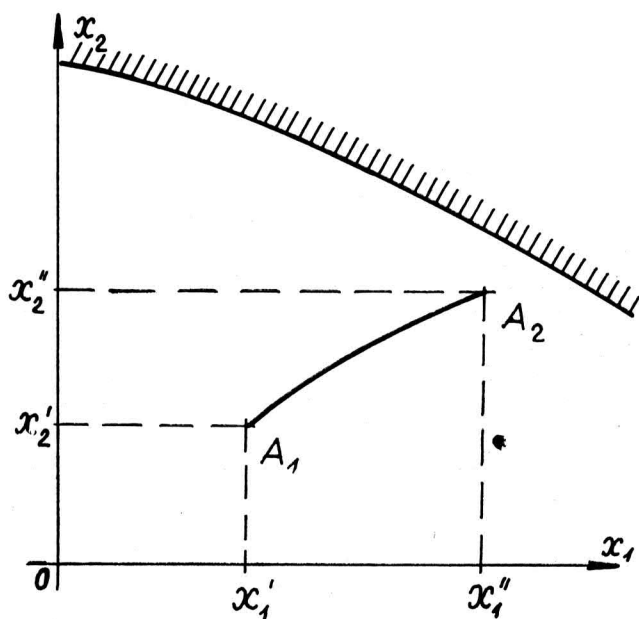


VYUŽITÍ KYBERNETIKY V PROCESU LÉČENÍ

Překlad sovětského originálu autorů: L. I. Fejgin, A. P. Kopelovič, A. L. Syrkin

V posledních letech se v Sovětském svazu a v mnoha jiných zemích publikuje řada prací, jež se týkají možností a způsobu vytváření programů pro číslicové samočinné počítače v oblasti diagnostiky. Proces léčení, jež je procesem cílevědomého působení na nejrůznější faktory a funkce v organismu, může být analyzován pomocí kybernetiky. Stav organismu je možno charakterizovat soustavou vhodně vybraných parametrů, přičemž každý z těchto parametrů nabývá v libovolném okamžiku konkrétní, měřitelné a číselně vyjádřitelné hodnoty. Jako příklad lze uvést krevní tlak, tělesnou teplotu, tepovou frekvenci apod. Předpokládejme pro jednoduchost, že stav organismu bude charakterizován jednoduchou soustavou dvou parametrů x_1 a x_2 (obr. 1).



Obr. 1

Hodnoty prvního parametru, x_1 , můžeme vynést na horizontální osu souřadnicového systému, hodnoty druhého parametru, x_2 , na vertikální osu. Předpokládejme, že na počátku léčení odpovídá stav organismu bodu A_1 (obr. 1). V tomto stavu má parametr x_1 konkrétní hodnotu x_1' a parametr x_2 hodnotu x_2' . Vytyčme si za cíl léčení stav organismu, jenž odpovídá bodu A_2 , to znamená, že parametr x_1 nabude hodnoty x_1'' a parametr x_2 hodnoty x_2'' . Řídícími činiteli, jež zajistí přechod organismu z jednoho stavu do druhého v průběhu léčení, jsou léky. Organismus může přejít v průběhu léčení z výchozího stavu do žádaného stavu po nejrůznějších drahách, z nichž jedna je právě zobrazena na

obr. 1. Určitá dráha je vlastně dána volbou dávkování léků během léčení a měla by odpovídat optimální dráze, představující nejefektivnější způsob léčení. Za kritérium efektivity může být zvolen čas, za který se dosáhne žádaného stavu organismu. V tomto případě bude optimálním procesem řízení takový proces, při němž bude doba léčení minimální. Při určování optimálního dávkování je nezbytné znát nebezpečné oblasti stavů organismu, jimiž dráha nesmí procházet (oblast je na obr. 1 vyšrafována), například oblasti nadměrně sníženého arteriálního tlaku apod. Kromě toho samotné dávky musí být často omezeny vzhledem k toxicitě preparátu. Při určení optimálního dávkování léku v libovolném časovém okamžiku je třeba vycházet ze známé reakce organismu na dávkování v proběhlé již části léčení. Má-li se určit počáteční dávkování, kdy není známa reakce organismu, je možno vyjít ze statistických údajů, jež charakterizují reakce organismů na odpovídající preparát v dříve zkoumaných případech.

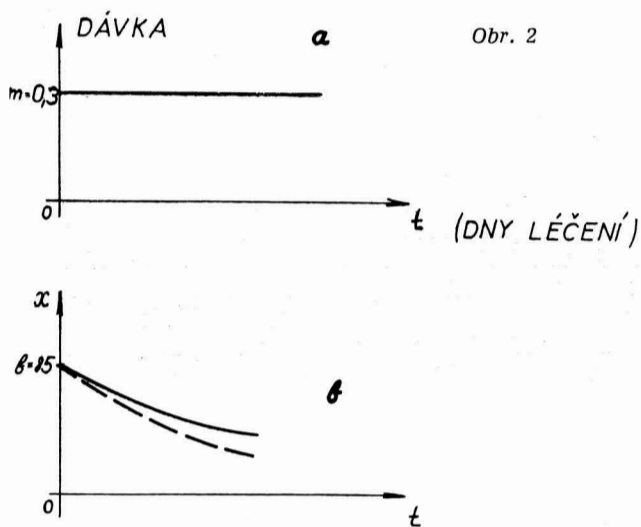
Výše uvedenou problematiku optimálního řízení (v našem případě např. průběhu léčení) se zabývá teorie optimálních systémů, jež je součástí kybernetiky.

Výše uvedený přístup k procesu léčení je důležitý i proto, že v současné době se ukazuje individuální přístup k dávkování léčiv jako nevyhovující, závisící ve značné míře na subjektivních faktorech. Jde o to, že vlastní zkušenost lékaře je často nedostatečná či chybná, což se projevuje nejčastěji tím, že lékař předepíše neefektivní dávkování, méně často tak, že je voleno „nadměrná odvaha“ v léčení. Kromě toho nezřídka i zkušený lékař může udělat jen přibližnou prognózu léčení ve vztahu k dávkování, jež má zajistit dosažení žádaného stavu organismu, a to po dlouhodobé analýze případu. Je třeba vzít v úvahu ohromné množství faktorů, jež působí na hodnotu kteréhokoli parametru ve složité biologické soustavě, dále jejich různorodé vzájemné působení, a jak bývá pravidlem, nedostačující objem informací o stavu organismu. Jazykem kybernetiky lze říci, že soustava řízení organismu během léčení je systém s neúplnou informací za současného působení značného počtu doplňkových účinků. Je vidět, že prognóza terapie je velmi obtížná dokonce i při léčení jakýmkoli jedním preparátem. Tím více jsou opodstatněny snahy používat matematické metody řízení procesu léčení.

Rozebereme nyní, jako poměrně jednoduchý příklad, úkol přicházející v úvahu při mnoha onemocněních, a to jak snížit hladinu protrombinu v krvi. V tomto případě je stav organismu

charakterizován jediným parametrem x , jež představuje protrombinový index (v procentech). Řídicím prostředkem hladiny parametru x je léčivý preparát — antikoagulancia. Úkol spočívá ve správném určení jednodenních dávek antikoagulancií, aby organismus byl co nejrychleji přiveden z počátečního stavu, jemuž obvykle odpovídá hodnota protrombinového indexu $x = 80\%$ až 110% , do žádaného stavu $x = 40\%$ až 50% . Za nebezpečnou oblast pro organismus budeme pokládat takovou, v níž je hodnota protrombinového indexu x menší než 30% . Aby bylo možno ovládat hladinu protrombinu, je nezbytné vyjádřit funkční závislost mezi dávkami antikoagulancií a hodnotou protrombinového indexu.

Předpokládejme, že po určitou dobu bude denní dávkování antikoagulancií konstantní a bude rovno m jednotkám (podle obr. 2a bude například $m = 0,3$ g). Analýza závislosti protrombinového indexu na dávkách antikoagulancia ukázala, že je možno vyjádřit vztah mezi dávkou antikoagulancia a snížením hladiny protrombinu diferenciální rovnicí prvního řádu. Křivka snižování hladiny protrombinu je znázorněna plnou čarou na obr. 2b. Stejně jako na obr. 2a



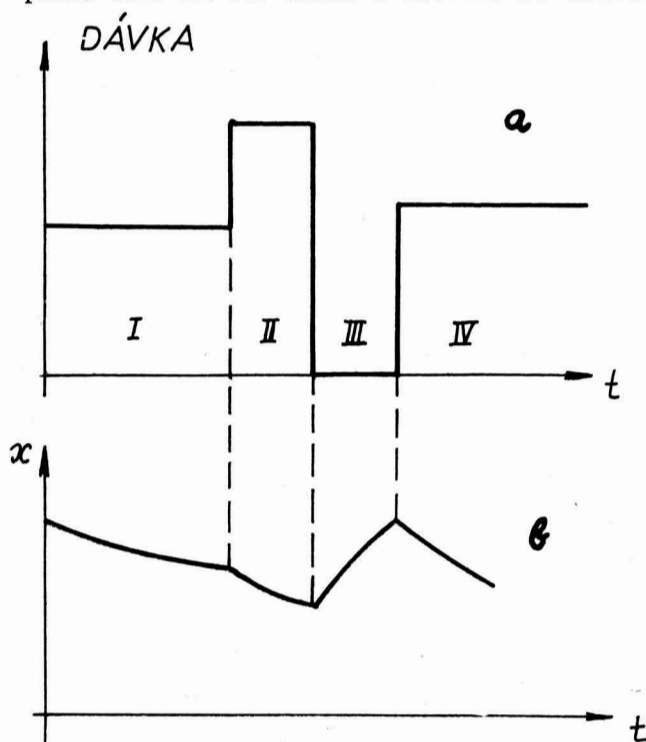
je na horizontální ose (t) vynesena průběžná doba léčení (jednotka je jeden den), na vertikální ose jsou vyneseny hodnoty protrombinového indexu (x). Na ose je vyznačena počáteční hodnota hladiny protrombinu $x = b = 85\%$. Rovnice křivky (obr. 2b) má pak tvar:

$$x = b - km \left(1 - e^{-\frac{t}{T}} \right) \quad (1).$$

Význam symbolů x , m , b byl vysvětlen výše. T — koeficient, nazvaný též časovou konstantou, k — koeficient zesílení, e — základ přirozených logaritmů.

Z rovnice je patrné, že průběh křivky snižování hladiny protrombinu je závislý na koeficientech k , T (b , m jsou určeny). Hodnoty těchto koeficientů jsou různé u každého organismu,

neboť určují jeho individuální reakci na použitý lék. Čím větší je například hodnota koeficientu zesílení (k), tím intenzivněji klesá hladina protrombinu při stejném dávkování antikoagulancií (m), jak je patrné z čárkované křivky na obr. 2b. Jestliže se v průběhu periody léčení bude dávka antikoagulancia měnit, křivka změny hladiny protrombinu, kterou získáme jako výsledek řešení diferenciální rovnice v jednotlivých úsecích periody léčení, v nichž $m = \text{konst.}$, má tvar podle obr. 3b. Na úseku I dochází ke snížení



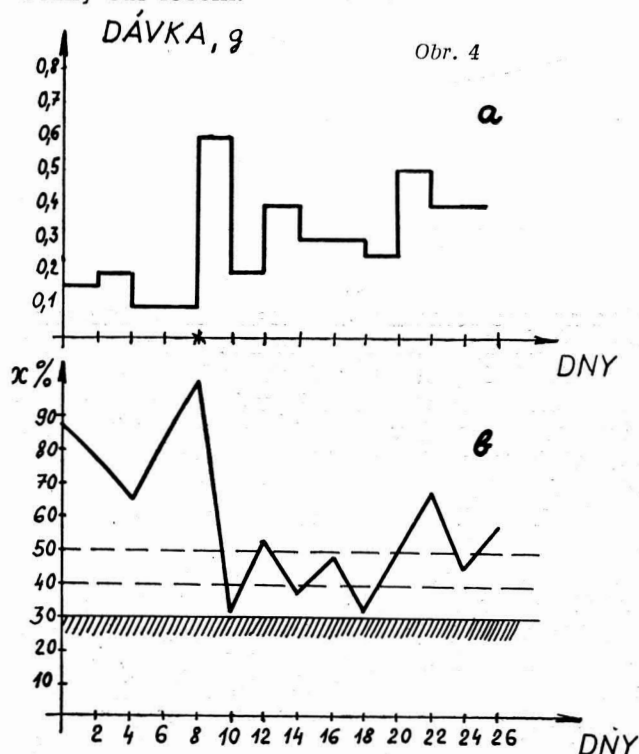
Obr. 3

hladiny protrombinu, na úseku II v důsledku zvýšení dávky antikoagulancia je snižování ještě intenzivnější. Jestliže v úseku III přestane pacient užívat antikoagulancia, v důsledku regulačních mechanismů v organismu dochází ke zvyšování indexu protrombinu. Obnovení užívání léku v úseku IV zastaví nárůst protrombinu a vyvolá jeho opětovné snižování, jako tomu bylo v úsecích I, II.

Proces snižování hladiny protrombinu je možno řídit takto: Periodicky se provádí měření protrombinového indexu. Po každém měření se vypočítá na základě všech předchozích výsledků měření a známých dávek antikoagulancia v průběžné době léčení střední hodnota koeficientů rovnice (k , T). Při výpočtu koeficientů mají výsledky pozdějších měření větší „váhu“ oproti výsledkům na počátku léčení. Tímto „vážením“ dochází k postupnému „zapomínání“ dřívějších reakcí organismu a k neustálému obnovování informace o výsledku působení léku. Na základě vypočtených středních hodnot koeficientů vypočítá se z rovnice (1) dávka na následující dny (pacient ji bude užívat do okamžiku dalšího měření), která je nezbytná, má-li se organismus dostat do žádaného stavu. Vzhledem k tomu, že

koeficienty k , T , jež charakterizují reakci organismu na působení antikoagulantů, se mění s časem nepravidelně, tj. mají časově charakter nahodilého jevu, je nezbytné výše popsaný regulační proces udržovat po celou dobu, ve které se požaduje udržení žádané nízké hladiny protrombinu.

Výše popsaná metodika určování dávkování antikoagulantů byla použita v klinické praxi fakultní terapie I. moskevské Sečenovovy lékařské fakulty. Matematikovi — operátorovi byla hlášena hodnota protrombinového indexu, ze které vypočítal denní dávky antikoagulantů do následující analýzy krve (2—3 dny). Při velkém počtu pacientů je výhodné řešit úlohu využitím počítače. Podle výše uvedené metodiky probíhalo léčení 10 nemocných. Vezmeme-li v úvahu velký počet možných vedlejších faktorů působících v organismu a relativně úzké optimální pásmo (40 % až 50 %), lze konstatovat, že dosažené přiblížení k žádané úrovni je velmi uspokojivé. Charakteristickým příkladem je graf změny protrombinového indexu ve vztahu k denním dávkám neodicumarinu v jednotlivých úsecích léčení. Křivka odpovídající průběžnému stavu jednoho z výše uvedených 10 pacientů je na obr. 4. Na ose úseček (horizontální) je vynesena průběžná čas léčení.



Na počátku léčení měl protrombinový index hodnotu 86 %, žádaná hodnota je 40 % až 50 %. Na obr. 4b je vyšrafována nebezpečná oblast.

Výpočet správných denních dávek byl prováděn od 8. dne léčení (tento okamžik je vyznačen na obr. 4a hvězdičkou). Do tohoto dne byly dávky určovány odhadem a zkušeností lékaře. První vypočtená denní dávka měla hodnotu 0,6 g. Při účinku této denní dávky se v průběhu dalších 2 dní (8.—10. den) snížila úroveň protrombinu ze 100 % na 31 %. V následujících dvou dnech (10.—12. den) byla vypočtena hodnota denní dávky 0,2 g, čímž se zvýšil protrombinový index na 52 %. Další průběh změny hladiny protrombinu a vypočtené dávkování jsou patrné z grafu na obr. 4. Extrémní hodnotu grafu změny hladiny protrombinu v 21. dni léčení je pravděpodobně možno vysvětlit tím, že se prodloužil v tomto období časový úsek mezi 2 analýzami oproti předcházejícím úsekům provádění analýzy u tohoto pacienta. Zkoumáním všech ostatních 9 pacientů lze totiž udělat závěr, že odchylka protrombinového indexu od žádané úrovně je tím menší, čím častěji se určí hladina protrombinu.

Při použití matematické metody výpočtu denních dávek nedochází k chybám, jež vznikají při nedostatečné zkušenosti lékaře (tak např. v popisovaném případě podle obr. 4 lékař příliš brzy snížil dávku neodicumarinu na 0,1). Často se stalo, že matematický výpočet denní dávky se dosti lišil od hodnoty, již by doporučil i velmi zkušený lékař. Vypočtené hodnoty byly téměř vždy vyšší než hodnoty určené lékařem, avšak ukázaly se v dalším průběhu jako zcela správné.

Při dalších klinických experimentech je nezbytné zvětšit počet pozorování a prodloužit periodu léčení, vyjasnit maximální interval mezi měřeními protrombinového indexu, jenž stále ještě umožní provádět správnou, spolehlivou prognózu léčení atd. Je však patrné, že již první výsledky dokazují, že lze daný problém principiálně správně řešit. Je nezbytné provádět další experimenty v široké oblasti řízení procesu léčení.

Závěr

Proces léčení je možno chápat jako proces optimálního řízení organismu a tudíž otázky s ním související lze řešit zvládnutím a aplikací teorie optimálních systémů. Metodami této teorie lze vypočítat dávkování léků, jež jsou řídicím prostředkem pro přivedení organismu do žádaného stavu. Výše popsanou metodu řízení procesu léčení je možno aplikovat s úspěchem při léčení nemocí nejrůznějšího charakteru.

Literatura

Feldbaum, A. A.: Základy teorie optimálních automatických soustav. Nakladatelství „Nauka“ 1966.