

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

Національний аерокосмічний університет ім. М.Є. Жуковського  
«Харківський авіаційний інститут»

Факультет радіоелектроніки, комп'ютерних систем та інфокомунікацій

Кафедра радіоелектронних та біомедичних комп'ютеризованих засобів і  
технологій

**Пояснювальна записка  
до кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_ магістра

(освітньо-кваліфікаційний рівень)

на тему: «Метод визначення фармакокінетичних характеристик  
радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога»

ХАІ.502.564М.23О.163.5444174 ПЗ

Виконав: студент 2 курсу групи № 564М  
Галузь знань 16 Хімічна та біоінженерія  
Спеціальність 163 Біомедична інженерія  
Освітня програма «Біомедична  
інформатика та радіоелектроніка»

(код і найменування напряму підготовки)

\_\_\_\_\_ Уделько Д.С.

(прізвище й ініціали студента)

Керівник: доц. Довнар О.Й.

(прізвище й ініціали)

Рецензент: проф. Косуліна Н.Г.

(прізвище й ініціали)

Харків – 2024

**Міністерство освіти і науки України**  
**Національний аерокосмічний університет ім. М. Є. Жуковського**  
**«Харківський авіаційний інститут»**

Факультет радіоелектроніки, комп'ютерних систем та інфокомунікацій  
(повне найменування)

Кафедра радіоелектронних та біомедичних комп'ютеризованих засобів і технологій  
(повне найменування)

Рівень вищої освіти другий (магістерський)

Галузь знань 16 Хімічна інженерія та біоінженерія

Спеціальність 163 Біомедична інженерія  
(код та найменування)

Освітня програма Біомедична інформатика та радіоелектроніка  
(найменування)

**ЗАТВЕРДЖУЮ**  
**Завідувачка кафедри**

О.В. Висоцька  
(підпис) (ініціали та прізвище)

«10» жовтня 2023 р.

**З А В Д А Н Н Я**  
**НА КВАЛІФІКАЦІЙНУ РОБОТУ МАГІСТРА**

Уделько Дмитро Сергійович

(прізвище, ім'я та по батькові)

1. Тема кваліфікаційної роботи Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога.

керівник кваліфікаційної роботи Довнар О.Й., к.т.н., доц.  
(прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання)

затверджені наказом Університету № 1873 -уч від «10» жовтня 2023 року.

2. Термін подання здобувачем вищої освіти кваліфікаційної роботи 12.01.2024.

3. Вихідні дані до роботи: Фармакокінетичні показники, камерні моделі фармакокінетики РФЛП, метод порогової сегментації сцинтиграфічних зображень.

4. Зміст пояснювальної записки (перелік завдань, які потрібно розв'язати):

4.1 Аналітичний огляд предметної області

4.2 Розробка математичної моделі визначення характеристик фармакокінетики РФЛП у щитоподібній залозі.

4.3 Розробка методу визначення фармакокінетичних характеристик РФЛП.

4.4 Розробка структурної схеми автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога

5. Перелік графічного матеріалу

5.1 Основні фармакокінетичні показники (плакат, арк. А4).

5.2 Схема методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів (плакат, арк. А4).

5.3 Структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога (плакат, арк. А4).

5.4 Структура програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини (плакат, арк. А4)

#### 6. Консультанти розділів кваліфікаційної роботи

Розділ	Прізвище, ініціали та посада консультанта	Підпис, дата	
		завдання видав	завдання прийняв
Усі розділи	Довнар О.Й., доцент каф. 502	10.10.23	12.01.24

Нормоконтроль \_\_\_\_\_ В.М. Олійник «12» січня 2024 р.  
(підпис) (ініціали та прізвище)

7. Дата видачі завдання «10» жовтня 2023 р.

### КАЛЕНДАРНИЙ ПЛАН

№ з/п	Назва етапів дипломного проекту (роботи)	Строк виконання етапів проекту (роботи)	Примітка
1	Отримання завдання.	10.10.23	
2	Аналітичний огляд предметної області	11.10.23 – 01.11.23	
3	Розробка математичної моделі визначення характеристик фармакокінетики РФЛП у щитоподібній залозі	2.11.23 – 13.11.23	
4	Розробка методу визначення фармакокінетичних характеристик РФЛП	14.11.23 – 25.11.23	
5	Розробка структурної схеми автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога	26.11.23 – 11.01.24	
7	Нормоконтроль, передзахист та усунення недоліків.	12.01.24 – 19.01.24	
8	Захист роботи.	20.01.2024	

**Здобувач вищої освіти**

\_\_\_\_\_ Д. С. Уделько  
(підпис) (ініціали та прізвище)

**Керівник кваліфікаційної роботи**

\_\_\_\_\_ О.Й. Довнар  
(підпис) (ініціали та прізвище)

## РЕФЕРАТ

Пояснювальна записка до кваліфікаційної роботи магістра: 98 с., 36 рис., 4 табл., 4 дод., 33 джер.

АЛГОРТИМ, ДОЗА ПОГЛИНЕНА, ЗАЛОЗА ЕНДОКРИННА, ЗАСІБ ЛІКАРСЬКИЙ РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ, ФАРМАКОКІНЕТИКА

Об'єкт дослідження – процес визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів.

Предмет дослідження – методи та засоби визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів.

Мета роботи – розробка методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога».

Методи розробки – аналітичні, методи визначення фармакокінетичних параметрів, методичні основи побудови інформаційних та біотехнічних систем.

Був проведений аналітичний огляд методів та засобів визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів. Розроблено метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога.

Запропоновано структуру та інтерфейс програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини, що дозволяє підвищити ефективність терапії ендокринних захворювань

## ABSTRACT

Explanatory note to the qualification work of the master: 98 p., 36 fig., 4 tables, 4 app., 30 ref.

ALGORITHM, ABSORBED DOSE, ENDOCRINE GLAND, RADIOPHARMACEUTICAL DRUG, PHARMACOKINETICS

The object of research is the process of determining the pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceutical drugs.

The subject of research is methods and means of determining the pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceutical medicinal products.

The purpose of the work is to develop a method for determining the pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceutical drugs for the ARM of an endocrinologist."

Development methods – analytical, methods of determining pharmacokinetic parameters, methodical foundations of building information and biotechnical systems.

An analytical review of methods and means of determining the pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceuticals was conducted. A method of determining the pharmacokinetic characteristics of radiopharmaceutical drugs for the ARM of an endocrinologist has been developed.

The structure and interface of the software for medical and diagnostic processes of the therapy of human endocrine diseases are proposed, which allows to increase the effectiveness of the therapy of endocrine diseases.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	8
ВСТУП.....	9
РОЗДІЛ 1. АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ .....	12
1.1 Основні фармакокінетичні поняття і параметри.....	12
1.2 Біодоступність лікарських засобів .....	19
1.3 Особливості фармакокінетики радіофармацевтичних лікарських препаратів .....	25
1.4 Аналітичний огляд фармакокінетичних моделей та методів.....	29
РОЗДІЛ 2 РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ФАРМАКОКІНЕТИКИ РФЛП У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗІ.....	38
2.1 Особливості фармакотерапії захворювань ендокринних залоз .....	38
2.2 Модель визначення характеристик фармакокінетики РФЛП у щитоподібній залозі у перші 48 годин після його введення .....	48
2.3 Визначення коефіцієнта накопичення поглиненої дози .....	51
РОЗДІЛ 3 РОЗРОБКА МЕТОДУ ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ.....	52
3.1 Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів.....	52
3.2 Застосування розробленого методу до визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів .....	54
РОЗДІЛ 4. РОЗРОБКА СТРУКТУРНОЇ СХЕМИ АВТОМАТИЗОВАНОГО РОБОЧОГО МІСЦЯ ЛІКАРЯ-ЕНДОКРИНОЛОГА .....	69
4.1 Концепція побудови автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога .....	69
4.2 Розробка структурної схеми автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога.....	70

4.3 Програмне забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини.....	79
ВИСНОВКИ.....	85
ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ .....	87
ДОДАТОК А Основні фармакокінетичні показники .....	91
ДОДАТОК Б Схема методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів .....	93
ДОДАТОК В Структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря- ендокринолога .....	95
ДОДАТОК Г Структура програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини .....	97

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ**

АРМ – автоматизоване робоче місце.

ТЛМ – терапевтичний моніторинг лікарських засобів.

Т3 – трийодтиронін.

Т4 – тироксин.

ТТГ – гіпофізарний тиреотропний гормон.

ІДП – індивідуальне дозиметричне планування.

РФЛП – радіофармацевтичний лікарський засіб.

ФД – фармакодинамічний.

ФК – фармакокінетичний.



## ВСТУП

**Актуальність роботи.** Індивідуалізація режиму дозування за даними терапевтичного моніторингу лікарських засобів (ТЛМ) можлива на основі використання популяційних фармакокінетичних/фармакодинамічних (ФК/ФД) моделей; які є оптимальним способом зберігання статистичної інформації щодо поведінки лікарського препарату у цієї групи пацієнтів [1].

Індивідуалізація дозування та проведення терапевтичного лікарського моніторингу можуть бути корисними у таких клінічних ситуаціях:

- коли існує значна міжіндивідуальна варіація швидкості метаболізму препарату або інших індивідуальних фармакокінетичних параметрів, що призводить до суттєвих відмінностей рівня стаціонарних концентрацій препарату в крові.

- коли спостерігається кінетика насичення, що виявляється в нелінійному співвідношенні між дозою та рівнем препарату в крові в межах терапевтичних концентрацій (наприклад, у разі фенітоїну) або фармакокінетичні параметри змінюються у часі при постійному дозуванні порівняно з прийомом одноразової дози препарату (автоіндукція – випадок).

- коли вибір терапії здійснюється для лікування спеціальних груп пацієнтів (вагітних жінок, літніх пацієнтів, новонароджених, дітей тощо), тому що у таких пацієнтів фармакокінетичні параметри і значення меж терапевтичного коридору відрізняються від звичайних прийнятих середніх значень.

- коли пацієнт страждає на захворювання шлунково-кишкового тракту, печінки або нирок, що впливає на фармакокінетику.

коли пацієнт отримує політерапію, оскільки поєднання деяких препаратів призводять до їх фармакокінетичного взаємовпливу (гетероіндукція).

- коли існує сумнів щодо регулярності прийому препарату даним пацієнтом.

Важливою передумовою для реалізації підходу індивідуалізації дозування на основі даних ТЛМ є вдосконалення в останні роки методів визначення концентрації лікарського препарату в біологічному матеріалі [2-4].

**Мета і завдання дослідження.** Метою даної роботи є розробка методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога».

Для досягнення поставленої мети в магістерській роботі необхідно вирішити наступні завдання:

- провести аналіз відомих фармакокінетичних моделей та методів;
- розробити математичну модель визначення характеристик фармакокінетики рфлп у щитоподібній залозі;
- розробити метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів;
- розробити структурну схему автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога.

**Об'єктом дослідження** є процес визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів.

**Предметом дослідження** є методи та засоби визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів.

**Методи дослідження.** Методами дослідження є аналітичні методи, методи визначення фармакокінетичних параметрів, методичні основи побудови інформаційних та біотехнічних систем.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розроблено метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів (РФЛП), який базується на камерній моделі фармакокінетики РФЛП в організмі людини, враховує особливості динаміки концентрації лікарської речовини в організмі і дозволяє визначати індивідуальне дозування РФЛП та прогнозувати час досягнення безпечної

активності в людини, що сприяє зниженню ризиків розвитку ускладнень радіойодтерапії.

**Практичне значення отриманих результатів.** На базі синтезованого метода розроблено структуру та інтерфейс програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини, що дозволяє підвищити ефективність терапії цих захворювань.

# 1 АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ПРЕДМЕТНОЇ ОБЛАСТІ

## 1.1 Основні фармакокінетичні поняття і параметри

Фармакокінетика (від давньогрецького *Pharmakon* «ліки» і *kinetikos* «що рухається, що приводить в рух»; див. хімічна кінетика), іноді скорочено РК, є розділом фармакології, присвяченим визначенню долі речовин, що вводяться в живий організм. Речовини, що представляють інтерес, включають будь-які хімічні ксенобіотики, такі як: фармацевтичні препарати, пестициди, харчові добавки, косметика і т. д. Він намагається проаналізувати хімічний метаболізм і з'ясувати долю хімічної речовини з моменту її введення до моменту, коли вона повністю виводиться з організму. Фармакокінетика (ФК) – це вивчення того, як організм впливає на ліки, тоді як фармакодинаміка (ФД) – це вивчення того, як ліки впливає на організм. Обидва разом впливають на дозування, користь та побічні ефекти, як показано у моделях ФК/ФД [5].

IUPAC визначення фармакокінетика – процес поглинання ліків організмом, біотрансформація, на яку вони піддаються, розподіл ліків та їх метаболітів у тканинах, а також видалення ліків та їх метаболітів з організму протягом певного періоду часу.

Фармакокінетика описує, як впливає на організм конкретний ксенобіотик / хімічна речовина після введення через механізми абсорбції та розподілу, а також метаболічні зміни цієї речовини в організмі (наприклад, метаболічними ферментами, такими як цитохром P450 або ферментами глюкуронозилтрансферазу), а також ефект лікарського засобу. Фармакокінетичні властивості хімічних речовин залежать від способу введення та дози введеного препарату. Вони можуть вплинути на швидкість всмоктування [6].

Фармакокінетика є однією з молодих дисциплін, які швидко й інтенсивно розвиваються. При проведенні фармакокінетичних досліджень широко використовують радіоімунні, хроматографічні, мікробіологічні,

полярографічні, спектрофотометричні, мас-спектрометричні методи кількісного визначення вмісту лікарських речовин у біологічних середовищах (рис. 1.1).

Для визначення фармакокінетичних показників організм людини чи експериментальної тварини розглядається як особливе біологічне середовище, де відбувається розподіл лікарських речовин в органах, тканинах, клітинах, субклітинних структурах, їх біотрансформація, а також взаємодія лікарських речовин із тканинними рецепторами [7].

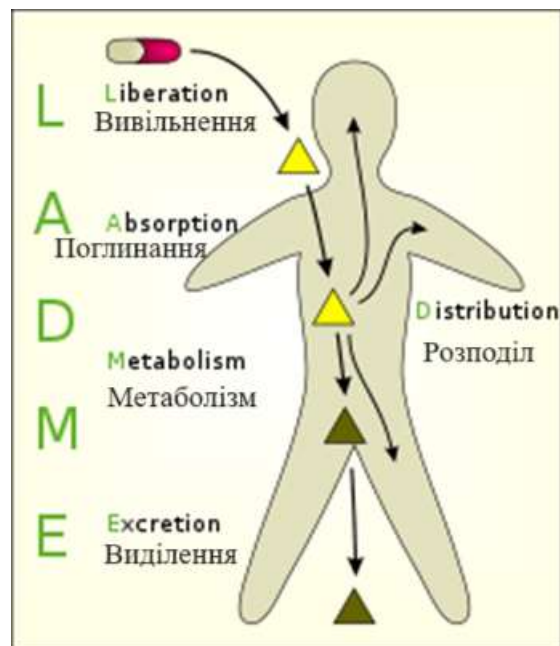


Рисунок 1.1 – Схематичне зображення фармакокінетичних процесів

Лікарський препарат складається з одної чи декількох фармакологічних речовин. їх надходження в організм визначається лікарською формою і шляхом введення. Залежно від консистенції лікарські форми поділяють на рідкі (розчини для зовнішнього і внутрішнього застосування, настої, відвари, настоянки, сиропи, суспензії, емульсії, рідкі екстракти, мікстури, лініменти). До м'яких лікарських форм відносять мазі, пасти, супозиторії, пластири. Тверді лікарські форми — це порошки, таблетки, драже, гранули, капсули. Окремо виділяють лікарські форми для ін'єкцій, які можуть бути твердими

(розчиняються перед уведенням) та рідкими (розчини для ін'єкцій, суспензії тощо). Одним з основних показників, що визначають ефективність лікарських препаратів, є концентрація лікарської речовини в ділянці рецептора або тканини, де відбувається їх взаємодія. Визначити концентрацію лікарських речовин в організмі людини, в окремому органі чи тканині є важливою проблемою сучасної фармакокінетики. Для дослідження фармакокінетичних параметрів реєструють концентрацію лікарської речовини в крові, оскільки здебільшого існує залежність між концентрацією речовини в крові і в ділянці рецептора. Орієнтуючись на отримані фармакокінетичні параметри проводять подальшу оптимізацію дозування ліків з метою підвищення ефективності та безпечності їх застосування [7].

Популяційна фармакокінетика вивчає джерела мінливості концентрацій ліків серед людей, які є цільовою групою пацієнтів, які отримують клінічно значущі дози лікарського засобу, що цікавить. Певні демографічні, патофізіологічні та терапевтичні особливості пацієнта, такі як маса тіла, видільні та метаболічні функції, а також наявність інших методів лікування можуть регулярно змінювати залежності концентрації від дози та можуть пояснювати варіабельність впливу. Наприклад, стаціонарні концентрації ліків, що виводяться в основному нирками, зазвичай вищі у пацієнтів, які страждають на ниркову недостатність, ніж у пацієнтів з нормальною функцією нирок, які отримують таку ж дозу ліків. Популяційна фармакокінетика спрямована на виявлення патофізіологічних факторів, що піддаються вимірюванню, і пояснення джерел варіабельності, які викликають зміни у взаємозв'язку між дозою та концентрацією та ступенем цих змін, так що, якщо такі зміни пов'язані з клінічно значущими та значними змінами в експозиціях, які впливають на індекс, дозування може бути змінено відповідним чином. Перевагою популяційного фармакокінетичного моделювання є його здатність аналізувати розріджені набори даних (іноді є лише один вимір концентрації для кожного пацієнта) [8].

Клінічна фармакокінетика (що виникає в результаті клінічного використання популяційної фармакокінетики) є прямим додатком до терапевтичної ситуації знань про фармакокінетику лікарського засобу та характеристики популяції, до якої належить (або може бути віднесений) пацієнт [9].

Теоретична частина клінічної фармакокінетики базується на математичних методах аналізу перетворень лікарської речовини в організмі хворої людини. Практична її частина базується на проведенні терапевтичного моніторингу фармакотерапії та визначенні концентрації лікарських препаратів у біологічних рідинах і тканинах. Моніторинг ліків дозволяє проводити фармакологічну корекцію режиму дозування лікарських препаратів з урахуванням індивідуальних особливостей хворої людини для досягнення ефективної і безпечної фармакотерапії. Залежно від віку хворих, особливо у дітей та людей похилого віку, спостерігаються зміни інтенсивності процесів біотранс-формації ліків. При цьому можуть мати місце непередбачені взаємодії лікарських речовин [7].

Терапевтичний моніторинг особливо необхідний при призначенні декількох лікарських препаратів одночасно. При використанні двох і більше сильнодіючих речовин також вкрай необхідно проводити їх моніторинг. При призначенні медикаментозної терапії, а також складанні схем індивідуальної фармакотерапії хворої людини, велике практичне значення має знання основних принципів фармакокінетики, уміння ними користуватися при виборі шляхів введення та дозування [7].

Дослідження фармакокінетичних параметрів вкрай необхідне у випадках лікування хворих із патологією печінки та нирок, а також у разі нез'ясованих причин неефективності призначеної фармакотерапії чи поганої переносимості ліків. Таким чином, головна мета фармакокінетики — у стратегічному і тактичному плані оцінити основні фармакокінетичні параметри (табл. 1.1) та забезпечити їх використання для поліпшення ефективності і безпечності медикаментозної терапії (табл. 1.2).

Таблиця 1.1 – Фармакокінетичні показники

Фармакокінетичні показники					
Характеристика	Опис	Символ	Одиниця	Формула	Робочий приклад, значення
доза	Кількість введеного препарату.	$D$	mol	Розрахунковий параметр	500 ммоль
Дозування інтервал	Час між введенням дози ліків.	$\tau$	я	Розрахунковий параметр	24 години
С <sub>max</sub>	Пікова концентрація препарату у плазмі після введення.	$C_{max}$	М	Direct вимір	60,9 ммоль/л
t <sub>max</sub>	час досягнення С макс.	$t_{max}$	я	Прямий вимір	3,9 год
С <sub>min</sub>	Найнижча ( мінімальна ) концентрація, якою досягає ліки перед введенням наступної дози.	$C_{min,ss}$	М	Прямий вимір	27,7 ммоль/л
Обсяг розподілу	Здається обсяг, у якому розподілено ліки (тобто, параметр, що пов'язує концентрацію ліків у плазмі з кількістю ліків в організмі).	$V_d$	м <sup>3</sup>	$\frac{D}{C_0}$	6,0 л
Концентрація	Кількість лікарського засобу в даному обсязі плазми ;	$C_0, C_{ss}$	М	$\frac{D}{V_d}$	83,3 ммоль/л
Період напіввиведення	Час, необхідний для того, щоб концентрація препарату подвоїлася порівняно з вихідним значенням перорального та інших позасудинних шляхів введення.	$t_{\frac{1}{2}\alpha}$	я	$\frac{\ln(2)}{k_a}$	1,0 год
Константа швидкості абсорбції	Швидкість, з якою ліки потрапляють в організм при пероральному та інших позасудинних шляхах.	$k_a$	я <sup>-1</sup>	$\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}\alpha}}$	0,693
Період напіввиведення	Час, необхідний концентрації вартість препарату знизилася вдвічі.	$t_{\frac{1}{2}\beta}$	я	$\frac{\ln(2)}{k_e}$	12 год
Константа швидкості виведення	Швидкість, з якою ліки виводяться з організму.	$k_e$	я <sup>-1</sup>	$\frac{\ln(2)}{t_{\frac{1}{2}\beta}} = \frac{CL}{V_d}$	0,0578 год
Швидкість інфузії	Швидкість інфузії необхідна для балансу виведення.	$k_{in}$	mol/я	$C_{ss} \cdot CL$	50 ммоль/год
Площа під кривою	Інтеграл кривої «концентрація-час» (після одноразового прийому чи стійкому стані).	$AUC_{0-\infty}$	М · я	$\int_0^{\infty} C dt$	1320 ммоль / л · год
		$AUC_{\tau,ss}$	М · я	$\int_t^{t+\tau} C dt$	
Кліренс	Об'єм плазми, очищеної від препарату за одиницю часу.	$CL$	м <sup>3</sup> /я	$V_d \cdot k_e = \frac{D}{AUC}$	0,38 л / год
Біодоступність	Системно доступна фракція лікарського засобу.	$f$	Без одиниць виміру	$\frac{AUC_{po} \cdot D_{iv}}{AUC_{iv} \cdot D_{po}}$	0,8
Коливання	Пікове коливання западини в межах одного дозування інтервалу при ste стан аду.	$\%PTF$	%	$\frac{C_{max,ss} - C_{min,ss}}{C_{av,ss}} \cdot 100\%$ де $C_{av,ss} = \frac{1}{\tau} AUC_{\tau,ss}$	41,8%



Таблиця 1.2 – Ліки, фармакокінетичний моніторинг яких рекомендується

Антиепілептичні ліки	Кардіоактивні ліки	Імунодепресанти ліки	Антибіотики ліки	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• фенітоїн</li> <li>• карбамазепін</li> <li>• вальпроєва кислота</li> <li>• ламотріджин</li> <li>• цесуксимід</li> <li>• фенобарбітал</li> <li>• примідон</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дигоксин</li> <li>• лідокаїн</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• циклоспорин</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• циклоспорин</li> <li>• Сиролімус</li> <li>• Еверолімус</li> <li>• Мікофенолат</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Гентаміцин</li> <li>• Тобраміцин</li> <li>• Амікацин</li> <li>• Ванкоміцин</li> </ul>
Бронхолітичний засіб ліки	Цитостатичні ліки <sup>11</sup>	Противірусні (ВІЛ) препарати	Фактори згортання	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Теофілін</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Метотрексат</li> <li>• 5-фторурацил</li> <li>• Іринотекан</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>+ Ефавіренц</li> <li>• Тенофовір</li> <li>• Ритонавір</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фактор VIII</li> <li>• Фактор IX</li> <li>• Фактор VIIa</li> <li>• Чинник XI</li> </ul>	

Прикладом відновлення використання є застосування циклоспорину як імуносупресора для полегшення трансплантації органів. Спочатку були продемонстровані терапевтичні властивості препарату, але його майже ніколи не використовували після того, як було виявлено, що він викликає нефротоксичність у деяких пацієнтів. Однак потім стало зрозуміло, що можна індивідуалізувати дозу циклоспорину пацієнту, аналізуючи концентрації плазматичних пацієнтів (фармакокінетичний моніторинг). Ця практика дозволила знову використовувати ці ліки та полегшила велику кількість трансплантацій органів.

Клінічний моніторинг зазвичай здійснюється шляхом визначення концентрацій у плазмі, оскільки ці дані зазвичай найлегше отримати і вони є найбільш надійними. Основні причини визначення концентрації препарату в плазмі:

- вузький терапевтичний діапазон (різниця між токсичною та терапевтичною концентраціями);
- висока токсичність;

- високий ризик життя.

Фармакокінетичний процес можна уявити у вигляді таких взаємопов'язаних етапів.

1. Надходження лікарської речовини в організм у певній лікарській формі.
2. Вивільнення лікарської речовини з лікарської форми.
3. Абсорбція лікарської речовини — проникнення крізь біологічні мембрани в судинне русло і тканини до специфічного клітинного рецептора.
4. Розподіл лікарської речовини в біологічних рідинах, органах і тканинах.
5. Біотрансформація (перетворення) лікарської речовини — біохімічне перетворення (метаболізм), як правило, із зміною фармакологічних властивостей і утворенням метаболітів, які виводяться з організму.
6. Виведення (екскреція, елімінація) лікарської речовини або її метаболітів з організму [7].

Концентрація лікарської речовини (C) — це її кількість у певному об'ємі крові в конкретний момент часу після введення в організм.

Концентрацію лікарської речовини визначають спектрофотометричним, хроматографічним, імуноферментним, радіоімуним, мас-спектрометричним та іншими методами і 28 виражають у міліграмах на 1 л (мг/л), у мікрограмах на 1 мл (мкг/мл) або у відсотках.

Динаміка концентрації лікарської речовини в організмі залежить від шляхів уведення, дози, фізико-хімічних властивостей, тривалості дії тощо.

Знання основних положень фармакокінетики, уміння ними користуватися на практиці має важливе значення у випадках, коли незрозумілі причини неефективності проведеної фармакотерапії, чи є поганим перенесення лікарського препарату при лікуванні хворих із захворюваннями печінки й нирок, при призначенні декількох лікарських препаратів і ін.

## 1.2 Біодоступність лікарських засобів

Різні форми таблеток (рис. 1.2) матимуть різну фармакокінетичну поведінку після їх прийому.



Рисунок 1.2 – Різні форми таблеток

На практичному рівні біодоступність лікарського засобу можна визначити як частку лікарського засобу, що досягає своєї ділянки. З цієї точки зору внутрішньовенне введення лікарського засобу забезпечує максимально можливу біодоступність, і вважається, що цей метод дає біодоступність 1 (або 100%). Біодоступність інших методів доставки порівнюється з біодоступністю внутрішньовенної ін'єкції (абсолютна біодоступність) або зі стандартним значенням, що стосується інших методів доставки в конкретному дослідженні (відносна біодоступність) [9-10].

$$B_A = \frac{[ABC]_P \cdot D_{IV}}{[ABC]_{IV} \cdot D_P} \quad (1.1)$$

$$B_R = \frac{[ABC]_A \cdot \text{dose}_B}{[ABC]_B \cdot \text{dose}_A} \quad (1.2)$$

Було встановлено, що можна розрахувати зміни, які необхідно внести до його дозування, щоб досягти необхідних рівнів у плазмі. Отже, біодоступність - це математичний фактор для кожного окремого виду ліків, який впливає на дозу, що вводиться. Можна розрахувати кількість лікарського засобу в плазмі, яка має реальний потенціал викликати свій ефект, використовуючи формулу:

$$De = B \cdot Da \quad (1.3)$$

де  $De$  - ефективна доза, біодоступність  $B$  та введена доза  $Da$ .

Отже, якщо ліки мають біодоступність 0,8 (або 80%) та його вводять у дозі 100 мг, рівняння покаже наступне:

$$De = 0,8 \times 100 \text{ мг} = 80 \text{ мг} \quad (1.4)$$

Тобто введені 100 мг є концентрацією в плазмі крові 80 мг, яка може мати фармацевтичний ефект.

Ця концепція залежить від ряду факторів, властивих кожним лікам, таких як:

- фармацевтична форма;
- хімічна форма;
- шлях введення;
- стабільність;
- метаболізм.

Ці концепції, які детально обговорюються у відповідних статтях, можуть бути математично оцінені та інтегровані для отримання загального математичного рівняння:

$$De = Q \cdot Da \cdot B \quad (1.5)$$

де  $Q$  – чистота препарату.

$$V_a = \frac{D_a \cdot B \cdot Q}{\tau} \quad (1.6)$$

де  $V_a$  – швидкість введення ліків, а  $\tau$  – це швидкість, з якою абсорбований препарат досягає кровоносної системи.

Нарешті, використовуючи рівняння Хендерсона-Хассельбалха і знаючи  $pK_a$ , (рН лікарського засобу, при якому існує рівновага між його іонізованими та неіонізованими молекулами), можна розрахувати неіонізовану концентрацію ліків  $i$ , отже, концентрацію, яка буде піддаватися абсорбції:

$$pH = pK_a + \log \frac{B}{A} \quad (1.7)$$

Коли два препарати мають однакову біодоступність, вони вважаються біологічними еквівалентами або біоеквівалентами. Ця концепція біоеквівалентності важлива, тому що в даний час вона використовується як критерій при вирішенні непатентованих ліків у багатьох країнах [11-12].

Після того, як ліки вступають у контакт з організмом, відбувається ряд фаз, вони описані з використанням абревіатури LADME:

- звільнення активної речовини з доставки система,
- абсорбція активної речовини організмом,
- розподіл через плазму крові та різні тканини тіла,
- метаболізм, тобто інактивацію ксенобіотичної речовини, і, нарешті,
- виведення чи виведення речовини чи продуктів його метаболізму.

Деякі підручники поєднують перші дві фази, оскільки ліки часто вводять в активній формі, що означає, що це не фаза звільнення. Інші включають фазу,

яка поєднує розподіл, метаболізм та виведення у фазу утилізації. Інші автори включають токсикологічний аспект препарату так званий ADME-Tox або ADMET [13].

Кожна з фаз піддається фізико-хімічним взаємодіям між ліками та організмом, які можна виразити математично. Таким чином, фармакокінетика заснована на математичних рівняннях, які дозволяють прогнозувати поведінку лікарського засобу і в яких приділяють велику увагу взаємозв'язку між концентрацією лікарського засобу в плазмі і часом, що пройшов з моменту введення лікарського засобу.

Лінійна фармакокінетика називається так, тому що графік взаємозв'язку між різними залученими факторами (доза, концентрація в плазмі крові, виведення тощо) дає пряму або наближення до одиниці (рис. 1.3).

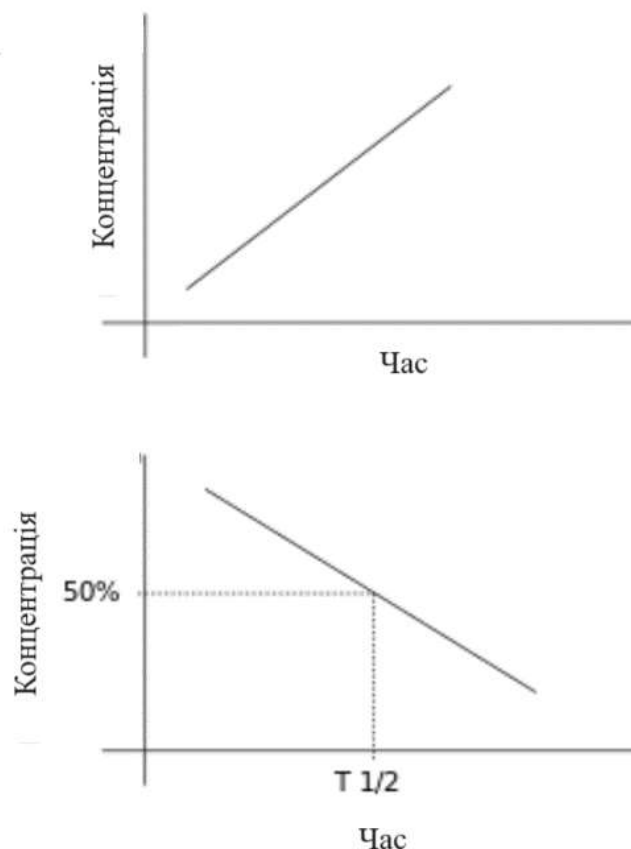


Рисунок 1.3 – Графіки абсорбції та виведення для нелінійної фармакокінетичної моделі.

Щоб ліки були ефективними, вони повинні мати можливість швидко переходити з плазми в інші рідини і тканини організму.

Зміна концентрації в часі може бути виражена як

$$C = C_{\text{initial}} \times e^{-k_{\text{el}} \times t} \quad (1.8)$$

Графік нелінійного взаємозв'язку між різними факторами представлений кривою кривою; Потім відносини між факторами можуть бути знайдені шляхом обчислення розмірів різних областей під кривою. Моделі, що використовуються в нелінійній фармакокінетиці, значною мірою ґрунтуються на кінетиці Міхаеліса – Ментен. До факторів нелінійності реакції належать такі.

Багатофазна абсорбція (рис. 1.4): ліки, введені внутрішньовенно, видаляються з плазми за допомогою двох основних механізмів: (1) розподіл у тканинах тіла та (2) метаболізм + виведення наркотиків. Результуюче зниження концентрації лікарського засобу в плазмі слід двофазною схемою (рис. 1.4).



Рисунок 1.4 - Багатофазна абсорбція ліків

Концентрація лікарського засобу в плазмі в залежності від часу після внутрішньовенного введення

Альфа-фаза: початкова фаза швидкого зменшення концентрації у плазмі. Зниження насамперед пов'язане з розподілом лікарського засобу із центрального відділу (циркуляції) у периферичні відділи (тканини тіла). Ця фаза закінчується, коли між центральним та периферичним компонентами встановлюється псевдорівновагу концентрації лікарського засобу.

Бета-фаза: фаза поступового зниження концентрації у плазмі після альфа-фази. Зменшення насамперед пов'язане з виведенням ліків, тобто його метаболізмом та екскрецією.

Іноді спостерігаються додаткові фази (гама, дельта тощо. буд.).

Характеристики ліків чітко розрізняють тканини з високим та низьким кровообігом.

Ферментативне насичення: Коли доза ліків, виведення якого залежить від біотрансформації, збільшується вище за певний поріг, ферменти, відповідальні за його метаболізм, стають насиченими. Концентрація препарату в плазмі потім непропорційно зростає і його виведення більше не буде постійним.

Індукція або ферментативне інгібування: деякі препарати мають здатність пригнічувати або стимулювати їхній власний метаболізм, в негативному або позитивні відгуки реакції. Те саме, що і флувоксамін, флуоксетин та фенітоїн. У міру введення великих доз цих фармацевтичних препаратів концентрації неметаболізованого лікарського засобу у плазмі зростають, а період напіввиведення збільшується. Тому необхідно скоригувати дозу або інші параметри лікування, коли потрібне високе дозування.

Нирки можуть встановлювати механізми активного виведення деяких ліків, незалежно від концентрації в плазмі.



Таким чином, це можна побачити ця нелінійність може виникати з причин, які впливають на всю фармакокінетичну послідовність: абсорбцію, розподіл, метаболізм та виведіння.

### 1.3 Особливості фармакокінетики радіофармацевтичних лікарських препаратів

Радіофармацевтичний лікарський препарат (РФЛП) – лікарський препарат, дозволений для введення людині з діагностичною або лікувальною метою, який містить у своїй молекулі певний радіоактивний нуклід (рис. 1.5). РФЛП надходять до лікувально-діагностичних установ як у вигляді готових до застосування форм (напр.  $^{131}\text{I}$ -натрію йодид), так і у вигляді наборів для їх приготування. В останньому випадку РФЛП готується в лабораторії з набору реагентів та радіоактивної мітки безпосередньо перед використанням. Як мітку найчастіше застосовують короткоживучий радіонуклід  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (99mTc), що отримується з генератора ізотопів [14].



Рисунок 1.5 – Радіофармацевтичний препарат

Радіофармпрепарати (радіоліганди) – клас лікарських засобів, які застосовуються для терапії та діагностики злоякісних пухлин, зокрема, нейроендокринних новоутворень та метастазів різної локалізації.

Ідея опромінювати пухлини не така вже й нова: радіацію давно почали застосовувати для знищення раку, але променеву терапію важко назвати високоселективною. Так що вчені та виробники ліків давно шукають шляхи, щоб обмежити потужний ефект радіації виключно злоякісними клітинами, не «чіпляючи» при цьому здорових [15].

Радіолігандна терапія – напрямок, що розвинувся з таргетної радіоізотопної терапії, що добре зарекомендувала себе серед інших клінічних показань як варіант лікування раку щитоподібної залози та метастазів у кістках, що утворилися внаслідок поширення раку передміхурової залози.

Радіофармпрепарати знищують злоякісні клітини, ушкоджуючи їхню ДНК.

Але в той час, коли таргетна радіоізотопна терапія забезпечує точність на рівні органів, радіофармпрепарати забезпечують точність на клітинному рівні.

При розпаді різні радіоізотопи випромінюють випромінювання з різним рівнем енергії та ефективні на різних дистанціях.

Види радіофармпрепаратів поділяють за трьома існуючими типами випромінювання:

- альфа ( $\alpha$ -випромінювачі) мають дуже високу енергію і малий радіус дії — охоплення приблизно 1-3 клітини;
- бета ( $\beta$ -випромінювачі) мають меншу енергію та більший радіус дії;
- гамма ( $\gamma$ -випромінювачі) мають найнижчу інтенсивність енергії та найбільший радіус дії.

Саме ці властивості визначають призначення частки – діагностичне чи терапевтичне. Для візуалізації пухлин зазвичай використовується гамма-випромінювання, для лікування —  $\alpha$ - і  $\beta$ -, що генерують іонізуюче випромінювання з малою глибиною проникнення в тканину і виділяють енергію поблизу мішеней.

Наприклад, один із найвідоміших у наш час радіофармпрепаратів, який використовується для лікування раку простати Pluvicto (Lutetium-177–PSMA-617), випромінює  $\beta$ -частинки [16].

Незалежно від типу характеру випромінювання кожен радіоізотоп має характерний період напіврозпаду, який позначає, як довго атоми залишатимуться радіоактивними. Це визначає вимоги до умов, за яких проводиться лікування радіофармпрепаратами.

Оскільки вузьконаправлене альфа- чи бета-випромінювання діє на коротку відстань, лікування радіофармпрепаратами, як правило, проходить з побічними ефектами, що самообмежуються, і відносно добре переноситься.

Для терапевтичних цілей підходять радіофармпрепарати, що утворюють сильний зв'язок з пухлиною, що мають високу афінність до пухлини. Вони можуть доставляти дози радіації безпосередньо до пухлин або метастазів, минаючи нормальну \ здорову тканину.

Вибір молекули, яка доставляє випромінювання до пухлини, визначається її афінністю або здатністю до зв'язування до таргетних структур пухлини, таким як антигени або рецептори.

Оптимальний для терапевтичних цілей радіофармпрепарат повинен:

- діяти виключно у клітинах злоякісних пухлин;
- досягати всіх клітин злоякісних пухлин у всіх місцях їхньої локалізації;
- усувати клітини злоякісної пухлини з великою ефективністю.

Радіоактивні ліки можна вводити перорально (у формі таблеток \ капсул), внутрішньовенно або інтестиціально.

Сучасні радіофармацевтичні препарати (рис. 1.6) складаються як мінімум із двох активних частин:

- 1) радіоізотопу, що випромінює радіацію, яка повинна вбити цільову злоякісну клітину
- 2) ліганда, що селективно зв'язується з поверхнею цільової \ ракової клітини, орієнтуючись за специфічними маркерами.

Обидві ці частини кріпляться одна до одної лінкером.

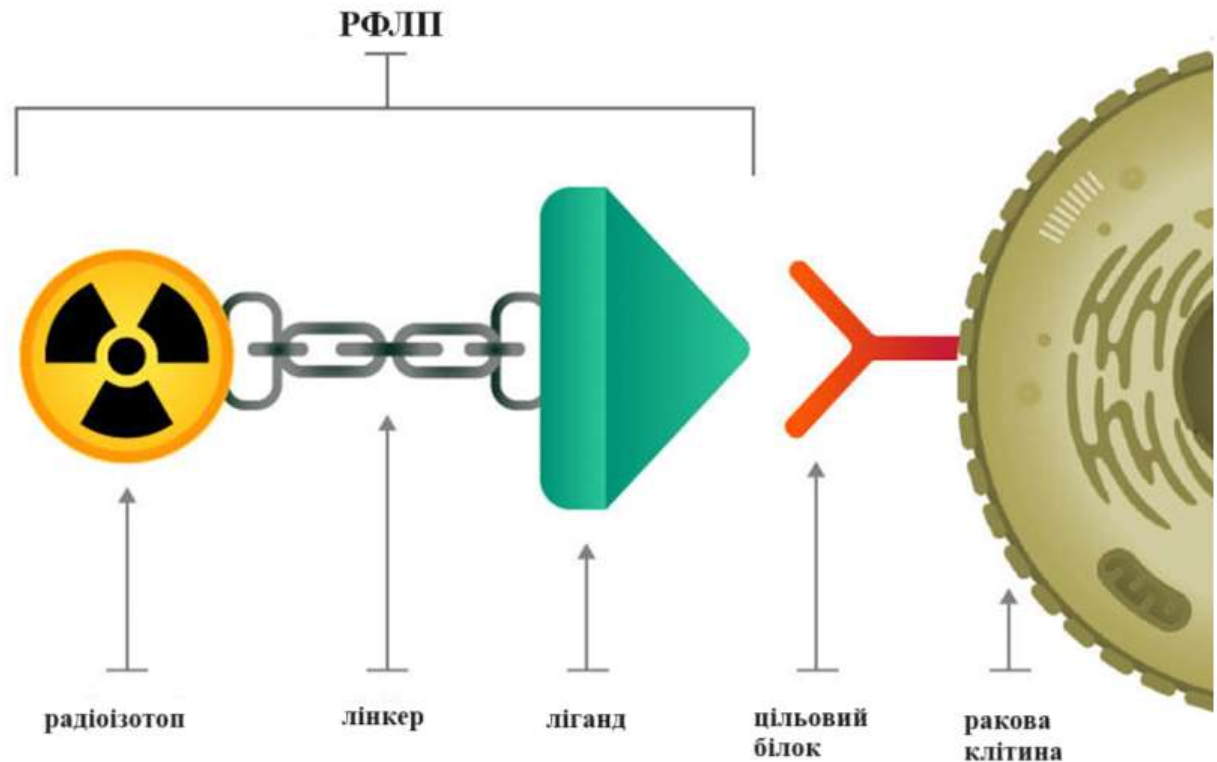


Рисунок 1.6 – Схематична будова радіофармацевтичного препарату

Власне, радіоізоотоп потрібен безпосередньо для лікування, тоді як ліганд ідентифікує клітини певної пухлини, орієнтуючись на задану мету (рецептор). Ліганд здатний знаходити клітини, що представляють пухлину, незалежно від їхнього розташування в організмі пацієнта, і доставляти випромінювання безпосередньо до них [17].

Такий дизайн радіоактивних препаратів дозволяє обмежити ступінь ушкодження здорових клітин та, відповідно, мінімізувати ризик розвитку небажаних явищ.

Складаються з двох компонентів радіоліганди – це простіші ліки. Але останнім часом створюються дедалі складніші конструкції. До них відносяться кон'югати радіофармпрепаратів з міметиками антитіл — штучних білків, які можуть націлюватися на задані антигени так само як і традиційні антитіла, але при цьому відрізняються дрібнішими розмірами та високою афінністю (спорідненістю).

#### 1.4 Аналітичний огляд фармакокінетичних моделей та методів

Найпростішою фармакокінетичною моделлю є однокамерна, коли організм вважається єдиною гомогенною камерою. Однокамерну модель застосовують для визначення концентрації лікарських речовин у крові, плазмі та сироватці крові, а також у сечі. Для більшості ліків дво- чи трикамерні моделі найбільшою мірою відповідають фармакокі-нетичним процесам у цілому організмі [7].

Об'єм розподілу препарату ( $V_d$ , — volume of distribution) — характеризує ступінь захоплення лікарської речовини тканинами з плазми крові і виражається формулою  $V_d = D/C$  — це умовний об'єм рідини, потрібний для рівномірного розподілу введеної дози лікарської речовини до концентрації, що визначається у крові в момент дослідження (виражається у літрах).

Розрізняють також поняття «питомий об'єм розподілу» ( $A_d = V_d/m$  — це відношення об'єму розподілу до маси тіла, виражається у л/кг). Об'єм розподілу лікарської речовини певною мірою визначає ступінь проникнення її з крові й позаклітинної рідини у тканини, а також створення її депо в органах. Наприклад, для антибіотиків-аміноглікозидів, які малорозчинні в ліпідах, об'єм розподілу близький до об'єму позаклітинної рідини, а для добре розчинних у ліпідах тетрациклінів він значно вищий. Об'єм розподілу залежить від шляху введення, дози, фізико-хімічних властивостей лікарської речовини (розчинність у ліпідах і воді, ступінь йонізації й полярності, молекулярна маса), а також віку, статі хворого, кількості рідини в організмі, патологічного стану (захворювання печінки, нирок, серцевосудинної системи, шлунково-кишковий тракт).

Камера — умовне поняття у фармакокінетиці, під яким розуміють простір, що має певний об'єм і концентрацію лікарської речовини в цьому просторі. Це не є анатомічний простір. Це одиниця формалізованої

фармакокінетичної системи для математичного моделювання процесів взаємодії лікарської речовини з організмом.

Розрізняють центральну камеру — кров і органи, що мають інтенсивне кровопостачання (серце, нирки, легені, печінка, шлунково-кишковий тракт (ШКТ), ендокринні залози), і периферійну — органи з менш інтенсивним кровопостачанням (шкіра, підшкірна клітковина, м'язи, жирова тканина тощо). Умовно взаємодія лікарської речовини з організмом відбувається за однокамерною або багатокамерною моделлю і характеризується концентрацією лікарської речовини та об'ємом розподілу. Однокамерну модель можна використовувати для визначення концентрації лікарської речовини у таких середовищах організму, як кров (або її сироватка, плазма) і сеча. Сечу досліджують щодо речовин, здатних швидко розподілятися в різних середовищах (рідини, тканини) організму.

Суть цієї моделі полягає в тому, що вона передбачає однотипну динаміку змін концентрації речовини у плазмі крові й тканинах, а також швидше встановлення рівноваги між процесами надходження і виведення її з організму. Достовірніші результати отримують вивченням фармакокінетичних процесів за дво- чи трикамерною моделлю [7]

При цьому плазму крові, а також печінку, нирки, легені, серце та інші органи з інтенсивним кровопостачанням вважають центральною, або меншою, камерою, а шкіру, жирову і м'язову тканини, рівень кровопостачання яких менший, — периферійною, або більшою. Стверджують, що речовини в меншій камері розподіляються швидко, а у великій — повільно. У міру виведення речовини з організму її концентрація знижується.

Цей період позначають як фазу перерозподілу (а-фаза). У подальшому виведення лікарської речовини прискорюється, відбувається міграція її з великої камери до меншої, що позначають як фазу виведення (Рфаза). Між а-і Р-фазами у певному часовому інтервалі настає стан рівноваги

Для спрощення концептуального уявлення багатьох процесів, що відбуваються при взаємодії між організмом та хімічною речовиною були

розроблені кілька моделей. Одна з них, багатокomпонентна модель, найчастіше використовується наближенням до реальності; однак складність, пов'язана з додаванням параметрів при такому підході до моделювання, означає, що найчастіше використовуються однокомпонентні моделі і перш за все дві компартментні моделі. Різні частини, на які підрозділяється модель, зазвичай називають схемою ADME (також званою LADME (рис. 1.1), якщо вивільнення включено як окремий етап від абсорбції):

L звільнення – процес вивільнення лікарського засобу з фармацевтичного препарату.

A абсорбція - процес надходження речовини до кровообігу.

D розподіл - розсіювання або розповсюдження речовин по рідинах і тканинах тіла.

M метаболізм (або біотрансформація, або інактивація) - визнання організмом присутності чужорідної речовини та незворотне перетворення вихідних сполук у дочірні метаболіти.

Excretion – видалення речовин з організму. У поодиноких випадках деякі лікарські препарати необоротно накопичуються в тканинах тіла.

Дві фази метаболізму та виведення також можуть бути згруповані разом під назвою «усунення». Вивчення цих окремих фаз включає використання основних понять та маніпулювання ними, щоб зрозуміти динаміку процесу. З цієї причини, щоб повністю зрозуміти кінетику лікарського засобу, необхідно мати детальні знання про ряд факторів, таких як властивості речовин, які діють як допоміжні речовини, характеристики відповідних біологічних мембран і спосіб, яким речовини можуть через них проходити, або характеристики ферментативних реакцій, які інактивують ліки.

Всі ці концепції можуть бути представлені за допомогою математичних формул, які мають відповідне графічне уявлення. Використання цих моделей дозволяє зрозуміти характеристики молекули, а також те, як конкретні ліки поводитимуться, враховуючи інформацію про деякі з його основних

характеристик, таких як його константа кислотної дисоціації (pKa), біодоступність та розчинність, абсорбційна здатність та розподіл в організмі.

Вихідні дані моделі для лікарського засобу можуть використовуватися в промисловості (наприклад, при обчисленні біоеквівалентності при розробці генеричних лікарських засобів) або клінічному застосуванні фармакокінетичних концепцій. Клінічна фармакокінетика містить безліч рекомендацій щодо ефективного та дієвого використання ліків для медичних працівників та у ветеринарії.

Нижче наведені фармакокінетичні метрики, що найчастіше вимірюються: Одиниці дози в таблиці виражені в моль (моль) і моль (M). Щоб виразити показники таблиці в одиницях маси, замість Кількість речовини просто замініть "моль" на "г" та "M" на "г/дм<sup>3</sup>". Так само інші одиниці в таблиці можуть бути виражені в одиницях еквівалентного вимірювання шляхом масштабування [7].

У фармакокінетиці стійкий стан відноситься до ситуації, коли загальне споживання лікарського засобу знаходиться в динамічній рівновазі з його елімінацією. На практиці зазвичай вважається, що стійкий стан досягається, коли час, що в 3-5 разів перевищує період напіввиведення лікарського засобу після початку регулярного прийому. Наприклад, динаміка концентрації лікарського засобу у плазмі протягом 96 годин після перорального введення кожні 24 години перебуває у рівноважному стані та при лінійній фармакокінетиці  $AUC_{\tau} = AUC_{\infty}$ . Стійкий стан досягається приблизно через  $5 \times 12 = 60$  годин. Графік (рис. 1.7) відображає типову динаміку концентрації лікарського засобу у плазмі та ілюструє основні фармакокінетичні показники.

Фармакокінетичне моделювання виконується некомпартментними чи компартментальними методами. Некомпартментні методи оцінюють вплив лікарського засобу шляхом оцінки площі під кривою графіка залежності концентрації від часу. Компартментні методи оцінюють графік концентрації часу з використанням кінетичних моделей. Некомпартментні методи часто більш універсальні, оскільки вони не припускають будь-якої конкретної



моделі компартментальної і дають точні результати, також прийнятні для досліджень біоеквівалентності. Кінцевий результат перетворень, яким ліки піддається в організмі, та правила, що визначають цю долю, залежать від низки взаємопов'язаних факторів.

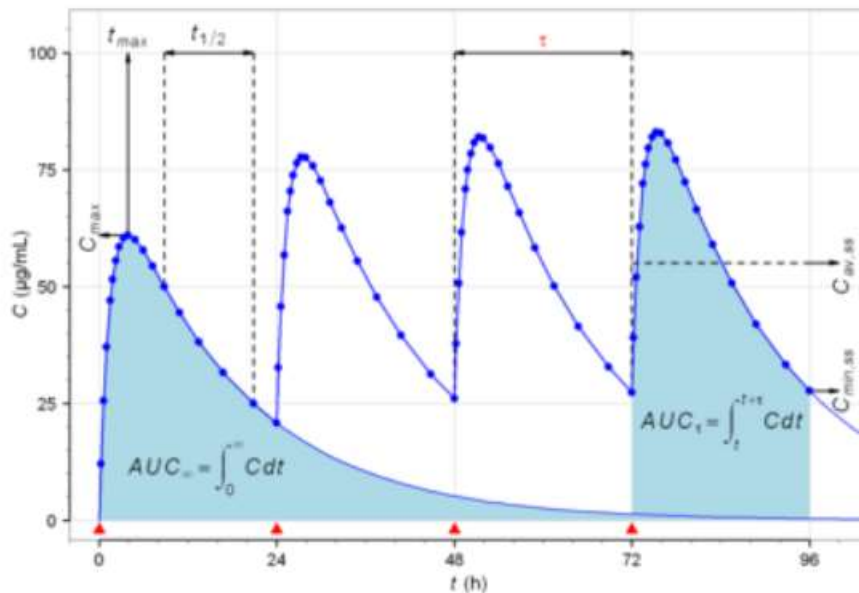


Рисунок 1.7 – Динаміка концентрації лікарського засобу у плазмі

Було розроблено низку функціональних моделей, щоб спростити вивчення фармакокінетики. Ці моделі ґрунтуються на розгляді організму як низки взаємопов'язаних компонентів. Найпростіша ідея - думати про організм як один однорідний компартмент. Ця монокомпаратментна модель передбачає, що концентрація препарату в плазмі крові є справжнім відображенням концентрації препарату в інших рідинах або тканинах і що виведення препарату прямо пропорційне концентрації препарату в організмі (кінетика першого порядку).

Однак ці моделі не завжди чітко відображають реальну ситуацію в організмі. Наприклад, не всі тканини організму мають однакове кровопостачання, тому розподіл ліків у цих тканинах буде повільнішим, ніж у інших із кращим кровопостачанням. Крім того, є деякі тканини (такі як мозок

тканина), які є реальним бар'єром для поширення ліків, який можна подолати з більшою або меншою легкістю в залежності від характеристик ліків. Якщо розглядати ці відносні умови для різних типів тканин разом зі швидкістю виведення, можна вважати, що організм діє як два відсіки: той, який ми можемо назвати центральним відсіком, який має швидший розподіл, що включає органи та системи з добре розвиненим кровопостачанням; і периферичний відсік, що складається з органів із нижчим кровотоком. Інші тканини, такі як мозок, можуть займати змінне становище залежно від здатності лікарського засобу долати бар'єр, який відокремлює орган від кровопостачання.

Ця модель з двома відсіками відрізнятиметься залежно від того, в якому відсіку відбувається видалення. Найбільш поширена ситуація - виведення відбувається в центральному відсіку, тому що печінка та нирки органи з хорошим кровопостачанням. Однак у деяких ситуаціях може статися так, що виведення відбувається в периферичному відділенні або навіть обох. Це може означати, що існує три можливі варіанти у двокомпонентній моделі, які все ще не охоплюють усі можливості.

Ця модель може бути незастосовна у ситуаціях, коли деякі з ферментів, відповідальних за метаболізм ліків, стають насиченими, або якщо є активний механізм виведення, який не залежить від концентрації препарату в плазмі. У реальному світі кожна тканина матиме власні характеристики розподілу, і жодна з них не буде строго лінійною. Якщо ми позначимо обсяг розподілу препарату в організмі  $Vd_F$  та його обсяг розподілу в тканині  $Vd_T$ , то перше буде описано рівнянням, яке враховує всі тканини, що діють у різні способи, тобто:

$$Vd_F = Vd_{T1} + Vd_{T2} + Vd_{T3} + \dots + Vd_{Tn} \quad (1.9)$$

де  $Vd_F$  – обсяг розподілу препарату в організмі,

$Vd_T$  – його обсяг розподілу в тканині

Графік на рис. 1.3 представляє багатокомпонентну модель з декількома кривими, які виражають складні рівняння для одержання загальної кривої. Для побудови цих рівнянь було розроблено низку комп'ютерних програм. Якою б складною і точною була ця модель, вона, як і раніше, не відповідає дійсності, незважаючи на зусилля, витрачені на отримання різних значень розподілу для ліків. Це з тим, що поняття обсягу розподілу є відносним поняттям, яке є істинним відображенням реальності. Таким чином, вибір моделі зводиться до рішення, яка з них пропонує найменшу похибку для препарату, що розглядається.

Некомпартментний аналіз РК залежить від оцінки загального впливу лікарського засобу. Загальна дія лікарського засобу найчастіше оцінюється методами площі під кривою (AUC), причому найбільш поширеним методом є правило трапеції (чисельне інтегрування). Через залежність від довжини  $x$  у правилі трапецій оцінка площі сильно залежить від графіка відбору проб крові/плазми. Тобто чим ближче точки часу, тим ближче трапеції відображають фактичну форму кривої залежності концентрації від часу. Кількість тимчасових точок, доступних для проведення успішного аналізу НСА, повинна бути достатньою, щоб охопити фази абсорбції, розподілу та виведення, щоб точно охарактеризувати лікарський засіб. Крім показників впливу AUC, за допомогою методів НСА також можна повідомити такі параметри як  $C_{max}$  (максимальна концентрація),  $T_{max}$  (час досягнення максимальної концентрації),  $CL$  і  $V_d$ .

Компартментний РК-аналіз використовує кінетичні моделі для опису та прогнозування кривої залежності концентрації від часу. Компартментні моделі ПК часто схожі на кінетичні моделі, які використовуються в інших наукових дисциплінах, таких як хімічна кінетика та термодинаміка. Перевага компартментного аналізу перед деякими некомпартментними аналізами полягає у можливості передбачити концентрацію у час. Недоліком є складність розробки та перевірки правильної моделі. Моделювання без відсіків, засноване на розподілі кривих, не страждає цим обмеженням.

Найпростішою компартментною моделлю РК є однокамерна модель РК з внутрішньовенним болюсним введенням і елімінацією першого порядку. Найбільш складні моделі РК (звані моделями РВРК) покладаються використання фізіологічної інформації для полегшення розробки та перевірки.

Фармакокінетика розвинулась значною мірою, широко використовуючи фізико-хімічні, біохімічні, математичні, статистичні, радіоімунні, ферментохімічні, спектрофотометричні, хроматографічні, полярографічні методи дослідження для встановлення загальних закономірностей взаємодії лікарської речовини і тканинних мішеней.

Біоаналітичні методи необхідні для побудови кривої "концентрація – час".

Хімічні методи використовуються для вимірювання концентрації лікарських засобів у біологічній рідині, найчастіше у плазмі.

Точні біоаналітичні методи повинні бути вибірковими та чутливими. Наприклад, мікроскопічний термофорез може бути використаний для кількісної оцінки впливу біологічної рідини на спорідненість лікарського засобу до його мішені.

Часто вивчають фармакокінетику з використанням мас-спектрометрії через складну природу матриці (часто плазма або сеча) та необхідність високої чутливості для спостереження концентрацій після низької дози та тривалого періоду часу. Найбільш поширеним обладнанням, що використовується в цій заявці, є LC-MS з потрійним квадрупольним мас-спектрометром.

Тандемна мас-спектрометрія зазвичай використовується для додаткової специфічності. Стандартні криві та внутрішні стандарти зазвичай використовуються для кількісного визначення одного фармацевтичного препарату у зразках. Зразки представляють різні моменти часу, коли ліки вводяться, а потім метаболізуються або виводяться з організму. Неодружені проби, взяті перед введенням, важливі для визначення фону та забезпечення цілісності даних з такими складними матрицями проб. Велика увага приділяється лінійності стандартної кривої; однак зазвичай використовується

припасування кривої з більш складними функціями, такими як квадратичні, оскільки відгук більшості мас-спектрометрів не є лінійним у великих діапазонах концентрацій [18].

Існує в даний час значний інтерес до використання мас-спектрометрії з дуже високою чутливістю для досліджень мікродозування, які розглядаються як перспективна альтернатива експериментам на тваринах. Нещодавні дослідження показують, що вторинна іонізація електророзпиленням (SESI-MS) може бути використана для моніторингу лікарських засобів, що дає перевагу запобіганню жертвопринесення тварин.

Таким чином, визначення індивідуального дозування ЛП доцільно проводити з урахуванням медичних даних людини, даних фармакокінетики ЛП, лінійних розмірів ЕЗ, визначених декількома методами, і актуальною задачею є створення методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога.

## 2 РОЗРОБКА МАТЕМАТИЧНОЇ МОДЕЛІ ВИЗНАЧЕННЯ ХАРАКТЕРИСТИК ФАРМАКОКІНЕТИКИ РФЛП У ЩИТОПОДІБНІЙ ЗАЛОЗИ

### 2.1 Особливості фармакотерапії захворювань ендокринних залоз

Особливістю ендокринних залоз є наявність багатой судинної сітки, що пояснюється необхідністю потужного кровопостачання.

Останнім часом у всьому світі спостерігається зростання ендокринних захворювань. Найбільш частими є різні патології щитоподібної залози, які можуть проходити гостро або хронічно. В деяких випадках патологія може становити загрозу для життя пацієнта (рак щитоподібної залози). Причини захворювання щитовидки різноманітні. До них відносяться:

- неправильне харчування;
- вживання недоброякісної води;
- несприятлива екологічна обстановка, у тому числі і радіаційна;
- проведення в минулому променевого лікування;
- дефіцит йоду [19].

Захворювань щитоподібної залози налічується не один десяток, однак найбільш поширені зоби – нетоксичний (без порушення вироблення гормонів) і токсичний (з надлишковим утворенням гормонів), гіпотиреози й запальні процеси. Головне місце в цій патології займають вузлові форми зоба. А останнім часом почастишали ракові захворювання цього ендокринного органа.

Рак щитоподібної залози не відносять до числа частих форм злоякісних пухлин, хоча в останні роки він відзначається трохи частіше, особливо в дитячому віці. Хворіють частіше в літньому віці. В осіб старше 40 років частота реєстрованих ракових вузлів зростає на 10% у кожне наступне десятиліття. Доброякісні вузли й рак щитоподібної залози частіше

спостерігають у жінок. Підозри на злоякісність вузла частіше підтверджують у чоловіків. Деякі карциноми щитоподібної залози мають спадковий характер.

Основні види злоякісних новоутворень щитоподібної залози:

- папілярна карцинома (70-80% усіх випадків);
- фолікулярна карцинома (10-15%);
- медулярна карцинома (до 5%);
- низькожиференційований рак (до 5%);
- анапластичний рак (1-2%).

Ендокринна функція щитоподібної залози визначається синтезом йодовмісних тиреоїдних гормонів (тироксин та трийодтиронін) фолікулярними клітинами та кальцитоніну і інтерстиційними клітинами. Тироксин та трийодтиронін регулюють нервово-психічний розвиток, обмін речовин, мають адреноміметичну дію, стимулюючи ліполіз, гліколіз, роз'єднують дихальний ланцюг в мітохондріях. Кальцитонін збільшує депонування кальцію в кістковій тканині, реасорбцію фосфатів та кальцію в ниркових каналцях [20].

Щитоподібна залоза виробляє гормони, що регулюють роботу всього організму. Збій у її функціонуванні несе серйозні наслідки для здоров'я.

У фолікул щитоподібної залози синтезуються йодовмісні гормони: трийодтиронін (Т3) і тироксин (тетрайодтиронін) (Т4), що регулюють процеси росту, розвитку, диференціювання тканин і активують обмін речовин. У парафолікулярних клітинах щитоподібної залози утворюється каль-цітонін, який бере участь в регуляції обміну кальцію. Секреція Т4 і Т3 регулюється гіпофізарний тиреотропним гормоном (ТТГ), який знаходиться під контролем тиреоліберином, синтезованого в гіпоталамусі.

За недостатнього функціонування щитовидки людині ставлять діагноз гіпотиреоз. Її надмірна активність призводить до гіпертиреозу.

Щитоподібна залоза - орган ендокринної системи, до особливостей якого можна зарахувати такі функції:

- регуляція метаболізму;

- регуляція зростання та розвитку (особливо у дитячому віці);
- участь у регуляції температури тіла;
- підтримка роботи серця та нервової системи;
- участь у регуляції травлення;
- підтримка здоров'я кісток.

Щитоподібна залоза контролює діяльність практично всіх органів і систем за допомогою виробленню нею йодовмісних гормонів [21].

Трийодтиронин вільний (FT3) – це не пов'язана з білками плазми крові біологічно активна частина трийодтиронина (гормону щитоподібної залози), яка регулює швидкість основного обміну, зростання тканин, обміну білків, вуглеводів, ліпідів і кальцію, а також діяльність серцево-судинної, травної, дихальної, репродуктивної та нервової систем [22].

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ) є одним з найпоширеніших дивних онкологічних захворювань. Як правило, його лікування полягає у проведенні тиреоїдектомії з наступними радіонуклідними курсами терапії (РНТ) ізотопом  $^{131}\text{I}$  [23]. Цей ізотоп розпадається за схемою  $^{131}\text{I} \rightarrow ^{131}\text{Xe} + _{-1}\text{e} + \nu$ , що обумовлює переважно  $\beta$ -випромінювання (рис. 2.1). Наявність у нього також  $\gamma$ -випромінювання дозволяє вимірювати кумулятивну активність у ЩЗ за допомогою радіометра та, таким чином чином, контролювати реально отриману поглинену дозу. Успішність проведення РНТ залежить від того, чи вдалося реалізувати лікувальну поглинену дозу в ЩЗ, яка, у свою чергу, залежить від того, наскільки точно визначена кінетика накопичення РФЛП у ній.

Узагальнення фізико-технічних аспектів РНТ в цілому дозволить виявити загальні та специфічні питання для кожного із захворювань незалежно від окремих медичних завдань.

Одним із найважливіших етапів РНТ є дозиметричне планування. Важливим завданням є забезпечення призначеної лікарем поглиненої дози в ЩЗ при мінімізації променевих навантажень в інших органах та тканинах. Гарантії клінічного передбачення РНТ можуть бути забезпечені тільки при



послідовному застосуванні методик індивідуального дозиметричного планування (ІДП). В даний час у клінічній практиці використовуються дуже спрощені методики визначення дозиметричних характеристик, чим пояснюється значна кількість неефективних випадків прогнозу РНТ. Стандартне радіометричне обладнання дозволяє визначати лише загальну радіоактивність накопичуваного в ЩЗ йоду, що не охоплює всього можливого різноманіття клінічних ситуацій. Таким чином, залишається досі не вирішеним ряд проблем, пов'язаних з дозиметричним плануванням: проблема ІДП; істотна відмінність величин локальної поглиненої дози та усередненої по щитоподібній залозі дози, що зазвичай використовується у клінічній практиці; неможливість однозначно зв'язати величину поглиненої радіаційної дози з результатом лікування.

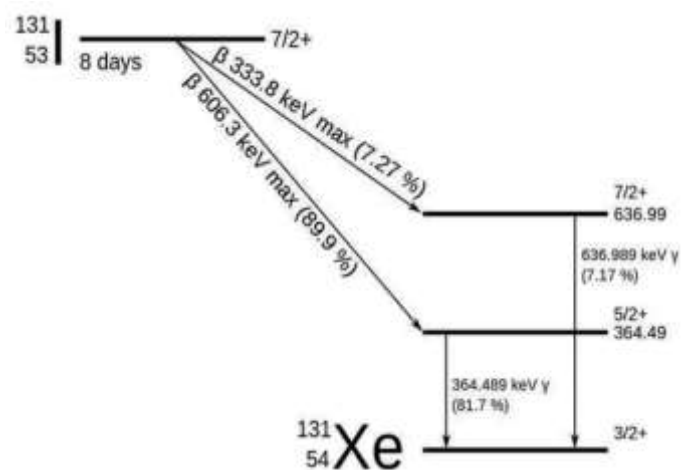


Рисунок 2.1 – Схема розпаду I-131

У разі ДРЩЗ після тиреоїдектомії відбувається опромінення невеликого обсягу залишкових тканин ЩЗ (близько 1 мл). З одного боку, цей обсяг настільки малий, що у багатьох пацієнтів за результатами ультразвукового дослідження залишки тканини ЩЗ не визначаються, з іншого - він достатній для нього реєстрації при радіонуклідній діагностиці та наступної РНТ. До кінця лікування необхідно досягти придушення всіх патологічних клітин ЩЗ,

переважно за рахунок їх абляційної загибелі. І тому очікується, що результат лікування визначатиметься не введеною активністю РПФ, а реалізованої лікувальної поглиненої дозою, яка вище від порогової поглиненої дози. Саме така доза є гарантією вираженого терапевтичного ефекту. Таким чином, адекватна дозиметрія повинна брати до уваги при розрахунку лікувальної поглиненої дози як індивідуальну масу тканини ЩЗ, що залишилася, так і індивідуальну кінетику РФЛП у ній. Крім того, у разі абляційної загибелі тиреоцитів сумарна маса залишкової тканини ЩЗ зменшуватиметься [24]. Все це необхідно враховувати при формулюванні фармакокінетичної моделі транспорту РФЛП в організмі та застосування заснованої на ній методики розрахунку поглинених доз у залишкових тканинах ЩЗ.

Механізм дії препаратів йоду пов'язаний з пригніченням продукції тироліберину і тиротропіну. Відповідно знижується продукція тиреоїдних гормонів, зменшується об'єм щитоподібної залози. Ефект зберігається 2-3 тижні.

З діагностичною метою та для знімання даних фармакокінетики РФЛП I-131 використовуються  $\gamma$ -промені, з терапевтичної –  $\beta$ -промені, що призводять до вибіркового пошкодження тканини клітин [21].

Потрапляючи в організм, ізотоп I-131 всмоктується в кров і надходить із крові в фолікулярні клітини ЩЗ, де далі зв'язується з тирозильними залишками тиреоглобуліну. В середньому через 8-16 тижнів після РЙТ тиреоцити знижують вироблення тиреоїдних гормонів.

Терапія радіоактивним йодом є альтернативою хірургічному видаленню ЩЗ, ефективним та порівняно безпечним методом лікування тиреотоксикозу людини, мало пов'язаної з ризиком ускладнень та тимчасової втратою працездатності, порівняно низькою собівартістю [25].

Сучасні стандарти лікування припускають, що медичне радіотерапевтичне опромінення людини має бути обґрунтовано у індивідуальному порядку з досягненням призначеної терапевтичної поглиненої дози в органі-мішені з мінімізацією необґрунтованого радіаційного навантаження на нецільові ділянки організму людини [26].

На ефективність лікарських засобів може суттєво вплинути стан здоров'я пацієнта, зокрема наявність супутніх захворювань та їх дія на фармакокінетику лікарських засобів.

Зниження ефективності фармакотерапії може бути результатом фармацевтичної, фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії лікарських засобів при їх комбінованому застосуванні, особливо — при поліпрагмазії.

Незважаючи на те що застосування лікарських засобів у наш час ґрунтується на засадах доказової медицини, у багатьох випадках ефективність фармакотерапії, за даними ВООЗ, не перевищує 60%.

Радіойодтерапія I-131 тиреотоксикозу людини проводиться як первинний метод лікування, так і у випадках рецидиву тиреотоксикозу після правильно проведеного консервативного лікування, неможливості прийому тиреостатичних препаратів, причиною може бути лейкопенія, алергічні реакції тощо, відсутності умов для консервативного лікування та спостереження за хворим [27].

Радіойодтерапія I-131 здійснюється шляхом проведення комплексу лікувально-діагностичних процесів, що взаємно пов'язані між собою.

Сукупність процесів радіойодтерапії (рис. 2.2) включає: збір медичних даних людини, допуск людини до введення РФЛП I-131 даних фармакокінетики РФЛП I-131, обробку медичних даних та фармакокінетики РФЛП I-131, приготування робочого розчину РФЛП I-131 для введення людині, моніторинг показників ефективності радіойодтерапії тиреотоксикозу.

Процес збору медичних даних людини включає операції аналізу висновків лікарів-фахівців, інструментального дослідження ЩЗ методами ультразвукової діагностики та емісійної візуалізації, оцінки злоякісності вузлових новоутворень, аналізу крові щодо наявності фракцій гормонів ЩЗ, перевірки даних про наявність/відсутність вагітності, визначення активності ендокринної орбітопатії [28].

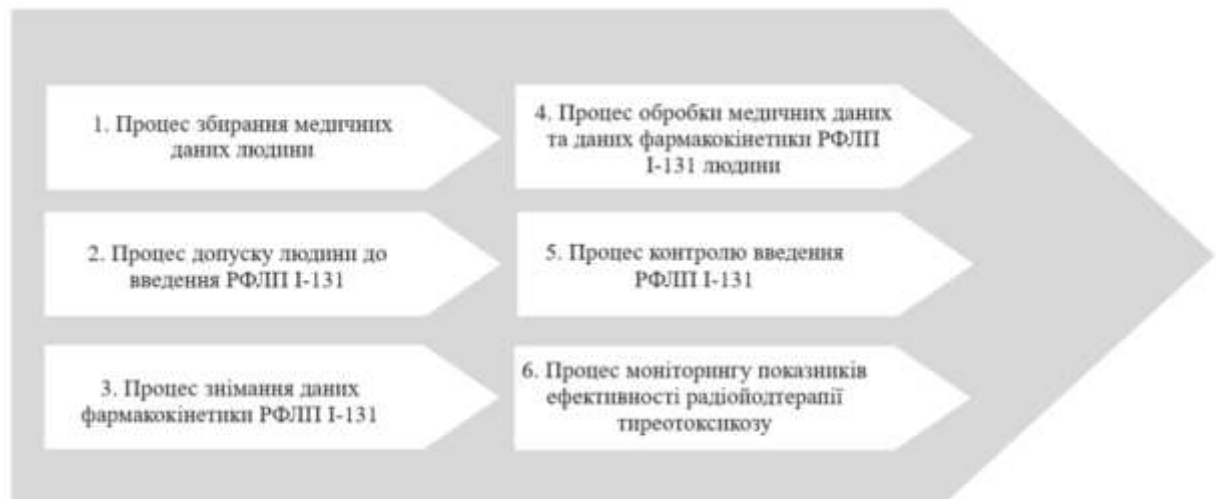


Рисунок 2.2 – Сукупність процесів радіоїодтерапії I-131 тиреотоксикозу людини

Система операцій процесу збирання медичних даних людини представлена на рис. 2.3.

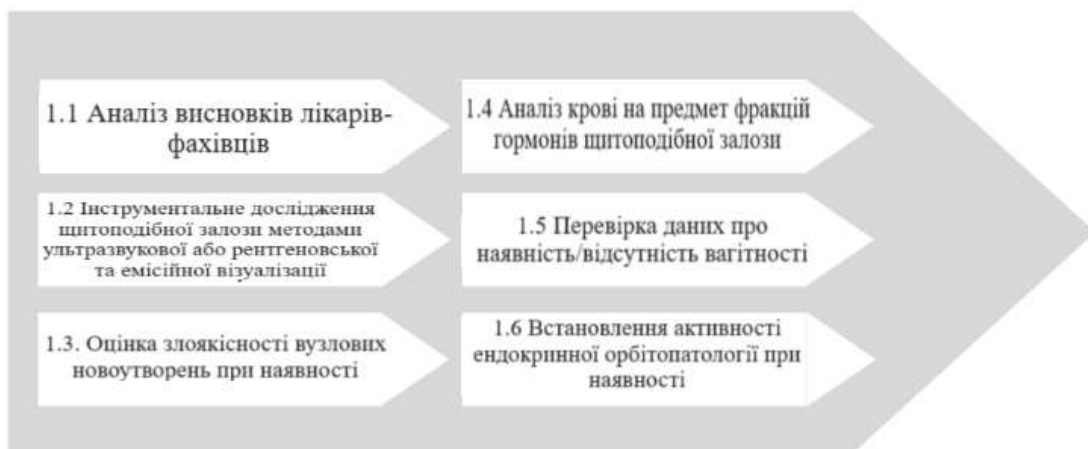


Рисунок 2.3 – Процес збору медичних даних людини із зазначенням виконуваних операцій

Процес допуску людини до введення РФЛП I-131 полягає в операціях порівняння термінів відміни людиною тиреостатичних препаратів, синтетичних гормонів T3 і T4 з призначеними лікарем-радіологом термінами відміни, підтвердження наявності/відсутності вагітності, підтвердження

тиреотоксичного статусу, підтвердження відсутності активної фази ендокринної орбітопатії.

Система операцій процесу допуску людини до запровадження РФЛП І-131 представлена на рис. 2.4.



Рисунок 2.4 – Процес допуску людини до введення РФЛП І-131 із зазначенням виконуваних операцій

Процес знімання даних фармакокінетики РФЛП І-131 супроводжується операціями вибору методу та моделі знімання даних фармакокінетики РФЛП І-131, введення діагностичного дозування РФЛП І-131, налаштування технічних засобів знімання, знімання даних фармакокінетики РФЛП І-131 у задані обраної моделлю моменти часу та передобробки даних фармакокінетики РФЛП І-131 людини.

Система операцій процесу знімання даних фармакокінетики РФЛП І-131 представлена на рис. 2.5.

Процес обробки медичних даних та фармакокінетики РФЛП І-131 людини включає операції визначення коефіцієнта накопичення поглиненої дози в ЩЗ людини, вибору критерію досягнення ефекту гіпотиреозу, прогнозу характеристик фармакокінетики РФЛП І-131, розрахунку індивідуального дозування РФЛП І-131, прогноз часу госпіталізації.

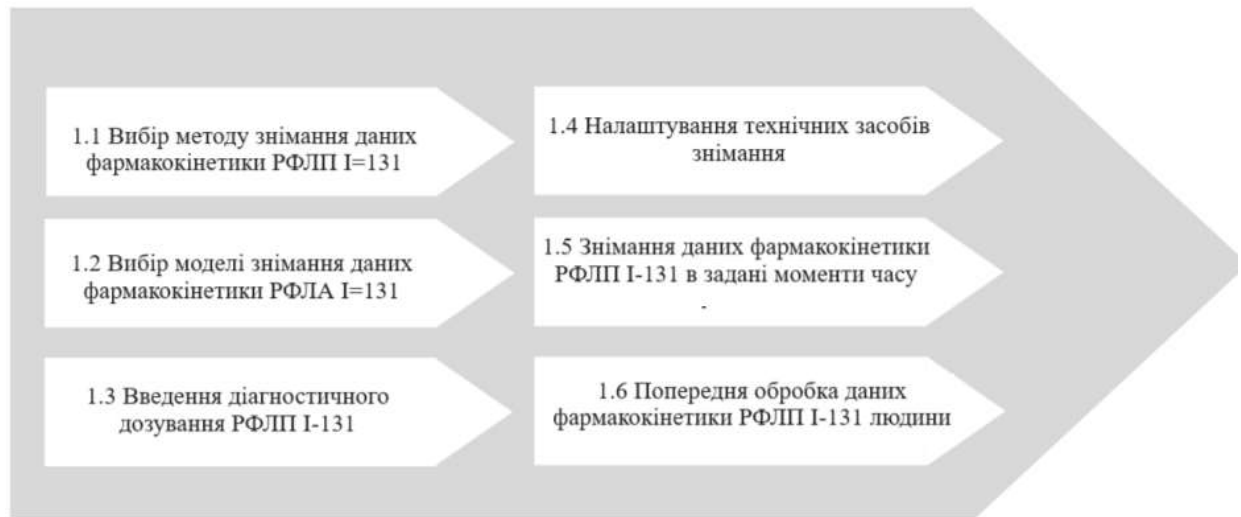


Рисунок 2.5 – Процес даних фармакокінетики РФЛП I-131 людини з вказівкою виконуваних операцій

Система операцій процесу обробки медичних даних та фармакокінетики РФЛП I-131 людини представлена на рис 2.6.



Рисунок 2.6 – Процес обробки медичних даних та фармакокінетики РФЛП I-131 особи із зазначенням виконуваних операцій

Процес контролю запровадження РФЛП I-131 складається з операцій аналізу поточного стану людини, результатів обробки медичних даних та

фармакокінетики РФЛП I-131 людини, приготування дозування РФЛП I-131 для введення, вимірювання активності дозування I-131.

Система операцій контролю запровадження РФЛП I-131людину представлена на рис. 2.7.

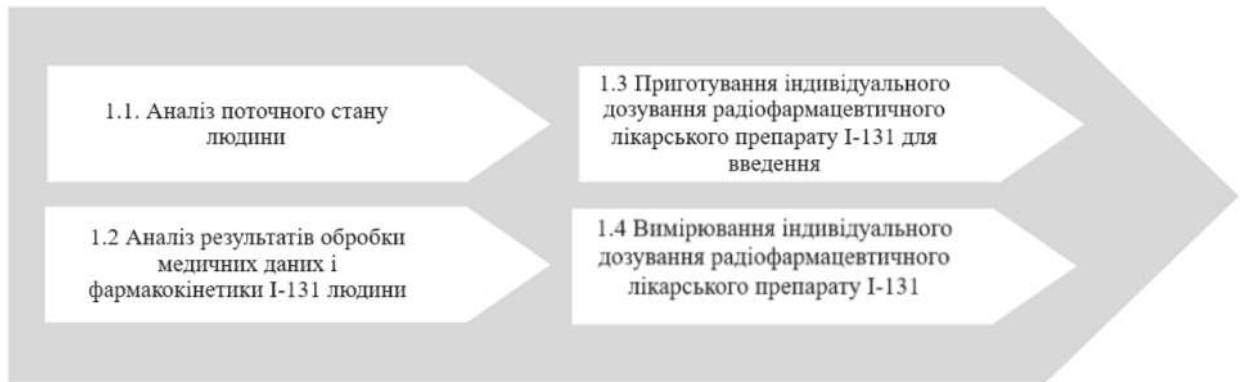


Рисунок 2.7 – Процес контролю запровадження РФЛП I-131 із зазначенням виконуваних операцій

Для визначення характеристик фармакокінетики РФЛП прийнято розробляти камерні моделі [29].

2.2 Модель визначення характеристик фармакокінетики РФЛП у щитоподібній залізі у перші 48 годин після його введення

Запропоновано камерну модель РФЛП в організмі людини, представлена на рис. 2.8, де камерами є ЕЗ, як орган, що синтезує гормон на основі йоду, сечовий міхур, як орган виведення, кровотік як камера, де зосереджений не врахований йод у перших камерах та камера природного радіоактивного розпаду I-131.



Рисунок 2.8 – Чотирикамерна модель фармакокінетики РФЛП, де  $\lambda_{12}$  – постійна обміну з камери «Кровотік» до камери «Щитоподібна залоза»,  $\lambda_{21}$  – постійна обміну з камери «Щитоподібна залоза» до камери «Кровотік»,  $\lambda_{13}$  – постійна обміну з камери «Кровотік» до камери «Мочовий міхур»,  $\lambda_{\text{розпаду}}$  – постійні розпаду РФЛП

Під час розробки математичних моделей із застосуванням радіоактивних речовин необхідно враховувати фізичний період напіврозпаду радіонукліду.

Опис чотирикамерної моделі за допомогою системи лінійних диференціальних рівнянь 2.1 з урахуванням розпаду наведено в наступному вигляді:

$$\begin{aligned}
 \frac{dA_1(t)}{dt} &= -\lambda_{13} * A_1(t) - \lambda_{12} * A_1(t) + \lambda_{21} * A_2(t) - \lambda_{\text{розпаду}} * A_1(t) \\
 \frac{dA_2(t)}{dt} &= \lambda_{12} * A_1(t) - \lambda_{21} * A_2(t) - \lambda_{\text{розпаду}} * A_2(t) \\
 \frac{dA_3(t)}{dt} &= \lambda_{13} * A_1(t) - \lambda_{\text{розпаду}} * A_3(t) \\
 \frac{dA_4(t)}{dt} &= \lambda_{\text{розпаду}} * A_3(t) + \lambda_{\text{розпаду}} * A_3(t) + \lambda_{\text{розпаду}} * A_3(t) \\
 A_1(0) &= A_0, A_2(0) = 0, A_3(0) = 0, A_4(0) = 0,
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

де  $A_1(t)$  – ЛП у камері «Кровотік»,  $A_2(t)$  – ЛП у камері «Щитоподібна залоза»,  $A_3(t)$  – ЛП у камері «Мочовий міхур»,  $A_4(t)$  – ЛП у камері «Природний



розпад РФЛП»;  $\lambda_{12}$  – постійна обміну з камери  $A_1$  до камери  $A_2$ ,  $\lambda_{21}$  – постійна обміну з камери  $A_2$  до камери  $N_1$ ,  $\lambda_{13}$  – постійна обміну з камери  $A_1$  до камери  $A_3$ ,  $\lambda_{\text{розпаду}}$  - постійні розпаду РФЛП.

Загальне рішення системи диференціальних рівнянь (2.2) наступний вид:

$$\begin{pmatrix} A_1'(t) \\ A_2'(t) \\ A_3'(t) \\ A_4'(t) \end{pmatrix} = C_1 * \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 1 \end{pmatrix} + C_2 * \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix} * e^{-\lambda_4 t} + C_3 * \bar{A} * e^{l_3 t} + C_4 * \bar{B} * e^{l_4 t}, \quad (2.2)$$

$$\text{де } l_3 = \frac{-(\lambda_{12} + \lambda_{21} + \lambda_{13} + 2 * \lambda_4) + \sqrt{\lambda_{12}^2 + \lambda_{21}^2 + \lambda_{13}^2 + 2 * \lambda_{12} * \lambda_{21} + 2 * \lambda_{12} * \lambda_{13} - 2 * \lambda_{21} * \lambda_{13}}}{2},$$

$$l_4 = \frac{-(\lambda_{12} + \lambda_{21} + \lambda_{13} + 2 * \lambda_4) - \sqrt{\lambda_{12}^2 + \lambda_{21}^2 + \lambda_{13}^2 + 2 * \lambda_{12} * \lambda_{21} + 2 * \lambda_{12} * \lambda_{13} - 2 * \lambda_{21} * \lambda_{13}}}{2},$$

$$\bar{D} = \begin{pmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \\ d_4 \end{pmatrix}, \quad \bar{F} = \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \end{pmatrix}$$

- ненульові рішення однорідної системи лінійних рівнянь 2.3-2.4:

$$\begin{pmatrix} (-\lambda_{12} - \lambda_{13} - \lambda_4 - l_3) & \lambda_{21} & 0 & 0 \\ \lambda_{12} & (-\lambda_{21} - \lambda_4 - l_3) & 0 & 0 \\ \lambda_{13} & 0 & (-\lambda_4 - l_3) & 0 \\ \lambda_4 & \lambda_4 & \lambda_4 & -l_3 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} d_1 \\ d_2 \\ d_3 \\ d_4 \end{pmatrix} = \bar{0}, \quad (2.3)$$

$$\begin{pmatrix} (-\lambda_{12} - \lambda_{13} - \lambda_4 - l_4) & \lambda_{21} & 0 & 0 \\ \lambda_{12} & (-\lambda_{21} - \lambda_4 - l_4) & 0 & 0 \\ \lambda_{13} & 0 & (-\lambda_4 - l_4) & 0 \\ \lambda_4 & \lambda_4 & \lambda_4 & -l_4 \end{pmatrix} * \begin{pmatrix} f_1 \\ f_2 \\ f_3 \\ f_4 \end{pmatrix} = \bar{0}, \quad (2.4)$$

$C_1, C_2, C_3, C_4$  знаходять при підстановці початкових умов (завдання Коші) у загальне рішення. Початкові умови задають так:  $A_1'(0) = A_0, A_2'(0) = A_3'(0) = A_4'(0) = 0$ ; де  $A_0$  – введена пацієнтові активність.

Графічне подання рішення системи диференціальних рівнянь показано нижче на рис. 2.9.

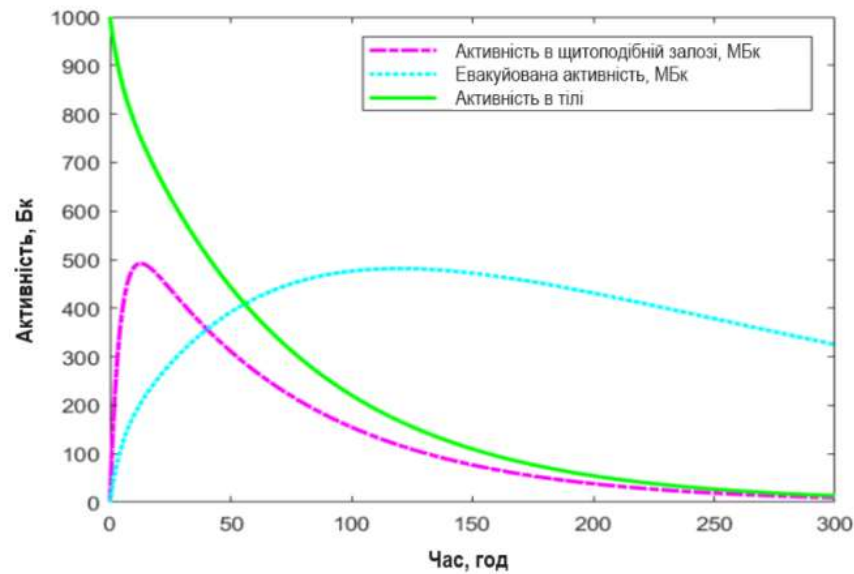


Рисунок 2.9 – Графічне подання рішення системи диференціальних рівнянь чотирикамерної моделі розподілу йоду в організмі

### 2.3 Визначення коефіцієнта накопичення поглиненої дози

Для визначення коефіцієнта накопичення дози у заданому обсязі ЕЗ застосовано моделювання поширення елементарних частинок використовували можливості середовища програмування GATE [30]. GATE – це консольно-графічний додаток, який використовує бібліотеки Geant4. У даних бібліотеках закладено статистичні, математичні, алгоритмічні основи поширення та взаємодії елементарних частинок для застосування методу Монте-Карло

Як геометрична модель ЕЗ, яка використовується в розрахунках, прийнято еліпсоїд обертання. Геометрія ЕЗ представлена на рис. 2.10.

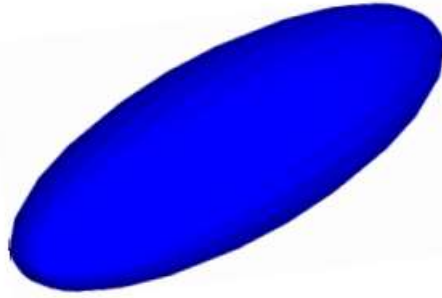


Рисунок 2.10 – Геометричний примітив частки щитоподібної залози, представлений у вигляді еліпсоїда обертання

Для опису фізики поширення  $\gamma$ - та  $\beta$ -частинок використовуються алгоритми, закладені в моделі Лівермору, нижнє обмеження енергії якої становить 250 еВ для поширення  $\gamma$ -випромінювання, 10 Кев для поширення електронів, 1,022 МеВ для анігіляції, верхнє обмеження для всіх моделей складає 100 ГеВ.

Дані про значення перерізу взаємодій, застосовані в моделі, публічно доступні як: EPDL97 (Evaluated Photons Data Library); EPICS2014 (Evaluated Photons Data Library); EEDL (Evaluated Electrons Data Library); EADL (Evaluated Atomic Data Library) [31].

Як матеріал ЕЗ вибраний матеріал (табл. 2.1), запропонований міжнародною комісією з радіологічних одиниць [32].

Таблиця 2.1 – Елементний склад щитоподібної залози

Орган	Щільність (г/см <sup>3</sup> )	H,%	C,%	N,%	O,%	Na,%	P,%	S,%	Cl,%	K,%
ЩЗ	1,04	10,5	22,6	2,5	63,7	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2

### 3 МЕТОД ВИЗНАЧЕННЯ ФАРМАКОКІНЕТИЧНИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАДІОФАРМАЦЕВТИЧНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

3.1 Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів

Для проведення терапії ендокринних хвороб людини розроблено метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів, який полягає у наступному.

На першому етапі відбувається збирання медичних даних для проведення терапії ендокринних хвороб людини.

Далі проводиться введення робочого розчину РФЛП людині.

На третьому етапі відбувається знімання даних фармакокінетики РФЛП із застосуванням технічного засобу емісійної візуалізації.

Четвертим етапом методу є порогова сегментація ендокринної залози на сцинтиграфічному зображенні.

На п'ятому етапі методу відбувається визначення характеристик фармакокінетики РФЛП ендокринної залози. Попередньо отримані дані фармакокінетики РФЛП у вигляді рахунку переводяться в активність, за допомогою множення сцинтиграфічного рахунку у виділеній області ЕЗ на коефіцієнт, отриманий при калібруванні протоколу знімання даних фармакокінетики РФЛП за допомогою технічних засобів, наприклад антропоморфного фантома голови та шиї, або на коефіцієнт рівний відношенню значення введеної активності до рахунку від усього тіла на першій планарній сцинтиграфії з урахуванням фонового сцинтиграфічного рахунку при відсутності джерела.

Шостим етапом є визначення об'єму ендокринної залози.

На сьомому етапі методу визначають індивідуальне дозування РФЛП. Для визначення індивідуального дозування РФЛП використовуються критерії

максимальної потужності поглиненої дози  $DR = 1.5$  та  $2.0$  Гр/год та поглиненої дози за 48 годин  $D_{48} = 55$  та  $73$  Гр з використанням коефіцієнта накопичення

поглиненої дози  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр}\cdot\text{мл}}{\text{ГБк}\cdot\text{ч}} \right]$ .

Наступним етапом методу є визначення часу досягнення безпечних рівнів активності  $I^{131}$  для населення.

Дев'ятим етапом є моніторинг показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини.

Далі відбувається визначення поглиненої дози та максимального значення потужності поглиненої дози.

Одинадцятим етапом є визначення даних фармакокінетики РФЛП. Для цього проводиться апроксимація даних фармакокінетики РФЛП теоретичними залежностями, отриманими під час вирішення системи диференціальних рівнянь. Визначаються індекс максимального тиреоїдного накопичення РФЛП, індекс сумарного тиреоїдного накопичення РФЛП та ефективний період виведення РФЛП з організму. Формуються вектори активності та часу в ЕЗ та тілі для візуалізації фармакокінетики РФЛП людини.

Оскільки процес госпіталізації та виписки людей вимагає систематизації, тому на дванадцятому етапі доцільно розраховувати час перебування людини в «Активній» палаті, який враховує особливості фармакокінетики РФЛП в організмі людини.

Останнім етапом є формування результатів дослідження. Для обміну інформацією про підготовку людини прийнято оформлювати у вигляді висновку. Структура інформації виглядає так:

- інформація про місце проведення дослідження;
- загальна інформація про людину;
- інформація про початкові умови проведення вимірювань;
- результати аналізу фармакокінетики РФЛП;
- результат розрахунку терапевтичної активності;

- результат визначення необхідності призначення медикаментозного супроводу;
- результат прогнозу часу перебування людини в «Активній палаті»;
- результати зберігаються у папці, яка синхронізована із зовнішнім сховищем. Доступ відкритий для лікарів відділу радіонуклідної діагностики та терапії.

Існує два варіанти укладання для внутрішнього використання та зовнішнього. У разі передачі медичного висновку людині на руки структура інформації виглядає так:

- інформація про місце проведення дослідження;
- загальна інформація про людину;
- інформація про початкові умови проведення вимірювань;
- результати аналізу фармакокінетики РФЛП;
- результат визначення необхідності призначення медикаментозного супроводу.

Поділ на два різні випадки обумовлений відмінностями в технологічному та методологічному забезпечення департаментів ядерної медицини. Розрахунок терапевтичної активності пропонується проводити на місці з використанням застосовуваних на місцях методів та методик.

### 3.2 Застосування розробленого методу до визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів

Етап 1. Інформаційна модель медичних даних для проведення радіофармацевтичної терапії щитоподібної залози містить: стать, вік, обсяг ЕЗ, наявність або відсутність ендокринної орбітопатії, тривалість тиреостатичного лікування, наявність рецидиву на скасування тиреостатичного лікування, індекс тиреоїдного накопичення ЕЗ  $^{99m}\text{Tc}$ пертехнетата на 15–25 хвилині, індекси тиреоїдного накопичення РФЛП на 1-2, 5–7, 23–25, 47–49 годин після введення РФЛП, індекс максимального тиреоїдного накопичення РФЛП, час

максимального тиреоїдного накопичення РФЛП, індекс сумарного тиреоїдного накопичення РФЛП за 48 годин після введення дозування РФЛП. Представлений обсяг медичних даних дозволяє врахувати особливості людини для побудови прогнозу досягнення ним ефекту терапії ЩЗ.

Етап 2. Перед зніманням даних фармакокінетики РФЛП перорально під візуальним контролем вводять робочий розчин об'ємом від 5 до 10 мл, активності РФЛП А0 від 5 до 15 МБк. Активність робочого розчину вимірюють з використанням дозкалібратора, з відносною похибкою визначення не понад 5%. Після введення робочого розчину РФЛП людині перорально вводять 100 мл рідини, переважно води, для забезпечення транспорту робочого розчину в кишечнику та старту процесу всмоктування РФЛП та розподілу його організмом. Вибір активності робочого розчину менше 5 МБк призводить до недостатності отриманої інформації на етапі знімання даних фармакокінетики ЛП для визначення часу досягнення безпечної активності у тілі людини для населення. Представлений діапазон діагностичних активностей ЛП призводить до ефекту «оглушення» щитоподібної залози, коли терапевтичний ефект виникає на діагностичному етапі знімання даних фармакокінетики ЛП [33].

Етап 3. Для знімання даних фармакокінетики РФЛП може використовуватись технічний засіб емісійної візуалізації (ОФЕКТ GE Discovery NM 630), управління яким здійснюється за допомогою робочої станції, де прописують протоколи досліджень. Протокол дослідження фармакокінетики РФЛП включає почергові отримання першого зображення всього тіла матрицею 1024x256 зі швидкістю руху столу 30 см/хв на 1-2 години після введення РФЛП, другого та третього статичних зображення області ЕЗ на 5–7 та 23–25 годині з матрицею 256x256, часом експозиції 120 секунд, та четвертого зображення всього тіла із матрицею 1024x256 зі швидкістю руху столу 30 див/хв на 47–49 годині. Отримані зображення представлені на рис. 3.1.

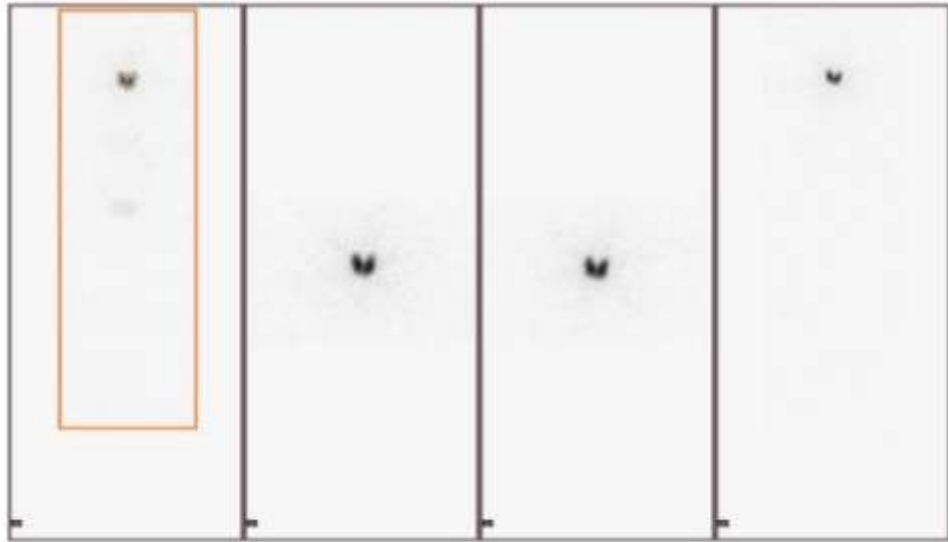


Рисунок 3.1 – Серія сцинтиграфічних зображень людини, отриманих у процесі знімання даних фармакокінетики РФЛП Помаранчеві контури визначають область тіла та щитоподібної залози людини.

Етап 4. Сегментація ЩЗ на сцинтиграфічних зображеннях проводиться методом порогової сегментації, поріг якої залежить від часу виміру після вживання РФЛП, т.к. є вплив шуму зображення від накопичення РФЛП у всьому тілі відповідно до алгоритму, представленого на рис. 3.2. Для цього задаються пороги відсічення по максимальне значення в пікселі (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 – Пороги відсічення під час автоматизованої обробки зображення.

Час	Поріг відсічення
1-2 год	66% від максимуму
5-7 год	86% від максимуму
23-25 год	86% від максимуму
47-49 год	86% від максимуму



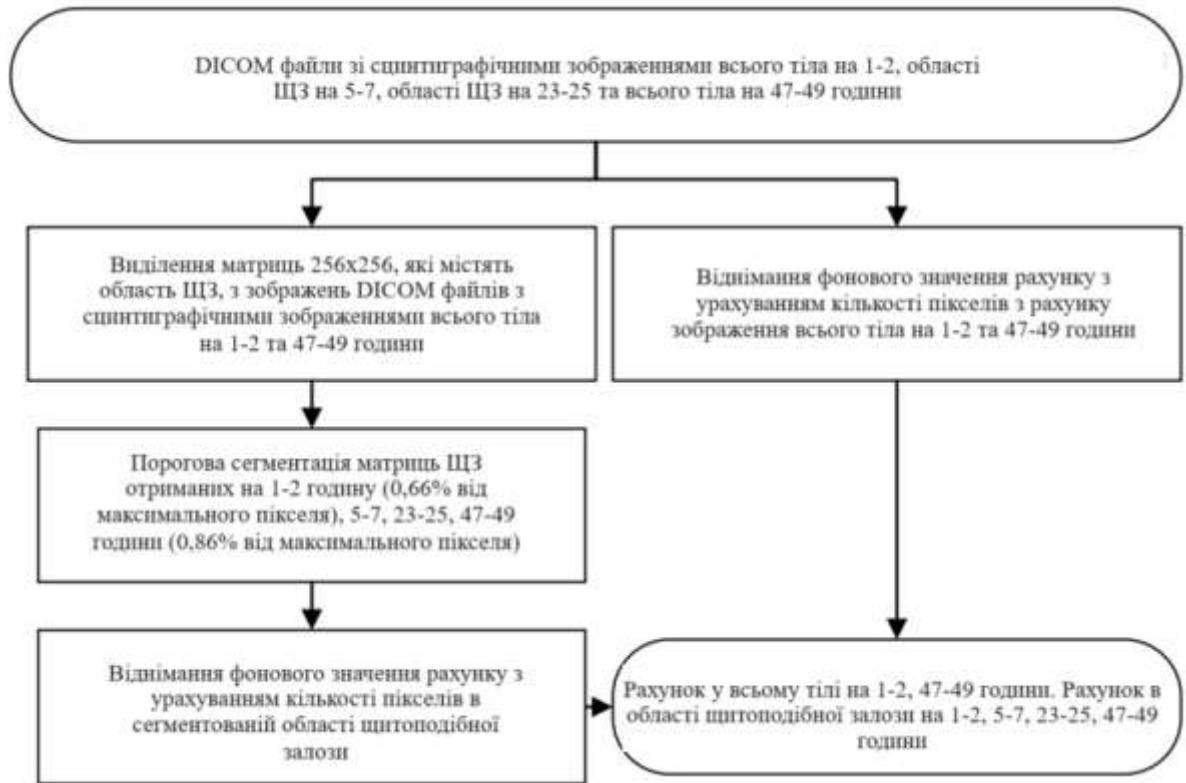


Рисунок 3.2. Алгоритм порогової сегментації сцинтиграфічного зображення щитоподібної залози при пероральному введенні РФЛП I-131 активністю від 5 до 15 МБк.

Приклад сегментації зображення ЩЗ наведено на рис. 3.3 та 3.4.

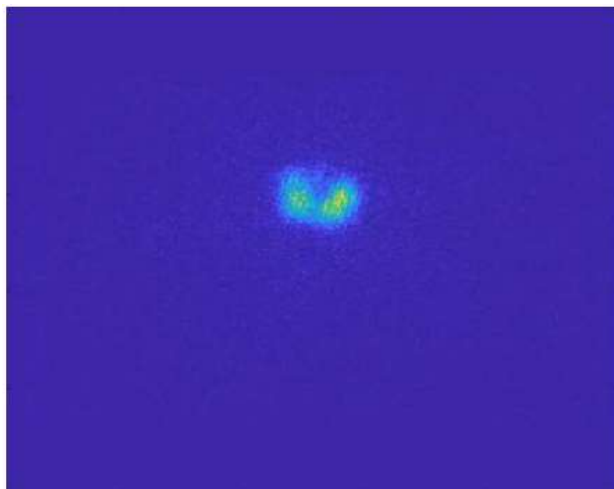


Рисунок 3.3 – Сцинтиграфічне зображення ЩЗ до сегментації

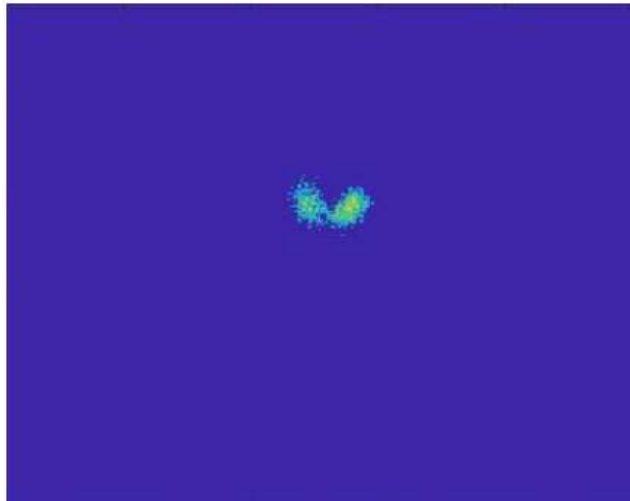


Рисунок 3.4 – Сцинтигр афічне зображення ЩЗ після сегментації

Етап 5. Для визначення характеристик фармакокінетики РФЛП експериментальні дані фармакокінетики РФЛП (рис. 3.5), приведені до активності РФЛП, апроксимують бі-експоненційною залежністю, формують вектор  $A_2(t)$  активності I-131 у ЕЗ із зазначенням значення щогодини після введення. Вектор активності використовують для визначення характеристик фармакокінетики РФЛП за перші 48 годин знімання. Для цього у векторі визначають максимальне значення активності РФЛП. Далі визначають індекс максимального тиреоїдного накопичення РФЛП, за формулою

$$MU = \frac{A_2^{max}}{A_0} \quad (3.1)$$

де  $A_2^{max} = \max(A_2)$ ,

$A_0$  - введена пероральна активність РФЛП.

Індекс сумарного тиреоїдного накопичення РФЛП розраховують як відношення сум індексів тиреоїдного накопичення ЛП за період від введення до 48 годин після введення у щитоподібній залозі та тілі за формулою:

$$IU = \frac{\sum_1^{48} A_2(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)} \quad (3.2)$$

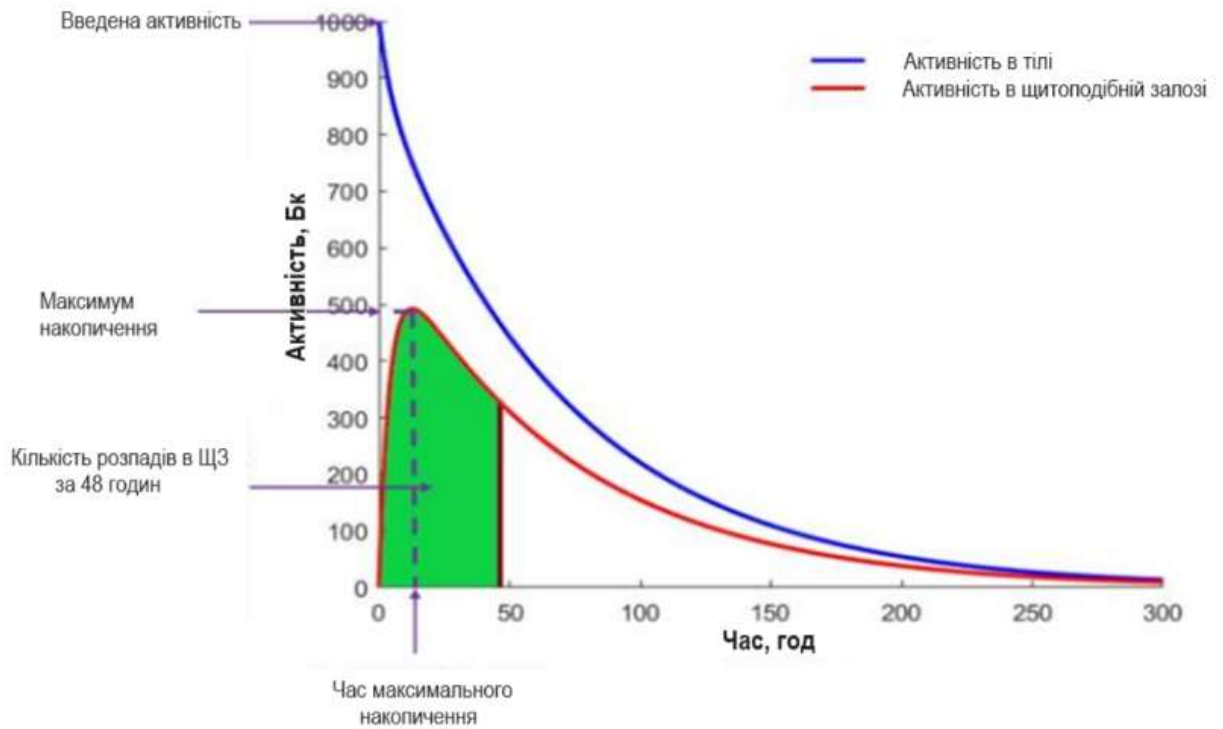


Рисунок 3.5 – Візуалізація кривих фармакокінетики РФЛП у тілі та щитоподібній залозі людини з інтерпретацією виділених стрілками ділянок.

Етап 6. Для визначення об'єму  $k$ -ої ділянки тканини, відповідно до алгоритму, наведеного на рис. 3.6, реєструють ультразвуковим методом поперечний, поздовжній, глибинний розміри ділянок тиреоїдної тканини, а також сцинтиграфічним методом поперечний та поздовжній розміри ділянок тиреоїдної тканини, а обсяг ділянок тиреоїдної тканини визначають за формулою 3.3:

$$V_k = 0,24 \cdot (x_k^{узи} \cdot y_k^{узи} \cdot z_k^{узи}) + 0,163 \cdot \sqrt[3/2]{0,785 \cdot x_k^{сц} \cdot y_k^{сц}}, \quad (3.3)$$

де  $x_k^{узи}$ ,  $y_k^{узи}$ ,  $z_k^{узи}$  – поздовжній, поперечний та глибинний розміри ділянки тиреоїдної тканини, визначений ультразвуковим методом відповідно,  $x_k^{сц}$ ,  $y_k^{сц}$  поздовжній, поперечний розмір тиреоїдної тканини сцинтиграфічним методом відповідно.

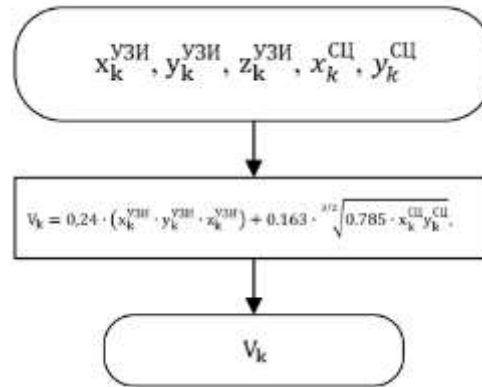


Рисунок 3.6 – Алгоритм визначення об'єму k-ої ділянки тиреоїдної тканини

Для визначення об'єму k-ої ділянки тиреоїдної тканини при тиреотоксикозі, спричиненому ектопією ЩЗ, обсяг ділянок визначають за формулою

$$V_k = 0.326 \cdot \sqrt[3/2]{0.785 \cdot x_k^{\text{СЦ}} \cdot y_k^{\text{СЦ}}}, \quad (3.3)$$

де  $x_k^{\text{СЦ}}$ ,  $y_k^{\text{СЦ}}$  – поздовжній, поперечний розмір тиреоїдної тканини визначений сцинтиграфічним методом відповідно

Етап 7. Відповідно до алгоритму визначення індивідуального дозування РФЛП, наведеного на рис 3.7, оримані характеристики фармакокінетики РФЛП використовують при розрахунку індивідуального дозування РФЛП k-ої ділянки тиреоїдної тканини  $A_k$  визначають за формулою

$$A_k = \min \left( \frac{1.5 \cdot V_k^{-0.97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_k^{-0.97}}{IU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (3.8)$$

де  $V_k$  - об'єм k-ої ділянки тиреоїдної тканини, MU – індекс максимального тиреоїдного накопичення РФЛП, IU – індекс сумарного тиреоїдного накопичення РФЛП.

За наявності ендокринної орбітопатії, рецидиву на зниження та відміну тиреостатичних препаратів, питомого індексу тиреоїдного накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату 0,5%/мл, - за формулою

$$A_k = \min \left( \frac{2,0 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{73 \cdot V_k^{-0,97}}{IU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (3.9)$$

де  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  – коефіцієнт накопичення поглиненої дози,

$R_k$  – частка накопичення k-ої ділянки щитоподібної залози від загального накопичення всіма ділянками щитоподібної залози.

У випадку  $k = 1$  (для тиреотоксичного одновузлового зоба), як індивідуального дозування РФЛП приймають мінімальне значення  $A_{\text{інд}}^1$ , а у разі  $k > 1$  індивідуальне дозування РФЛП визначають за формулою  $A_{\text{інд}} = \max (A_k)$ .



Рисунок 3.7 – Алгоритм визначення індивідуального дозування ЛП

У разі отримання значення індивідуального дозування РФЛП більше 1850 МБк, проведення терапії ендокринних хвороб не рекомендують, пропонують альтернативні методи, наприклад, хірургічне видалення.

Питомий індекс тиреоїдного накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату STU [%] може бути визначений сцинтиграфічним методом з використанням гаммакамери, при цьому беруть відношення накопиченої активності  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату ЩЗ на 10–15 хвилин після введення з поправкою, що враховує розпад  $^{99m}\text{Tc}$  на момент проведення дослідження, до введеної діагностичної активності  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетату та до отриманого раніше обсягу тиреоїдної тканини.

Можливий варіант визначення індивідуального дозування РФЛП з урахуванням параметрів індивідуальної фармакокінетики РФЛП, отриманих у наслідок знімання даних медичним індивідуальним дозиметром.

Потужність  $\gamma$ -випромінювання ( $H_p^j$ ) реєструють дозиметрами в безперервному режимі протягом 2–5 діб, де  $j$  – номер дозиметра ( $j = 1$  – дозиметр, розташований на рівні шиї,  $j = 2$  – дозиметр, розташований на рівні сечового міхура),  $p$  – номер зареєстрованого значення через певний інтервал часу з діапазону 2–15 хвилин (наприклад, через кожні 3 хв.) збереженням зареєстрованих даних у пам'яті дозиметра.

Дані, збережені в пам'яті дозиметра, вивантажують у систему обробки засобами дротових чи бездротових інтерфейсів. Отримані значення потужності  $\gamma$ -випромінювання переводять у значення активності РФЛП за формулою  $A_p^j = H_p^j K^j$ , де  $K_1, K_2$  – калібрувальні коефіцієнти, які отримують за допомогою спеціалізованих фантомів.

Отримані масиви даних  $\bar{A}_p^1$  і  $\bar{A}_p^2$  очищають від випадкових подій (артефактів), які можуть виникати, наприклад, внаслідок впливу додаткових джерел випромінювання, з наступним усередненням очищених даних, отриманих протягом кожної послідовної години вимірювань, та формують масиви  $\bar{A}_i^1, \bar{A}_i^2$  де  $i$  – номер години після введення робочого розчину ЛП.

Далі визначають постійні обміну  $\lambda_{12}$ ,  $\lambda_{21}$ ,  $\lambda_{31}$ . Постійну радіоактивного розпаду  $\lambda_4$  визначають за табличними даними, яка становить  $0,00361$  [1/с]. Для цього в масиві  $\bar{A}_i^2$  визначають моменти евакуації сечового міхура (різкий негативний градієнт активності ЛП у масиві зареєстрованих потужностей ( $\gamma$ -випромінювання на рівні сечового міхура), після чого підсумовують значення активностей у знайдені моменти часу для формування масиву  $\bar{A}_i^3$  з побудовою відповідних кривих (1) та (2) рис. 3.8.

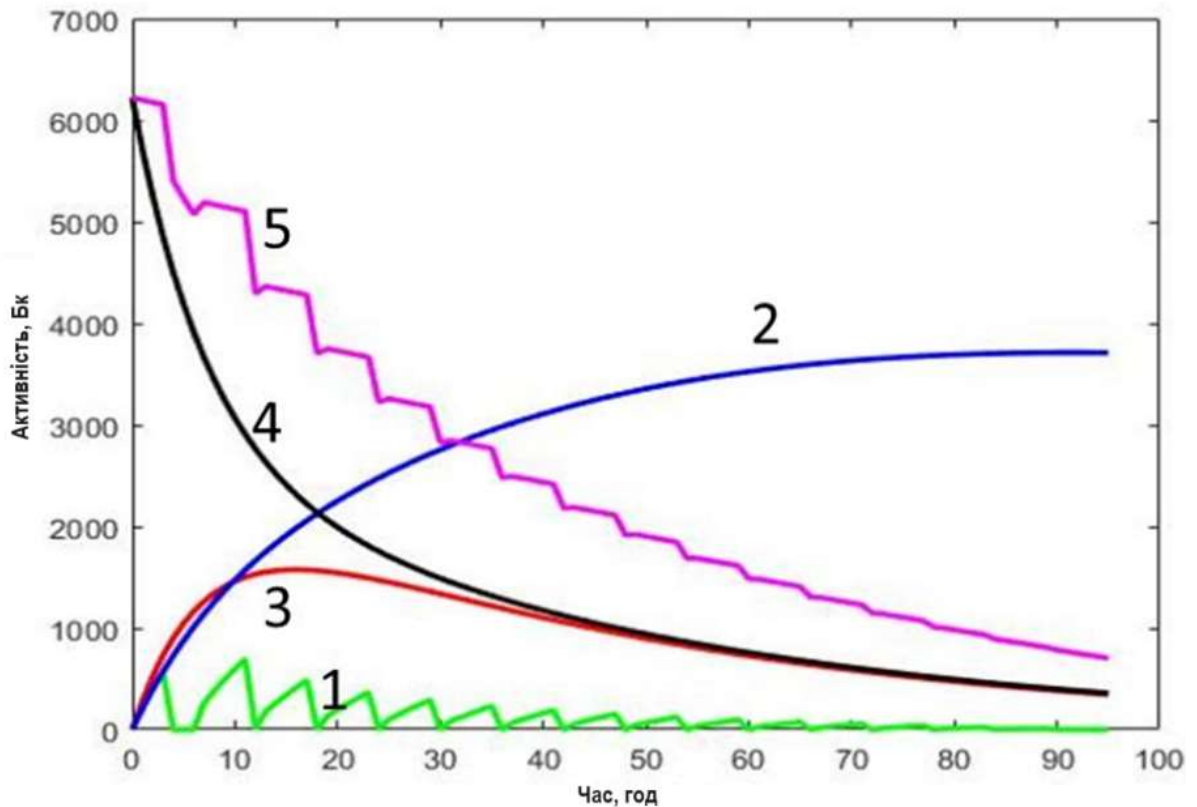


Рисунок 3.8 – Графічне подання масивів даних, одержуваних у ході реалізації способу, де крива (1) - у сечовому міхурі представляє; крива (2) – активність РФЛП, що вийшла із сечового міхура; крива (3) – активність ЛП у камері «Щитоподібна залоза»; (4) – активність ЛП у камері «Тіло»; (5) – активність ЛП в організмі людини.

Масиви даних  $\bar{A}_i^1$ ,  $\bar{A}_i^3$  ставлять у відповідність  $A_2'(t_i)$  та  $A_3'(t_i)$ . Таким чином, з урахуванням відомих значень активності ЛП у ЩЗ  $\bar{A}_i^1$ , активності

РФЛПЛП вийшла з сечового міхура  $\bar{A}_i^3$ , отримують системи рівнянь  $A_2'(t_i) = \bar{A}_i^1$ ,  $A_3'(t_i) = \bar{A}_i^3$ , вирішуючи які з використанням всіх наявних даних у масивах  $\bar{A}_i^1$ ,  $\bar{A}_i^3$  знаходять значення  $\lambda_{12}$ ,  $\lambda_{21}$ ,  $\lambda_{13}$ .

Підставляючи знайдені постійні значення  $\lambda_{12}$ ,  $\lambda_{21}$ ,  $\lambda_{13}$  та  $\lambda_4$  в  $A_1'(t_i)$  і в  $A_2'(t_i)$  одержують масиви даних  $\bar{A}_i^4$  та  $\bar{A}_i^5$ , що характеризують згладжені характеристики поведінки йоду в камерах «Кровоток» та «Щитоподібна залоза», побудовою кривих (4) та (3), відповідно, рис. 3.8. Далі формують масив активності ЛП в організмі людини  $A_i^6$ , для цього складають масиви  $A_i^1$ ,  $A_i^2$  та  $A_i^4$ . Масив  $A_i^6$  також будують на загальному графіку - крива (5) рис.3.8.

У масиві  $A_i^5$  знаходять максимальне значення активності РФЛП. Далі визначають індекс максимального тиреоїдного накопичення ЛП по формулі

$$MU = \frac{A^{max}}{A_0}$$

де  $A^{max} = \max(A_i^5(t))$  [ГБк · год],

$A_0$  – введена пероральна активність

Індекс сумарного тиреоїдного накопичення розраховують як відношення за формулою:

$$SU = \frac{\sum_1^{48} A_i^3(t)}{\sum_1^{48} A_0(t)}, \quad (3.10)$$

де  $\sum_1^{48} A_i^3(t)$  - сума індексів тиреоїдного накопичення РФЛП за період від введення

$\sum_1^{48} A_0(t)$  - сума індексів тиреоїдного накопичення РФЛП за період 48 годин після введення



Дозування РФЛП  $k$ -ої ділянки тиреоїдної тканини  $A_k$  при питомому індексі тиреоїдного накопичення  $^{99m}\text{Tc}$ -пертехнетата менше 0,5%/мл визначають за формулою:

$$A_k = \min \left( \frac{1,5 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{55 \cdot V_k^{-0,97}}{SU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (3.11)$$

більше 0,5%/мл - за формулою:

$$A_k = \min \left( \frac{2,0 \cdot V_k^{-0,97}}{MU \cdot R_k \cdot S_0}, \frac{73 \cdot V_k^{-0,97}}{SU \cdot R_k \cdot S_0} \right), \quad (3.12)$$

де  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  – коефіцієнт накопичення поглиненої дози,

$SU$  – індекс сумарного тиреоїдного накопичення;

$MU$  – індекс максимального тиреоїдного накопичення РФЛП,

$V_k$  – об'єм  $k$ -ої ділянки тиреоїдної тканини.

У випадку, якщо  $k = 1$  (для тиреотоксичного одновузлового зоба), як індивідуального дозування РФЛП приймають мінімальне значення  $A_1$ , а у разі, якщо  $k > 1$ , індивідуальне дозування РФЛП визначають за формулою  $A_{\text{інд}} = \max(A_k)$ .

Етап 8. З урахуванням отриманого значення  $A_{\text{інд}}$  визначають час досягнення безпечної активності  $^{131}\text{I}$  в організмі пацієнта для населення. Для чого визначають постійну ефективність виведення  $\lambda_{\text{еф}}$ . Для цього масив  $\bar{A}_i$ <sup>6</sup> апроксимують моно-експоненційною функцією  $F(t) = A_0 \cdot e^{-\lambda_{\text{еф}} t}$ .

Прогнозований час досягнення безпечного рівня активності РФЛП ( $T$ ) в організмі людини після введення індивідуального дозування РФЛП визначають за формулою 3.13:

$$T = \frac{1}{\lambda_{\text{эф}}} \ln \frac{A_{\text{н}}}{A_{\text{инд}}}, \quad (3.13)$$

де  $A_{\text{н}}$  – нормативна безпечна активність для населення,  $A_{\text{инд}}$  – індивідуальне дозування ЛП,  $\lambda_{\text{эф}}$  – постійне ефективне виведення I-131.

Етап 9. Для моніторингу показників ефективності терапії на тілі людини розміщують два дозиметри, виконані з можливістю періодичної реєстрації потужності  $\gamma$ -випромінювання до 2 мЗв/год з можливістю автономної роботи до 5 днів: перший – на рівні ЩЗ, другий – на рівні сечового міхура з відомими калібрувальними коефіцієнтами  $K^1$  та  $K^2$ , необхідними для переведення показань дозиметрів в активність РФЛП, які можуть бути отримані із застосуванням технічних засобів контролю знімання даних фармакокінетики ЛП та еталонних засобів вимірювання активності.

Потужність  $\gamma$ -випромінювання ( $H_p^j$ ) реєструють дозиметрами в безперервному режимі протягом 2–5 діб, де  $j$  – номер дозиметра;  $p$  – номер зареєстрованого значення через певний інтервал часу з діапазону 2–15 хвилин (наприклад, через кожні 3 хв) із збереженням зареєстрованих даних у пам'яті дозиметра.

Дані, збережені в пам'яті дозиметра, вивантажують до системи обробки засобами дротових чи бездротових інтерфейсів. Отримані значення потужності гамма-випромінювання переводять у значення активності РФЛП

за формулою  $A_p^j = H_p^j K^j$  з використанням калібрувальних коефіцієнтів  $K_1$  та  $K_2$ .

Етап 10. Отримані масиви даних  $\bar{A}_p^1$  і  $\bar{A}_p^2$  очищають від випадкових подій (артефактів), які можуть виникати, наприклад, внаслідок впливу додаткових джерел випромінювання, з наступним усередненням очищених даних, отриманих протягом кожної послідовної години вимірювань, та формують масиви  $\bar{A}_i^1$ ,  $\bar{A}_i^2$ , де  $i$  – номер години після введення робочого розчину РФЛП. Отримані дані масиву  $\bar{A}_i^1$  вже можуть бути використані для

визначення поглиненої дози та максимального значення потужності поглиненої дози в ЩЗ після введення індивідуального дозування РФЛП за період (t) знімання даних фармакокінетики РФЛП.

Для визначення поглиненої дози ЩЗ розраховують кумулятивну активність за формулою

$$\tilde{A}(t) = \sum_1^t \bar{A}_i^1(t), \quad (3.14)$$

сумарна присутність РФЛП в ЩЗ за період від введення до t годин після введення та розраховують поглинену дозу за формулою

$$D(t) = \tilde{A}(t) \cdot S_0 \cdot V_k^{-0,97}, \quad (3.15)$$

де  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  – коефіцієнт накопичення поглиненої дози,

$V_k$  – об'єм k-ої ділянки тиреоїдної тканини.

Для визначення максимального значення потужності поглиненої дози ЩЗ після реєстрації достовірного зниження значень  $\bar{A}_i^1$  в масиві  $\bar{A}_i^1$  знаходять максимальне значення активності РФЛП,

$$A^{max} = \max(\bar{A}_i^1) \text{ [ГБк} \cdot \text{ч]}.$$

Далі розраховують максимальне значення потужності поглиненої дози за формулою

$$D = A^{max} \cdot S_0 \cdot V_k^{-0,97},$$

де  $S_0 = 0,108 \left[ \frac{\text{Гр} \cdot \text{мл}}{\text{ГБк} \cdot \text{ч}} \right]$  – коефіцієнт накопичення поглиненої дози.

Етап 11. Визначення даних фармакокінетики РФЛП відбувається відповідно до алгоритму, наведеного на рис. 3.9.

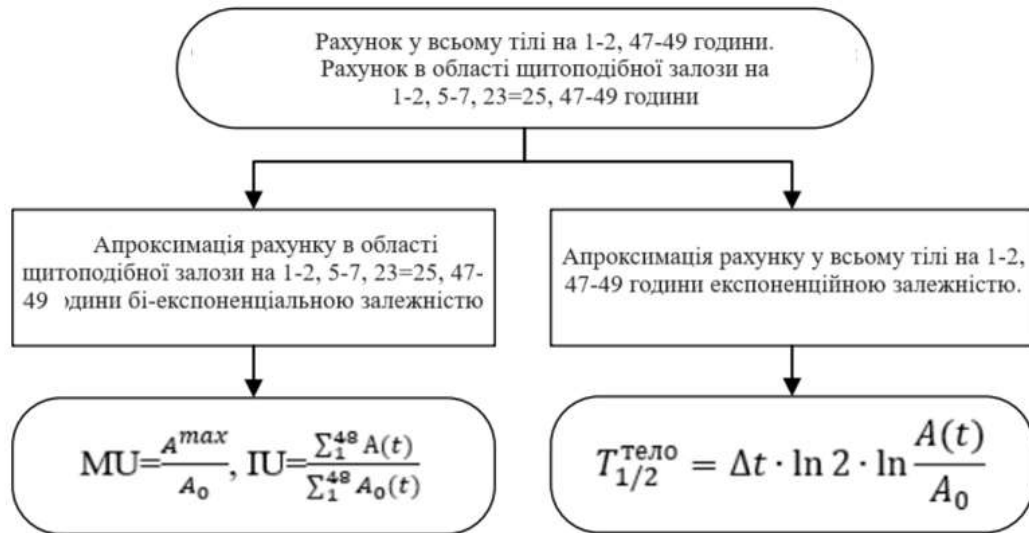


Рисунок 3.9 – Алгоритм визначення характеристик фармакокінетики РФЛП

Етап 12. Час досягнення безпечного рівня активності РФЛП у людини визначається відповідно до алгоритму, наведеного на рис. 3.10.

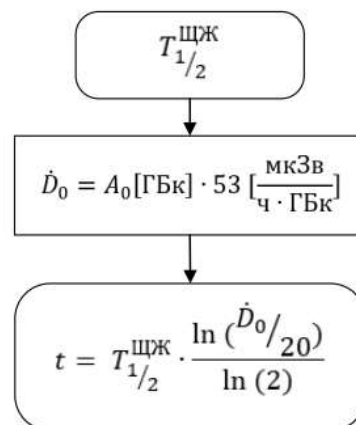


Рисунок 3.10 – Алгоритм прогнозу часу досягнення безпечної активності в людини

Етап 13. Збереження отриманих результатів та формування медичного висновку відповідно до вимог медичної документації.

Таким чином, розроблений метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога, який базується на камерній моделі фармакокінетики РФЛП в організмі людини, враховує особливості динаміки концентрації лікарської речовини в організмі і дозволяє визначати індивідуальне дозування РФЛП та прогнозувати час досягнення безпечної активності в людини для зниження ризиків розвитку ускладнень радіойодтерапії.

## 4 РОЗРОБКА СТРУКТУРНОЇ СХЕМИ АВТОМАТИЗОВАНОГО РОБОЧОГО МІСЦЯ ЛІКАРЯ-ЕНДОКРИНОЛОГА

Складна організація лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринологічних захворювань радіофармацевтичними лікарськими засобами, призводить до ряду помилок випадкового та систематичного характеру. Одним із варіантів ефективного вирішення зазначеної задачі є створення АРМ лікаря-ендокринолога.

### 4.1. Концепція побудови автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога

Популярність методу терапії ендокринологічних захворювань радіофармацевтичними лікарськими засобами доводить свою актуальність упродовж 80 років.

До 90-х років під час лікування підбір дозування ЛП здійснювався в розрахунку на часткове знищення функціонуючої тканини ЕЗ, ставлячи за мету лікування еутиреоїдного статусу. Однак такий підхід довів свою неефективність у зв'язку з високою частотою виникнення рецидивів захворювання після терапії ендокринних хвороб.

Терапія ендокринологічних захворювань радіофармацевтичними лікарськими засобами пов'язана з низкою проблем, однією з яких є недостатнє збирання медичних даних про стан людини. Кардинальним вирішенням цієї проблеми є обмеження просування людини у лікувально-діагностичному процесі терапії ендокринних хвороб без надання необхідної інформації лікарю-ендокринологу.

Інша важлива проблема полягає в ігноруванні більшості випадків терапії ендокринних хвороб фармакокінетики ЛП, через складність проведення процедури дослідження його фармакокінетики, нечітких критеріїв досягнення ефект лікування, втрат при введенні дозування ЛП. Поліпшити ситуацію в

даному питанні дозволяє розробка нових методів визначення індивідуального дозування ЛП з урахуванням даних фармакокінетики ЛП за короткий термін та розробка методів моніторингу показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини.

Функціонал АРМ лікаря-ендокринолога полягає у зборі даних про людину, зніманні даних фармакокінетики ЛП, зберігання медичних даних та даних фармакокінетики ЛП людини, обробці медичних даних та даних фармакокінетики ЛП особи, контроль запровадження дозування ЛП та моніторинг показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини.

До АРМ висуваються вимоги: забезпечення досягнення ефекту лікування (гіпотиреозу), висока відтворюваність лікувально-діагностичних процедур під час використання АРМ у різних організаціях.

#### 4.2 Розробка структурної схеми автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога

З урахуванням вищевикладеного підходу до формування концепції АРМ запропоновано структурну схему автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога, рис. 4.1.

Склад АРМ лікаря-ендокринолога:

– підсистема збору медичних даних людини та допуску до введення РФЛП відображає стан, діагноз та допустимість проведення терапії ендокринологічних захворювань людини із залученням думок різних лікарів-фахівців. Містить підсистеми: збору даних про стан людини, постановки діагнозу та допуску пацієнта до проведення знімання даних фармакокінетики РФЛП;

– підсистема зберігання даних, яка включає підсистеми локального та глобального зберігання медичних даних людини, призначених для обробки та прийняття рішення про введення індивідуального дозування РФЛП;



Рисунок 4.1 – Структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога

- підсистема знімання даних фармакокінетики РФЛП людини під час проведення терапії описує фармакокінетику РФЛП із застосуванням різних технічних засобів. Виділяються підсистеми: знімання даних фармакокінетики РФЛП різними методами, система передобробки даних та зберігання даних;
- підсистема обробки медичних даних людини під час проведення терапії тиреотоксикозу на базі певних критеріїв досягнення ефекту лікування терапії визначає дозування РФЛП, час досягнення безпечних рівнів активності в тілі людини. Містить підсистеми: обробки даних та виведення рекомендацій до проведення терапії;
- підсистема контролю запровадження індивідуального дозування РФЛП та моніторингу показників ефективності терапії людини забезпечує дотримання вимог обґрунтованості терапії та точності дозування РФЛП. Містить підсистеми: прийняття рішень, приготування дозувань РФЛП, моніторингу показників ефективності терапії



Об'єднання підсистем в АРМ лікаря-ендокринолога дозволяє підвищити ефективність лікувально-діагностичних процесів та терапії ендокринних захворювань.

Збір даних про стан людини важливий етап терапії ендокринних хвороб людини. Ризик рецидиву ендокринної патології у результаті терапії залежить від загального обсягу функціонуючої тканини, наявності ендокринної орбітопатії, рецидиву.

Наприклад, базовим методом визначення обсягу та наявності вузлових утворень ЕЗ на ранніх етапах розвитку терапії ендокринних хвороб був метод пальпації ЕЗ, що вносив значний внесок у точність визначення обсягу залози. Однак сьогодні у розпорядженні лікарів є більш точні методи: ультразвукова діагностика та сцинтиграфія. Недоліком методу ультразвукової діагностики в рамках вирішуваного завдання є його суб'єктивність, а сцинтиграфічний метод визначення обсягу не дозволяє з достатньою точністю для проведення терапії ендокринних хвороб виміряти поздовжній розмір ЕЗ. Для подолання недоліків пропонується використання середньозваженого обсягу ЕЗ, отриманого різними методами візуалізації.

Функції створеної системи: збирання даних про людину, контроль підготовки людини до введення РФЛП, передача даних систему дослідження фармакокінетики РФЛП, передача клінічної інформації в систему зберігання даних Джерела інформації: дані рівнів гормонів св.Т3, св.Т4, ТТГ в плазмі крові та їх референтні значення надходять із висновку лікаря лабораторної діагностики Опис розмірів ЕЗ, кровотоку, наявності, ознак та категорії TIRADS вузлових утворень надходять з висновків лікаря-ультразвукової діагностики. Опис клінічних ознак орбітопатії, активності запального процесу в орбіті ока надходить з висновки лікаря-офтальмолога. Опис пунктату вузлової освіти ЕЗ, категорії Bethesda надходить із висновку лікаря-патоморфолога Опис аналізу крові на бета-ХГЛ надходить із висновку лікаря-гінеколога.

Висновки лікарів фахівців різних профілів необхідні для уявлення системного опису людини, що дозволяє запобігти необґрунтоване запровадження РФЛП на етапі скринінгу. При Терапії ендокринних хвороб, крім ознак основного захворювання, необхідно повернути увагу на можливі, асоційовані з основним захворюванням, ускладнення, такі як ендокринна орбітопатія.

Висновок лікаря-ендокринолога носить вирішальну роль у постановці діагнозу. Аналіз наданих даних дозволяє оцінити ризики застосування різних способів радикального лікування тиреотоксикозу і прийняти рішення про призначення терапії ендокринних хвороб.

Допуск до запровадження РФЛП визначає лікар-радіолог. Медичний фізик здійснює контроль за виконанням вимог підготовки до введення ЛП, які полягають у відміні тиреостатичних препаратів, синтетичних гормонів ЕЗ, підтримці низькоїодної дієти Крім того, потрібно дотриматися радіаційної безпеки вагітних жінок, тому перед проведенням будь-яких маніпуляцій із медичними ізотопами потрібно доказ факту відсутності вагітності.

Опис процесу збору необхідних даних відображено у вигляді структурної схеми (рис. 4.2).

Найменування модулів:

- модуль збору даних про ендокринні залози людини включає інформацію з висновків лікарів-фахівців різного профілю;
- модуль постановки діагнозу вк лючає опис діагнозу, ефективність альтернативних методів лікування основного діагнозу, інтерпретацію даних про ендокринні залози людини;
- модуль допуску людини до введення РФЛП містить обґрунтування медичного опромінення з отриманням діагностично значущої інформації.

Об'єднання компонентів у підсистему збору даних про стан людини та допуску до введення РФЛП дозволяє підвищити ефективність лікувальнодіагностичного процесу збору медичних даних людини та

забезпечити принцип обґрунтованості під час введення РФЛП під час проведення терапії ендокринних хвороб людини.

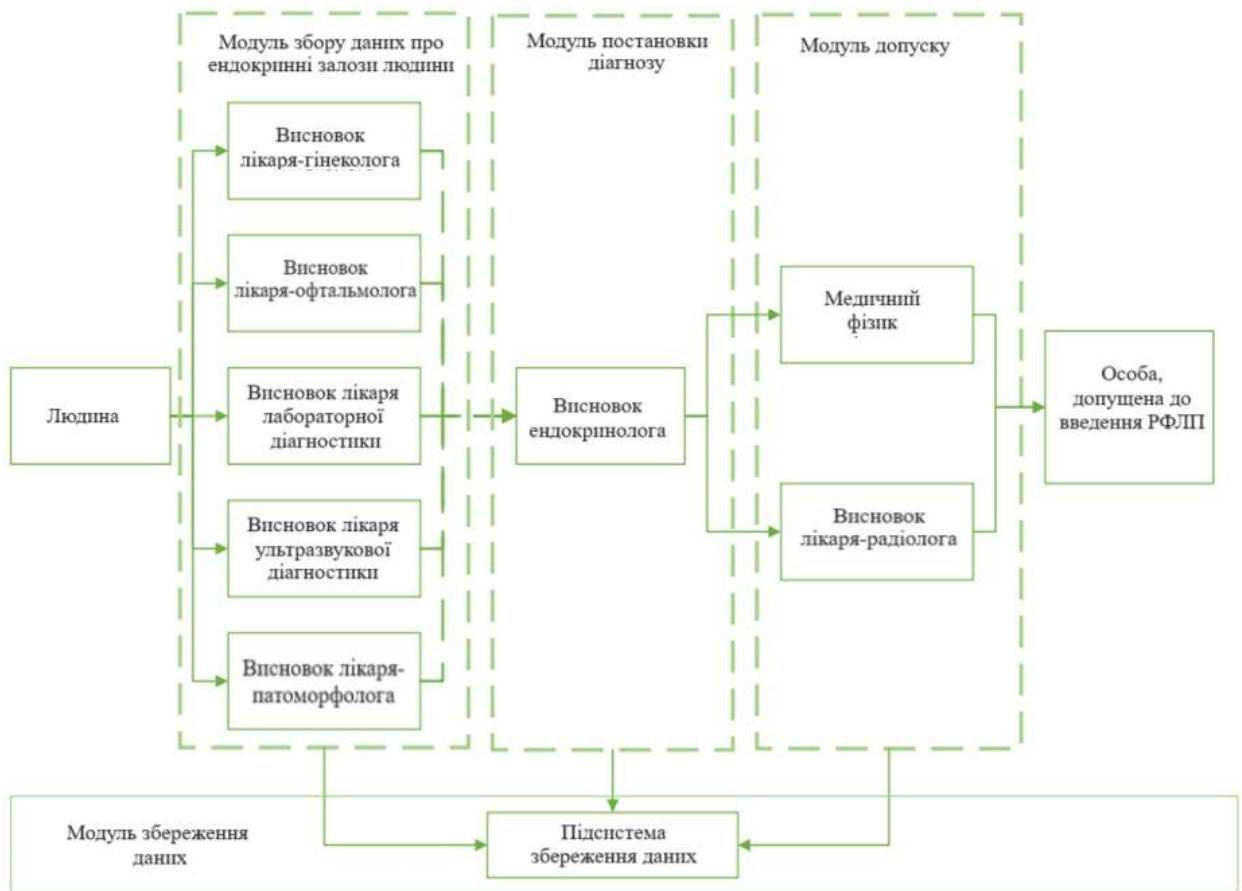


Рисунок 4.2 – Структурна схема підсистеми збору медичних даних людини при проведенні терапії ендокринних хвороб

У переліку лікувально-діагностичних процесів РТТ тиреотоксикозу людину через тривалість процесу часто опускають етап знімання даних РФЛП ЕЗ, проте дані фармакокінетики РФЛП людини грають одну з ключових ролей щодо індивідуального дозування РФЛП.

Знімання даних фармакокінетики РФЛП здійснюється за допомогою технічних засобів знімання та технічних засобів контролю якості знімання даних фармакокінетики РФЛП, останні діляться коштом контролю експлуатаційних характеристик та засоби калібрування різних діагностичних та терапевтичних протоколів.

Вид діяльності, для якої призначена підсистема, полягає у зніманні даних фармакокінетики РФЛП особи.

Функціонал підсистеми полягає у зніманні даних про фармакокінетику РФЛП, передобробці даних фармакокінетики РФЛП для отримання використовуються характеристики фармакокінетики РФЛП людини, передачі інформації до бази даних перед подачею до системи обробки даних людини під час проведення терапії ендокринних хвороб.

Узагальнення описаних елементів представлено у вигляді структурної схеми підсистеми на рис. 4.3

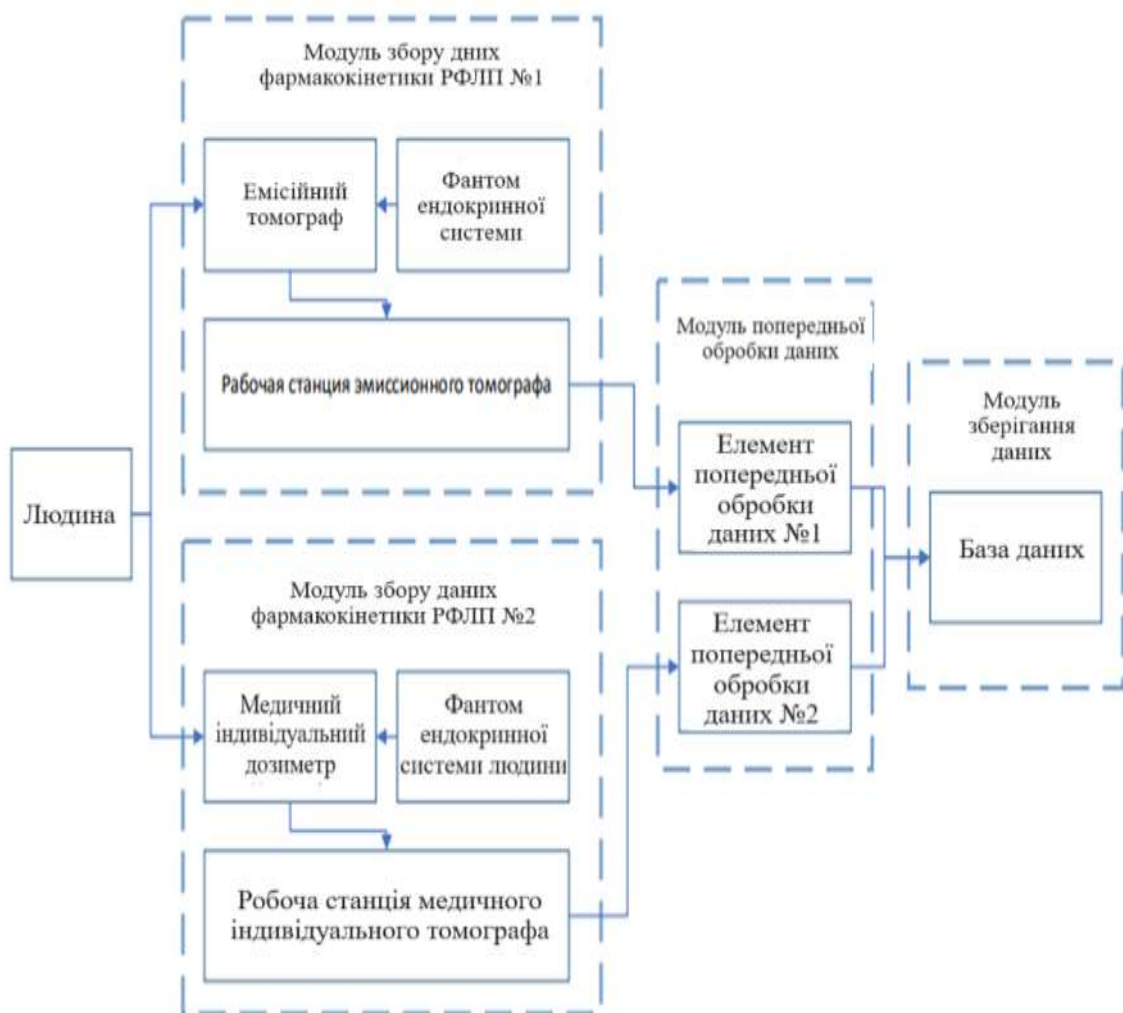


Рисунок 4.3 – Структурна схема збирання даних фармакокінетики ЛП людини

У підсистемі виділяють модулі збору та передобробки даних фармакокінетики ЛП №1 із застосуванням емісійної візуалізації та №2 із застосуванням медичного індивідуального дозиметра та зберігання даних.

Ключовою підсистемою АРМ лікаря-ендокринолога є підсистема обробки медичних даних та даних фармакокінетики ЛП особи. На вхід системи подається інформація про стан ЕЗ людини, у тому числі про поєднані захворювання, що вимагають особливого розгляду та формування плану Терапії ендокринних хвороб людини.

Функціонал підсистеми полягає у обробці медичних даних людини під час проведення Терапії ендокринних хвороб визначення індивідуальної активності ЛП у різних клінічних випадках, у тому числі з урахуванням терміновості проведення процедури, виведення даних у вигляді укладання.

Робоча станція обробки медичних даних під час проведення Терапії ендокринних хвороб – елемент, який отримує дані для подальшої обробки розрахункових модулів та вивідний результати розрахунку та прогнозу у вигляді висновку на периферійні пристрої.

Блок розрахунку індивідуального дозування ЛП – елемент, містить алгоритм обробки даних про людину та фармакокінетики ЛП. В результаті роботи модуля користувач отримує дані характеристик фармакокінетики ЛП, значення індивідуального дозування ЛП.

Блок розрахунку часу досягнення безпечних рівнів активності ЛП тілі людини під час проведення радіойотрапії тиреотоксикозу – елемент, містить алгоритм обробки даних про людину та фармакокінетики ЛП. В результаті роботи модуля користувач отримує дані про час досягнення безпечних рівнів активності ЛП у тілі людини для населення та осіб, які надають допомогу.

Узагальнення описаних елементів представлено у вигляді структурної схеми підсистеми обробки медичних даних людини при проведенні терапії ендокринних хвороб на рис. 4.4

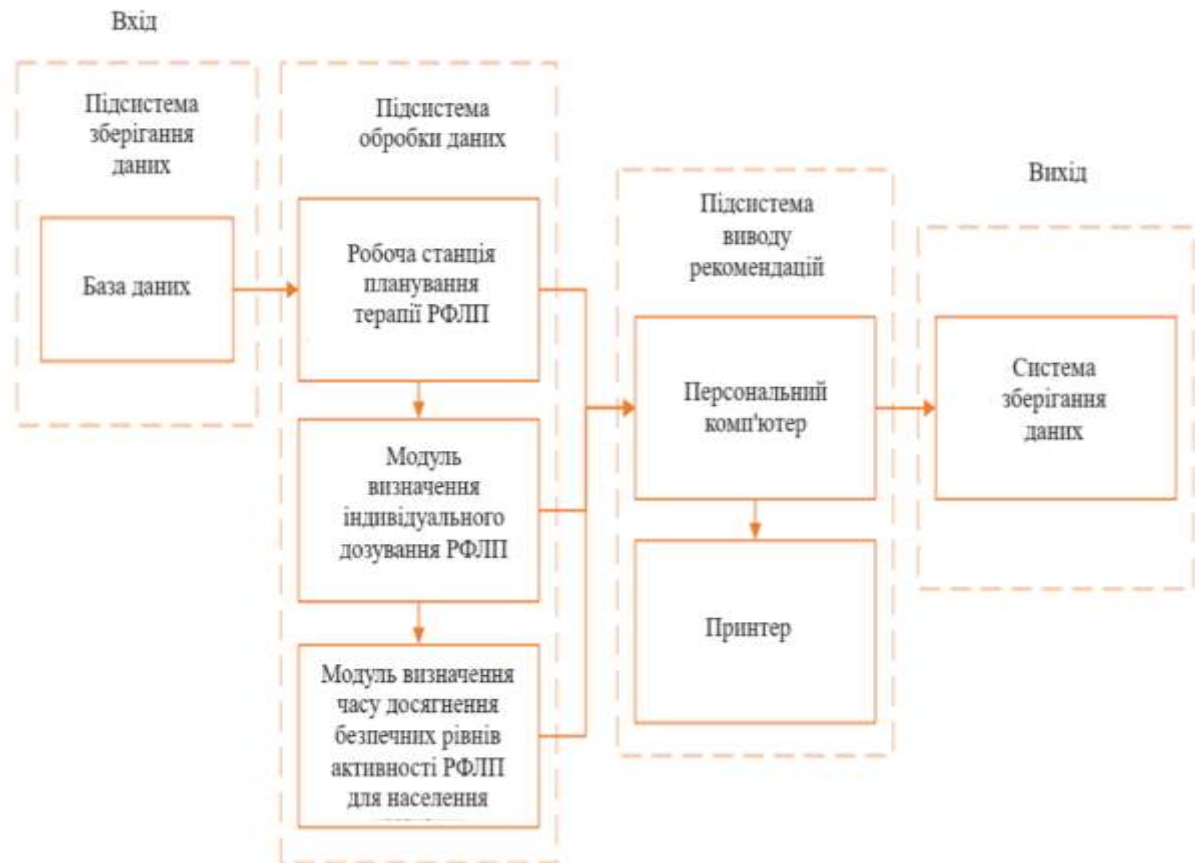


Рисунок 4.4 – Структурна схема підсистеми обробки медичних даних людини при проведенні терапії ендокринних хвороб

На вхід підсистеми надходять дані про функціонально-анатомічний стані ЕЗ. У підсистемі виділяють модулі обробки даних та виводу даних.

Результати роботи підсистеми виводяться на друкований носій або Хмарне сховище медичної інформаційної системи.

Облік даних поточного стану людини, безпосередньо перед введенням РФЛП, що обмежує випадки необґрунтованого застосування терапії ендокринних хвороб, методи приготування робочих розчинів РФЛП пов'язані з втратами материнського розчину та є оператор-залежними.

Введення та приготування робочих розчинів РФЛП фінальний етап реалізації методу терапії ендокринних хвороб Від якості виконання замовлення-заявки лікаря-радіолога залежить результат лікування. При цьому багато залежить від кваліфікації та розташування оператора, який знаходиться

у постійному стресі при експлуатації розчинів РФЛП високої концентрації. Одним із рішень цих проблем є автоматизація процесу та інкапсуляція РФЛП у желатинову капсулу з інертним наповнювачем, який виконує функцію абсорбенту.

Як перевага капсульованого йоду відзначають зниження опромінення стравоходу при транспортуванні капсули безпосередньо в кишечник, проте в наукову літературу не представлено доказову базу.

З практичної точки зору інкапсульований РФЛП, у разі втрати над ним контролю, дозволяє швидко його відновити, тоді як заходи щодо усунення, РФЛП, що виганяється за своєю природою, включають значний список реагентів та засобів його механічного видалення.

Вид діяльності, для якої призначена підсистема контролю за введенням індивідуального дозування РФЛП та моніторингу показників при проведенні терапії ендокринних хвороб полягає в обмеженні введення РФЛП людям, поточні дані стану яких не задовольняють вимогам терапії ендокринних хвороб, а також у забезпеченні оператора незалежності процесу приготування дозувань РФЛП. Об'єктом автоматизації у цій системі є процес приготування РФЛП.

Функції, що реалізуються системою: облік інформації з бази даних про стан людини, поточного стану людини при обмеженні введення РФЛП, автоматизоване приготування дозувань, вимірювання активності РФЛП, запровадження РФЛП людині.

Структурна схема підсистеми контролю за введенням індивідуального дозування РФЛП представлена на рис. 4.5.

У підсистемі виділяють модулі формування плану лікування, підсистему введення РФЛП, підсистема знімання даних фармакокінетики РФЛП №2, підсистема обробки даних людини.



Рисунок 4.5 – Структурна схема підсистеми контролю за введенням індивідуального дозування ЛРФП та моніторингу показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини

Розроблена підсистема контролю запровадження РФЛП вирішує проблему обліку даних поточного стану людини безпосередньо перед введенням індивідуального дозування РФЛП, що обмежує випадки необґрунтованого застосування терапії ендокринних хвороб, що знижує втрати РФЛП при введенні, знижує вплив суб'єктивізму оператора при приготуванні РФЛП, проводить моніторинг показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини.

#### 4.3 Програмне забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини

Програмне забезпечення лікувально-діагностичних процесів містить сукупність програмних модулів, відповідальних за введення, обробку та виведення одержуваних медичних даних та даних фармакокінетики РФЛП особи. Структура програмного забезпечення представлена на рис. 4.6.



Виділяються модулі: модуль введення медичних даних та даних фармакокінетики РФЛП особи; модуль сегментації сцинтиграфічних зображень; модуль визначення характеристик фармакокінетики РФЛП; модуль визначення обсягу ЕЗ; модуль визначення індивідуального дозування РФЛП; модуль визначення часу досягнення безпечного рівня активності РФЛП у тілі людини для населення, модуль виведення інформації.



Рисунок 4.6 – Структура програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини

Модуль введення медичних даних та даних фармакокінетики ЛП людини виконаний як графічний інтерфейс користувача рис. 4.7. Він містить набір активних полів, куди вносяться медичні дані людини, кнопки, після натискання яких реалізується програмний код та вікно виведення інформації,

для попереднього ознайомлення з результатами дослідження фармакокінетики ЛП.

Виділено два режими взаємодії користувача з модулями програмного засобу забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини: розширений та обмежений.

Особові дані		Дані супутніх досліджень	
ПІБ	<input type="text"/>	ГТЗ	<input type="text"/> 01.01.2000
Вік	30 лет	ГТ4	<input type="text"/> 01.01.2000
Зріст	<input type="text"/>	TSH	<input type="text"/> 01.01.2000
Вага	55	УЗИ / КТ/ МРТ	01.01.2000
Контактний телефон	<input type="text"/>	5.07 5.88	<input type="text"/>
Пошта	<input type="text"/>	Сцинтиграфия	01.01.2000
		50 50	<input type="text"/>
		Розрахувати	
		Додати результат в базу	
		Відкрити базу	
Анамнез		Дані дозиметричного планування	
Захворювання	GD	Трейсерна активність	<input type="text"/>
Ожиріння	<input type="text"/>	Вектор часу	88 405 1458 2941
Шлунок	<input type="text"/>	Вектор активності	1112 2296 2399 2065
Серце	<input type="text"/>	Рахунок з усього тіла	29780 24202
Очі	<input type="text"/>	Захват ліва доля	<input type="text"/>
Нирки	<input type="text"/>	Захват права доля	<input type="text"/>
Печінка	<input type="text"/>	Поріг за часом	500.00
		Терапевтична активність	100.00
		<input checked="" type="checkbox"/> Автоматичний розрахунок	

Рисунок 4.7 – Інтерфейс користувача програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини в розширеному режимі

Набір активних полів для введення інформації поділено на блоки:

- особисті дані;
- анамнез;
- дані супутніх досліджень;
- дані дозиметричного планування.

У разі роботи в обмеженому режимі інтерфейс користувача наведено на рис. 4.8. Обмежений режим не дає можливості визначити час досягнення безпечних активностей у тілі людини для населення.







ПШБ	<input type="text"/>
Вага	<input type="text"/>
Вік	<input type="text"/>
Трейсерна активність	3200 
Вектор обсягів	9.3 7.1 
Вектор захватів	0.55 0.45 
Рахунок все тіло	15000 
Рахунок ІЦЗ max	6468.427 
Захворювання	GD 
<input type="button" value="Результати"/>	

Рисунок 4.8 – Інтерфейс користувача програмного забезпечення апаратно-програмного комплексу в автоматичному обмеженому режимі

Обробка зображення проводиться серед програмування Matlab. На вхід програми подається шлях до директорії, де розташовані папки з DICOM дослідженнями з допомогою виклику графічного інтерфейсу командою `uigetdir`. Також у програму автоматично підвантажується файл із фоновим зображенням, яке використовується для коригування рахунку.

Відкривається вікно провідника, в якому переходимо в цікаву для нас папку (рис. 4.9).

У ході виконання програми алгоритм по черзі заходить у кожен папку та завантажує DICOM файли, сортує їх за датою та передає в алгоритм сегментації.

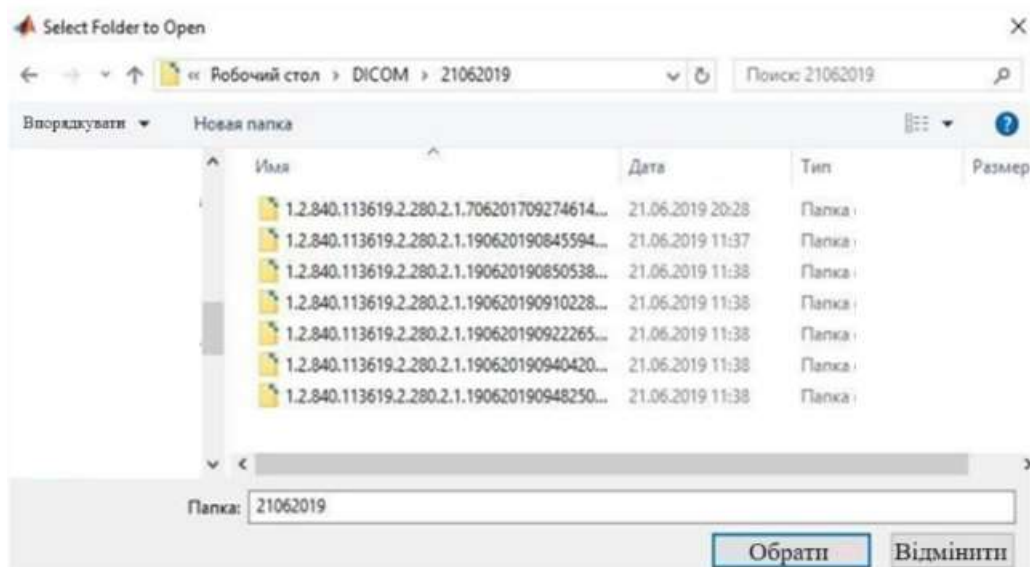


Рисунок 4.9 – Діалогове вікно вибору директорії для виконання програмного коду

Далі алгоритм зберігає час виконання сцинтиграфії, сцинтиграфічний рахунок у всьому тілі та області ЕЗ в окремі вектори текстовому файлі передачі у програмний модуль визначення характеристик фармакокінетики РФЛП.

В результаті виконання дослідження формується DICOM файл з чотирма матрицями сцинтиграфічного зображення. DICOM файл подається на вхід програми сегментації зображення. У сегментованій області підсумовується значення всіх пікселів і приймається рахунок у конкретний момент часу.

В подальшому необхідна розробка нових методів та засобів для: підсистеми збору медичних даних людини під час проведення терапії ендокринних хвороб; для підсистеми збору даних фармакокінетики ЛП людини для визначення характеристик фармакокінетики ЛП; для підсистеми обробки медичних даних людини під час проведення терапії ендокринних для визначення коефіцієнта накопичення поглиненої дози у заданому обсязі; визначення індивідуального дозування ЛП, визначення часу досягнення безпечних рівнів активності ЛП для населення; для підсистеми контролю запровадження індивідуального дозування ЛП та моніторингу показників

ефективності терапії ендокринних хвороб людини для знімання даних фармакокінетики ЛП людини після введення індивідуального дозування ЛП.

Розроблені структура та інтерфейс програмного забезпечення, структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога дозволять підвищити ефективність терапії ендокринних захворювань, забезпечать зменшення помилки випадкового та систематичного характеру.

## ВИСНОВКИ

За результатами аналітичного огляду літературних джерел обґрунтовано актуальність створення методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога. Показано, що визначення індивідуального дозування ЛП доцільно проводити з урахуванням медичних даних людини, даних фармакокінетики ЛП, лінійних розмірів ЕЗ, визначених декількома методами.

Розроблено метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога, який базується на камерній моделі фармакокінетики РФЛП в організмі людини, враховує особливості динаміки концентрації лікарської речовини в організмі і дозволяє визначати індивідуальне дозування РФЛП та прогнозувати час досягнення безпечної активності в людини для зниження ризиків розвитку ускладнень радіоїодтерапії.

Розроблена структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога дозволяє створити відповідний технічний засіб, який допоможе лікарю в складній організації лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринологічних захворювань радіофармацевтичними препаратами, забезпечить зменшення помилки випадкового та систематичного характеру.

Розроблено функціонал АРМ лікаря-ендокринолога, який забезпечує збір даних про людину, фармакокінетику ЛП, зберігання медичних даних та даних фармакокінетики ЛП людини, обробку біомедичних даних та даних фармакокінетики ЛП особи, контроль запровадження дозування ЛП та моніторинг показників ефективності терапії ендокринних хвороб людини.

В результаті розробки моделі АРМ виділено підсистему збору медичних даних людини та допуску до введення ЛП під час проведення терапії ендокринних хвороб, підсистему знімання даних фармакокінетики ЛП людини під час проведення терапії ендокринних хвороб, підсистему обробки медичних даних людини під час проведення терапії ендокринних хвороб, підсистему

контролю запровадження індивідуального дозування ЛП та моніторингу показників ефективності при проведенні терапії ендокринних хвороб, підсистему зберігання даних.

Розроблено структуру та інтерфейс програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів терапії ендокринних хвороб людини, що дозволяє підвищити ефективність терапії ендокринних захворювань.

## ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАНЬ

1. Lee S.L. Radioactive iodine therapy // Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity. 2012. V.19. № 5. P. 420–428.
2. Фармакотерапія. Підручник для студентів фармацевтичних факультетів За редакцією О.В.Крайдашенко Вінниця :Нова книга 2010. - 644с.
3. Failure of radioactive iodine in the treatment of hyperthyroidism / Schneider D.F., [et al.] // Ann Surg Oncol. 2014. V. 21. № 13. P. 4174–4180.
4. Дроговоз С.М. Фармакологія на долонях. – Харків, 2001. – 128 с.
5. Фармакокінетика. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/291/farmakokinetika>
6. Клінічна фармакологія: Підручник / О.М. Біловол, О.Ф. Возіанов, І.К.Латогуз та ін. / За ред. О.М. Біловола, І.К. Латогуза і А.Я. Циганенка.: У 2 т. –К.: Здоров'я, 2005. –Т. 1. – 608 с.; - Т. 2. – 684 с. 8. Клінічна фармакологія: Підручник / за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біло вола, І.С. Чекмана. – К.: Медицина, 2008. – 656 с.
7. Білай І. М. Основи фармакодинаміки та фармакокінетики у клінічній фармації: навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» / І. М. Білай., О. В. Крайдашенко. – Запоріжжя: ЗДМУ. – 2019. – 86 с.
8. Lavielle M, Mentre F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. J. Pharmacokin. Pharmacodyn., 2007;34(2):229-249.
9. Біологічна доступність. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1914/biologichna-dostupnist>.
10. Біодоступність [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://uk.wikipedia.org/wiki/%D0%91%D1%96%D0%BE%D0%B4%D0%BE%>



D1%81%D1%82%D1%83%D0%BF%D0%BD%D1%96%D1%81%D1%82%D1%8C

11. Фармакотерапія: підручник для студентів фарм. факультетів / Під ред. О.В. Крайдашенка, І.Г. Купновицької, І.М. Кліща, В.Г. Лизогуба. – Вінниця: Нова Книга, 2010. – 644 с.

12. Дозування ліків. Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/2563/dozuvannya-likiv#list>

13. Yu H., Adedoyin A. ADME. Tox in drug discovery: integration of experimental and computational technologies // Drug Discov. Today. – 2003. – Vol. 8, No. 18. – P. 852–861.

14. Радіофармацевтичний препарат. . Фармацевтична енциклопедія. [Електронний ресурс] – Режим доступу: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1040/radiofarmaceutichnij-preparat>

15. EANM Dosimetry Committee series on standard operational procedures for pretherapeutic dosimetry II. Dosimetry prior to radioiodine therapy of benign thyroid diseases / Hänscheid H. [et al.] // European journal of nuclear medicine and molecular imaging. 2013. V. 40. № 7. P. 1126–1134.

16. Thyroid volume measurement in patients prior to radioiodine therapy: comparison between three-dimensional magnetic resonance imaging and ultrasonography / Reinartz P. [et al.] // Thyroid. 2002. Vol. 12. № 8. P. 713–717.

17. Accuracy of <sup>123</sup>I Na Thyroid Imaging in calculating thyroid volume / Fecca C. [et al.] // Journal of Nuclear Medicine Technology. 2022. P. 263395

18. Luster M., Duntas L.H., Wartofsky L. The Thyroid and Its Diseases: A Comprehensive Guide for the Clinician / USA: Springer, 2019. 769 с.

19. Gavryutina I., Fordjour L., Chin V.L. Genetics of Thyroid Disorders // Endocrines. 2022. T.3 P. 198–213.

20. Esfandiari N.H., Papaleontiou M. Biochemical Testing in Thyroid Disorders. // *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2017. V. 46. № 3. P. 631- 648.
21. Monte Carlo calculation of organ and effective doses due to photon and neutron point sources and typical X-ray examinations: Results of an international intercomparison exercise / Christelle H. [et al.] // *Radiation Measurements*. 2022; V.150 №3. P. 106695.
22. Glaser N.S., Styne D.M. Organization of Pediatric Endocrinologists of Northern California Collaborative Graves' Disease Study G. Predicting the likelihood of remission in children with Graves' disease: a prospective, multicenter study // *Pediatrics*. 2008. V. 121. № 3. P. 481–488.
23. Chen C.Y., Chang P.J., Changlai S.P., Pan L.K. Effective Half Life of Iodine for Five Thyroidectomy Patients Using an in vivo Gamma Camera Approach // *Journal of Radiation Research*. 2007. Vol. 48, No. 6. P. 485–493. doi: 10.1269/jrr.07031.
24. Silberstein E.B. Comparison of Outcomes After <sup>123</sup>I Versus <sup>131</sup>I Preablation Imaging Before Radioiodine Ablation in Differentiated Thyroid Carcinoma // *The Journal of Nuclear Medicine*. 2007. Vol. 48, No. 7. P. 1043–1046. DOI: 10.2967/jnumed.107.040311
25. Cost-Effectiveness Analysis of Antithyroid Drug (Propylthiouracil) Compared to Radioactive Iodine for the Treatment of Graves' Disease in Ethiopia. / Mengistu, H.S. [et al.] // *ClinicoEconomics and outcomes research*. 2022. V.14 P. 221–229.
26. Ljungberg M. Handbook of Nuclear Medicine and Molecular Imaging for Physicists: Instrumentation and Imaging Procedures, Volume I / USA: CRC Press, 2022. 640 p.
27. Andersson M., Mattsson S. Improved Patient Dosimetry at Radioiodine Therapy by Combining the ICRP Compartment Model and the EANM Pre-Therapeutic Standard Procedure for Benign Thyroid Diseases // *Frontiers in Endocrinology*. 2021. V. 12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.634955>.

28. Andersen S. L., Olsen J., Laurberg P. Antithyroid Drug Side Effects in the Population and in Pregnancy // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016. V. 101. №. 4. P. 1606–1614.
29. Fifty Years of Radiopharmaceuticals // Pedro Brugarolas [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine Technology*. 2020. V. 48. № 1. P. 34-39.
30. Documentation and Recommendations for Users|GATE [Электронный ресурс] – Режим доступа: <http://www.opengatecollaboration.org/UsersGuide>.
31. Stabin M.G. MIRDOSE: Personal Computer Software for Internal Dose Assessment in Nuclear Medicine // *Journal of Nuclear Medicine*. 1996. V.37 №3. P. 538-546.
32. Sidney Y. *Handbook of Materials Modeling* // USA: Springer, 2005. 2965 p.
33. Walrand S., Hesse M., Jamar F. Statistical and radiobiological analysis of the so-called thyroid stunning // *EJNMMI research*. 2015. V. 5. № 1. P. 67.

## **ДОДАТОК А**

**Основні фармакокінетичні показники**

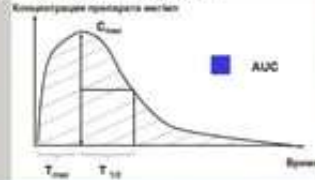
**(плакат, арк. А4)**

# Основні фармакокінетичні показники

## ПЕРІОД НАПІВАБСОРБЦІЇ ( $T_{1/2}$ )

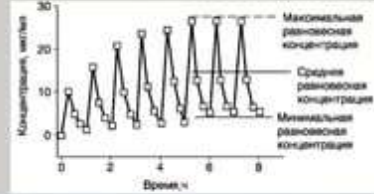
час, необхідний для всмоктування половини дози лікарського препарату з місця введення в системний кровообіг пропорційний швидкості абсорбції

$$T_{1/2} = 0,693/K$$



## РІВНОВАЖНА КОНЦЕНТРАЦІЯ ( $C_{ss}$ )

при переривчастому введенні (прийомі) препарату через однакові проміжки часу в однакових дозах виділяють **максимальну ( $C_{max}$ )** і **мінімальну ( $C_{min}$ )** рівноважні концентрації



## ОБ'ЄМ РОЗПОДІЛУ ПРЕПАРАТУ ( $V_d$ )

характеризує міру захоплення препарату тканинами з плазми (сироватки) крові;

$V_d$  – це той умовний об'єм рідини, в якому необхідно розчинити усю дозу препарату, щоб вийшла концентрація, рівна уявній початковій концентрації в плазмі крові  $C_0$ :

$$V_d = \frac{\text{Доза}}{C_0}$$

## ПЕРІОД НАПІВРОЗПОДІЛУ ( $T_{1/2\beta}$ )

час, необхідний для досягнення концентрації препарату в крові, рівній 50% від рівноважної, тобто за наявності рівноваги між кров'ю і тканинами

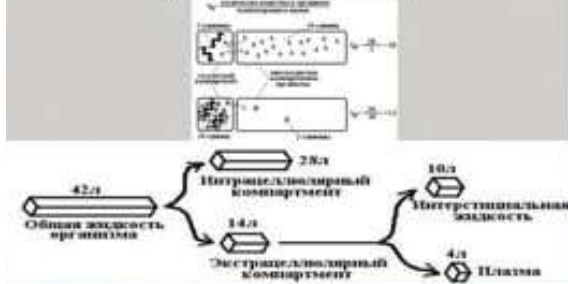
## ВІДНОСНА БІОДОСТУПНІСТЬ ( $f$ )

– показник порівняння біодоступностей двох лікарських форм для позасудинного введення;

відносна біодоступність дорівнює відношенню  $(AUC_{ЛВ \text{ №1}}/AUC_{ЛВ \text{ №2}}) \times 100\%$  після введення двох порівнюваних форм

## ОБ'ЄМ РОЗПОДІЛУ ( $V_d$ )

характеризується мірою захоплення ЛВ тканинами з плазми крові.



## АБСОЛЮТНА БІОДОСТУПНІСТЬ ( $F$ )

частина дози препарату ( $\gamma\%$ ), яка досягла системного кровообігу після позасудинного введення; дорівнює відношенню  $AUC_1$  після введення методом (всередину, внутрішньом'язово та ін.), що вивчається, до  $AUC_2$  після внутрішньосудинного введення

$$F = \frac{AUC(\text{внесосудистий}) \cdot D(\text{в/в})}{AUC(\text{в/в}) \cdot D(\text{внесосудистий})}$$

Розроб	Уделько Д.С.		<p><i>Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога</i></p> <p><b>НАУ ХАІ Кафедра 502</b></p>
Перев.	Довнар О.Й.		
Н. контр.	Олійник В.М.		
Затверд.	Висоцька О.В.		

**ДОДАТОК Б**

Схема методу визначення фармакокінетичних характеристик  
радіофармацевтичних лікарських засобів

(плакат, арк. А4)

## **Схема методу визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів**

Етап 1. Збирання медичних даних для проведення терапії ендокринних хвороб людини

Етап 2. Пероральне введення та вимірювання активності робочого розчину РФЛП з використанням дозкалібратора

Етап 3. Знімання даних фармакокінетики РФЛП.

Етап 4. Сегментація ендокринних залоз на сцинтиграфічних зображеннях.

Етап 5. Апроксимація даних фармакокінетики РФЛП, приведених до активності РФЛП, бі-експоненційною залежністю.

Етап 6. Визначення об'єму k-ої ділянки тканини ендокринної залози.

Етап 7. Визначення індивідуального дозування РФЛП.

Етап 8. Визначення часу досягнення безпечної активності РФЛП.

Етап 9. Моніторинг показників ефективності терапії.

Етап 10. Очищення масивів даних  $\bar{A}_p^1$  і  $\bar{A}_p^2$  від випадкових подій (артефактів).

Етап 11. Визначення даних фармакокінетики РФЛП

Етап 12. Визначення часу досягнення безпечного рівня активності РФЛП у людини.

Етап 13. Збереження отриманих результатів та формування медичного висновку відповідно до вимог медичної документації.

Розроб	Уделько Д.С.			<i>Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога</i>
Перев.	Довнар О.Й.			
Н. контр.	Олійник В.М.			
Затверд.	Висоцька О.В.			
				<b>НАУ ХАІ Кафедра 502</b>

**ДОДАТОК В**

Структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога

(плакат, арк. А4)



## Структурна схема автоматизованого робочого місця лікаря-ендокринолога



Розроб	Уделько Д.С.			<i>Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога</i>
Перев.	Довнар О.Й.			
Н. контр.	Олійник В.М.			
Затверд.	Висоцька О.В.			<b>НАУ ХАІ Кафедра 502</b>

## **ДОДАТОК Г**

**Структура програмного забезпечення лікувально-діагностичних процесів  
терапії ендокринних хвороб людини**

**(плакат, арк. А4)**

**Структура програмного забезпечення  
лікувально-діагностичних процесів терапії  
ендокринних хвороб людини**



Розроб	Уделько Д.С.			<i>Метод визначення фармакокінетичних характеристик радіофармацевтичних лікарських засобів для АРМ лікаря-ендокринолога</i>
Перев.	Довнар О.Й.			
Н. контр.	Олійник В.М.			
Затверд.	Висоцька О.В.			<i>НАУ ХАІ Кафедра 502</i>