

Анализ и применение многофакторных моделей динамики лекарственных веществ в медицинских исследованиях

Лазар В. И.

4 марта 2025 г.

Содержание

- 1 Введение
- 2 Постановка задачи
- 3 Описание данных
- 4 Описание моделей
- 5 Полученные результаты

Фармакокинетика (ФК) – это наука, описывающая всасывание, распределение, метаболизм и выведение (ADME) лекарственных средств.

Ключевые факторы:

- Физиологические и биохимические параметры
- Генетические особенности
- Внешние факторы (сопутствующее лечение, образ жизни)

Проблемы анализа данных:

- 1 Малые выборки
- 2 Неоднородность данных во времени
- 3 Высокий уровень шума в данных
- 4 Наличие выбросов

Постановка задачи

Цель работы: разработка модифицированной РВФТРК-модели для учета сложных траекторий концентрации лекарства в организме.

Требования:

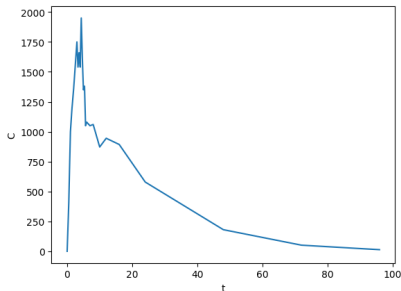
- Учет неоднократных изменений концентрации
- Устойчивость к шуму и выбросам
- Физическая интерпретируемость
- Работа с малыми выборками

Описание данных

Исходные данные: синтетические временные ряды, имитирующие реальные фармакокинетические исследования.

Особенности:

- Неоднородность временных рядов
- Отсутствие нормализации данных
- Сложные формы кривых концентрации



Обозначения:

- $C(t)$ – концентрация лекарства
- F – биодоступность
- D – введённая доза
- V_d – объём распределения
- k_a, k_{el} – коэффициенты всасывания и элиминации

Формула модели:

$$C(t) = \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})}(e^{-k_{el}t} - e^{-k_at})$$

Используемая функция потерь:

$$L_{\lambda} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N l_{\lambda}(C, \hat{C}, t_i)$$

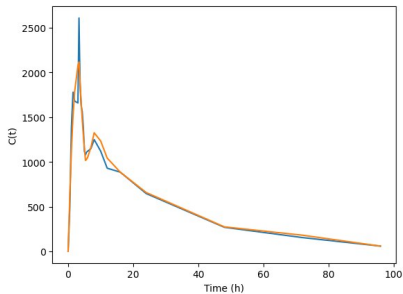
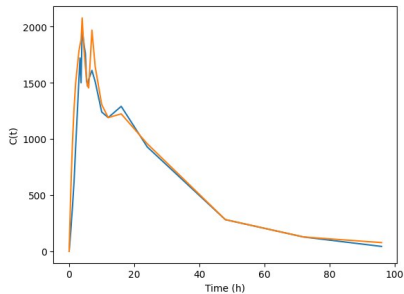
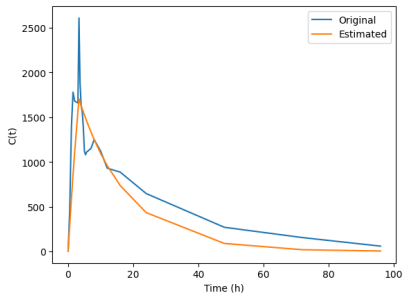
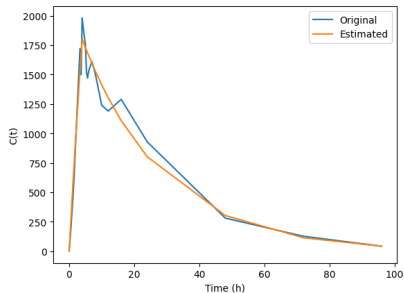
Где:

$$l_{\lambda}(C, \hat{C}, t) = (C(t) - \hat{C}(t))^2 \cdot \begin{cases} 1, t \leq \tau \\ \lambda, t > \tau \end{cases}$$

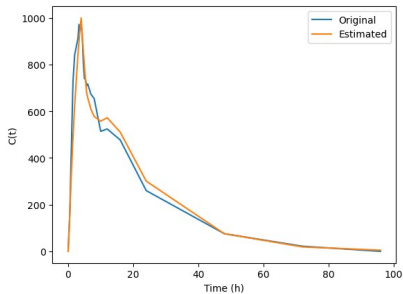
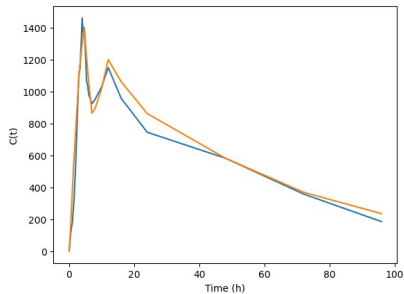
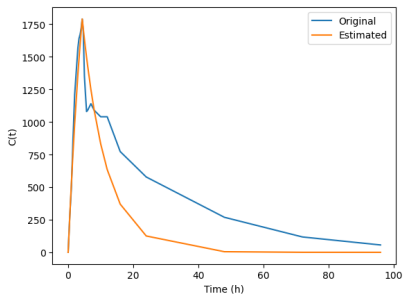
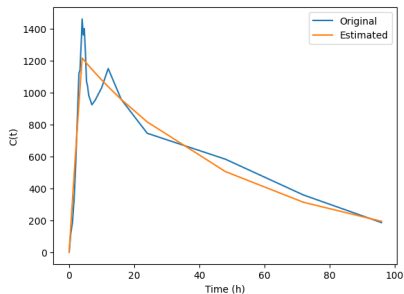
Регулировка ошибки:

- $\lambda < 1$ – точность оценки на этапе абсорбции важнее
- $\lambda > 1$ – точность оценки на этапе выведения важнее
- $\lambda = 1$ – стандартная среднеквадратичная ошибка (MSE)

Сравнение моделей



Дополнительные примеры



Основные результаты:

- Улучшенная EPBFTRK-модель более точно описывает траектории концентрации
- Учет шума, выбросов и сложных траекторий
- Выбор параметров модели позволяет адаптироваться к различным сценариям



Macheras P. Chrysafidis P., Tsekouras A. A.

Revising pharmacokinetics of oral drug absorption: II. bioavailability–bioequivalence considerations.
pages 1345–1356, 2021.



Chrysafidis P. Macheras P.

Revising pharmacokinetics of oral drug absorption: I. models based on biopharmaceutic, physiological, and finite absorption time concepts.
page 137, 2020.



Tozer T. N. Rowland M.

Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics: Concepts and Applications.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins., 4 edition, 2011.