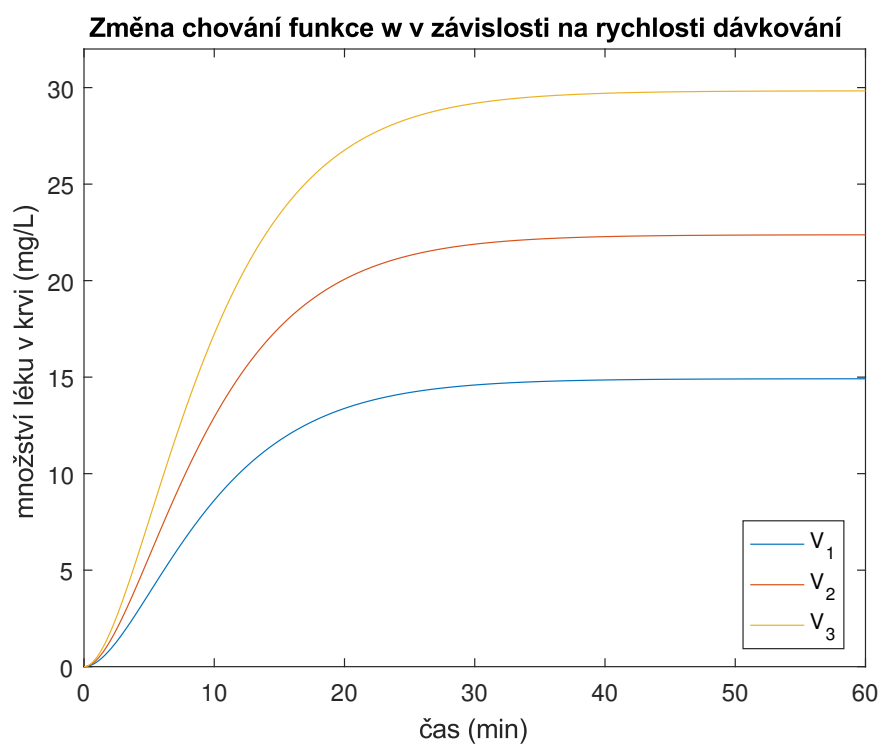
neboli

$$V < (1 + \lambda) w^* \frac{k_1(k_1 + k_2)}{k_2} = V^*. \quad (1.37)$$

Hodnoty  $w^*, k_1$  a  $k_2$  většinou určujeme experimentálně a výpočtem potom můžeme určit rychlost  $V$ , resp.  $V^*$ , tak, aby byla splněna nerovnost (1.36), resp. (1.37). Potom nezáleží na tom, jak dlouho lék dávkujeme, danou hranici nepřekročíme.



Obrázek 1.1: Limitní chování funkce  $w(t)$  a její asymptota  $w_\infty$ . Konstanty pro vykreslení funkce jsme použili z příkladu v Kapitole 3; zde však uvažujeme pouze přechod dávkovaného léku mezi kompartmenty a jeho vylučování.



Obrázek 1.2: Změna chování funkce  $w(t)$  v závislosti na rychlosti dávkování léku, zde  $V_1 = 10 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ ,  $V_2 = 15 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$  a  $V_3 = 20 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ .

## 2. Vlastnosti řešení odvozeného modelu

### 2.1 Výpočet a stabilita řešení obyčejné diferenciální rovnice

Uvažujme homogenní soustavu obyčejných diferenciálních rovnic s konstantními koeficienty ve tvaru

$$\vec{x}'(t) = \mathbb{A}\vec{x}(t) \quad (2.1)$$

kde  $\vec{x} : (\alpha, \beta) \rightarrow \mathbb{R}^n$  a  $\mathbb{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ .

Řešení této rovnice budeme hledat podobně jako pro obyčejnou diferenciální rovnici ve tvaru  $x'(t) = ax(t)$ , kde  $a \in \mathbb{R}$ .

Definujme lineární zobrazení  $L : \vec{x} \mapsto \vec{x}' - \mathbb{A}\vec{x}$ . Pak definujeme

$$\text{Ker}(L) := \{ \vec{x} \in C^1 : L\vec{x} = 0 \}.$$

Pak  $\vec{x}$  řeší homogenní rovnici (2.1) právě tehdy, když  $\vec{x} \in \text{Ker}(L)$ .

**Definice 1** (fundamentální systém, fundamentální matice). *Fundamentální systém rovnice (2.1) je každá báze prostoru jejích řešení. Je-li  $\vec{\phi}_1(t), \dots, \vec{\phi}_n(t)$  fundamentální systém, pak*

$$\Phi(t) = \left( \vec{\phi}_1(t), \dots, \vec{\phi}_n(t) \right)$$

je fundamentální matice soustavy.

**Definice 2** (maticová exponenciála). *Pro  $\mathbb{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  definujeme*

$$e^{t\mathbb{A}} := \sum_{k=0}^{\infty} \frac{(t\mathbb{A})^k}{k!}.$$

**Věta 1** (fundamentální matice pro rovnice s konstantními koeficienty). *Funkce*

$$\mathbb{U}(t) := e^{t\mathbb{A}} = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{t^k \mathbb{A}^k}{k!}, \quad t \in \mathbb{R}$$

je fundamentální maticí homogenní rovnice (2.1) a platí  $\mathbb{U}(0) = Id$ .

*Důkaz. Lecture Notes on Ordinary Differential Equations, [7], Lecture 8.*

□

**Důsledek 2** (variace konstant). *Řešení rovnice  $\vec{x}'(t) = \mathbb{A}\vec{x}(t) + \vec{b}(t)$ , kde  $\vec{b} : (\alpha, \beta) \rightarrow \mathbb{R}^n$  s počáteční podmínkou  $\vec{x}(t_0) = \vec{x}_0$  je*

$$\vec{x}(t) = e^{(t-t_0)\mathbb{A}}\vec{x}_0 + \int_{t_0}^t e^{(t-s)\mathbb{A}}\vec{b}(s)ds$$

Tedy vidíme, že řešení rovnice (2.1) bude ve tvaru  $e^{t\mathbb{A}}\vec{x}_0$  pro  $t_0 = 0$  a počáteční podmínku  $x(t_0) = x_0$ . Nyní se podíváme na to, jak se řešení budou kvalitativně chovat.

**Definice 3.** Necht  $\lambda$  je vlastní číslo matice  $\mathbb{A} \in \mathbb{R}^{n \times n}$ ,  $\sigma(\mathbb{A})$  je její spektrum,  $V(\lambda)$  je množina (pseudo)vlastních vektorů příslušných danému  $\lambda$ . Definujeme

$$\begin{aligned}\sigma_-(\mathbb{A}) &= \{\lambda \in \sigma(\mathbb{A}); \operatorname{Re}\lambda < 0\}, \\ \sigma_+(\mathbb{A}) &= \{\lambda \in \sigma(\mathbb{A}); \operatorname{Re}\lambda > 0\}, \\ \sigma_0(\mathbb{A}) &= \{\lambda \in \sigma(\mathbb{A}); \operatorname{Re}\lambda = 0\}.\end{aligned}$$

Dále

$$\begin{aligned}X_- &= \operatorname{lin} \{\vec{x} \in \mathbb{R}^n; \vec{x} \in V(\lambda), \lambda \in \sigma_-(\mathbb{A})\}, \\ X_+ &= \operatorname{lin} \{\vec{x} \in \mathbb{R}^n; \vec{x} \in V(\lambda), \lambda \in \sigma_+(\mathbb{A})\}, \\ X_0 &= \operatorname{lin} \{\vec{x} \in \mathbb{R}^n; \vec{x} \in V(\lambda), \lambda \in \sigma_0(\mathbb{A})\},\end{aligned}$$

kde  $\operatorname{lin}$  je lineární obal vektorů.

**Věta 3** (asymptotické chování řešení rovnice s konstantními koeficienty). Pro rovnici (2.1) s počáteční podmínkou  $x(t_0) = x_0$  a každou normu  $\|\cdot\|$  v  $\mathbb{R}^n$  platí

1. (stabilní směry)

$$\exists c > 0, \alpha > 0 \forall \vec{x}_0 \in X_- : \|e^{t\mathbb{A}}\vec{x}_0\| \leq ce^{-\alpha t} \|\vec{x}_0\| \quad \forall t \geq 0,$$

2. (nestabilní směry)

$$\exists c > 0, \alpha > 0 \forall \vec{x}_0 \in X_+ : \|e^{t\mathbb{A}}\vec{x}_0\| \geq ce^{\alpha t} \|\vec{x}_0\| \quad \forall t \geq 0,$$

3. (centrální směry)

$$\exists \varepsilon > 0, c > 0 \forall \vec{x}_0 \in X_0 : \|e^{t\mathbb{A}}\vec{x}_0\| \leq ce^{\varepsilon|t|} \|\vec{x}_0\| \quad \forall t \in \mathbb{R}.$$

Důkaz. *Lecture Notes on Ordinary Differential Equations*, [7], Lecture 14. □

To znamená, že pokud spočítáme vlastní čísla matice soustavy pro model, který jsme odvodili, a příslušné vlastní vektory, můžeme určit chování řešení pro různé počáteční podmínky.

---

<sup>1</sup>Neboť všechny normy v  $\mathbb{R}^n$  jsou ekvivalentní.

Následující definice uvedeme pro obecnější obyčejnou diferenciální rovnici

$$\bar{x}'(t) = f(t, \bar{x}(t)), \quad (2.2)$$

kde  $\bar{x} : (\alpha, \beta) \rightarrow \mathbb{R}^n$  a  $f : (\alpha, \beta) \times \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ .

Pokud funkce  $f$  nezávisí explicitně na čase, řekneme, že (2.2) je *autonomní rovnice*, tj.

$$\bar{x}'(t) = f(\bar{x}(t)). \quad (2.3)$$

**Definice 4** (stabilita a asymptotická stabilita). Řekneme, že řešení  $\bar{x}(t)$  rovnice (2.2) je

1. *stabilní*, jestliže pro každé  $\varepsilon > 0$  a  $t_0 \in \mathbb{R}$  existuje  $\delta > 0$  takové, že je-li  $x(t)$  nějaké řešení rovnice (2.2) a platí  $|x(t_0) - \bar{x}(t_0)| < \delta$ , potom  $|x(t) - \bar{x}(t)| < \varepsilon$  pro všechna  $t \geq t_0$ ,
2. *asymptoticky stabilní*, jestliže pro každé  $t_0 \in \mathbb{R}$  existuje  $\delta > 0$  takové, že je-li  $x(t)$  nějaké řešení rovnice (2.2) a platí  $|x(t_0) - \bar{x}(t_0)| < \delta$ , potom  $|x(t) - \bar{x}(t)| \rightarrow 0$  pro  $t \rightarrow \infty$ .

**Věta 4** (stabilita pro rovnici s konstantními koeficienty). Řekneme, že řešení  $x_0$  soustavy (2.1) je

1. *asymptoticky stabilní*, právě když  $\sigma(\mathbb{A}) = \sigma_-(\mathbb{A})$ .
2. *stabilní*, právě tehdy když  $\sigma_+(\mathbb{A}) = \emptyset$  a všechny Jordanovy buňky příslušné k  $\lambda \in \sigma_0(\mathbb{A})$  mají velikost jedna.

*Důkaz.* Lecture Notes on Ordinary Differential Equations, [7], Lecture 12. □

Pro úplnost ještě uvedeme věty o jednoznačnosti a stabilitě rovnice (2.3), které používáme v aplikaci ve [3]. kapitole.

**Věta 5** (Picardova věta). Pro rovnici (2.2) necht  $f$  je lokálně lipschitzovská v  $(\alpha, \beta) \times \mathbb{R}^n$  vzhledem k  $x$ ,  $[t_0, x_0] \in (\alpha, \beta) \times \mathbb{R}^n$ . Potom má úloha (2.2) s počáteční podmínkou  $\bar{x}(t_0) = \bar{x}_0$  řešení na  $(t_0 - \delta, t_0 + \delta)$  pro nějaké  $\delta > 0$  a toto řešení je jednoznačné.

*Důkaz.* Lecture Notes on Ordinary Differential Equations, [7], Lecture 4. □

**Věta 6** (o linearizované stabilitě). Uvažujme rovnici (2.3). Je-li řešení  $x_0(t)$  takové, že pro  $\mathbb{A}(t) := \nabla f(x_0(t))$  platí  $\sigma(\mathbb{A}(t)) = \sigma_-(\mathbb{A}(t))$  pro každé  $t \in (\alpha, \beta)$ , pak je řešení  $x_0$  asymptoticky stabilní.

*Důkaz.* Lecture Notes on Ordinary Differential Equations, [7], Lecture 21. □



## 2.2 Stabilita řešení odvozeného modelu

V sekci 1.2 jsme odvodili základní model pro systém s  $n$  kompartmenty a  $m$  metabolity. Nyní nás bude zajímat stabilita řešení soustavy diferenciálních rovnic (1.12) ve smyslu věty 3.

Chceme tedy dokázat, že platí: *Předpokládejme, že  $\lambda_{ik} \leq 0$ ,  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ ,  $k \in \{1, \dots, m\}$  (v systému se neprodukuje žádná ze sledovaných látek). Pro všechna vlastní čísla  $\eta_{ik}$ ,  $i = 1, \dots, n$ , matice soustavy (1.12) je  $\operatorname{Re} \eta_{ik} \leq 0$ ,  $i = 1, \dots, n$ .*

K tomu budeme potřebovat následující lemma a větu, kterou s jeho pomocí dokážeme.

**Lemma 7** (Bauer-Fike). *Nechť  $\mathbb{Q} \in \mathbb{C}^{n \times n}$  je regulární,  $\mathbb{B} \in \mathbb{C}^{n \times n}$ ,  $\mathbb{E} \in \mathbb{C}^{n \times n}$  a  $\tilde{\mathbb{B}} := \mathbb{B} + \mathbb{E}$ . Nechť  $\tilde{\lambda} \in \sigma(\tilde{\mathbb{B}}) \wedge \tilde{\lambda} \notin \sigma(\mathbb{B})$ . Potom*

$$1 \leq \left\| \left[ \mathbb{Q}^{-1} (\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I})^{-1} \mathbb{Q} \right] \left[ \mathbb{Q}^{-1} \mathbb{E} \mathbb{Q} \right] \right\| \quad (2.4)$$

pro libovolnou generovanou maticovou normu.<sup>2</sup>

*Důkaz.* Začneme upravovat matici  $\mathbb{Q}^{-1}(\tilde{\mathbb{B}} - \tilde{\lambda} \mathbb{I})\mathbb{Q}$ , která je singulární, neboť  $\tilde{\lambda} \in \sigma(\tilde{\mathbb{B}})$ . Máme tedy

$$\begin{aligned} \mathbb{Q}^{-1} (\tilde{\mathbb{B}} - \tilde{\lambda} \mathbb{I}) \mathbb{Q} &= \mathbb{Q}^{-1} [(\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I}) + \mathbb{E}] \mathbb{Q} = \\ &= \mathbb{Q}^{-1} (\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I}) \mathbb{Q} + \mathbb{Q}^{-1} \mathbb{E} \mathbb{Q} = \\ &= \mathbb{Q}^{-1} (\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I}) \mathbb{Q} \left\{ \mathbb{I} + \left[ \mathbb{Q}^{-1} (\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I})^{-1} \mathbb{Q} \right] \left[ \mathbb{Q}^{-1} \mathbb{E} \mathbb{Q} \right] \right\}. \end{aligned}$$

Kde v poslední úpravě vytkneme člen  $\mathbb{Q}^{-1} (\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I}) \mathbb{Q}$ , což je regulární matice neboť  $\tilde{\lambda} \notin \sigma(\mathbb{B})$ . Zbývající člen je potom singulární matice a vidíme, že jedno z vlastních čísel matice  $[\mathbb{Q}^{-1}(\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I})^{-1}\mathbb{Q}][\mathbb{Q}^{-1} \mathbb{E} \mathbb{Q}]$  je  $-1$ .

Dále platí

$$\forall \mathbb{X} \in \mathbb{C}^{n \times n} : |\lambda| \leq \|\mathbb{X}\| \quad \forall \lambda \in \sigma(\mathbb{X}),$$

což můžeme najít například v 4.

Tedy z předchozího plyne

$$| - 1 | \leq \| [\mathbb{Q}^{-1}(\mathbb{B} - \tilde{\lambda} \mathbb{I})^{-1}\mathbb{Q}][\mathbb{Q}^{-1} \mathbb{E} \mathbb{Q}] \|$$

což jsme chtěli dokázat. □

**Věta 8** (Gershgorinova). *Nechť  $\mathbb{A} \in \mathbb{C}^{n \times n}$ , komplexní čtvercová matice, označme  $\gamma_i := \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|$ ,  $i = 1, \dots, n$  a  $G_i := \{\xi \in \mathbb{C} : |\xi - a_{ii}| \leq \gamma_i\}$ ,  $i = 1, \dots, n$ . Potom platí*

$$\sigma(\mathbb{A}) \subset \bigcup_{i=1}^n G_i(\mathbb{A}).$$

*Pokud je  $m$  kruhů izolováno od ostatních, pak v jejich sjednocení leží právě  $m$  vlastních čísel matice  $\mathbb{A}$ .*

<sup>2</sup>Funkcionál  $\|\mathbb{A}\| = \max_{\|\vec{x}\|=1} \|\mathbb{A}\vec{x}\|$  nazýváme maticovou normu generovanou normou  $\|\cdot\|$ . Každá taková norma je navíc konzistentní, tj. pro  $\mathbb{A}, \mathbb{B} \in \mathbb{R}^{n \times n}$  platí  $\|\mathbb{A}\mathbb{B}\| \leq \|\mathbb{A}\| \|\mathbb{B}\|$ . Podrobněji v 4.

*Důkaz.* Pro libovolnou  $\mathbb{B} \in \mathbb{C}^{n \times n}$  vezmeme následující normu:

$$\|\mathbb{B}\|_\infty = \max_{1 \leq i \leq n} \sum_{j=1}^n |b_{ij}|,$$

kde  $b_{ij}$  jsou prvky matice  $\mathbb{B}$ .<sup>3</sup>

Nyní použijeme Lemma 7, kde položíme

$$\begin{aligned} \mathbb{Q} &:= \mathbb{I}, \\ \mathbb{B} &:= \text{diag}(a_{11}, \dots, a_{nn}), \\ \mathbb{E} &:= \mathbb{A} - \mathbb{B}, \\ \tilde{\lambda} &:= \lambda \in \sigma(\mathbb{A}); \end{aligned}$$

zde analogicky  $a_{ij}$  jsou prvky matice  $\mathbb{A}$ .

Dokážeme, že můžeme nalézt kruh, ve kterém leží  $\lambda$ . Předpokládejme, že  $a_{ii} \neq \lambda$ ,  $i = 1, \dots, n$ , jinak je dokazovaný vztah triviální.

Ze vztahu (2.4) po dosazení plyne

$$1 \leq \|[\text{diag}(a_{11}, \dots, a_{nn}) - \lambda \mathbb{I}]^{-1}[\mathbb{A} - \text{diag}(a_{11}, \dots, a_{nn})]\|_\infty.$$

Odtud a z definice  $\|\cdot\|_\infty$  máme

$$1 \leq \max_{1 \leq i \leq n} \frac{\sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|}{|\lambda - a_{ii}|}$$

a víme, že norma se nabývá, tedy

$$\exists i \in \{1, \dots, n\} : |\lambda - a_{ii}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|,$$

což jsme chtěli dokázat. □

Nyní se můžeme vrátit k tomu, co chceme dokázat o našem systému (1.12) pro pevné  $k$  libovolné (sledujeme zvolený kompartment) a  $i, j = 1, \dots, n$  (různé metabolity). Označíme matici soustavy  $\mathbb{A}_k$  a rozepíšeme si zvlášť její prvky ( $a_{ij}$ ) na diagonále a mimo ni:

$$a_{ij} = \beta_{k,ij} \quad i \neq j, \tag{2.5}$$

$$a_{ii} = \lambda_{ik} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij}. \tag{2.6}$$

Vezmeme libovolné vlastní číslo  $\eta \in \sigma(\mathbb{A}_k)$  a z Gershgorinovy věty 8 máme

$$\exists i \in \{1, \dots, n\} : |\eta - a_{ii}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |a_{ij}|.$$

---

<sup>3</sup>Maticová norma  $\|\cdot\|_\infty$  je generovaná, díky tomu můžeme použít Lemma 2.4

Dosadíme z (2.5) a (2.6)

$$|\eta + \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij} - \lambda_{ik}| \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n |\beta_{k,ij}|. \quad (2.7)$$

Potom můžeme změnit pořadí sčítanců a odhadnout člen na levé straně nerovnosti (2.7) následujícím způsobem

$$\operatorname{Re}((\eta - \lambda_{ik}) + \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij}) \leq |(\eta - \lambda_{ik}) + \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij}|.$$

Protože  $\lambda_{ik}$  a  $\beta_{k,ij}$  jsou reálná čísla a  $\beta_{k,ij}$  jsou navíc nezáporná, můžeme vztah (2.7) dále upravit

$$\operatorname{Re}(\eta) - \lambda_{ik} + \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij} \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij}. \quad (2.8)$$

Potom

$$\operatorname{Re}(\eta) - \lambda_{ik} \leq \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij} - \sum_{j=1, j \neq i}^n \beta_{k,ij} = 0. \quad (2.9)$$

A tedy

$$\operatorname{Re}(\eta) \leq \lambda_{ik} \leq 0. \quad (2.10)$$

Tento vztah platí pro libovolné vlastní číslo matice  $\mathbb{A}_k$  a tedy jsme dokázali, že řešení soustavy bude asymptoticky stabilní v případě, že  $\lambda_{ik} < 0$  pro  $\forall i \in \{1, \dots, n\}$ . Zkoumané koncentrace se budou asymptoticky blížit k nule dle Věty 3. Pokud v daném případě existuje  $\lambda_{ik} = 0$ , pak může mít matice  $\mathbb{A}_k$  nějaké nulové vlastní číslo a stabilita závisí na jeho násobnosti a prostoru příslušných vlastních vektorů, viz Věta 4.

### 3. Složitější model obsahující navíc chemickou reakci metabolitů v těle

V následující části budeme popisovat model formulovaný v článku Luka a kol. [1].

Pregnan X receptor (PXR) hraje důležitou roli při regulaci hepatického metabolismu. Ukazuje se, že reguluje vznik CYP3A4 enzymu, což je důležitý enzym v lidských játrech. PXR může být aktivován širokým spektrem sloučenin. Poté, co je aktivován, se PXR propojí s X receptorem (RXR) a tvoří heterodimer, který se váže k odpovídajícímu elementu DNA a způsobuje vzrůst transkripce, což vede ke zvýšení množství CYP3A4.

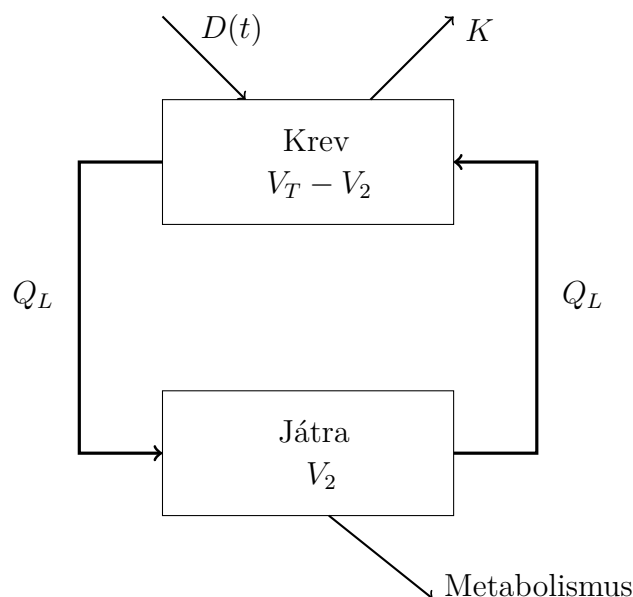
Tento proces můžeme popsat matematickým modelem. Model předpovídá stupeň indukce CYP3A4 mRNA a vznik bílkovin v závislosti na aktivaci PXR.

Pro potřeby modelu je PXR aktivován látkou rifampicin. Parametry a konstanty pro výpočet vezmeme z článku [1].

Zkoumanou situaci nejlépe zjednodušeně popíšeme obrázkem.

#### 3.1 Formulace modelu

Vezmeme základní dvoukompartmentový model, kde uvažíme krev jako kompartment č. 1 a tkáň jater jako kompartment č. 2.

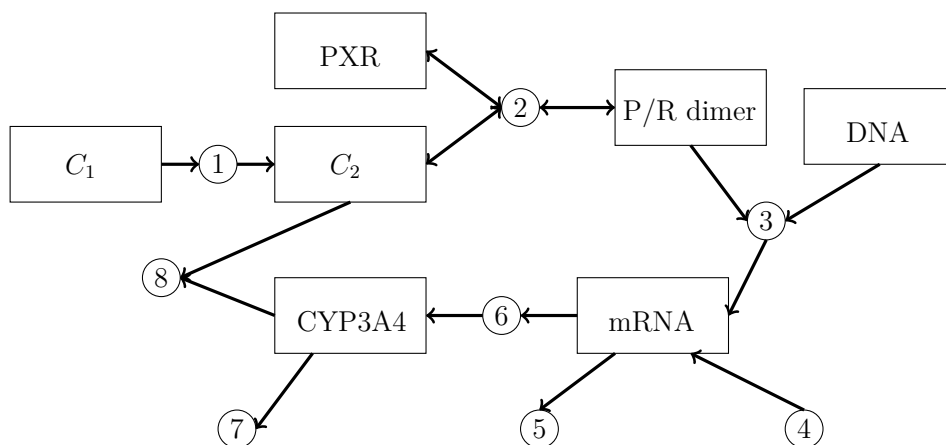


Obrázek 3.1: Schéma uvažovaného dvoukompartimentového modelu, viz [1].

Podobně jako v předchozím příkladu, rifampicin dávkuje intravenózně a uvažujeme následující počáteční podmínky:

- výchozí koncentrace rifampicinu v krvi odpovídá množství, které dávkujeme, tj.  $C_1(t_0) = 11$ ,
- výchozí koncentrace rifampicinu v játrech je uvažována nulová, tj.  $C_2(t_0) = 0$ ,
- dále uvažujeme výchozí nulovou koncentraci látek PXR/RXR a za výchozí hodnoty mRNA a CYP3A4 bereme jejich stálé hladiny, tj.

$$C_{PR}(t_0) = 0, C_{mRNA}(t_0) = \frac{P_R}{k_{RNAdeg}}, C_{CYP3A4}(t_0) = \frac{k_{TSL}}{k_{CYPdeg}} \cdot C_{mRNA}(t_0).$$



Obrázek 3.2: Popis zkoumaného procesu. Čísla reprezentují jednotlivé reakce, které jsou popsány v tabulce 3.1. Převzato z článku [1].

Číslo	Reakce
1	účinná látka (xenobiotikum) vstupuje do tkáně
2	PXR se váže na xenobiotikum, tvoří se PXR/RXR heterodimer, který se rovněž rozpadá na PXR a xenobiotikum
3	PXR/RXR se váže s DNA, umocňuje se transkripce
4	produkce mRNA v pozadí
5	degradace mRNA
6	translace mRNA, formování proteinu
7	degradace CYP3A4 proteinu
8	CYP3A4 protein metabolizuje xenobiotikum

Tabulka 3.1: Tabulka reakcí popsaných na obrázku 3.2.

První rovnice popisuje změnu koncentrace rifampicinu v krvi. Rifampicin je intravenózně dávkován do krve rychlostí  $(D(t))$ , dále ho část přechází do jater, část zůstává v krvi  $(Q_L \cdot \frac{C_2}{R_L} - Q_L C_1)$  a část je vylučována v moči  $(K C_1)$ :

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{D(t) + Q_L \cdot \frac{C_2}{R_L} - Q_L C_1 - K C_1}{V_T - V_2}. \quad (3.1)$$

Druhou rovnicí popíšeme změnu koncentrace rifampicinu v játrech. Člen  $\frac{Q_L}{V_2} \left( C_1 - \frac{C_2}{R_L} \right)$  odpovídá přechodu rifampicinu z krve do jater. Dále  $-k_{assoc}C_2(C_{PXR} - C_{PR}) - k_{met}C_{CYP3A4}C_2$  reprezentuje spotřebu rifampicinu při metabolické reakci, kterou zkoumáme:

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{Q_L}{V_2} \left( C_1 - \frac{C_2}{R_L} \right) - k_{assoc}C_2(C_{PXR} - C_{PR}) - k_{met}C_{CYP3A4}C_2. \quad (3.2)$$

Nyní popíšeme samotné metabolické procesy v játrech.

Nejdříve vzniká PXR/RXR heterodimer ( $k_{assoc}C_2(C_{PXR} - C_{PR})$ ) a dále předpokládáme, že se zároveň rozkládá ( $k_{dis}C_{PR}$ ). Jedná se o chemickou reakci prvního řádu, což odpovídá tomu, že exponenty u koncentrací a konstant jsou rovny 1, viz *Základy fyzikální chemie: vybrané kapitoly pro posluchače Farmaceutické fakulty* [6], kap. 7. 1. 3.,

$$\frac{dC_{PR}}{dt} = k_{assoc}C_2(C_{PXR} - C_{PR}) - k_{dis}C_{PR}. \quad (3.3)$$

Poté probíhá genová transkripce ( $k_{TSK}C_{PR}$ ), mRNA je zároveň produkováno v přirozené míře vždy ( $P_R$ ) a zároveň probíhá jeho rozklad, ( $k_{mRNAdeg}C_{mRNA}$ ):

$$\frac{dC_{mRNA}}{dt} = k_{TSK}C_{PR} - k_{mRNAdeg}C_{mRNA} + P_R. \quad (3.4)$$

A nakonec vzniká bílkovina CYP3A4. Genovou translaci opět představuje translační konstanta prvního řádu ( $k_{TSL}C_{mRNA}$ ) a vzniklá látka se rovněž dále rozkládá ( $k_{CYPdeg}C_{CYP3A4}$ ):

$$\frac{dC_{CYP3A4}}{dt} = k_{TSL}C_{mRNA} - k_{CYPdeg}C_{CYP3A4}. \quad (3.5)$$

Tabulky použitého značení a jednotek:

Označení	Jednotky	Význam
$C_1$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace v krvi
$C_2$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace v játrech
$C_{PR}$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace PXR/RXR
$C_{mRNA}$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace mRNA
$C_{CYP3A4}$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace CYP3A4

Tabulka 3.2: Přehled neznámých funkcí.

Označení	Hodnota	Jednotky	Význam
$D(t)$	10	$\frac{mg}{min}$	rychlost dávkování
$Q_L$	1.3	$\frac{L}{min}$	rychlost proudění krve
$R_L$	0.0111	bezrozm.	dělicí koeficient
$V_T$	15.7	$L$	celkový objem distribuce
$V_2$	1.815	$L$	objem jater
$K$	0.1671	$\frac{L}{min}$	rychlost vylučování
$C_{PXR}$	$1.35 \times 10^{-1}$	$\frac{mg}{L}$	koncentrace PXR
$P_R$	$4.23 \times 10^{-7}$	$\frac{mg}{L \cdot min}$	produkce mRNA v pozadí
$k_{assoc}$	$\frac{k_{dis}}{5.6}$	$\frac{L}{mg \cdot min}$	asociační konstanta pro tvorbu PXR/RXR
$k_{met}$	$2.47 \times 10^{-5}$	$\frac{L}{mg \cdot min}$	metabolická konstanta druhého řádu
$k_{dis}$	$1.03 \times 10^{-4}$	$\frac{1}{min}$	disociační konstanta prvního řádu
$k_{TSK}$	39.3	$\frac{1}{min}$	transkripční konstanta prvního řádu
$k_{mRNAdeg}$	0.04	$\frac{1}{min}$	degradační konstanta prvního řádu
$k_{TSL}$	2.5	$\frac{1}{min}$	translační konstanta prvního řádu
$k_{CYPdeg}$	$2.7 \times 10^{-4}$	$\frac{1}{min}$	koeficient rozkladu CYP3A4 prvního řádu

Tabulka 3.3: Přehled použitých konstant a jejich uvažované hodnoty dle [1].

Máme tedy kompletní soustavu ODR včetně počátečních podmínek a můžeme najít její lokálně jednoznačné řešení [1].

## 3.2 Výpočet řešení získané soustavy ODR

K řešení soustavy ODR použijeme dvě různé numerické metody a podíváme se na to, jak se liší jejich řešení. Důvodem je fakt, že se jedná o *stiff* úlohu. Což nahlédneme ve zbývající části kapitoly.

K implementaci výpočtu použijeme výpočetní software MATLAB, který již disponuje funkcemi, jež budeme potřebovat. Zdrojový kód výpočtu lze nalézt v příloze č. 1.

*Stiff* úlohy jsou definovány jako úlohy s velkým tlumícím poměrem, tj. podíl reálné části největšího a nejmenšího vlastního čísla linearizované soustavy je velké číslo. Tento fakt způsobuje, že v případě, kdy chceme použít explicitní metodu pro řešení ODR, musíme zvolit velice malý krok pro zachování stability výpočtu. Při výpočtu v praxi potom potřebujeme velké množství času k získání výsledku. Oproti tomu, pokud použijeme například nějakou implicitní metodu k řešení *stiff* úloh, která si v průběhu výpočtu upravuje podle potřeby délku kroku, a tedy výpočet zjednoduší v úsecích, kdy se řešení „moc nemění“, dostaneme řešení v mnohem kratším čase.

Teorii pro *stiff* úlohy se nebudeme dále zabývat, neboť není hlavním cílem této práce. Více informací k dané problematice lze nalézt například v [5]. Nyní pouze

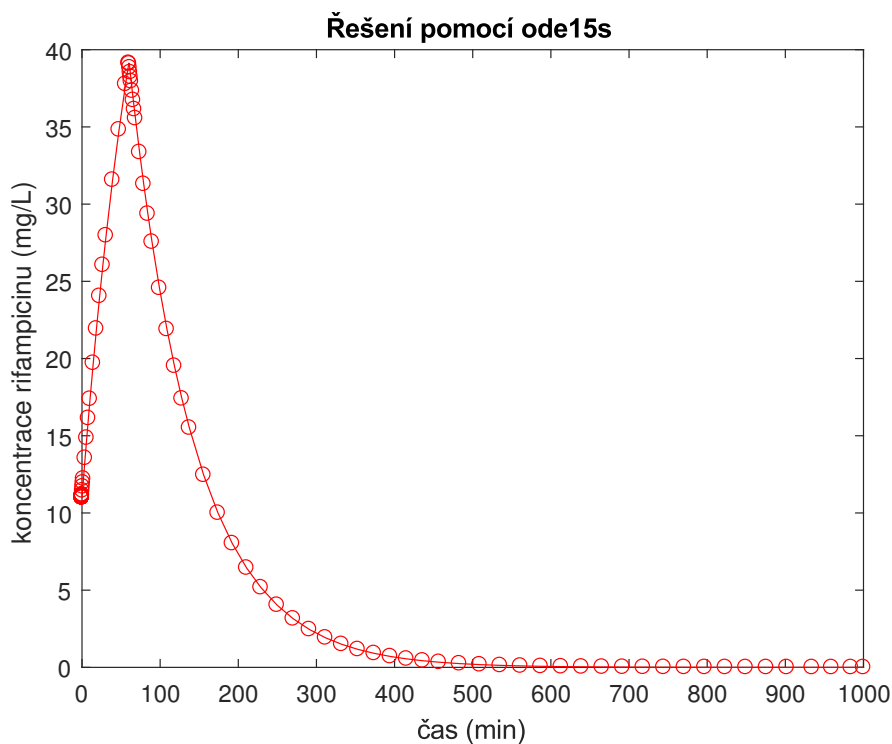
<sup>1</sup>Snadno se ověří, že funkce, která definuje soustavu, je lokálně lipschitzovská na otevřené souvislé množině, a tedy splňuje předpoklady Picardovy věty viz [5]

porovnáme řešení, která jsme obdrželi za použití základní metody pro řešení ODR *ode45* a speciální funkce *ode15s* pro *stiff* úlohy v MATLABu.

Výpočet	Kroky <i>ode15s</i>	Kroky <i>ode45</i>
Koncentrace rifampicinu na $[0, 1000]$	108	77 925
Indukce CYP3A4 na $[0, 5000]$	138	389 517

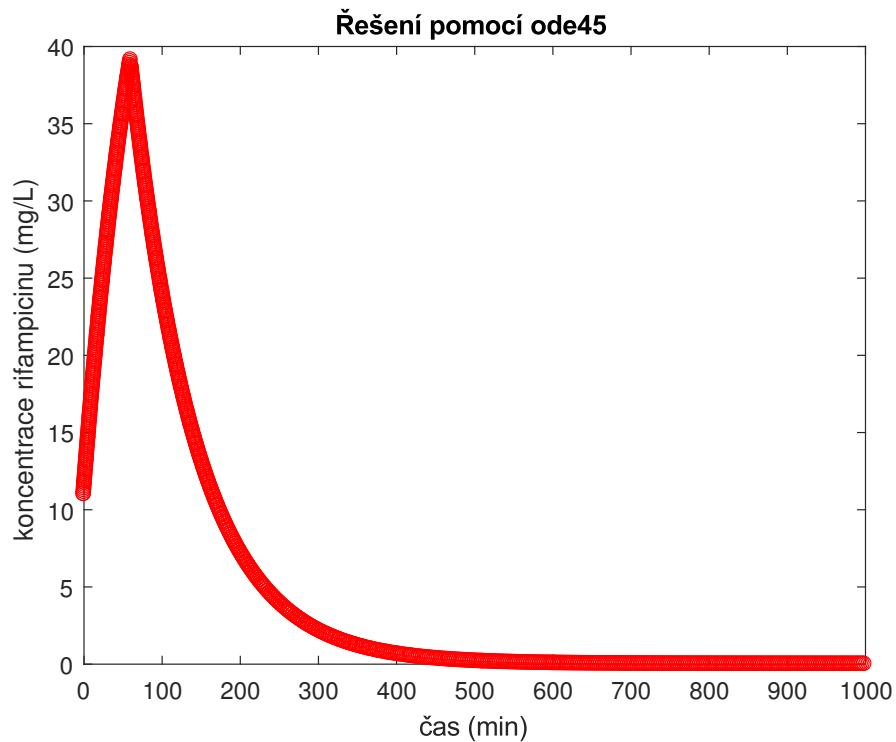
Obrázek 3.3: Počet kroků potřebných pro výpočet řešení pomocí *ode15s* a *ode45*.

Pokud porovnáme obrázek 3.4 a 3.5, snadno poznáme, že pro získání řešení naší úlohy pomocí obyčejné řešící funkce *ode45* v MATLABu potřebujeme nepřiměřené množství dělicích bodů, což můžeme vidět i v tabulce 3.3. Stejné pozorování můžeme provést i při výpočtu funkce koncentrace  $C_{CYP3A4}$  na obrázcích 3.6 a 3.7.

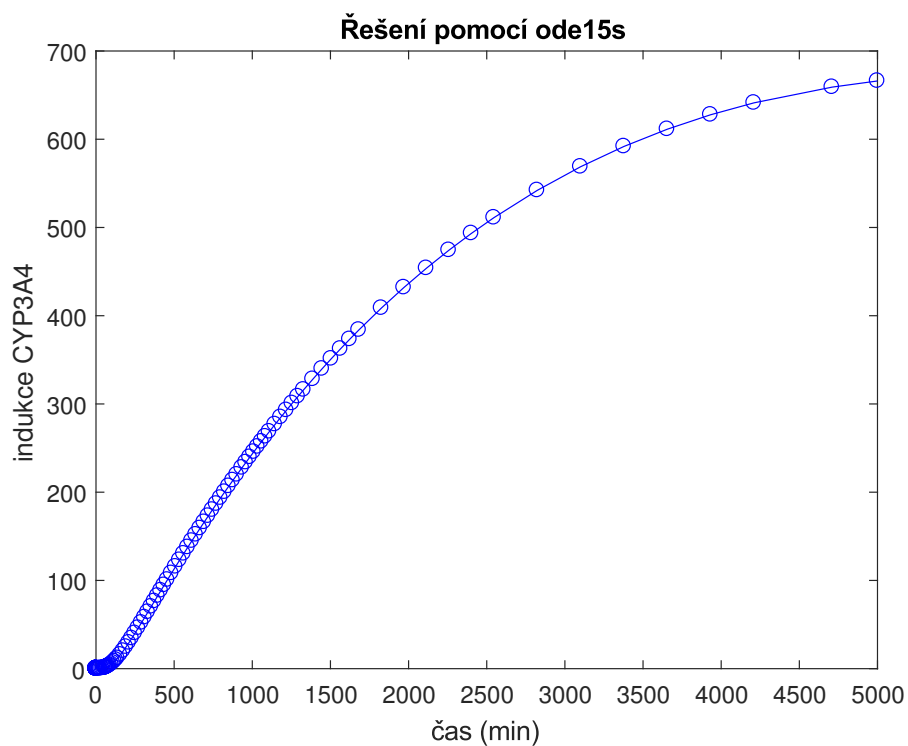


Obrázek 3.4: Koncentrace rifampicinu v krvi při dávkování 600 mg v průběhu prvních 60 minut. Řešení získané pomocí funkce *ode15s* - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu.

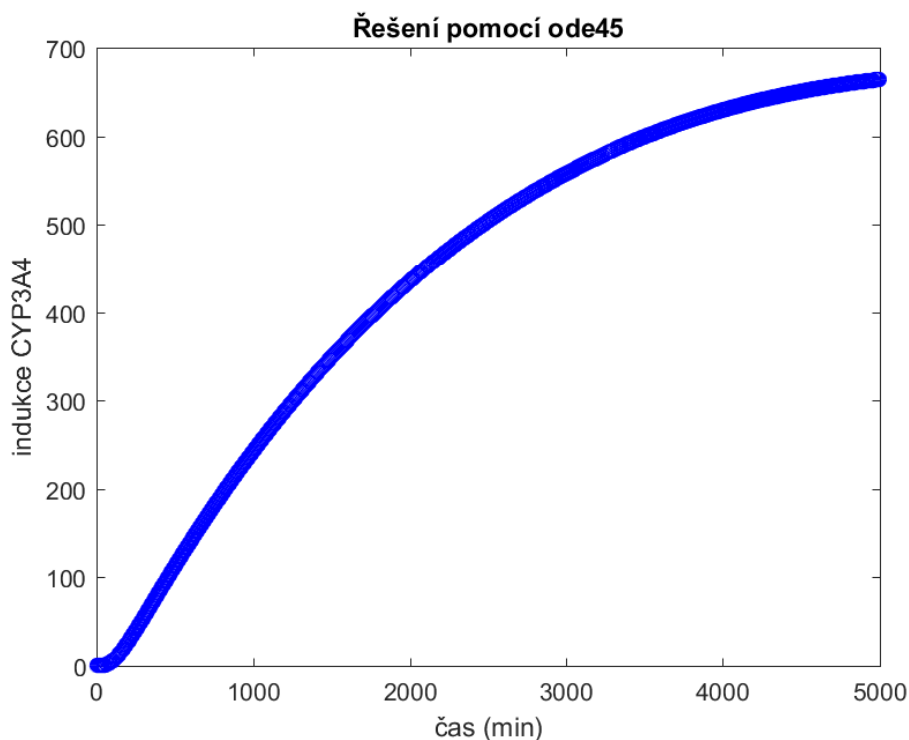




Obrázek 3.5: Koncentrace rifampicinu v krvi při dávkování 600 mg v průběhu prvních 60 minut. Řešení získané pomocí funkce *ode45* - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu.



Obrázek 3.6: Indukce CYP3A4 v játrech. Řešení získané pomocí funkce *ode15s* - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu.



Obrázek 3.7: Indukce CYP3A4 v játrech. Řešení získané pomocí funkce `ode45` - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu.

### 3.3 Výpočet tlumícího poměru

Nyní linearizujeme naši soustavu rovnic ve smyslu Věty 6 a podíváme se na její vlastní čísla. Z toho budeme moci rovněž usoudit něco o *stiff* vlastnosti úlohy a stabilitě jejího řešení.

$$\mathbb{A}(t) = \begin{pmatrix} -\frac{Q_L - K}{V_T - V_2} & \frac{Q_L}{V_T - V_2} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{Q_L}{V_2} & \star & k_{assoc}C_2(t) & 0 & -k_{met}C_2(t) \\ 0 & \blacklozenge & -k_{assoc}C_2(t) - k_{dis} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_{TSK} & -k_{mRNAdeg} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_{TSL} & -k_{CYPdeg} \end{pmatrix},$$

kde  $\star = -\frac{Q_L}{V_2 R_L} - k_{assoc}C_{PXR} + k_{assoc}C_{PR}(t) - k_{met}C_{CYP3A4}(t)$   
a  $\blacklozenge = k_{assoc}C_{PXR} - k_{assoc}C_{PR}(t)$ .

Tam, kde máme v matici členy závislé na čase z tabulky 3.2, se její prvky v závislosti na čase mění.

Nyní snadno spočteme vlastní čísla matice  $\mathbb{A}(t)$ :

$$\lambda_1(t) = -\frac{Q_L + K}{V_T - V_2} \quad (3.6)$$

$$\lambda_2(t) = -\frac{Q_L}{V_2 R_L} - k_{assoc} C_{PXR} + k_{assoc} C_{PR}(t) - k_{met} C_{CYP3A4}(t) \quad (3.7)$$

$$\lambda_3(t) = -k_{dis} - k_{assoc} C_2(t) \quad (3.8)$$

$$\lambda_4(t) = -k_{mRNAdeg} \quad (3.9)$$

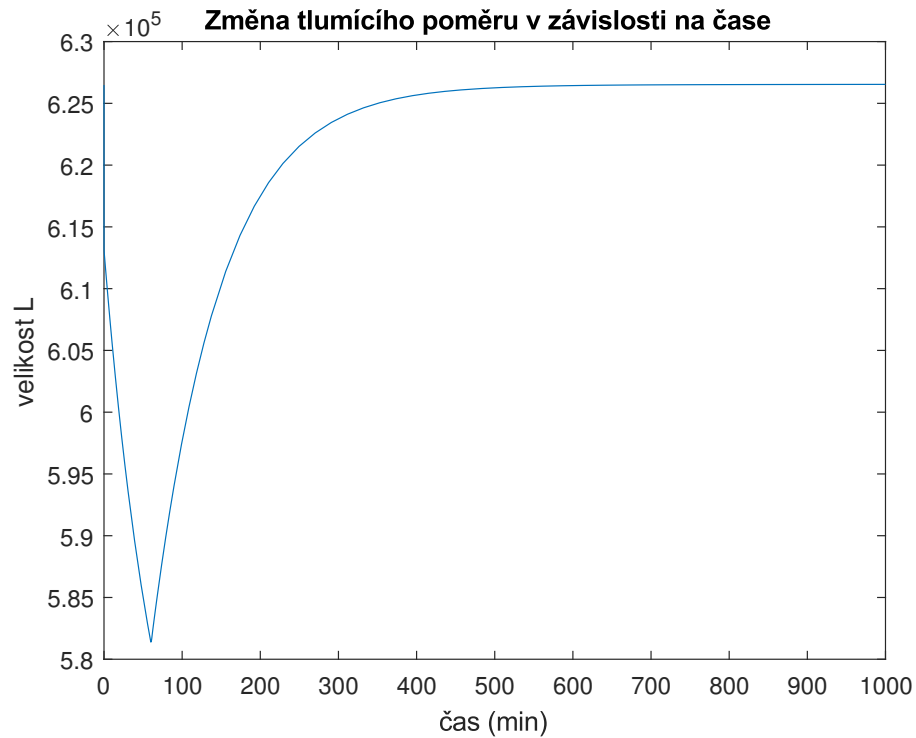
$$\lambda_5(t) = -k_{CYPdeg}. \quad (3.10)$$

Vidíme, že všechna vlastní čísla jsou záporná v každém čase, tedy řešení je podle Věty 6 asymptoticky stabilní.

Dále můžeme vypočítat tlumící poměr  $L(t)$  :

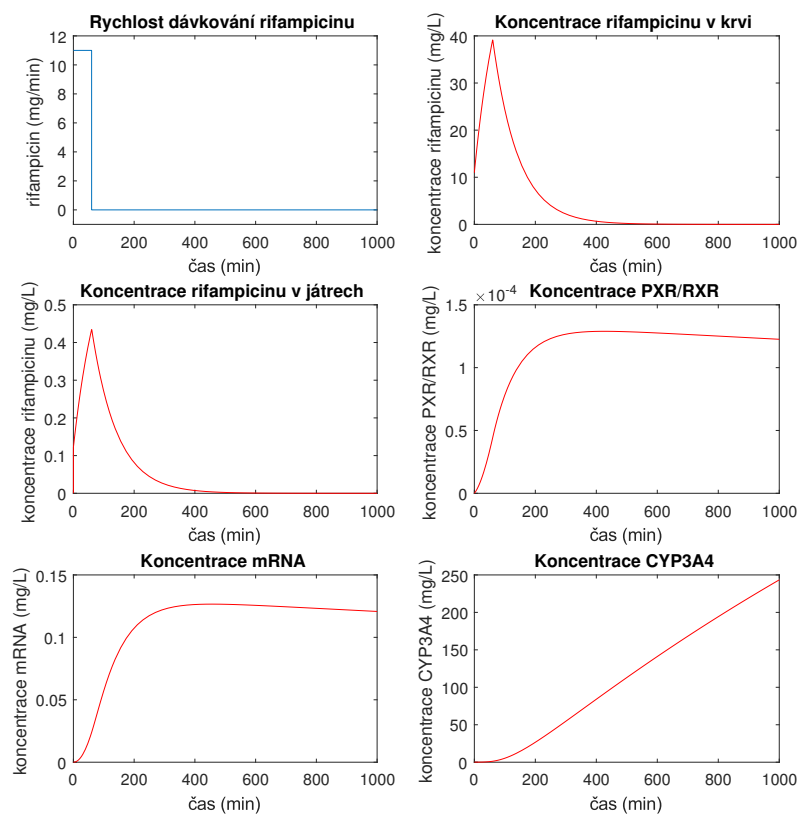
$$L(t) = \frac{\max_{i=1,\dots,5} |Re(\lambda_i(t))|}{\min_{j=1,\dots,5} |Re(\lambda_j(t))|},$$

což je funkce závislá na čase, kde pro všechna  $t$  platí  $L(t) \gg 1$ , tedy můžeme říci, že tlumící poměr úlohy je velký a tedy se jedná o *stiff* úlohu. Kód použitý pro výpočet tlumícího poměru se nachází v příloze č. 2 a jeho velikost můžeme pozorovat i na obrázku 3.8. Lze si všimnout, že změny v tlumícím poměru samotném nejsou velké a nepozorujeme tak přínosnou souvislost mezi  $L(t)$  a velikostí časového kroku algoritmu *ode15s* na obrázcích.

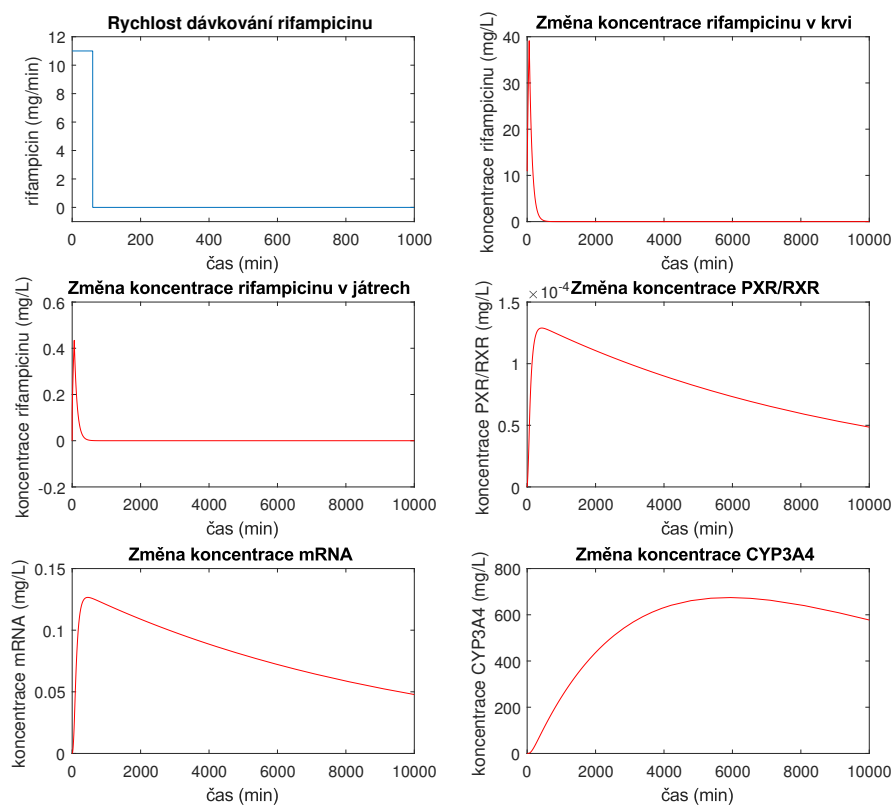


Obrázek 3.8: Tlumící poměr úlohy v závislosti na čase.

Pro úplnost ještě uvádíme řešení celé soustavy získané pomocí funkce *ode15s*. Výsledné funkce můžeme pozorovat na obrázku 3.9 a 3.10, kde můžeme pozorovat průběh funkcí v pokročilém čase.



Obrázek 3.9: Průběh sledovaných funkcí v závislosti na čase na  $[0,1000]$ . Pro porovnání uvádíme i průběh funkce dávkování rifampicinu.



Obrázek 3.10: Průběh sledovaných funkcí v závislosti na čase na  $[0,10000]$ . Pro porovnání uvádíme i průběh funkce dávkování rifampicinu.

# Závěr

Odvodili jsme základní farmakokinetický model distribuce léku v organismu a analyzovali jeho vlastnosti – jednoznačnost řešení a stabilitu. V základním případě se jedná o homogenní soustavu diferenciálních rovnic s konstantními koeficienty, kterou můžeme snadno řešit pomocí maticové exponenciály. Jednoznačnost dostáváme díky počátečním podmínkám. Fakt, že je soustava stabilní, jsme ověřili v případě, že se sledované látky v jednotlivých kompartmentech neprodukují.

Dále jsme uvažovali příklad složitějšího farmakokinetického modelu, který zahrnuje i chemickou reakci metabolitů popsanou v literatuře (kdy dochází ke zpětné regulaci koncentrace účinné látky pomocí aktivace příslušného proteinu). Získaná soustava ODR, pak obsahuje některé nelineární členy. Uvedli jsme proto teorii k linearizované stabilitě řešení a k lokální jednoznačnosti řešení obecné soustavy ODR. Při numerickém řešení soustavy jsme zjistili, že jsme získali tzv. stiff problém, který není snadno řešitelný pomocí standardních numerických metod pro výpočet ODR. Z toho důvodu jsme srovnali různé metody numerického řešení naší soustavy a provedli výpočet tlumícího poměru, který nám dává informaci o tom, že je náš problém stiff, a že problémy při výpočtu řešení nejsou způsobeny jiným faktorem. Všechny výpočty jsme implementovali v prostředí MATLAB.

# Literatura

- [1] LUKE, Nicholas S., Michael J. DEVITO, Imran SHAH a Hisham A. EL-MASRI. Development of a Quantitative Model of Pregnane X Receptor (PXR) Mediated Xenobiotic Metabolizing Enzyme Induction. *Bulletin of Mathematical Biology*. 2010, **2010**(72), 1799-1819. DOI: 10.1007/s11538-010-9508-5.
- [2] MAZUMDAR, J. *An introduction to mathematical physiology and biology*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press, c1999. Cambridge studies in mathematical biology. ISBN 0521641101.
- [3] JANKŮ, Ivo. *Farmakokinetické základy dávkování léků*. Praha: Avicenum, 1986.
- [4] DUINTJER TEBBENS, Erik Jurjen, Iveta HNĚTYNKOVÁ, Martin PLEŠINGER, Zdeněk STRAKOŠ a Petr TICHÝ. *Analýza metod pro maticové výpočty: základní metody*. Praha: Matfyzpress, 2012. ISBN 9788073782016.
- [5] HAIRER, Ernst a Gerhard WANNER. *Solving ordinary differential equations*. 2nd rev. ed. Berlin: Springer, 1996. Springer series in computational mathematics. ISBN 3540604529.
- [6] LÁZNÍČKOVÁ, Alice a Vladimír KUBÍČEK. *Základy fyzikální chemie: vybrané kapitoly pro posluchače Farmaceutické fakulty* [online]. 3. vyd. Praha: Karolinum, 2014 [cit. 2017-04-30]. Učební texty Univerzity Karlovy v Praze. ISBN 9788024627915. Dostupné z: <http://site.ebrary.com/lib/cuni/Doc?id=10997444>
- [7] GRANT, Christopher P. *Lecture Notes on Ordinary Differential Equations* [online]. Brigham Young University, 1999 [cit. 2017-04-30]. Dostupné z: <https://math.byu.edu/grant/courses/m634/f99/mega.pdf>

# Seznam obrázků

1.1	Limitní chování funkce $w(t)$ a její asymptota $w_\infty$ . Konstanty pro vykreslení funkce jsme použili z příkladu v Kapitole 3; zde však uvažujeme pouze přechod dávkovaného léku mezi kompartmenty a jeho vylučování. . . . .	9
1.2	Změna chování funkce $w(t)$ v závislosti na rychlosti dávkování léku, zde $V_1 = 10 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ , $V_2 = 15 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ a $V_3 = 20 \text{ mg} \cdot \text{min}^{-1}$ . . . . .	9
3.1	Schéma uvažovaného dvoukompartementového modelu, viz [1]. . . . .	16
3.2	Popis zkoumaného procesu. Čísla reprezentují jednotlivé reakce, které jsou popsány v tabulce 3.1. Převzato z článku [1]. . . . .	17
3.3	Počet kroků potřebných pro výpočet řešení pomocí <i>ode15s</i> a <i>ode45</i> . . . . .	20
3.4	Koncentrace rifampicinu v krvi při dávkování 600 mg v průběhu prvních 60 minut. Řešení získané pomocí funkce <i>ode15s</i> - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu. . . . .	20
3.5	Koncentrace rifampicinu v krvi při dávkování 600 mg v průběhu prvních 60 minut. Řešení získané pomocí funkce <i>ode45</i> - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu. . . . .	21
3.6	Indukce CYP3A4 v játrech. Řešení získané pomocí funkce <i>ode15s</i> - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu. . . . .	21
3.7	Indukce CYP3A4 v játrech. Řešení získané pomocí funkce <i>ode45</i> - kroužky značí jednotlivé uzly výpočtu. . . . .	22
3.8	Tlumicí poměr úlohy v závislosti na čase. . . . .	23
3.9	Průběh sledovaných funkcí v závislosti na čase na $[0,1000]$ . Pro porovnání uvádíme i průběh funkce dávkování rifampicinu. . . . .	24
3.10	Průběh sledovaných funkcí v závislosti na čase na $[0,10000]$ . Pro porovnání uvádíme i průběh funkce dávkování rifampicinu. . . . .	25



# Seznam tabulek

3.1	Tabulka reakcí popsaných na obrázku 3.2.	17
3.2	Přehled neznámých funkcí.	18
3.3	Přehled použitých konstant a jejich uvažované hodnoty dle 11.	19

# Přílohy

## 1. Výpočet řešení soustavy z kapitoly 3

Používáme MATLAB R2016b.

```
%nejprve si definujeme konstanty
Q = 1.3; %rychlost proudeni krve
R = 0.0111; %delici koef
Vt = 15.7; %celk. objem
V2 = 1.815; %obj. jater
K = 0.1671; %rychl. vylucovani
pxr = 1.35*1e-1; %konc. PXR
P = 4.23*1e-7; %produkce mRNA na pozadi
kmet = 2.47*1e-5; %met. konst
kdis = 1.03*1e-4; %disoc. konst
kass = kdis/5.6; %asoc. konst
ktsk = 39.3; %transkripce
krnad = 0.04; %degr. RNA
ktsl = 2.5; %translace
kcypd = 2.7*1e-4; %degr. CYP3A4
c = zeros(5,1);%oznacime c vektor koncentraci kde
d = zeros(5,1);%vektor koncentraci, kdyz resime ode45
%c(:,1) - koncentrace v krvi
%c(:,2) - konc. v jatrech
%c(:,3) - konc. PXR/RXR
%c(:,4) - konc. mRNA
%c(:,5) - konc. CYP3A4
%pocatecni podminky vyjadrene v textu jako podil konstant
c4tz = P/krnad;
c5tz = (ktsl/kcypd)*c4tz;

%reseni
%koncentrace rif. v krvi
[t,c] = ode15s(@ode1, [0 1000], [11 0 0 c4tz c5tz]);
[s,d] = ode45(@ode1, [0 1000], [11 0 0 c4tz c5tz]);
figure('Name','Změna koncentrace rifampicinu v krvi');

subplot(1,2,1);
plot(t,c(:,1),'-or');
title('Řešení pomocí ode15s');
xlabel('čas (min)');
ylabel('koncentrace rifampicinu (mg/L)');

subplot(1,2,2);
plot(s,d(:,1),'-or');
title('Řešení pomocí ode45');
xlabel('čas (min)');
ylabel('koncentrace rifampicinu (mg/L)');

%kolik jsme potrebovali kroku
ode151=length(c(:,1));
ode451=length(d(:,1));
```

```

%koncentrace CYP3A4
[t,c] = ode15s(@ode1, [0 5000], [11 0 0 c4tz c5tz]);
[s,d] = ode45(@ode1, [0 5000], [11 0 0 c4tz c5tz]);
figure('Name','Změna koncentrace CYP3A4 v játrech');

subplot(1,2,1);
plot(t,c(:,5),'-ob');
title('Řešení pomocí ode15s');
xlabel('čas (min)');
ylabel('indukce CYP3A4');

subplot(1,2,2);
plot(s,d(:,5),'-ob');
title('Řešení pomocí ode45');
xlabel('čas (min)');
ylabel('indukce CYP3A4');

function [ dcdt ] = ode1(t,c)
%nacteni ode jako funkce
Q = 1.3; %rychlost proudeni krve
R = 0.0111; %delici koef
Vt = 15.7; %celk. objem
V2 = 1.815; %obj. jater
K = 0.1671; %rychl. vylucovani
pxr = 1.35*1e-1; %konc. PXR
P = 4.23*1e-7; %produkce mRNA na pozadi
kmet = 2.47*1e-5; %met. konst
kdis = 1.03*1e-4; %disoc. konst
kass = kdis/5.6; %asoc. konst
ktsk = 39.3; %transkripce
krnad = 0.04; %degr. RNA
ktsl = 2.5; %translace
kcypd = 2.7*1e-4; %degr. CYP3A4
dcdt = zeros(5,1);

if t<60
    Dt=11;
else
    Dt=0;
end
dcdt(1) = (Dt+Q*c(2)/R - Q*c(1) - K*c(1))/(Vt - V2);
dcdt(2) = (Q/V2)*(c(1) - c(2)/R) - kass*c(2)*(pxr - c(3)) - kmet*c(5)*c(2);
dcdt(3) = kass*c(2)*(pxr - c(3)) - kdis*c(3);
dcdt(4) = ktsk*c(3) - krnad*c(4) + P;
dcdt(5) = ktsl*c(4) - kcypd*c(5);
end

```

## 2. Výpočet tlumicího poměru úlohy v kapitole 3

```
[t,c] = ode15s(@ode1, [0 1000], [11 0 0 c4tz c5tz]);

u=linspace(0,length(c(:,1)));
l1=-(Q+K)/(Vt-V2).*ones(length(c(:,1)),1);
l2=-Q/(V2*R).*ones(length(c(:,1)),1)-kass*pxr+c(:,3)-kmet*c(:,5);
l3=-kdis.*ones(length(c(:,1)),1)-kass*c(:,2);
l4=-krnad.*ones(length(c(:,1)),1);
l5=-kcypd.*ones(length(c(:,1)),1);

for i=1:length(c(:,1))
    L(i)=-l2(i)/min([-l1(i),-l3(i),-l4(i),-l5(i)]);
end
```