

МЕТОДИ ЗА ПРЕДСТАВЯНЕ НА ЛЕКАРСТВЕНА И РЕЦЕПТУРНА ИНФОРМАЦИЯ

ст.н.с. Евгений Костадинов Пангов
ст.ас. Георги Тодоров Герасимов
д-р Иван Атанасов Атанасов

Развитието на фармацевтичното производство довежда до обогатяване на номенклатурата на лекарствените и рецептурни средства с нови, по-ефективни видове и форми, което от своя страна налага изграждането на стройна информационна система за нуждите на здравната общественост. Тази система не би следвало да има за цел дублиране на специализираната медицинска фармацевтична литература, а да представя допълнителни данни относно състава, действието, показанията, страничните действия, начина на приложение и дозировка, лекарствените форми и възможността за участие в рецептурни комбинации, възможен резултат от взаимодействието между отделните лекарствени средства и т.н.

В настоящия доклад са разгледани някои от възможните подходи при представяне на лекарствена и рецептурна информация, сравнителен анализ, имащ за цел анализ на преимуществата и недостатъците на предлаганите методи, а също така и възможностите за тяхната практическа реализация.

ТЕОРЕТИЧНА ПОСТАНОВКА

Определение: Лекарствено средство ще наричаме фармакологично средство, разрешено от упълномощен за това орган в дадена страна, което се използва за лечение, профилактика или диагностика на дадено заболяване.

Определение: Фармакологичното средство представлява вещество (или смес от вещества) с определена биологична активност, което е обект на клинично изпитване.

Определение: Доза ще наричаме приложеното количество лекарство. Дозите се квалифицират както следва:

1. Според големината:

- *dosis minima* — най-малка доза;
- *dosis optima (therapeutica)* — оптимална или лечебна доза;
- *dosis maxima* — максимално допустима доза;
- *dosis toxica* — отровна доза;
- *dosa letalis* — смъртоносна доза. От своя страна тя би могла да се разглежда като DL_{05} — минимална смъртоносна доза; DL_{50} — средна смъртоносна доза и DL_{100} — абсолютна смъртоносна доза.

2. Според срока и схемата на лечение:

- *dosis pro dosi* — еднократна доза;
- *dosis pro die* — денонощна доза;
- *dosis pro cura* — курсова доза;
- средно ефективна доза (ED_{50}) — доза, при която се получава терапевтичен ефект в 50% от случаите.

Основен момент при определяне на дозировката играе индексът за сигурна безопасност, представляващ отношение между TD_1 — гозата предизвикваща токсични ефекти при 1% от лекуваните болни и ED_{99} — гозата, предизвикваща лечебен ефект при 99% от болните.

От гореизложеното непосредствено следва извода, че всяка една информация относно дозировката на едно или друго лекарствено средство, може да бъде пред-

ставена като просто тетрадно дърво с корен i-тото лекарствено средство и листа двата класификатора и индекса за сигурност и безопасност, както и терапевтичния индекс. От своя страна двата класификатора се явяват корени на новъ тетрадни дървета, като при класификатора големината се изключват дозите доведящи до летален изход за третирания обект.

При лица страдащи от остра бъбречна недостатъчност, старци и лица с мускулни аномалии (кахекия, прогресивна мускулна дистрофия и др.) би могло да се наложи точно определяне на коригирания интервал на дозиране (t'), респективно на коригираната еднократна доза (D'). Тяхното изчисляване се основава на линейната зависимост, която съществува между елиминационната скоростна константа на лекарството и скоростта на гломерулната филтрация, определена чрез креатиновия клирънс (Cl_{Cr}), който се изчислява от уравнението на Кокфорт и Гаулф както следва:

$$[1] Cl_{Cr} \text{ (за мъже)} = (140 - \text{Възраст в години}) \cdot \text{тегло в kg} / 72 \cdot \text{серумен креатин}$$

$$[2] Cl_{Cr} \text{ (за жени)} = Cl_{Cr} \text{ (мъже)} \cdot 0,85$$

Коригирания (удължен) интервал на дозиране (t') при напреднала бъбречна недостатъчност ще се изчислява по формулата:

$$[3] t' = 0,7 / Q' \cdot kN$$

където:

Q' — елиминационна скорост на лекарството при бъбречна недостатъчност;

kN — елиминационна скорост при нормална бъбречна функция.

За определяне на еднократната доза на едно лекарство при запазване на неговия дозов интервал се използва зависимостта:

$$[4] D' = D \cdot Q'$$

където:

D' — коригирана еднократна доза при бъбречна недостатъчност;

D — еднократна доза на лекарството при нормална бъбречна функция;

Q' — коригирана елиминационна скоростна константа при бъбречна недостатъчност.

За определяне на терапевтичните и токсичните лекарствени ефекти, които се осъществяват *in vivo* или *in vitro* е необходимо да бъдат разгледани основните лекарствени взаимодействия. Най-общо те биха могли да бъдат разделени на желани — получени в резултат на рационално комбиниране на лекарствени средства и нежелани или т.н. лекарствени несъвместимости.

В живия организъм лекарствата преминават през три основни фази (нива) — фармацевтична, фармакокинетична и фармакодинамична.

При фармацевтичната фаза са възможни *in vitro* взаимодействия свързани с приготвянето на лекарствената форма.

Взаимодействията на фармакокинетично ниво условно биха могли да бъдат разделени на четири основни групи:

- Взаимодействия на ниво стомашно-чревна резорбция;
- Взаимодействия на ниво разпределение;
- Взаимодействия на ново метаболизъм;
- Взаимодействия на ниво екскреция.

Взаимодействията на фармакодинамично ниво се класифицират както следва:

— **Антагонизъм** — взаимодействие, при което едно лекарствено средство намалява или премахва действието на друго.

Съществуват различни видове антагонизъм — конкурентен, неконкурентен, комплексобразуване и др. При конкурентния антагонизъм е в сила зависимостта:

$$[5] 1/E = (K1/E_{max}) \cdot (1/A) \cdot [1 + I/K] + 1/E_{max}$$

където:

K1 — дисоциационна константа на комплекса;

E — ефект на определена доза;

A — концентрация на агониста;

I — концентрация на антагониста;

K2 — дисоциационна константа на комплекса антагонист рецептор.

— **Синергизъм** — при негоддействието на две или повече лекарства е еднородно. Различават се адитивен и суперадитивен синергизъм (потенциране на ефекта). Последното за конкретния случай е разгледано като отделен резултат от взаимодействие.

— **Синергоантагонизъм**.

Подобно на концентрацията, резултатът от взаимодействието между две лекарствени средства би могло да бъде представено като тетрадно дърво. Тази форма на представяне не е най-подходящата, тъй като се изисква допълнително отразяване на получения резултат. Много по удачно е резултатът от взаимодействието да бъде изразен посредством дъгата на взаимодействие свързваща два съседни върха на графа, т.е. с нейното тегло.

От такъв направените разглеждания непосредствено следва извода, че задачата за намиране на такава комбинация от лекарствени средства (рецептура), която да има максимален ефект при включване на минимален брой медикаменти, се свежда до задача за определяне на доминиращото число за даден граф G, като върховете на графа представляват доминиращо множество от лекарствени средства и съответните им концентрации. При решаването на задачата обаче би следвало да се вземе под внимание фиксираното взаимодействие между два отделно взети лекарствени препарата, от където непосредствено следва трансформирането на задачата в задача за намиране на максимално независимо множество, на множеството от лекарствени средства.

АЛГОРИТЪМ

Нека с S^k бележим независимото множество от върхове на даден граф G, на етап k, представящ множеството от лекарствени средства. Нека с Q_k бележим максималния брой върхове, за които е в сила зависимостта S_k or $Q_k = NIL$, т.е. след добавяне на произволен връх от Q_k към S_k , ще получим ново независимо множество S_{k+1} . Нека със знак „ — ” означаваме онези от върховете, които вече са били използвани на даден етап, а със знак „ + ” — тези от тях които предстои да бъдат използвани.

1. Полагаме $S_0 = Q_0^- = \text{NIL}$, $Q_0^+ = G$, $k = 0$.

2. Избираме произволен връх x_k , принадлежащ на Q_k^+ , след което формираме S_{k+1} , Q_{k+1}^- и Q_{k+1}^+ , като при това Q_k^- и Q_k^+ трябва да останат непроменени, след което полагаме $k = k + 1$.

3. Извършваме проверка дали за всяко x принадлежащо на Q_k^- е в сила зависимостта:

$\Gamma(x)$ and $Q_k^+ = \text{NIL}$.

Ако условието е удовлетворено се преминава непосредствено към стъпка 5.

4. Ако Q_k^+ or $Q_k^- = \text{NIL}$, се извършва връщане в стъпка 2, в противен случай сме получили търсеното максимално независимо множество S_k и можем да продължим по-нататък.

5. Полагаме $k = k - 1$. Отделяме x_k от S_{k+1} , за да получим S_k . Коригираме Q_k^- и Q_k^+ , премахвайки върха x_k от Q_k^+ и прибавяйки го към Q_k^- . Ако $k = 0$ и $Q_0^+ = \text{NIL}$, то процедурата се прекратява, тъй като в този момент ние би следвало да сме получили всички възможни максимално независими множества. В противен случай се връщаме към стъпка 3.

Необходимо е да се отбележи факта, че този тип алгоритъм на практика не зависи от размера на разглежданото множество, което от своя страна не се отразява пряко върху времето за обработка.

АНАЛИЗ

От така направените разглеждания биха могли да се направят няколко важни извода.

1. Представянето на лекарствена и рецептурна информация, не може да става произволно, а трябва да отговаря на изискванията на действащата към даден момент фармакопея. Поради характера и най-вече поради големия обем информация е желателно като външни памети да бъдат използвани WORM дискове.

2. Изхождайки от факта, че голяма част от информацията може да бъде представена като тетрада, то е възможно нейното компресиране, като за целта са достатъчни два бита.

3. Когато се търси комбинация от лекарствени средства, за които имаме предварителна информация относно техните показатели, задачата може да бъде сведена до намиране на максимално независими множество за множеството от всички лекарствени препарати.

4. Използваните алгоритми не бива да се влияят от броя на елементите на множеството от лекарствени средства, поради тяхното разнообразие.

5. Всеки от получените резултати, би следвало да бъде коригиран в случай на специфични здравни отклонения на третирания обект.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Взимайки под внимание факта, че основната информация съдържаща се в действащите към настоящия момент лекарствени и рецептурни справочници се основава в голяма част от случаите на информация получена *in vitro*, то достоверността и при непосредствено прилагане към конкретен обект би следвало да бъде внимателно проверявана. Изложената в доклада методика е свързана основно с представяне на вече проверена информация или такава, която има висока сте-

пен на достоверност. Авторите на доклада считат, че много по добри резултати биха могли да бъдат получени в случай на използване на вероятностен анализ и прилежащия му математически апарат, но тъй като това е свързано с определени затруднения при програмната реализация, остава като предмет на бъдещи разработки.