

# Анализ и применение многофакторных моделей динамики лекарственных веществ в медицинских исследованиях

Лазар В. И.

27 февраля 2025 г.

## Содержание

<b>1</b>	<b>Введение</b>	<b>2</b>
<b>2</b>	<b>Постановка задачи</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>Описание данных</b>	<b>4</b>
<b>4</b>	<b>Описание моделей</b>	<b>5</b>
4.1	РВФТРК . . . . .	5
4.2	Кусочная модификация РВФТРК . . . . .	5
4.3	ЕРВФТРК . . . . .	6
4.4	Функции потерь . . . . .	6
4.5	Описание итогового алгоритма . . . . .	7
<b>5</b>	<b>Полученные результаты</b>	<b>8</b>

# 1 Введение

Фармакокинетика (ФК) — это наука, которая описывает всасывание, распределение, метаболизм и выведение (ADME) лекарственных средств из организма. Её одной из ключевых задач является количественная оценка того, как действующее вещество лекарственного препарата перемещается в различных тканях и органах под влиянием множества факторов: физиологических, биохимических, генетических и внешних (например, сопутствующее лечение, образ жизни пациента и т. д.).

В последние годы всё большую популярность приобретают многофакторные модели, учитывающие различные аспекты сложного взаимодействия между лекарством и организмом, а также позволяющие более точно описывать межиндивидуальную вариабельность. Одним из перспективных направлений в этой области считаются модели типа **PBTPK**, которые обладают богатым набором параметров и могут учитывать индивидуальные особенности организма, в том числе пол, возраст, массу тела, функциональное состояние органов и т. д.

Однако при исследовании фармакокинетических свойств лекарственных средств возникает ряд проблем, связанных с анализом данных:

1. **Малые выборки.** В фармакологических исследованиях нередко сталкиваются с ограничением по числу доступных испытуемых или экспериментальных данных. Клинические испытания часто подразумевают небольшие группы пациентов, что затрудняет статистически достоверную оценку модели.
2. **Неоднородность данных по времени.** Измерения концентрации лекарственных веществ в крови или тканях проводятся с разными интервалами, и при этом часть данных может отсутствовать (например, пропущенные точки). Это приводит к неравномерным временным рядам и усложняет анализ.
3. **Сильная зашумлённость данных.** Биологические процессы обладают существенной естественной вариабельностью, а методики измерения могут вносить дополнительные погрешности. В результате концентрационные кривые оказываются сильно зашумлёнными.
4. **Большое количество выбросов.** В фармакологических данных часто встречаются аномальные значения, которые выходят за рамки ожидаемого диапазона. Такие выбросы могут исказить результаты анализа и повышают риски некорректных выводов.

Для корректной интерпретации результатов, получаемых с помощью многофакторных моделей, важно учитывать все перечисленные особенности. В данной работе будут рассмотрены концептуальные основы моделирования фармакокинетических процессов с акцентом на применение PBTPK-подхода. Особое внимание будет уделено статистическому анализу и методам предобработки данных, направленным на снижение влияния шума и выбросов, а также корректную работу с малым объёмом данных и их временной неоднородностью.

Дальнейшие главы работы будут описывать современные методики построения многофакторных моделей, принципы адаптации PBTPK к конкретным клиническим сценариям, а также практически применимые техники валидации полученных результатов. Ожидается, что рассмотренные подходы позволят более детально и адекватно описывать фармакокинетические процессы, учитывая всю сложность взаимодействия биологических и внешних факторов.

## 2 Постановка задачи

Классическая **РВФТРК**-модель предполагает, что концентрация лекарственного вещества в организме возрастает до некоторого момента, а затем монотонно убывает. На практике, однако, нередко наблюдаются более сложные траектории, которые могут включать повторные пики, периоды плато, перемены скорости элиминации и другие особенности кривой концентрации. При этом сохраняется важное требование — физическая интерпретируемость модели, позволяющая связать параметры с реальными физиологическими процессами (кровоток, метаболические пути, связывание с белками и др.).

С учётом перечисленных в **Введении** проблем (малые выборки, неоднородность данных по времени, наличие шума и выбросов), **цель данной работы** заключается в построении и исследовании **модифицированной РВФТРК**-модели, которая:

- Способна описывать неоднократные изменения концентрации (в том числе повторные подъёмы и спады).
- Устойчиво обрабатывает зашумлённые и неравномерные данные с выбросами, сохраняя корректность оценок параметров.
- Остаётся физически интерпретируемой, т. е. параметры и структура модели отражают реальные процессы распределения и метаболизма лекарственного вещества.
- Может применяться при малом объёме экспериментальных данных без существенной потери в точности.

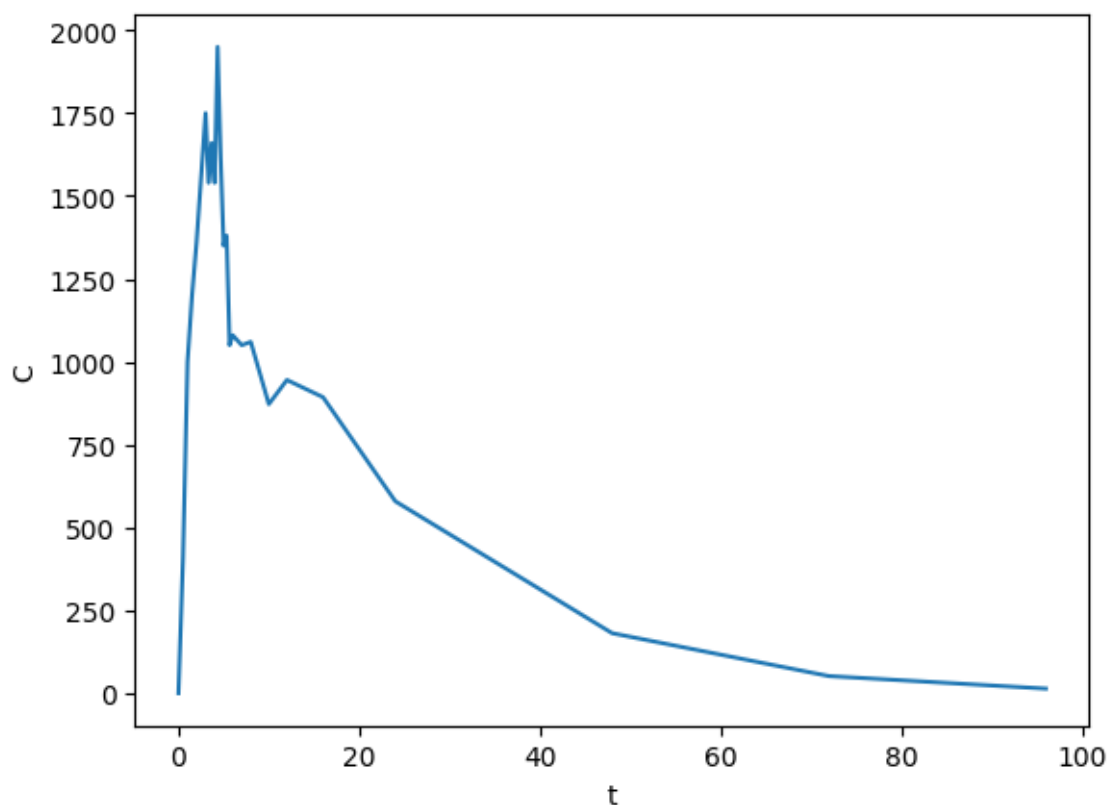
Таким образом, основная **задача** работы — разработать и обосновать набор математических и вычислительных приёмов, позволяющих перейти от классического упрощённого описания фармакокинетического процесса к более общей и гибкой модели РВФТРК, учитывающей реальные особенности фармакодинамики лекарственных веществ. В рамках этой задачи предполагается:

1. Разработать алгоритмы оценки параметров, способные корректно работать при ограниченном количестве данных и высокой степени их зашумлённости.
2. Провести аналитическое и численное исследование устойчивости полученных решений.
3. Проверить предложенную модель на различных наборах реальных и синтетических данных, сравнив результаты с классическими подходами.

Данная постановка задачи позволит более точно описывать фармакокинетические процессы в условиях, близких к реальным, и предоставит исследователям удобный инструмент для интерпретации и прогнозирования эффективных режимов лекарственной терапии.

### 3 Описание данных

Данные для исследований были предоставлены Центром научного консультирования. Несмотря на то, что данные являются синтетическими, в дальнейших исследованиях будем ссылаться на них как на реальные, поскольку они крайне близки к данным, полученным после одного из проведённых тестов биоэквивалентности двух реальных препаратов. Результаты представлены в виде временных рядов - зависимостей концентрации вещества в крови от времени. Каждый из временных рядов относится к одному из препаратов - тестовому либо референтному. Рассмотрим типичную траекторию имеющегося процесса:



Следует описать основные особенности имеющихся процессов:

- Траектория стартует из нуля.
- Данные неоднородны по времени. Хорошо видно, что в самом начале гораздо больше замеров нежели чем ближе к концу траектории.
- Единицы измерения по разным осям имеют разные порядки, то есть данные не нормированы.
- Сначала концентрация лекарства растёт, затем (с некоторыми оговорками) она убывает.

Все дальнейшие рассуждения, связанные с моделями, будут учитывать вышеуказанные особенности.

## 4 Описание моделей

### 4.1 PBFTPК

Существуют две различные модификации **PBFTPК**-модели — **PBFTPК<sub>0</sub>** и **PBFTPК<sub>1</sub>**. Для их описания введём следующие обозначения:

- $C(t)$  - концентрация лекарства в крови
- $F$  - биодоступная доля лекарственного средства
- $D$  - введённая доза лекарственного средства
- $V_d$  - объём распределения лекарственного средства
- $k_a$  - коэффициент всасываемости лекарственного средства
- $k_{el}$  - коэффициент выводимости лекарственного средства
- $\tau$  - время абсорбции лекарственного средства

Также условимся называть  $C(t)$  при  $t < \tau$  ( $t \geq \tau$ ) этапом абсорбции (выведения)

*PBFTPК<sub>0</sub>*:

$$C(t) = \begin{cases} \frac{FD}{\tau} \frac{1}{V_d k_{el}} (1 - e^{-k_{el}t}), t \leq \tau \\ C(\tau) e^{-k_{el}(t-\tau)}, t > \tau \end{cases}$$

*PBFTPК<sub>1</sub>*:

$$C(t) = \begin{cases} \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}), t \leq \tau \\ C(\tau) e^{-k_{el}(t-\tau)}, t > \tau \end{cases}$$

Недостатком таких моделей является то, что они описывают исключительно процессы с однопиковыми траекториями. Если же траектория процесса может иметь более одного пика, такая модель становится гораздо менее точной. Для исправления этого недостатка можно применить технику ансамблирования моделей.

### 4.2 Кусочная модификация PBFTPК

Модифицируем уже имеющиеся методы оценки параметров модели. Введём параметры  $\tau_0$  и  $\tau_{max}$  и определим новую модель для случая **PBFTPК<sub>1</sub>** (для случая **PBFTPК<sub>0</sub>** аналогично):

$$C(t) = \begin{cases} 0, t \leq \tau_0 \\ \frac{FDk_a}{V_d(k_a - k_{el})} (e^{-k_{el}t} - e^{-k_a t}), \tau_0 < t \leq \tau \\ C(\tau) e^{-k_{el}(t-\tau)}, t > \tau \end{cases}$$

$\tau_0 < \tau < \tau_{max}$

Параметр  $\tau_{max}$  является гиперпараметром и задаётся до начала оценки остальных параметров. Для поиска  $\tau_0$  и  $\tau$  существуют два метода: минимаксный и пиковый. Рассмотрим оба этих метода подробнее.

## Минимаксный метод

При использовании этого метода оценки выглядят следующим образом:

$$\begin{aligned}\tau &= \arg \max_{t < \tau_{max}} C(t) \\ \tau_0 &= \arg \min_{t < \tau} C(t)\end{aligned}$$

Этот метод особенно хорошо себя показывает в тех ситуациях, когда траектория имеет ровно одну точку максимума и одну точку минимума, удовлетворяющие необходимым условиям. Если же траектория имеет более сложную форму, более полезным будет второй метод.

## Пиковый метод

$$\begin{aligned}\tau &= \max \operatorname{Arg} \max_{t < \tau_{max}} C(t) \\ \tau_0 &= \max \operatorname{Arg} \min_{t < \tau} C(t)\end{aligned}$$

То есть, вместо поиска условных максимума и минимума функции этот метод выбирает «максимальные» точки максимума и минимума соответственно. Основное преимущество этого метода заключается в том, что остатки  $r(t) = C(t) - \hat{C}(t)$  будут иметь структуру похожую на исходную траекторию, что пригодится в дальнейшем.

## 4.3 ЕРВФТРК

Возьмём в качестве базовой модели описанную выше модификацию **РВФТРК**. Примем  $\tau_{max}^1 = +\infty$ . Далее одним из перечисленных выше методов оценим параметры  $\tau^1$  и  $\tau_0^1$ :  $\hat{\tau}^1$ ,  $\hat{\tau}_0^1$ . После поиска параметров **РВФТРК** получим некую оценку концентрации  $\hat{C}_1(t)$ . Рассмотрим полученные остатки  $r(t) = C(t) - \hat{C}_1(t)$ . Далее тем же методом построим оценку  $\hat{C}_2(t)$  для остатков, причём в качестве параметра  $\tau_{max}^2$  возьмём полученную ранее оценку  $\hat{\tau}^1$ . Будем повторять эти шаги до тех пор, пока будет выполняться некий заранее установленный критерий эффективности модели. Итоговая оценка траектории  $\hat{C}(t)$  тогда получается следующим образом:

$$\hat{C}(t) = \sum_i \hat{C}_i(t)$$

Полученную модель будем называть **ЕРВФТРК** (ensembled RBFTPK).

## 4.4 Функции потерь

Для работы с полученными моделями будем использовать следующую функцию потерь:

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

где

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

Здесь и далее будем называть эту функцию  $\lambda$  - взвешенной среднеквадратичной функцией потерь (**WMSE** $_\lambda$ ). Основным достоинством такой функции является возможность регулировать влияние точности на этапе абсорбции на общую точность модели. При  $\lambda < 1$  более значительной будет считаться ошибка оценки на этапе абсорбции, при  $\lambda > 1$  - на этапе выведения. При  $\lambda = 1$  данная функция является обыкновенной квадратичной функцией потерь (**MSE**).

Стоит заметить, что эта функция в дальнейшем поможет нивелировать недостаток данных, связанный с более редкими измерениями после времени абсорбции.

## 4.5 Описание итогового алгоритма

В итоге, задача оценки траектории с помощью модели сводится к задаче последовательной минимизации:

$$L_\lambda(r_i, \hat{C}_i, t) \rightarrow \inf_{p \in \Omega}$$

где

$$\Omega = \{(F, D, V_d, k_a, k_{el}) | F \in [0; 1], D \geq 0, V_d \geq 0, k_a \geq 0, k_{el} \geq 0\}$$

$$r_1 = C$$

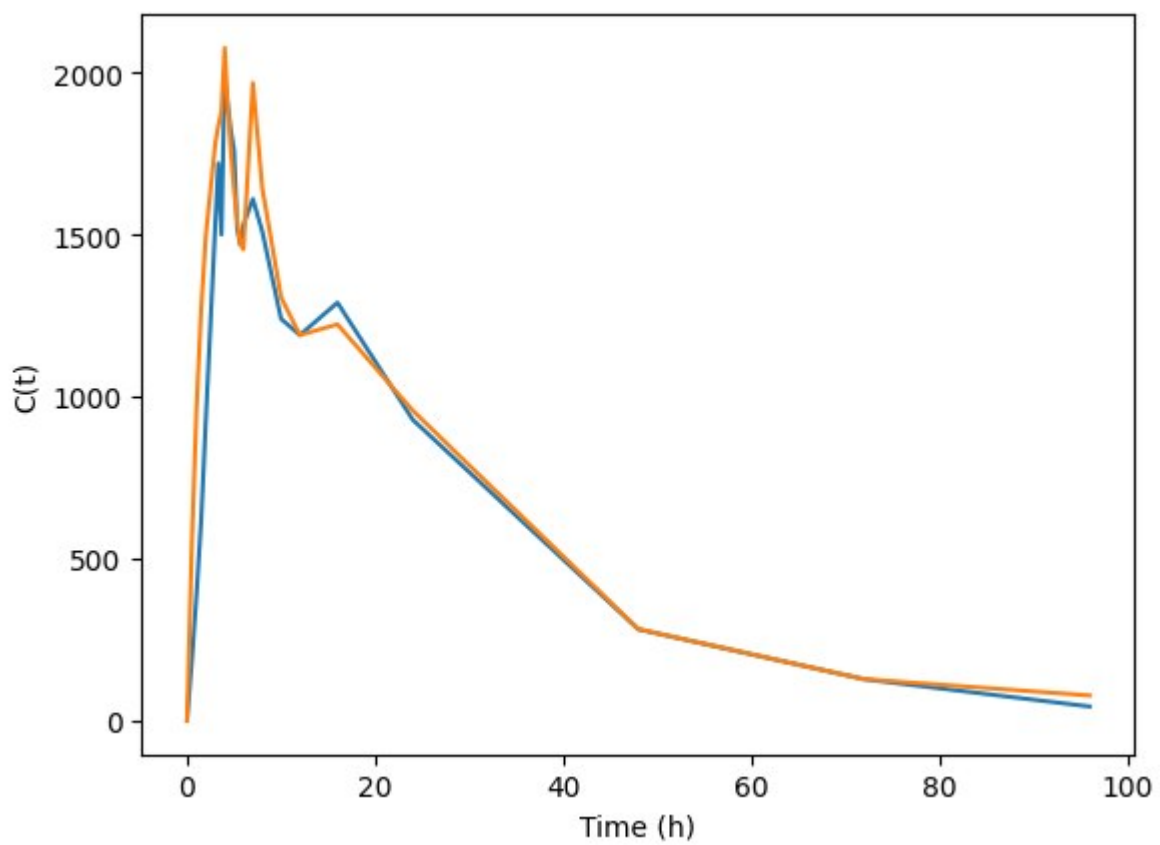
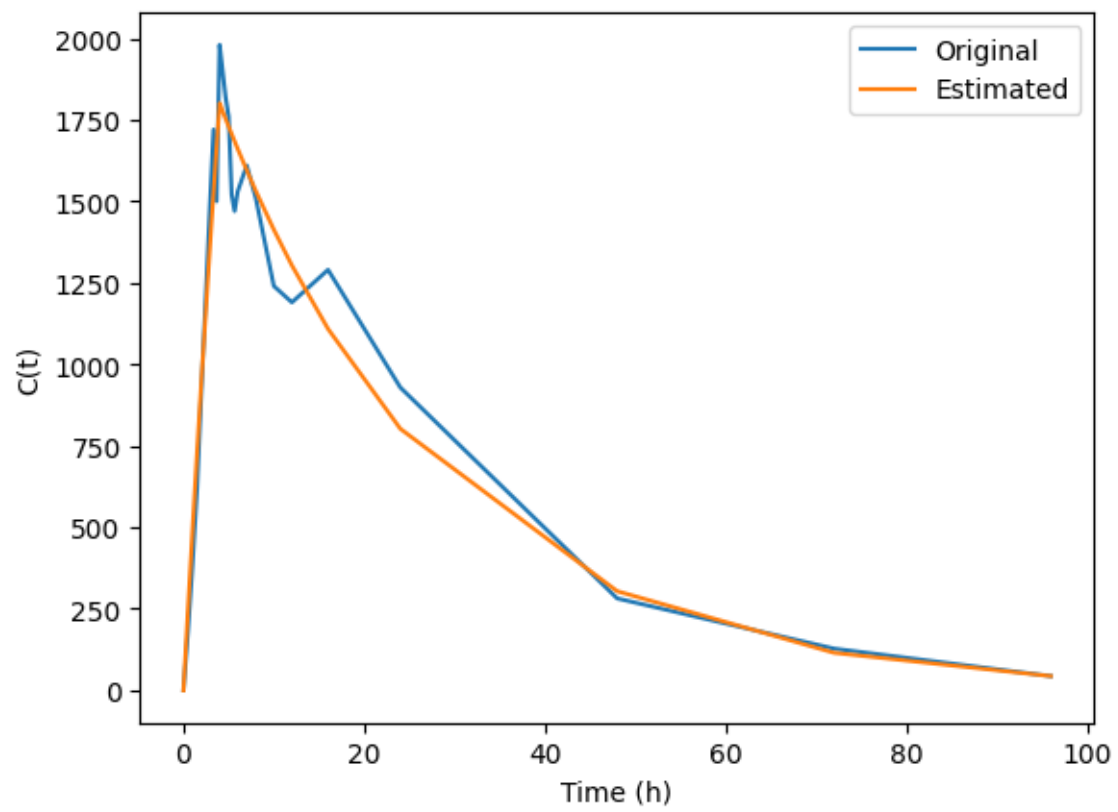
Также стоит упомянуть, что данный метод при незначительной модификации может быть использован для предсказания траектории. Для этого нужно будет изменить  $l_\lambda$  таким образом, что  $l_\lambda = 0$  при  $t > \tau_{max}$ , и считать за  $\tau_{max}$  время последнего замера концентрации лекарства в крови.

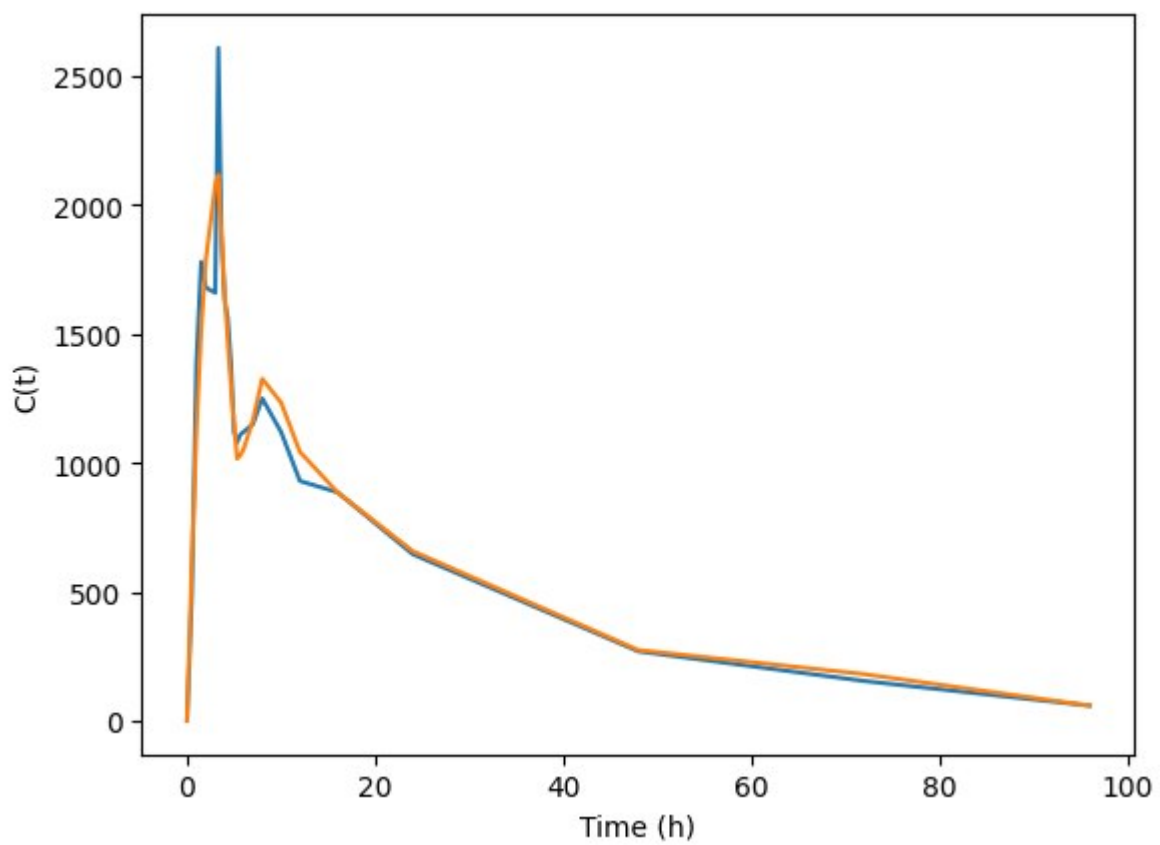
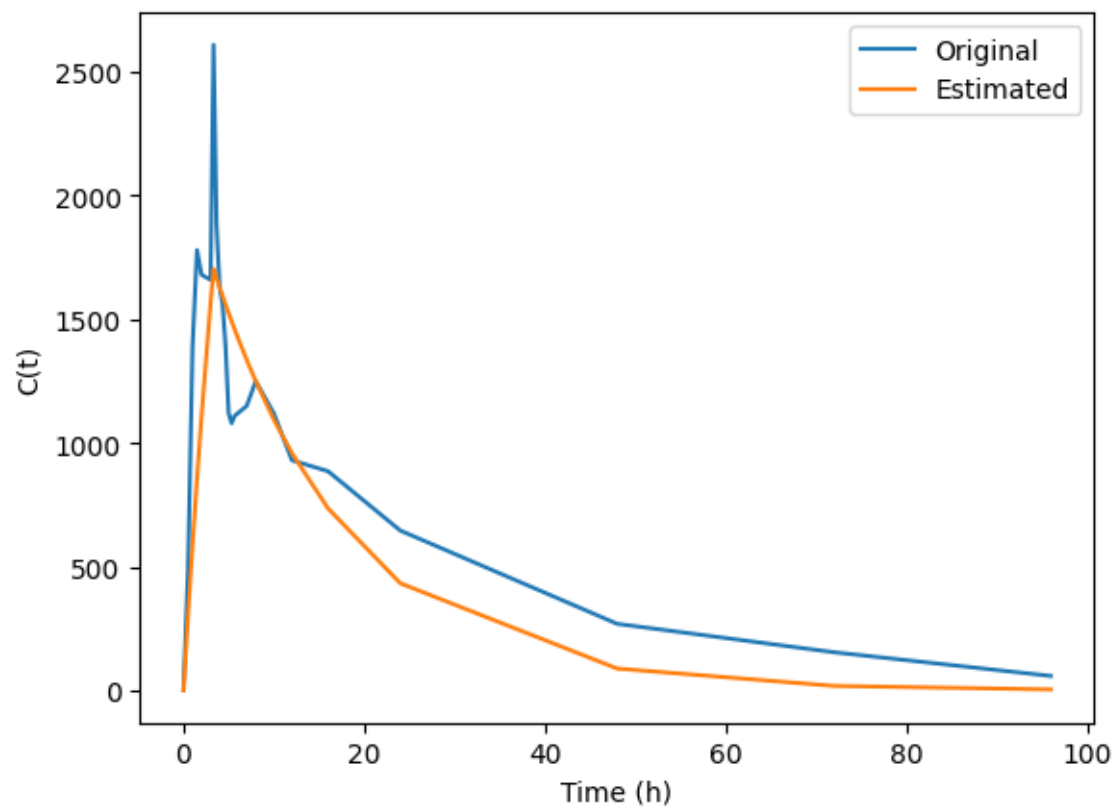
## 5 Полученные результаты

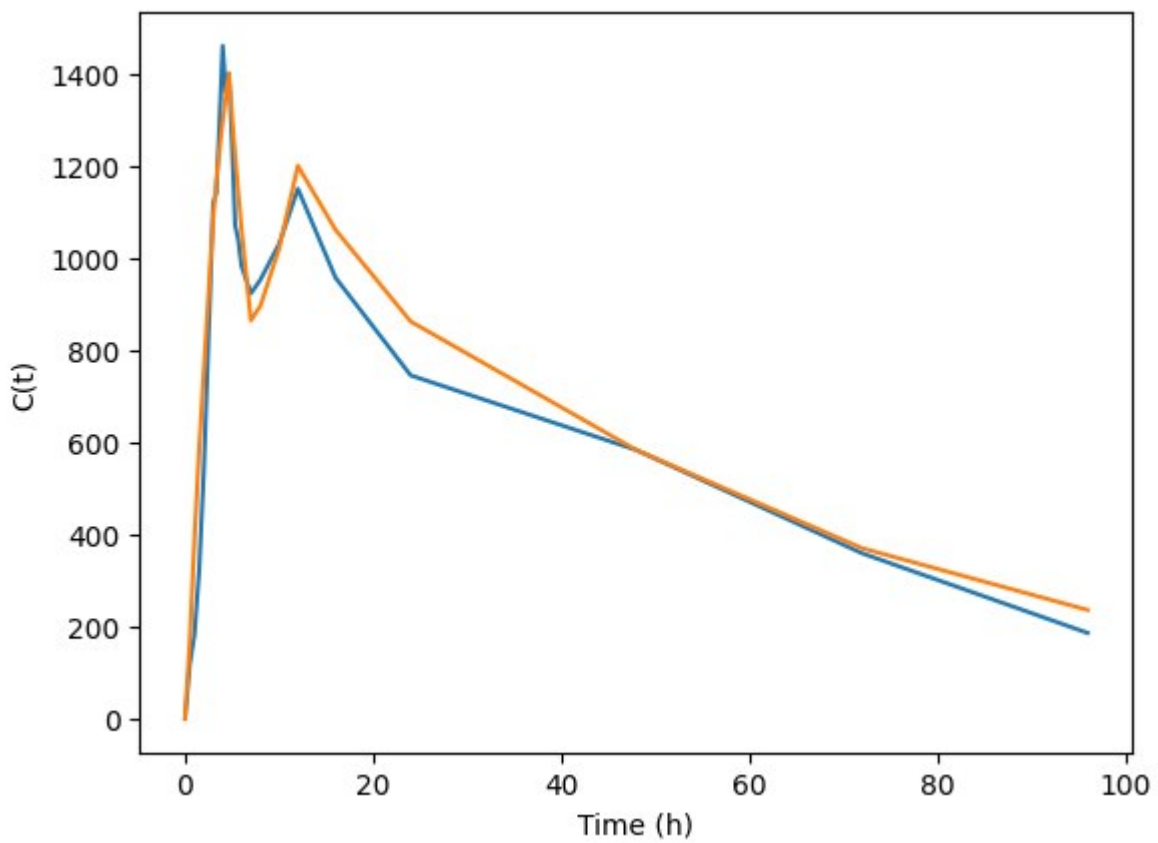
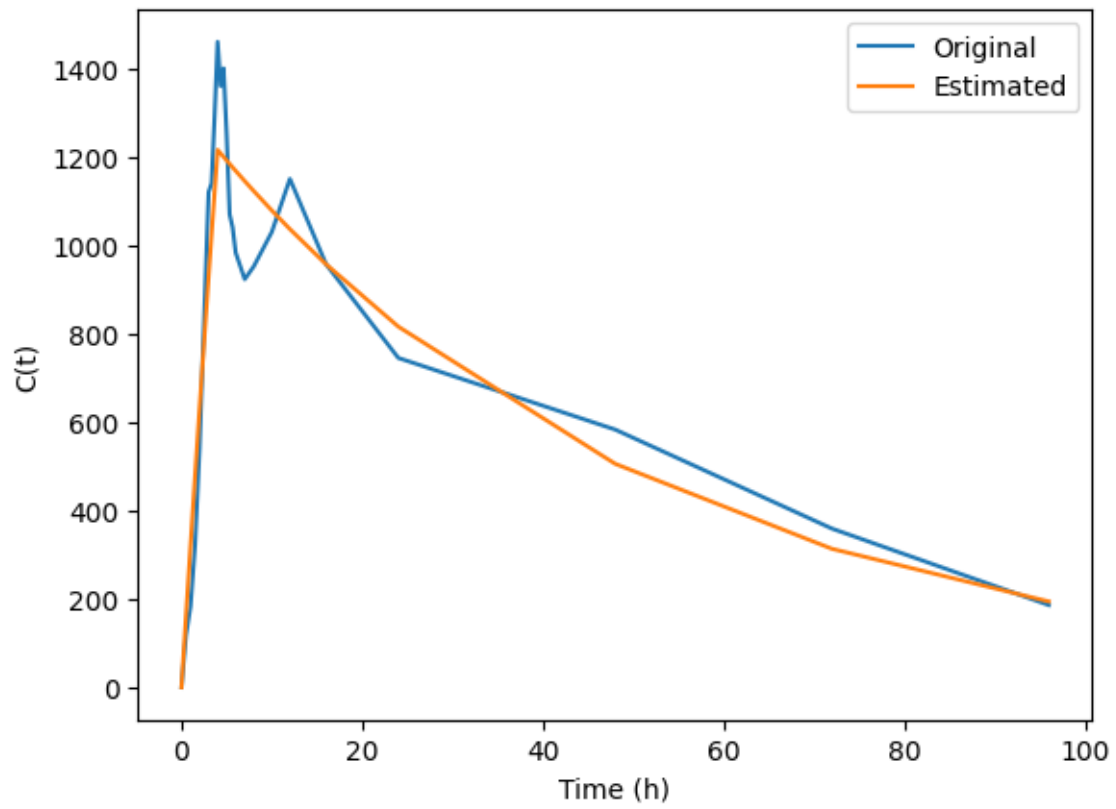
На графиках представлены сравнительные результаты работы двух моделей - **PBFTRK** (сверху) и полученной в ходе исследований модели **EPBFTRK** с взвешенной среднеквадратичной функцией потерь (снизу). Можно заметить, что полученная модель при удачном подборе гиперпараметров (количество моделей в ансамбле, коэффициент  $\lambda$ , метод оценки абсорбции, и т. д.) оказывается более точной и лучше отражает зависимости в реальных данных. Особенно хорошо это видно в тех случаях, когда после времени абсорбции концентрация убывает не сразу. Стоит отметить, что наименьшую точность модель будет иметь на «пиках», то есть как раз в моменты  $\tau_i$ .

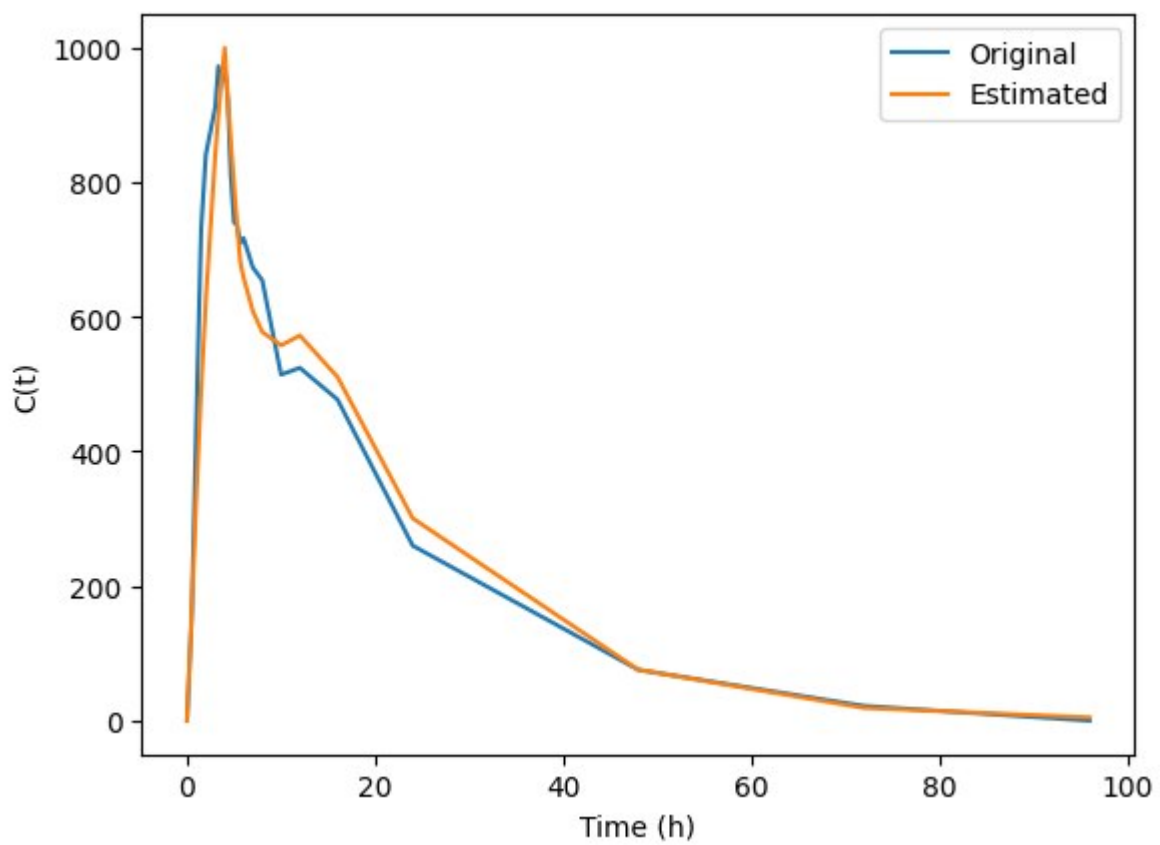
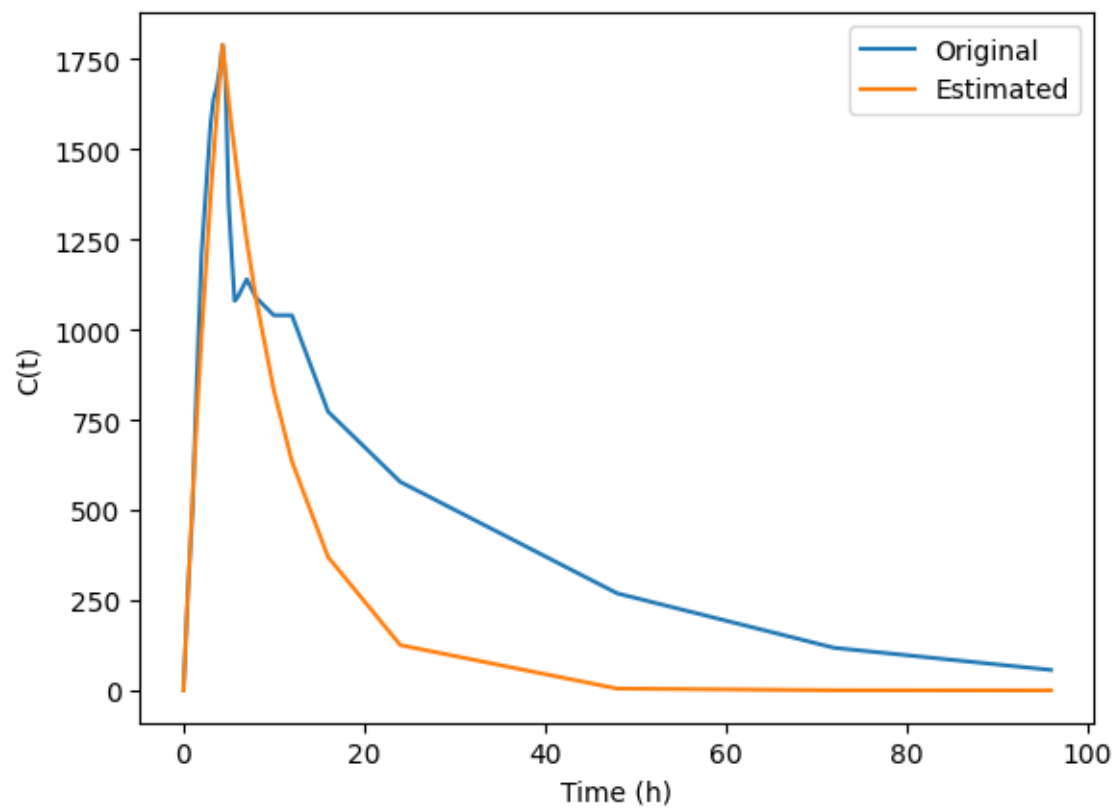
Здесь будет таблица со значениями MSE для различных моделей

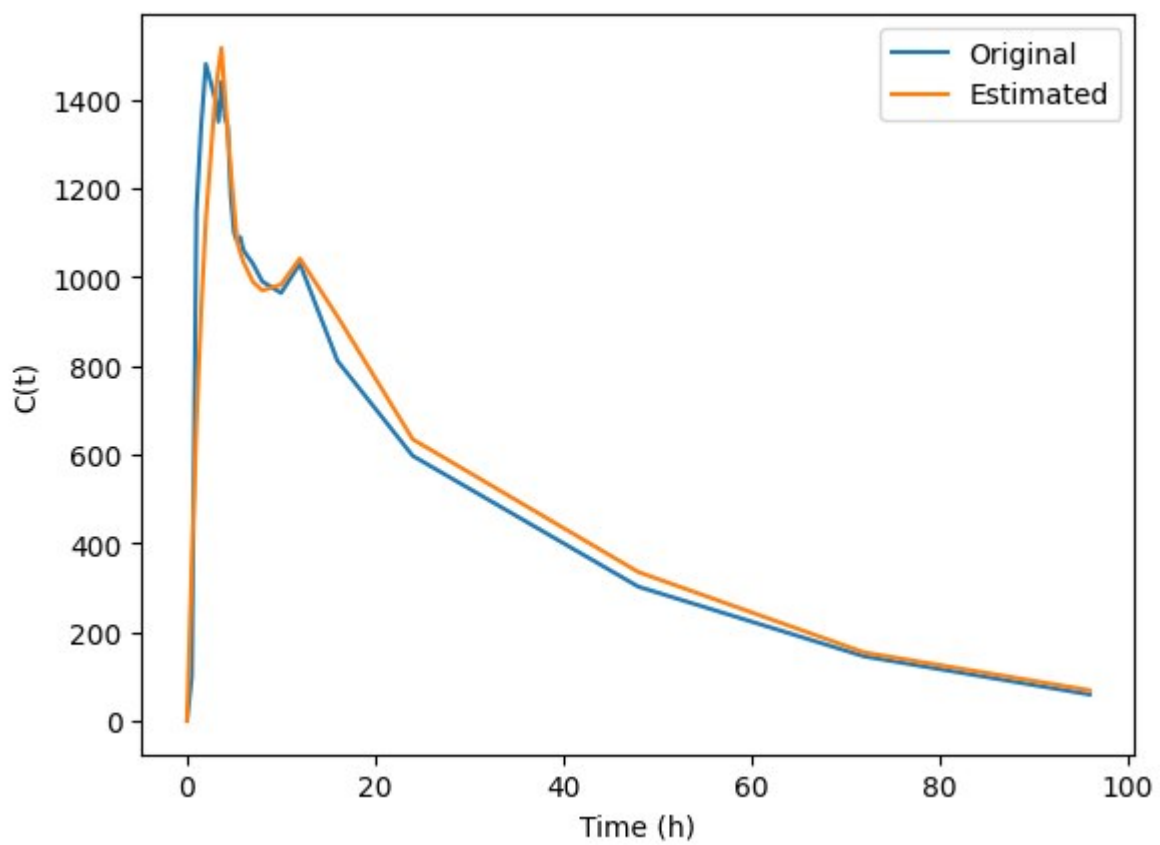
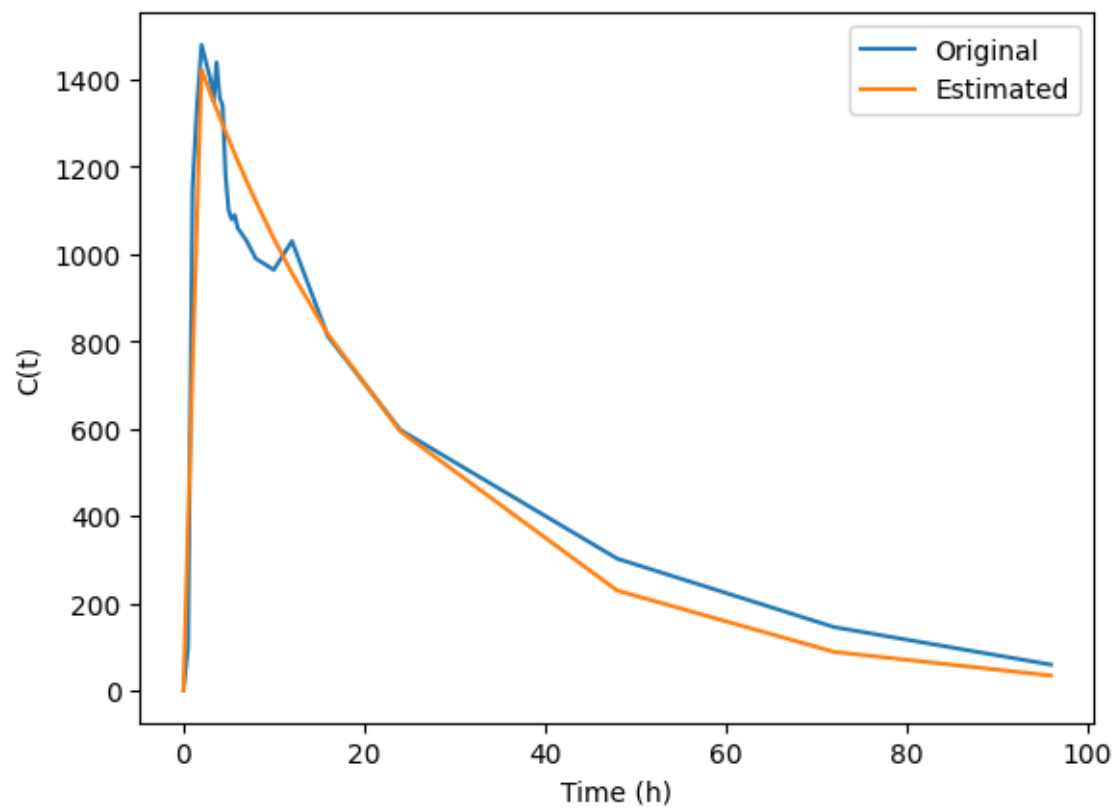


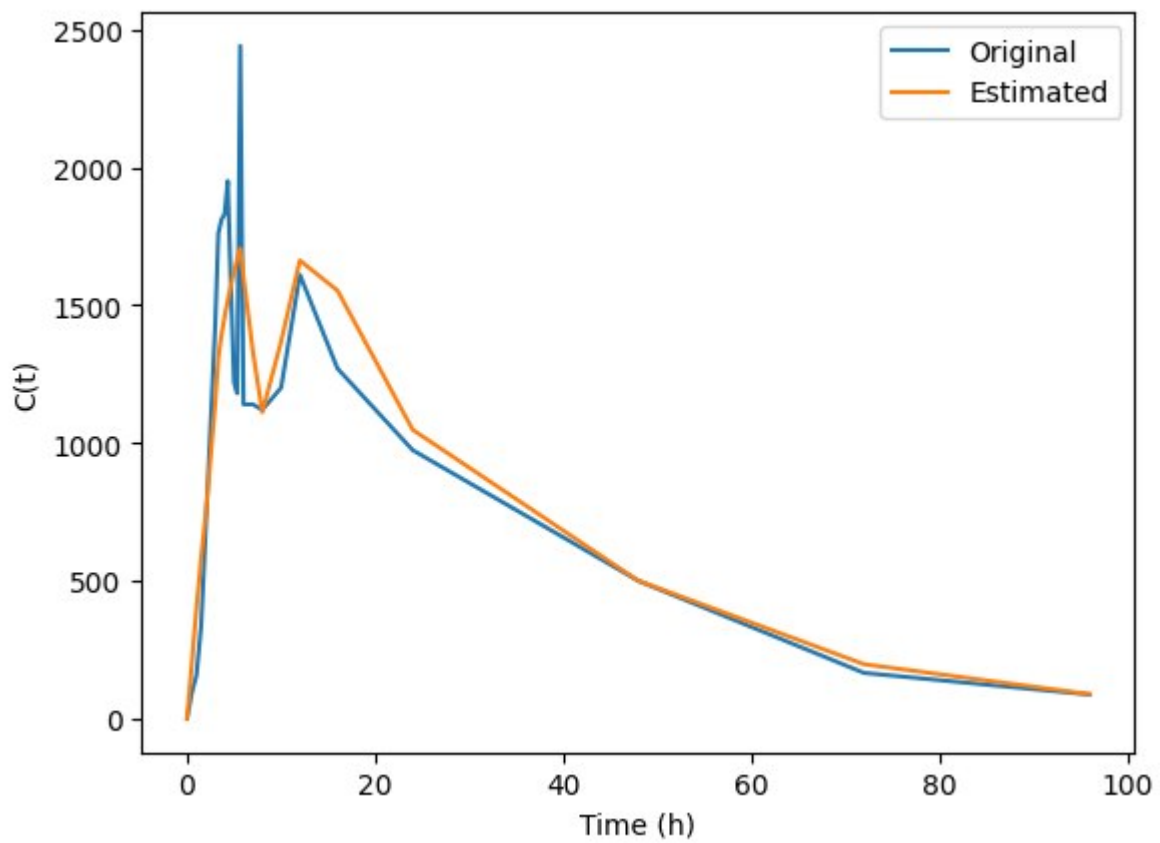
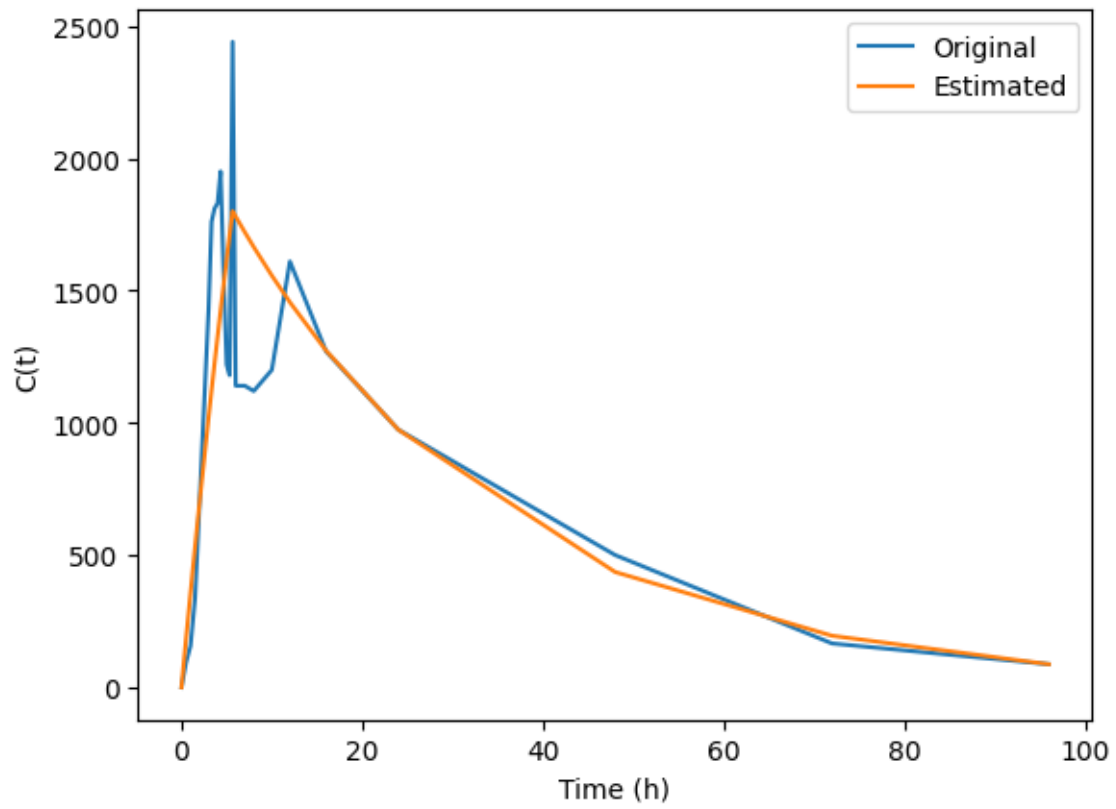












## Список литературы