

Sylwia POŚPIECH

Instytut Elektroniki Politechniki Śląskiej

ZASTOSOWANIE WNIOSKOWANIA PRZYBLIŻONEGO DO DAWKOWANIA LEKÓW OPIOIDOWYCH W LECZENIU BÓLU POOPERACYJNEGO

Streszczenie. W pracy przedstawiono ideę wnioskowania przybliżonego i jej zastosowanie do symulacji dozowania leku przeciwbólowego. Wykorzystano komputerowy system wspomagania decyzji i modelu matematycznego pacjenta. Uzyskane wyniki wydają się być rozsądne i mogą być podstawą do dalszych badań.

APPLICATION OF APPROXIMATE REASONING TO TITRATION OF OPIOIDS IN TREATMENT OF POST-OPERATIVE PAIN

Summary. This paper presents the idea of approximate reasoning and its application to analgetic titration in pain treatment simulations got by use of computer fuzzy decision support system and mathematical model of patient. Obtained results seem to be reasonable and make base for further research.

DIE ANWENDUNG DER ANGENAEHRTES FOLGERUNG ZUR DOSIERUNG VON OPIOIDEN IN SCHMERZLINDERUNG NACH CHIRURGISCHEN EINGRIFFEN

Zusammenfassung. in diesem Aufsatz wurde dargestellt die Idee der angenaehtes Folgerung und ihre Anwendung zur Simulation der Dosierung schmerzlinderndes Mittel mit der Benutzung den Computerentscheidungsunterstuetzungssystem und matematischen patientenmodellen. Die erhaltene Ergebnisse scheinen vernunftig zu sein und koennen als Basis fuer weitere Untersuchungen gelten.

1. Wprowadzenie

Skutkiem urazów wewnętrznych powstałych w czasie zabiegu chirurgicznego jest duży ból, utrzymujący się na ogół przez kilka dni po operacji, co powoduje konieczność stosowania silnych środków uśmierzających, najczęściej leków opioidowych, powodujących silne efekty uboczne, np. zawroty głowy i nudności, sedację (otępienie), ryzyko wystąpienia bezdechu i zatrzymania krążenia. Odczuwanie bólu jest zjawiskiem bardzo indywidualnym, podobnie jak i sposób reagowania na lęk, dlatego dla konkretnego pacjenta trudno określić optymalną dawkę, która przy sku-

tecznym działaniu przeciwbólowym nie będzie jednocześnie stwarzała zagrożenia dla życia chorego. Obecnie w terapii pooperacyjnej środki przeciwbólowe podaje się w formie:

- zastrzyków domięśniowych,
- dożylnie lub w okolicy ośrodkowego układu nerwowego w postaci wlewu ciągłego oraz pojedynczych bolusów (małych dawek leku).

Ten pierwszy sposób, mimo że bolesny i niedoskonały (stwierdzono, że przy podawaniu morfiny w odstępach 3-4 godzinnych stężenie leku w osoczu krwi wystarcza do znieczulenia tylko przez około 35% tego okresu), jest najczęściej stosowany w szpitalach. Druga grupa metod wymaga ciągłego monitorowania pacjenta, toteż można je stosować tylko na Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej. Narkotyki podawane tą drogą działają szybciej, ale powiększa się też możliwość wystąpienia niebezpiecznych dla życia efektów ubocznych. Powyższe sposoby nie pozwalają na dostosowanie się do zmieniającego się zapotrzebowania na lek u pacjenta. Możliwość taką stwarza dopiero wprowadzana ostatnio metoda PCA (Patient Controlled Analgesia - znieczulenie kontrolowane przez pacjenta). Polega ona na tym, że chory poprzez naciśnięcie guzika może zaaplikować sobie dawkę środka przeciwbólowego już wtedy, gdy czuje umiarkowany ból. W porównaniu z tradycyjnymi sposobami leczenia bólu PCA jest znacznie skuteczniejsze przy mniejszym zużyciu narkotyków.

Wydaje się więc, że warto dalej poszukiwać coraz lepszych sposobów dostosowania ilości podawanego leku, np. uzależniając wielkość każdorazowej dawki od stopnia bólu (mierzonego według jednej ze stosowanych w medycynie skal [4]) i tendencji jego zmian.

Odczuwanie bólu, podobnie jak inne zjawiska fizjologiczne, jest procesem nie do końca poznanym, wykazującym duże różnice pomiędzy poszczególnymi osobami i podlegającym silnym zakłóceniom, dlatego bardzo trudno dobrać właściwą dawkę leku opierając się na modelu farmakokinetyczno-dynamicznym o wartościach parametrów przeciętnych dla danej populacji [6]. Można jednak ująć ten problem naśladując działanie lekarza, który dobiera ilość środka przeciwbólowego na podstawie swojego doświadczenia. Korzystanie z metod wnioskowania przybliżonego pozwala nam przedstawić wiedzę lekarza w formie zbioru reguł lingwistycznych typu IF-THEN i następnie naśladować tok rozumowania człowieka przez system wspomagania decyzji w warunkach niepewności informacji (Fuzzy Decision Support Sys-

tem). Używając systemu FDSS oraz programu symulującego reakcje pacjenta pokazano, że dawkowanie leków na podstawie wnioskowania rozmytego jest skuteczne oraz porównywano rezultaty działania systemu dla różnych baz wiedzy i dla różnych interpretacji reguł lingwistycznych.

2. Idea wnioskowania rozmytego

Rozważmy prostą bazę reguł posiadających postać:

$$R^{(r)}: \text{if } \textit{Premise 1} = P_i^{(r)} \text{ and } \textit{Premise 2} = CP_j^{(r)} \text{ then } \textit{Conclusion} = Q_k^{(r)}, \quad (1)$$

gdzie $P_i^{(r)}$, $CP_j^{(r)}$, $Q_k^{(r)}$ są lingwistycznymi wartościami (zbiorami rozmytymi) zmiennych lingwistycznych *Premise 1*, *Premise 2* oraz *Conclusion*, określonymi odpowiednio w przestrzeniach \mathbf{X} , \mathbf{Y} , \mathbf{Q} a r jest numerem reguły.

Należy tu podkreślić występowanie jawnego łącznika 'and' pomiędzy zmiennymi *Premise 1* i *Premise 2* oraz niejawnego łącznika 'also', łączącego reguły w bazie reguł.

Reguła jest zwykle reprezentowana przez implikację rozmytą (relacja rozmyta w $\mathbf{X} \times \mathbf{Y} \times \mathbf{Q}$):

$$R^{(r)} = (P_i^{(r)} \text{ and } CP_j^{(r)}) \rightarrow Q_k^{(r)}, \quad (2)$$

gdzie $(P_i^{(r)} \text{ i } CP_j^{(r)})$ może być interpretowane jako zbiór rozmyty $P_i^{(r)} \times CP_j^{(r)}$ w $\mathbf{X} \times \mathbf{Y}$.

Dla danej informacji wejściowej P' (*Premise1*) i CP' (*Premise2*) konkluzja Q' może być uzyskana wykorzystując tzw. złożeniową regułę wnioskowania, definicję implikacji rozmytych oraz łączników 'and' i 'also'.

Mimo wyboru konkretnej formy złożeniowej reguły wnioskowania, implikacji rozmytej oraz obydwu łączników 'and' i 'also' proces wnioskowania może wciąż być realizowany różnymi sposobami. Mianowicie, jeśli przyjmuje się informację wejściową (*Premise1* i *Premise2*) jako wektory, złożeniową regułę wnioskowania można zapisać w postaci:

$$Q' = P' \circ (CP' \circ R), \quad (3)$$

gdzie R jest globalną relacją otrzymaną przez połączenie wszystkich reguł.

Można też użyć macierzy produktu kartezjańskiego jako informacji wejściowej i zastosować następującą formułę:

$$Q' = (P' \times CP' \circ R). \quad (4)$$

Wykorzystując zapis za pomocą funkcji przynależności możemy napisać:

$$Q'(q) = \max_r \sup_{x \in X, y \in Y} \min \left[\min(P'(x), CP'(y)), \min(P_i^{(r)}(x), CP_j^{(r)}(y), Q_k^{(r)}(q)) \right] \quad (5)$$

lub

$$Q'(q) = \sum_r \sup_{x \in X, y \in Y} \left[(P'(x) \cdot CP'(y)) \cdot (P_i^{(r)}(x) \cdot CP_j^{(r)}(y) \cdot Q_k^{(r)}(q)) \right] \quad (6)$$

Biorąc pod uwagę singletony (delta Kroneckera) dla $P_i^{(r)}$, $CP_j^{(r)}$, dla dostępnych pomiarów, tj. $P'(x) = \delta_{x,x_0}$ i $CP'(y) = \delta_{y,y_0}$, gdzie

$$\delta_{z,z_0} = \begin{cases} 1 & \text{dla } z = z_0 \\ 0 & \text{dla } z \neq z_0 \end{cases}, \quad (7)$$

formuły mogą być uproszczone:

$$Q'(q) = \max_r \min \left[P_i^{(r)}(x_0), CP_j^{(r)}(y_0), Q_k^{(r)}(q) \right] \quad (8)$$

lub

$$Q'(q) = \sum_r \left[P_i^{(r)}(x_0) \cdot CP_j^{(r)}(y_0) \cdot Q_k^{(r)}(q) \right]. \quad (9)$$

Jako metodę defuzyfikacji zastosowano obliczanie środka ciężkości.

3. Model matematyczny pacjenta

Ze względu na złożoność zjawiska bólu nie da się dokładnie opisać zależności pomiędzy lekiem a jego skutkiem przeciwbólowym, dlatego do badań przyjęto uproszczony model, który wydaje się ilustrować istotę problemu. Model ten i jego parametry zostały dobrane na podstawie danych zamieszczonych w pracy [5]. Z wielu leków opioidowych wybrano alfentanil. Ze względu na szybki czas rozpoczęcia działania i krótki czas życia dobrze nadaje się on do sterowanego podawania. Przyjmuje się, że alfentanil jest podawany w ciągłym wlewie dożylnym. Oznacza to, że zmieniamy objętościową prędkość wlewu pompy strzykawkowej, która w czasie

między kolejnymi decyzjami pozostaje stała. Dla alfentanilu organizm pacjenta modelowany jest przez inercję 1 rzędu z opóźnieniem. Inercja odzwierciedla stopniowe przyswajanie, a opóźnienie odpowiada czasowi zużytemu na transport leku do receptorów opioidowych:

$$T(s) = a \cdot K \cdot \frac{e^{-sT_d}}{sT + 1},$$

gdzie:

T - stała czasowa,

T = 20 min

K - współczynnik skalujący,

K = 10

a - współczynnik wrażliwości pacjenta,

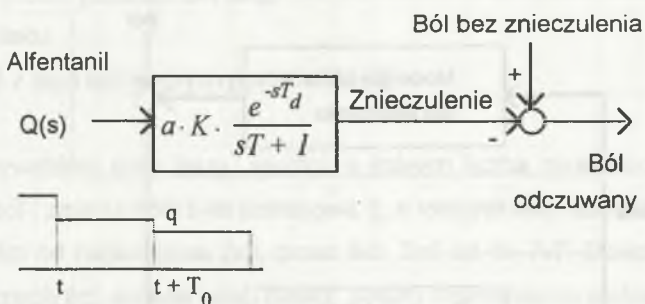
T_c - opóźnienie.

W celu pokazania jednej z zalet sterowania opartego na bazie wiedzy, w porównaniu z tradycyjnym, dokonaliśmy symulacji dla trzech różnych wartości opóźnienia i dla trzech różnych wartości współczynnika wrażliwości,

a = 3.5, 5.2, 6.9

T_c = 0.8, 1.1, 1.4, [min]

co daje dziewięć wariantów modelu pacjenta.



Rys.1. Model pacjenta dla alfentanilu
Fig.1. Patient model for alfentanil

Po przejściu przez blok modelujący organizm pacjenta (rys.1) znieczulenie wywołane przez narkotyk odejmuje się od bólu odczuwalnego bez środków uśmierzających. Wynikowa wartość bólu jest wskaźnikiem skuteczności leku.

4. Dozowanie leku

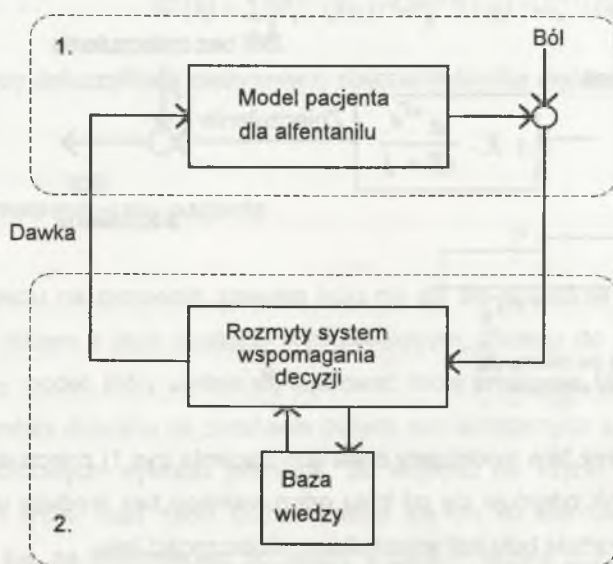
Podczas symulacji procesu uśmierzania bólu zostały przyjęte następujące założenia:

- lek jest podawany drogą dożylną poprzez wlew ciągły,
- decyzje (interwencje) systemu wnioskowania przybliżonego następują co 2 min,
- nowa prędkość wlewu jest dobierana na podstawie aktualnego poziomu bólu i jego zmiany od ostatniej interwencji systemu.

Ból mierzony jest w skali od 0 do 10, natomiast zakres zmiany bólu przyjęto od -10 do 10 [4]. Dawka jest wielkością z przedziału $[0,1]$, ponieważ założyliśmy, że lekarz ustala maksymalną prędkość wlewu leku w zależności od takich czynników, jak waga i powierzchnia ciała pacjenta, a system wnioskowania rozmytego wybiera procent maksymalnej szybkości wlewu leku.

Układ, w którym przeprowadzono symulację, można podzielić na dwie części (rys.2):

- 1) program symulujący reakcje pacjenta,
- 2) system dokonujący wnioskowania i baza wiedzy, na podstawie której podejmowane są decyzje.



Rys.2. Idea komputerowego dawkowania leku przeciwbólowego
Fig.2. Idea of computer controlled analgesic titration

Założyliśmy, że przed rozpoczęciem i w czasie podawania leku ból jest silny (poziom 7 w skali 10-stopniowej). Na tej podstawie system zgodnie z wybraną metodą wnioskowania i bazą wiedzy dobiera pierwszą dawkę opioidu. Ta staje się parametrem wejściowym dla programu symulującego pacjenta, który oblicza poziom bólu po dwóch minutach i jego zmianę. Wielkości następnych dawek ustalane są przy użyciu tej samej złożeniowej metody wnioskowania ((4) względnie (5)) i tej samej bazy wiedzy. Symulacje kończyliśmy po przekonaniu się, że ból jest skutecznie sprowadzony do zera.

Podczas większości symulacji pierwotny poziom bólu odczuwanego bez znieczulenia pozostawał stale równy 7, ale w paru przypadkach po kilku krokach został zmieniony, by zbadać, jak system daje sobie radę ze zmianami zapotrzebowania na lek.

Bazy wiedzy zostały zbudowane z reguł wiążących wielkość dawki alfentanilu z siłą bólu i tendencją jego zmian, co można schematycznie przedstawić:

$$\text{BÓL} \times \text{ZMIANA BÓLU} \rightarrow \text{DAWKA LEKU}$$

Dawkę leku wyznacza się na podstawie wzoru (4)

$$Q' = (P' \times CP') \circ R,$$

gdzie: P - ból (Pain),

CP - zmiana bólu (Change of Pain),

Q - dawka leku,

korzystając z jego konkretnych postaci (5) i (6).

Rozpatrywaliśmy tylko bazy wiedzy, w których liczba określeń zmiennych wejściowych *ból* i *zmiana bólu* była jednakowa, tj. o kwadratowej tablicy decyzyjnej i różnej wielkości od najmniejszej 2x2, przez 3x3, 5x5 aż do 7x7. Dziedziny zmiennych lingwistycznych *ból*, *zmiana bólu* i *dawka* zostały równomiernie podzielone pomiędzy wartości tych zmiennych. Każdej wartości wszystkich trzech zmiennych odpowiada trójkątna i symetryczna funkcja przynależności o maksymalnej wartości 1. Tablicę decyzyjną przykładowej bazy wiedzy i funkcje charakterystyczne odpowiednich zmiennych lingwistycznych przedstawiono na rys.3 i rys.4.

		<i>Ból</i>		
		ZE	S	B
<i>Zmiana bólu</i>	NB	ZE	ZE	S
	ZE	ZE	S	B
	PB	S	B	B

Dawka

ZE - brak bólu, zerowa dawka,

B - duży ból, duża dawka (big),

S - mały ból, mała dawka (small),

NB - zmiana ujemna duża
(negative big),

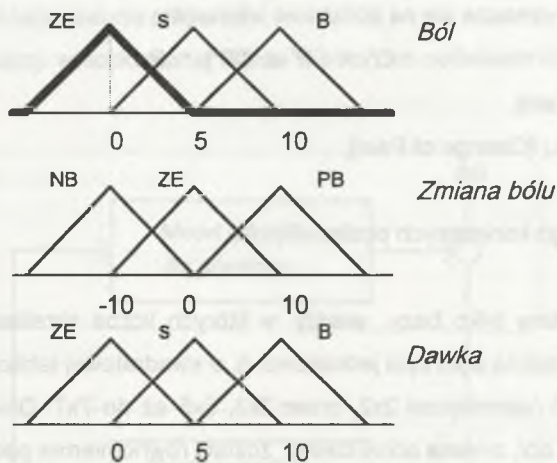
PB - zmiana dodatnia duża (positive big).

Rys.3. Tablica decyzyjna bazy wiedzy

3 x 3 → 3

Fig.3. Decision table of knowledge base

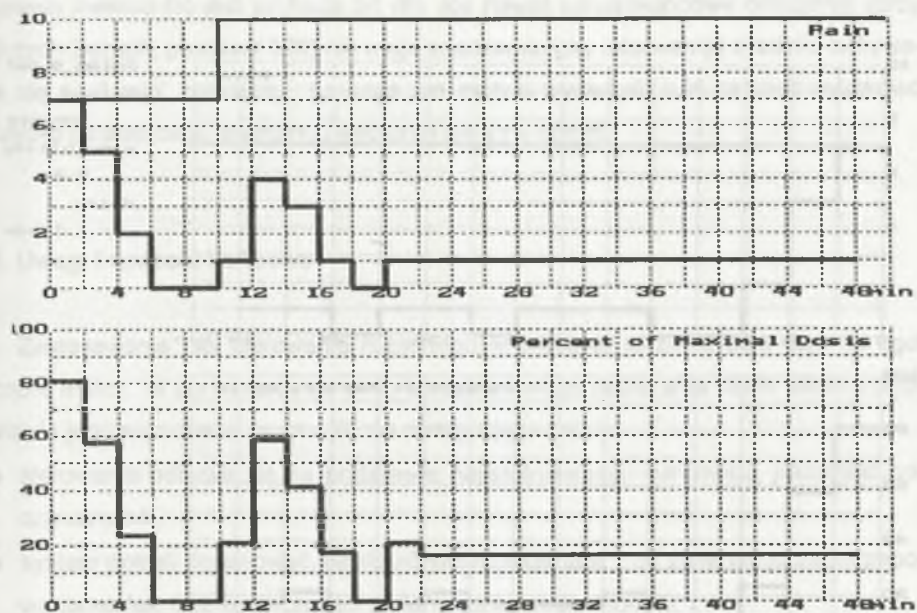
3 x 3 → 3



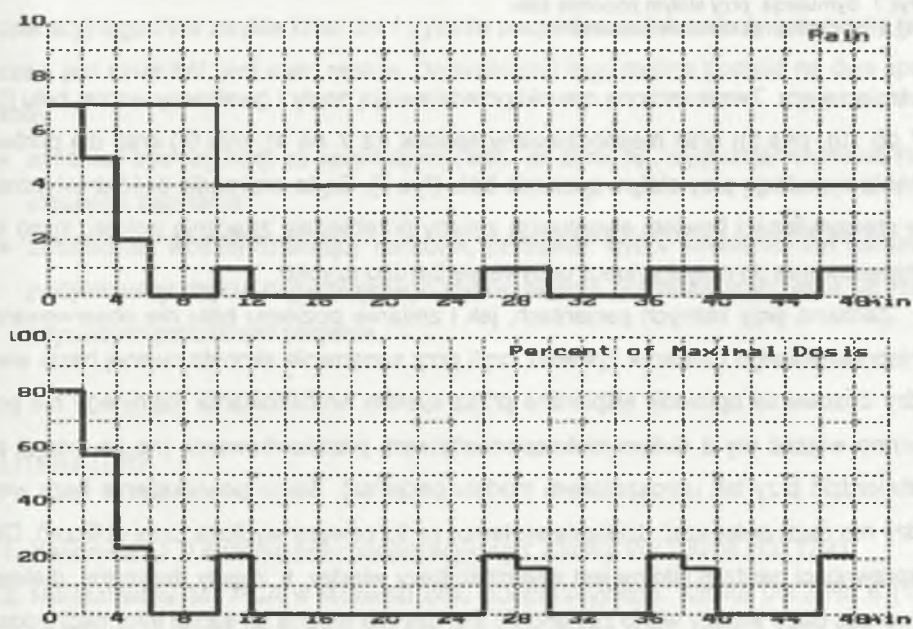
Rys.4. Funkcje przynależności dla bazy wiedzy z rys.3.

Fig.4. Membership functions for knowledge base from fig.3

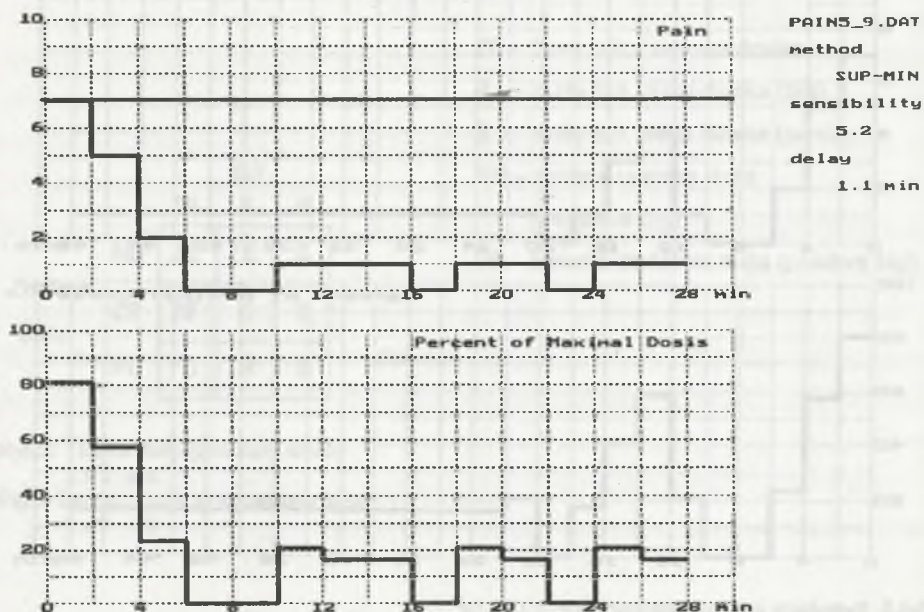
Przy wszystkich badanych wariantach modelu pacjenta system potrafił sprowadzić ból do zera, choć dla mniej podatnych na lek pacjentów wymagało to większej ilości interakcji. Poza dostosowaniem do indywidualnych cech system oparty na wnioskowaniu przybliżonym potrafi również reagować na zmiany zapotrzebowania na środek



Rys.5. Symulacja przy wzrastającym bólu z 7 do 10
 Fig.5. Simulation at increasing pain from 7 to 10



Rys.6. Symulacja przy malejącym bólu z 7 do 4
 Fig.6. Simulation at decreasing pain from 7 to 4



Rys.7. Symulacja przy stałym poziomie bólu
 Fig.7. Simulation at constant pain level

uśmierzający. Zamieszczone rysunki przedstawiają nagły i gwałtowny wzrost bólu ((z 7 do 10), (rys.5)) oraz niespodziewany spadek ((z 7 na 4), (rys.6)) oraz dla porównania symulację przy stałym poziomie bólu (rys.7). Są to przypadki dość drastyczne, w rzeczywistości bowiem ewentualne zmiany przebiegają znacznie wolniej, mimo to dopasowanie do nowej sytuacji odbywa się bardzo szybko.

Zarówno przy różnych pacjentach, jak i zmianie poziomu bólu nie obserwowano nieprawidłowego działania systemu, czyli przy sensownie skonstruowanej bazie wiedzy dozowanie opioidów wspierane przez system wnioskowania rozmytego nie powinno wiązać się z dużym niebezpieczeństwem przedawkowania (na ile można to stwierdzić przy tak uproszczonym modelu pacjenta). Samo powiększenie bazy wiedzy nie musi polepszyć działania systemu, za to zawsze wydłuża czas obliczeń. Dla sprawności bardziej istotna jest zawartość bazy wiedzy, tj. reguły decyzyjne, dlatego tworząc bazę wiedzy warto zastanowić się, czy nie można tej samej informacji oddać mniejszą liczbą reguł, np. bazy o dziewięciu i czterdziestu dziewięciu regułach, nie różniące się treścią, prowadziły do prawie jednakowych efektów. Pod względem cza-

sowym metoda (5) jest szybsza od (6), ale nawet kilkusekundowe obliczenia (przy dużych bazach, procesor 386) nie mają znaczenia, gdy interwencje systemu odbywają się co 2 min, zwłaszcza, że czas ten można wydłużyć, jeśli zamiast wyjątkowo szybko działającego alfentanilu wybierze się inny opioid.

5. Uwagi i wnioski końcowe

Zastosowanie idei sterowania rozmytego w procesie leczenia bólu daje na ogół dobre efekty. W porównaniu do prób komputerowego dobierania dawki leku na podstawie jego stężenia w osoczu [6] ma następujące zalety:

- sterowanie odbywa się na podstawie najistotniejszego parametru, jakim jest odczuwany ból,
- system potrafi dopasować się do różnych pacjentów i do zmiennego zapotrzebowania na lek, bez konieczności zmiany parametrów modelu.

Rozważając możliwość zastosowania systemu podejmowania decyzji opartego na wnioskowaniu rozmytym w praktyce, trzeba wziąć pod uwagę, że leczenie bólu pooperacyjnego trwa zwykle kilka dni i pytanie pacjenta co dwie minuty przez cały ten czas, jaki czuje ból, jest mało realne. Do problemu tego można podejść na dwa sposoby:

- zmieniać tryb regulacji po sprawdzeniu bólu do zera, np. wydłużając okres do następnego zapytania,
- zastosować wolniej działający narkotyk, ponieważ wybór alfentanilu był bardziej podyktowany chęcią najpełniejszego wykorzystania prędkości komputera niż rzeczywistymi potrzebami pacjenta.

LITERATURA

1. Kalinowski J.: Leczenie bólu pooperacyjnego. *Klinika* Vol.2 No 6 (10) 1993
2. Mikaszewska M.: PCA w leczeniu bólu pooperacyjnego. *Klinika* Vol.2 No 6 (10) 1993

3. Carollo A., Cotos J.M., Fernandez J.R., Hernandez C.: Relief of Postoperative Pain. IEEE 1993
4. Tansen M.P., Karoly P., Braver S.: The Measurement of Clinical Pain Intensity: A Comparison of Methods. Pain, 27 (1986) 117-126
5. Scott J.C., Ponganis K.V., Stanski D.R.: EEG Quantification of Narcotic Effect: The Comparative Pharmacodynamics of Fentanyl and Alfentanil, Anesthesiology 62: 234-241, 1985
6. van den Nieuwenhuyzen MCO, Engbers FHM, Burm AGL, Lemmens HJM, Vlietter A.A., van Kleef J.W.: Computer Controlled Infusion of Alfentanil for Postoperative Analgesia, Anesthesiology 79: 481-492, 1993
7. Balazinski M., Bellerose M., Czogała E.: Fuzzy Decision Support System - oprogramowanie i opis. Montreal / Gliwice 1994
8. Danysz A., Kleinrok Z. (red): Farmakologia, PZWL Warszawa 1987

Recenzent: Prof.dr hab.inż. Ryszard Tadeusiewicz

Wpłynęło do Redakcji 19.12.1994 r.

Abstract

In this article problem of post-operative pain treatment is introduced. We show the construction of patient model and present the idea of approximate reasoning in general and then in application to opioid titration. Simulating pain treatment process by means of Fuzzy Decision Support System and patient model we prove reasonable work and discuss the influence of reasoning rule interpretation choice and rules number on drug dose. Finally some problems which should be solved in further examinations are mentioned.