

Анализ и применение многофакторных моделей динамики лекарственных веществ в медицинских исследованиях

Лазар В. И.

кафедра МС ВМК МГУ

6 марта 2025 г.

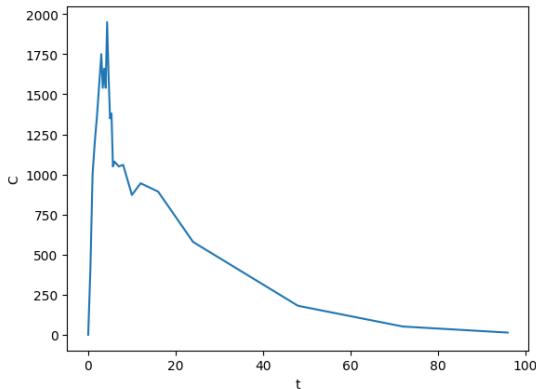
- 1 Введение и постановка задачи
- 2 Описание данных и моделей
- 3 Итоговый алгоритм и результаты
- 4 Заключение

- **Фармакокинетика (ФК):** исследование ADME лекарственных средств.
- Значение многофакторных моделей, учитывающих физиологические, биохимические и генетические факторы.
- Проблемы исследований: малые выборки, неравномерность замеров, шум и выбросы.
- Актуальность модели **PBTPK** для описания межиндивидуальной вариабельности.

- Классические модели PBFTPК описывают одно-пиковые траектории.
- Необходимость адаптации моделей для траекторий с несколькими пиками и фазами.
- Цель: разработка модифицированной модели, устойчивая к шуму, с корректной оценкой параметров.
- Использование методов минимаксного и пикового определения параметров (τ, τ_0) .

Описание данных

- Данные представлены в виде временных рядов концентрации лекарства.
- Особенности: неравномерность замеров, разные порядки измерений, фазовый рост и спад концентрации.
- Пример траектории иллюстрирован на графике.



PBFTPК_0:

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

PBFTPК_1:

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

- Параметры: $F, D, V_d, k_a, k_{el}, \tau$

Кусочная модификация PBFTPК

- Введение дополнительных параметров: τ_0 и τ_{max} .
- Новая модель (на примере PBFTPК_1):

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

- Методы определения τ и τ_0 :

- **Минимаксный метод:**

$$\tau = \arg \max_{t < \tau_{max}} C(t), \quad \tau_0 = \arg \min_{t < \tau} C(t)$$

- **Пиковый метод:**

$$\tau = \max_{t < \tau_{max}} \text{Arg max } C(t), \quad \tau_0 = \max_{t < \tau} \text{Arg min } C(t)$$

ЕРВФТРК:

- Ансамблирование моделей: построение $\hat{C}_i(t)$ на основе остатков $r(t) = C(t) - \hat{C}(t)$.
- Итоговая оценка:

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

Функция потерь: λ -взвешенная MSE

$$L_\lambda = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \left(C(t_i) - \hat{C}(t_i) \right)^2 \cdot \begin{cases} 1, & t_i \leq \tau \\ \lambda, & t_i > \tau \end{cases}$$

- Регулировка влияния ошибок на фазах абсорбции и элиминации.

Задача оценки сводится к последовательной минимизации:

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

где

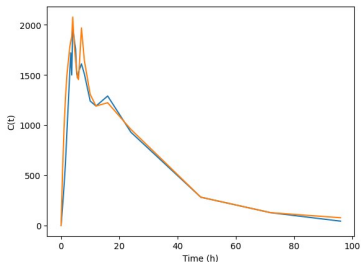
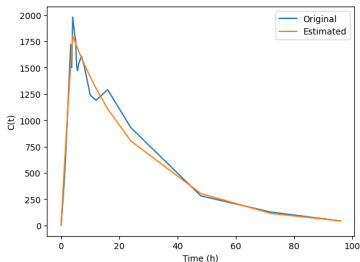
$$\Omega = \{(F, D, V_d, k_a, k_{el}) \mid F \in [0, 1], D \geq 0, V_d \geq 0, k_a \geq 0, k_{el} \geq 0\}$$

$$r_1 = C$$

- Метод можно адаптировать для предсказания траектории.

- Сравнение моделей: базовая PBFTPК и ансамблированная EPBFTPК.
- EPBFTPК демонстрирует лучшую точность, особенно при сложных траекториях с задержанным спадом.
- Ошибки максимальны в точках пиков (τ_i).

Примеры графиков:



- Многофакторные модели PBFTPК успешно описывают динамику концентрации лекарственных веществ.
- Модификации и ансамблирование (EPBFTPК) позволяют учитывать сложные траектории и улучшать точность модели.
- Применение взвешенной функции потерь помогает компенсировать неравномерность данных.