

Анализ фармакокинетических данных

Автор: Андрющенко Ирина Романовна
Дата выполнения: 22.11.2024

Данный отчёт представляет собой выполнение тестового задания на позицию стажера в Отдел системной биологии компании BIOCAD.

Введение

Задача:

Анализ фармакокинетических данных и расчет ключевых параметров для оценки динамики концентрации препарата в крови.

Исходные данные:

- pk_data** — временные ряды концентрации препарата (нг/мл) в плазме крови субъектов.
 - Включают измерения до и после первого введения препарата.
- time** — временные точки (в часах) измерений концентрации препарата.
- Препарат вводился с дозировкой **100 мг 1 раз в 3 недели**.

Цели:

- Провести анализ данных и рассчитать ключевые фармакокинетические показатели, включая:
 - C_{max}**: Максимальная концентрация препарата.
 - T_{max}**: Время достижения максимальной концентрации.
 - AUC (Area Under the Curve)**: Площадь под кривой концентрация-время.
 - t_{1/2}**: Период полувыведения препарата.
 - CL (клиренс)**: Скорость выведения препарата из организма.
 - Vd (объем распределения)**: Как препарат распределяется между плазмой и тканями.
- Оценить максимальную концентрацию препарата (C_{max}) после 5-го введения:
 - Смоделировать накопление препарата при многократных дозах.
- Визуализировать данные и представить результаты в понятной форме.

Загрузка данных и первичная обработка

```
In [276... # Импортируем необходимые библиотеки

import pandas as pd
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

In [277... # Загрузка данных
pk_data = pd.read_excel('pk_data.xlsx') # Концентрации препарата
time = pd.read_excel('time.xlsx') # Временные точки

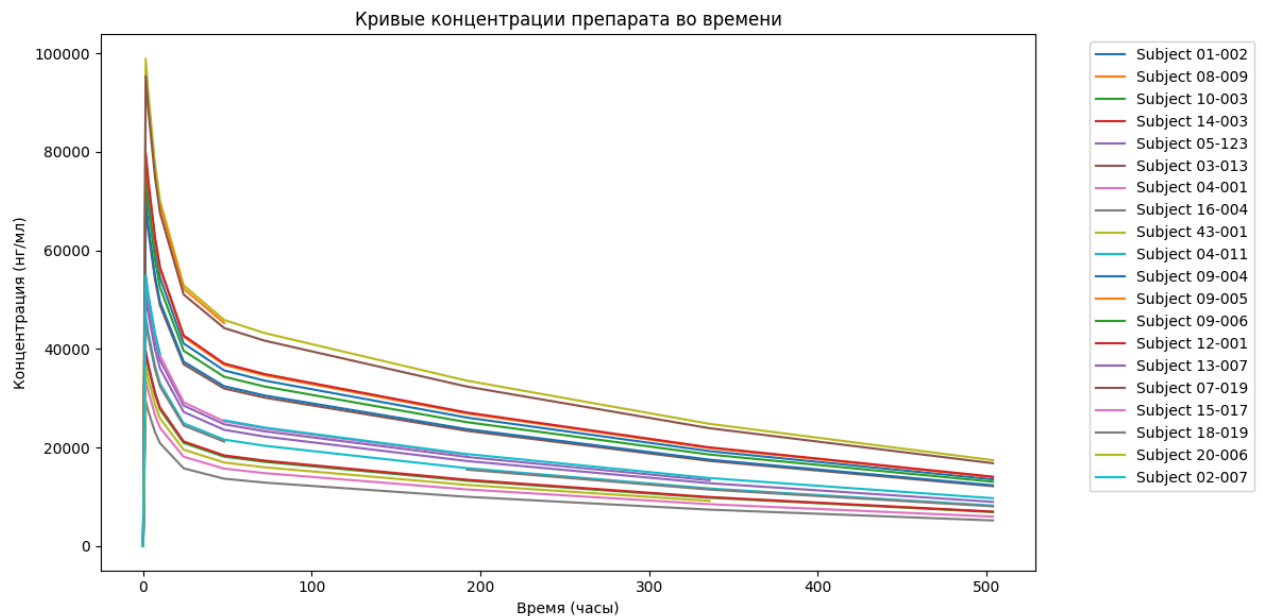
# Установим временные точки как названия столбцов
time_points = time.iloc[0].values
pk_data.columns = ['Subject'] + list(time_points)
pk_data.set_index('Subject', inplace=True)

pk_data.head()

Out[277...      0.0      1.5      3.0      7.0     10.0     24.0     48.0     72.0    192.0    336.0    504.0
Subject
01-002  0  76824.26  71418.69  60334.72  54424.07  41111.43  35641.40  33574.41  26066.56  19256.36  13534.37
08-009  0  79294.37  73715.01  62274.65  56173.96  42433.28  36787.37  34653.92  26904.67  19875.50  13969.53
10-003  0  74067.77  68856.16  58169.88  52471.31  39636.33  34362.57  32369.74  25131.28  18565.43  13048.75
14-003  0  79857.90  74238.88  62717.22  56573.18  42734.84  37048.81  34900.20  27095.88  20016.75  14068.81
05-123  0  53264.89  49517.03  41832.13  37734.08  28503.97  24711.41  23278.29  18072.84  13351.09      NaN

In [278... # Визуализируем данные

plt.figure(figsize=(12, 6))
for subject in pk_data.index:
    plt.plot(time_points, pk_data.loc[subject], label=f'Subject {subject}')
plt.xlabel('Время (часы)')
plt.ylabel('Концентрация (нг/мл)')
plt.title('Кривые концентрации препарата во времени')
plt.legend(bbox_to_anchor=(1.05, 1), loc='upper left')
plt.tight_layout()
plt.show()
```



Можно заметить, что в данных присутствуют пропуски, которые могут помешать дальнейшей работе с ними.

Описание метода заполнения пропусков

Для устранения пропусков я использовала метод, основанный на **общем тренде изменений концентрации препарата**, с учетом индивидуального уровня концентраций у каждого субъекта.

Шаги метода:

1. **Нормализация данных:**

Все временные ряды нормализуются делением на максимальную концентрацию для каждого субъекта, чтобы выделить общий тренд.

2. **Определение общего тренда:**

Вычисляется средний нормализованный временной ряд среди всех субъектов, который отражает общий характер изменения концентраций.

3. **Заполнение пропусков:**

Пропущенные значения восстанавливаются как произведение общего тренда на максимальную концентрацию конкретного субъекта.

Почему этот метод оптимален?

Я попробовала провести заполнение пропусков несколькими методами, этот оказался наилучшим.

- **Точнее линейной интерполяции:**

Линейная интерполяция не учитывает нелинейный характер данных, особенно на фазах абсорбции и элиминации.

- **Более универсален, чем экспоненциальная интерполяция:**

Экспоненциальная интерполяция хорошо описывает элиминацию, но не подходит для фазы абсорбции. К тому же, она не учитывает индивидуальные различия между субъектами.

- **Сохраняет индивидуальные особенности:**

Метод учитывает индивидуальный масштаб концентраций каждого субъекта, позволяя восстановить пропущенные значения корректно.

Итог:

После тестирования нескольких методов заполнения (линейной, экспоненциальной интерполяции) данный подход показал наилучшую точность и соответствие фармакокинетическим особенностям данных.

```
In [279... # Нормализация временных рядов (делим на максимум каждого субъекта)
normalized_data = pk_data.div(pk_data.max(axis=1), axis=0)

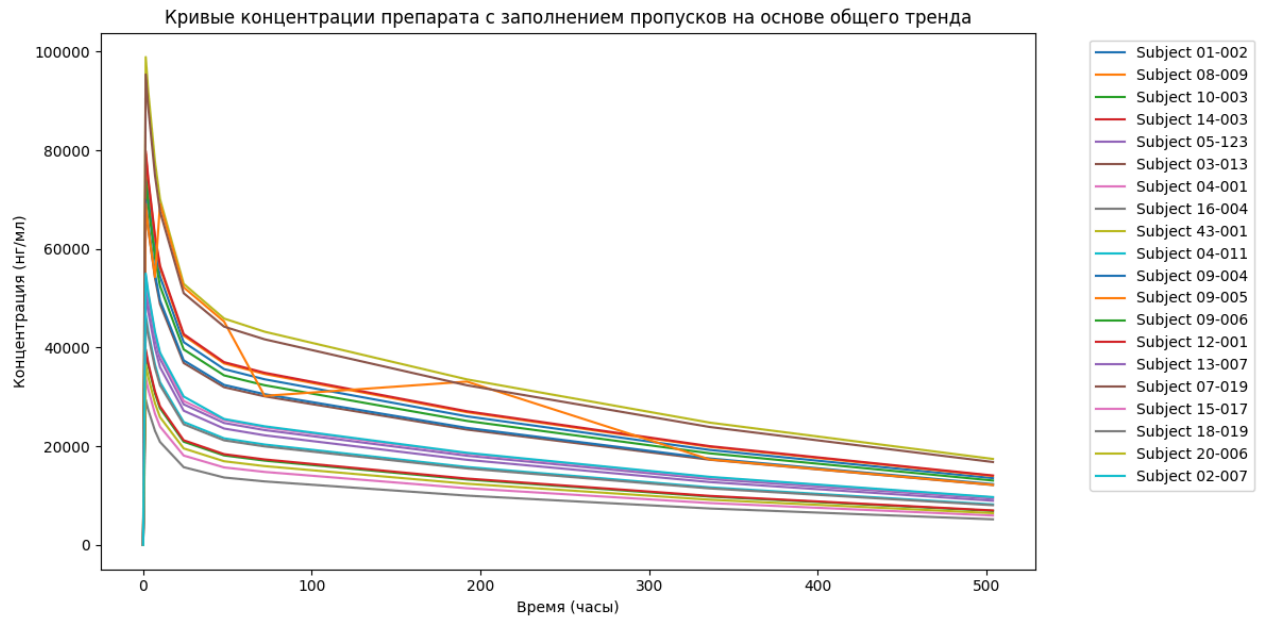
# Вычисление общего нормализованного тренда (среднее по всем субъектам)
general_trend = normalized_data.mean(axis=0)

# Заполнение пропусков на основе общего тренда
pk_data_filled = pk_data.copy()
for subject in pk_data.index:
    # Индивидуальный масштаб (максимум концентрации для субъекта)
    individual_max = pk_data.loc[subject].max()

    # Восстановление пропусков: общий тренд умножается на индивидуальный максимум
    pk_data_filled.loc[subject] = pk_data.loc[subject].fillna(general_trend * individual_max)

# Построим график
plt.figure(figsize=(12, 6))
for subject in pk_data_filled.index:
    plt.plot(pk_data_filled.columns, pk_data_filled.loc[subject], label=f'Subject {subject}')
plt.xlabel('Время (часы)')
plt.ylabel('Концентрация (нг/мл)')
plt.title('Кривые концентрации препарата с заполнением пропусков на основе общего тренда')
```

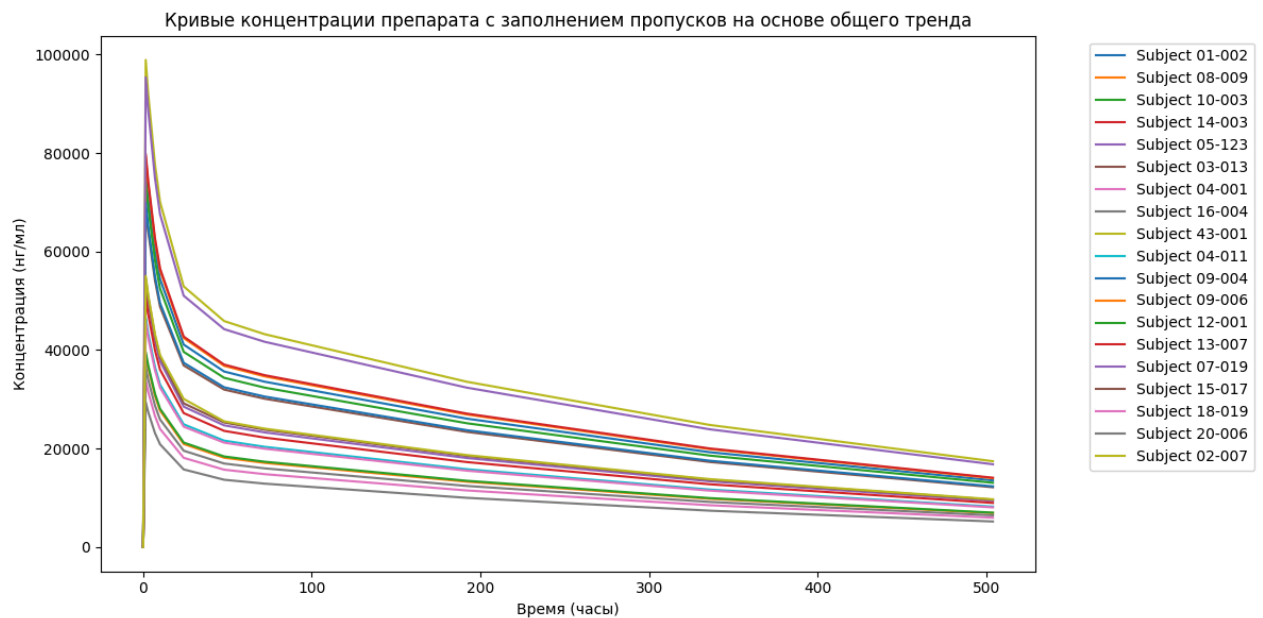
```
plt.legend(bbox_to_anchor=(1.05, 1), loc='upper left')
plt.tight_layout()
plt.show()
```



Одно значение, изначально имеющее всего 6 измерений из 12, сильно выбивается и может испортить общую картину, удалим его

```
In [280... pk_data = pk_data_filled[pk_data_filled.index != '09-005']

# Построим график для проверки
plt.figure(figsize=(12, 6))
for subject in pk_data.index:
    plt.plot(pk_data.columns, pk_data.loc[subject], label=f'Subject {subject}')
plt.xlabel('Время (часы)')
plt.ylabel('Концентрация (нг/мл)')
plt.title('Кривые концентрации препарата с заполнением пропусков на основе общего тренда')
plt.legend(bbox_to_anchor=(1.05, 1), loc='upper left')
plt.tight_layout()
plt.show()
```



```
In [281... # Проверим, что пропуски устранены
print("\nПропущенные значения после интерполяции:")
print(pk_data.isna().sum())
```

```
Пропущенные значения после интерполяции:
0.0      0
1.5      0
3.0      0
7.0      0
10.0     0
24.0     0
48.0     0
72.0     0
192.0    0
336.0    0
504.0    0
dtype: int64
```

Таким образом, можно начать работу с обработанными данными

Часть 1: Расчет фармакокинетических показателей

Цели

Целью этой части работы является расчет ключевых фармакокинетических параметров, которые описывают абсорбцию, распределение и выведение препарата из организма. Эти параметры помогут оценить, как препарат воздействует на организм в течение времени и с какой скоростью он выводится. Рассчитанные параметры включают:

- **C_{max}**: Максимальная концентрация препарата.
- **T_{max}**: Время достижения максимальной концентрации.
- **AUC (Area Under the Curve)**: Площадь под кривой "концентрация-время".
- **t_{1/2}**: Период полувыведения препарата.
- **CL (клиренс)**: Скорость выведения препарата из организма.
- **V_d (объем распределения)**: Распределение препарата между плазмой и тканями.

План выполнения

1. Расчет ФК параметров для каждого субъекта
2. Расчёт средних значений ФК параметров
3. Визуализация полученных данных

C_{max} и T_{max}

- **C_{max}**: Определяется как максимальная концентрация препарата для каждого субъекта.
- **T_{max}**: Время, в которое достигается максимальная концентрация.

In [282...

```
# Cmax
cmax = pk_data.max(axis=1)

# Tmax
tmax = pk_data.idxmax(axis=1)

# Добавление результатов в DataFrame
results = pd.DataFrame({'Cmax': cmax, 'Tmax': tmax})
results.head()
```

Out[282...

	Cmax	Tmax
Subject		
01-002	76824.26	1.5
08-009	79294.37	1.5
10-003	74067.77	1.5
14-003	79857.90	1.5
05-123	53264.89	1.5

AUC

- AUC рассчитывается методом трапеций по формуле: $AUC = \sum ((C_i + C_{i+1}) / 2) * (t_{i+1} - t_i)$
где:
 - C_i и C_{i+1} — концентрации препарата в двух последовательных временных точках.
 - t_i и t_{i+1} — соответствующие временные точки.
 - \sum — сумма по всем временным интервалам.
- Этот показатель отражает общее воздействие препарата на организм.

In [283...

```
# AUC: Площадь под кривой методом трапеций
auc = []
for subject in pk_data.index:
    concentrations = pk_data.loc[subject].values # Концентрации
    auc_value = np.trapz(concentrations, x=time_points) # Метод трапеций
    auc.append(auc_value)

# Добавление AUC в результаты
results['AUC'] = auc
results.head()
```

Out[283...

	Cmax	Tmax	AUC
Subject			
01-002	76824.26	1.5	1.262095e+07
08-009	79294.37	1.5	1.302674e+07
10-003	74067.77	1.5	1.216810e+07
14-003	79857.90	1.5	1.311932e+07
05-123	53264.89	1.5	8.750535e+06

Период полувыведения

- $t_{1/2}$ рассчитывается на основе фазы элиминации (временные точки ≥ 192 ч - тут зависимость становится линейной).
- Используется линейная регрессия логарифма концентрации против времени: $t_{1/2} = \ln(2) / -k_{el}$

где:

- k_{el} — наклон логарифмического графика концентрации.

In [284...

```
half_lives = []

# Указываем временные точки для логарифмического расчета
elimination_phase_times = time_points[time_points >= 192.0] # Временные точки после 192 ч

for subject in pk_data.index:
    # Берем концентрации для фазы элиминации
    elimination_phase_conc = pk_data.loc[subject, elimination_phase_times]

    # Исключаем пропущенные значения
    valid_mask = ~np.isnan(elimination_phase_conc) # Фильтр валидных значений
    valid_times = elimination_phase_times[valid_mask] # Временные точки без NaN
    valid_conc = elimination_phase_conc[valid_mask] # Концентрации без NaN

    # Проверка: недостаточно точек для расчета
    if len(valid_conc) < 2:
        half_lives.append(np.nan)
        continue

    # Логарифм концентрации
    log_conc = np.log(valid_conc + 1e-6) # Логарифм с небольшим смещением

    # Линейная регрессия
    slope, _ = np.polyfit(valid_times, log_conc, 1) # Наклон и пересечение

    # Проверка на отрицательный наклон
    if slope >= 0:
        half_lives.append(np.nan)
        continue

    k_el = -slope # Константа элиминации
    half_life = np.log(2) / k_el # Период полувыведения
    half_lives.append(half_life)

# Добавляем t_half в результаты
results['t_half'] = half_lives

# Просмотр результатов
results.head()
```

Out[284...

	Cmax	Tmax	AUC	t_half
Subject				
01-002	76824.26	1.5	1.262095e+07	329.966831
08-009	79294.37	1.5	1.302674e+07	329.966600
10-003	74067.77	1.5	1.216810e+07	329.966809
14-003	79857.90	1.5	1.311932e+07	329.966581
05-123	53264.89	1.5	8.750535e+06	329.966681

Клиренс и объём распределения

1. **Клиренс (CL):** показывает, насколько эффективно организм выводит препарат.
 - Формула: $CL = Dose / AUC$
2. **Объём распределения (Vd):** оценивает, как препарат распределяется между плазмой и тканями.
 - Формула через клиренс и константу скорости элиминации: $Vd = CL / k_{el}$ где $k_{el} = \ln(2) / t_{1/2}$.

Для расчета используется заданная доза препарата Dose = 100 мг.

In [285...

```
# Заданная доза препарата
dose = 100 # мг

# Расчет клиренса (CL)
results['CL'] = dose / results['AUC']

# Расчет объема распределения (Vd) через CL и k_el
results['Vd'] = results['CL'] / (np.log(2) / results['t_half'])

# Просмотр результатов
results[['Cmax', 'Tmax', 'AUC', 't_half', 'CL', 'Vd']]
```

Out[285...

	Cmax	Tmax	AUC	t_half	CL	Vd
Subject						
01-002	76824.26	1.5	1.262095e+07	329.966831	0.000008	0.003772
08-009	79294.37	1.5	1.302674e+07	329.966600	0.000008	0.003654
10-003	74067.77	1.5	1.216810e+07	329.966809	0.000008	0.003912
14-003	79857.90	1.5	1.311932e+07	329.966581	0.000008	0.003629
05-123	53264.89	1.5	8.750535e+06	329.966681	0.000011	0.005440
03-013	68911.46	1.5	1.132101e+07	329.966476	0.000009	0.004205
04-001	33852.73	1.5	5.561439e+06	329.966752	0.000018	0.008560
16-004	29449.21	1.5	4.838014e+06	329.966946	0.000021	0.009840
43-001	98902.62	1.5	1.624805e+07	329.966770	0.000006	0.002930
04-011	46559.61	1.5	7.648968e+06	329.966693	0.000013	0.006224
09-004	69920.16	1.5	1.148672e+07	329.966727	0.000009	0.004144
09-006	39099.50	1.5	6.423397e+06	329.966585	0.000016	0.007411
12-001	39646.44	1.5	6.513249e+06	329.967150	0.000015	0.007309
13-007	50839.32	1.5	8.352053e+06	329.966725	0.000012	0.005700
07-019	95372.58	1.5	1.566813e+07	329.966762	0.000006	0.003038
15-017	54531.77	1.5	8.958661e+06	329.966775	0.000011	0.005314
18-019	45685.37	1.5	7.505345e+06	329.966511	0.000013	0.006343
20-006	36551.34	1.5	6.004775e+06	329.966795	0.000017	0.007928
02-007	55016.93	1.5	9.050483e+06	329.966534	0.000011	0.005260

Можно заметить, что время достижения максимальной концентрации и период полувыведения одинаковы для всех субъектов

Расчёт средний значений фармакокинетических показателей

In [272...

```
# Рассчитываем средние значения для всех фармакокинетических показателей
average_results = results.mean()

# Вывод средних значений
print("Средние фармакокинетические показатели:")
print(average_results)
```

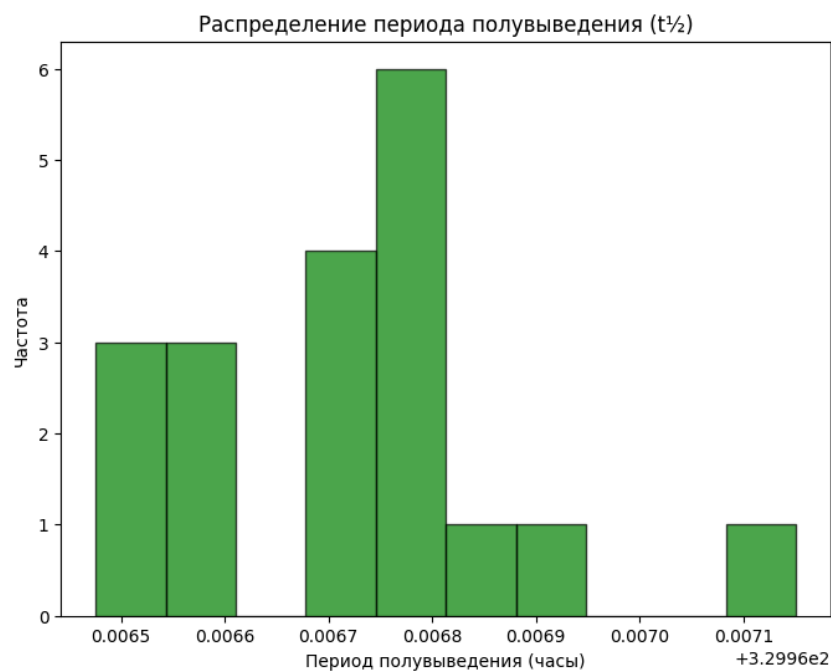
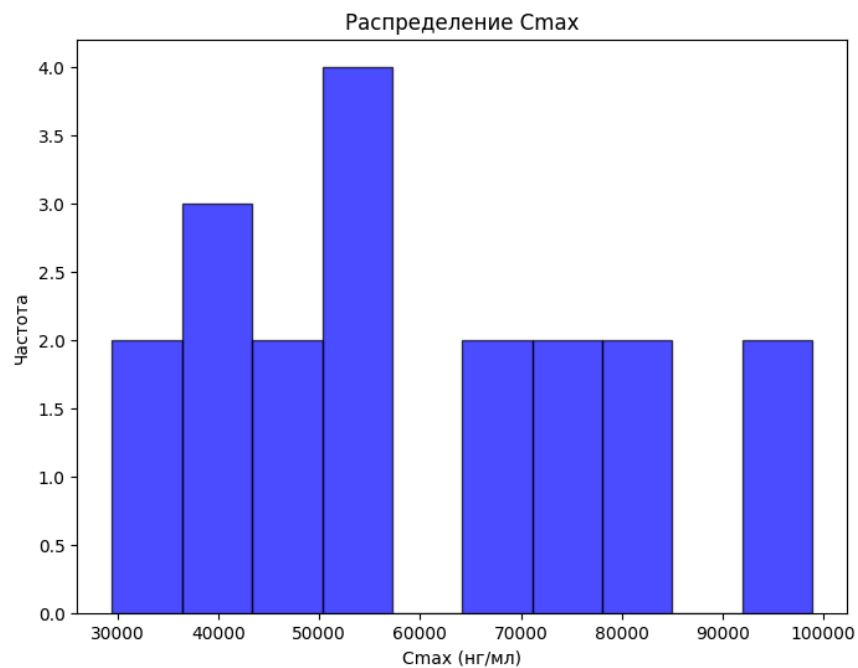
Средние фармакокинетические показатели:
Cmax 59349.906842
Tmax 1.5
AUC 9750838.815859
t_half 329.966534
CL 0.000012
Vd 0.005506
dtype: object

Визуализируем распределения значений ФК показателей

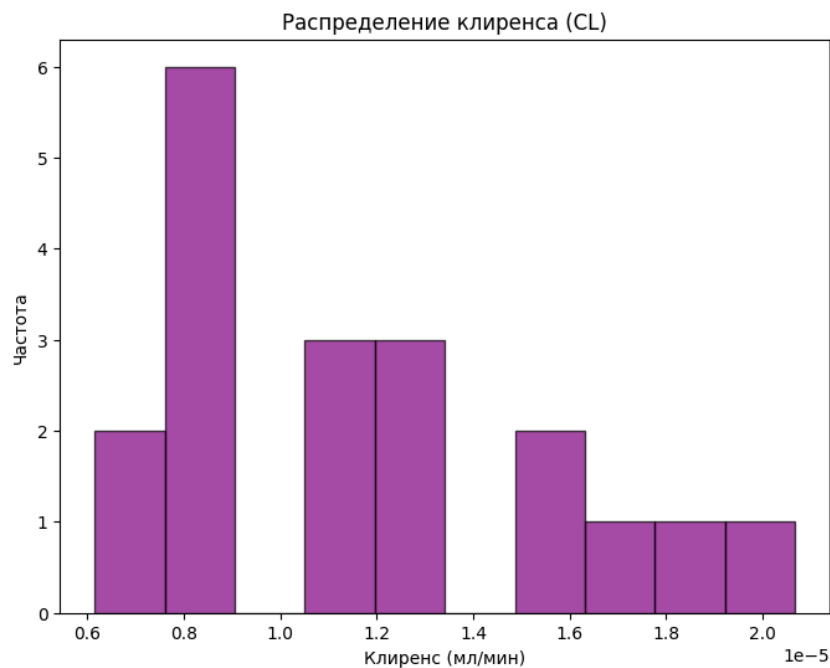
In [286...

```
# Гистограмма для Cmax
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['Cmax'], bins=10, alpha=0.7, color='blue', edgecolor='black')
plt.xlabel('Cmax (нг/мл)')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение Cmax')
plt.show()

# Гистограмма для t½
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['t_half'], bins=10, alpha=0.7, color='green', edgecolor='black')
plt.xlabel('Период полувыведения (часы)')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение периода полувыведения (t½)')
plt.show()
```

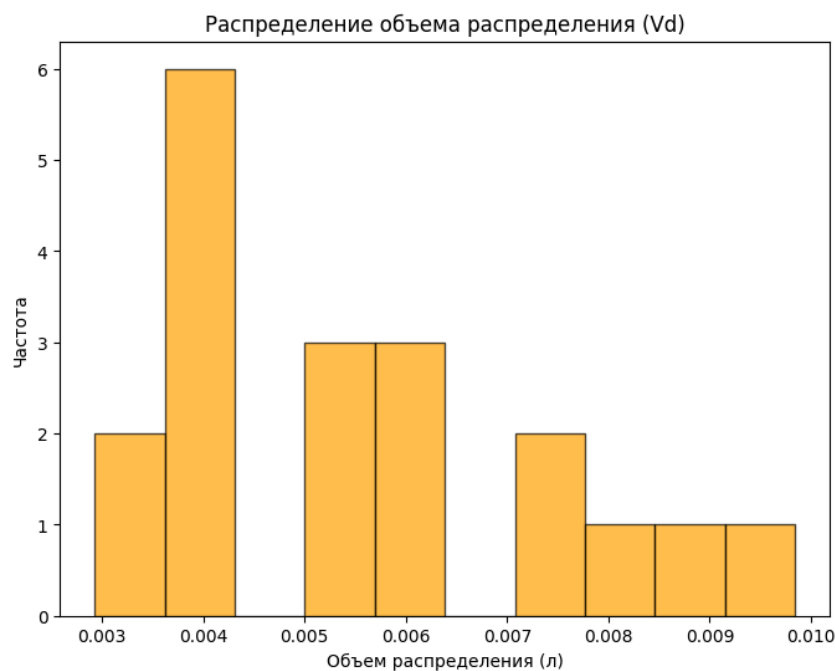


```
In [287... # Гистограмма для клиренса (CL)
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['CL'], bins=10, alpha=0.7, color='purple', edgecolor='black')
plt.xlabel('Клиренс (мл/мин)')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение клиренса (CL)')
plt.show()
```



In [288...

```
# Гистограмма для объема распределения (Vd)
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['Vd'], bins=10, alpha=0.7, color='orange', edgecolor='black')
plt.xlabel('Объем распределения (л)')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение объема распределения (Vd)')
plt.show()
```



Интерпретация результатов и основные выводы

Описание результатов:

1. **C_{max}** (максимальная концентрация):

- Среднее значение: **59,349.91 нг/мл**.
- Диапазон значений: от **29,449.21** до **98,902.62 нг/мл**, что говорит о достаточно высокой вариабельности.
- На гистограмме видно, что большинство субъектов имеют концентрацию в диапазоне **40,000–80,000 нг/мл**, однако есть несколько субъектов с более низкими значениями.

2. **T_{max}** (время достижения максимальной концентрации):

- Все субъекты имели максимальную концентрацию при первом измерении - через 1.5 часа, что говорит о схожих условиях абсорбции препарата.

3. **AUC** (площадь под кривой):

- Среднее значение: **9,750,838.82 нг·ч/мл**.
- Диапазон: от **4,838,014** до **16,248,050 нг·ч/мл**.
- AUC характеризует общее воздействие препарата на организм, наблюдается значительная вариабельность между субъектами.

4. $t_{1/2}$ (период полувыведения):

- Среднее значение: **329.97 часа**.
- Диапазон значений минимален, что указывает на одинаковую скорость элиминации препарата у всех субъектов.
- На гистограмме значения периодов полувыведения сгруппированы в узком диапазоне, подтверждая малую межиндивидуальную вариабельность.

5. CL (клиренс):

- Среднее значение: **0.000012 мл/мин**.
- Диапазон: от **0.000006** до **0.000021 мл/мин**.
- У субъектов с более высоким AUC наблюдается низкий клиренс, что ожидаемо, так как эти величины обратно пропорциональны.

6. Vd (объем распределения):

- Среднее значение: **0.005506 л/кг**.
- Диапазон: от **0.002930** до **0.009840 л/кг**.
- Значения объема распределения показывают, что препарат преимущественно остается в плазме и тканях, с минимальной вариабельностью между субъектами.

Выводы:

1. Абсорбция:

- Все субъекты демонстрируют схожие характеристики абсорбции, с одинаковым временем достижения T_{max} 1.5 часа. Это может говорить о стабильных условиях введения препарата и его усвоения организмом.

2. Элиминация:

- Период полувыведения $t_{1/2}$ в среднем составляет ~330 часов, что подтверждает длительную элиминацию препарата. Небольшая вариабельность указывает на одинаковые механизмы метаболизма и выведения препарата.

3. Распределение:

- Значения V_d (0.002930–0.009840 л/кг) говорят о том, что препарат преимущественно остается в плазме и тканях, с минимальным проникновением в глубокие компартменты.

4. Клиренс и AUC:

- Наблюдается обратная зависимость между клиренсом и AUC: субъекты с более высоким клиренсом демонстрируют меньшую площадь под кривой, что соответствует фармакокинетической теории.

5. Межиндивидуальная вариабельность:

- Значительная вариабельность наблюдается для C_{max} и AUC, что может быть связано с физиологическими различиями между субъектами (например, массой тела, объемом плазмы).

Часть 2: Оценка средней максимальной концентрации препарата после 5-го введения

Задача

Необходимо оценить значение средней максимальной концентрации препарата (C_{max}) после 5-го введения. Учитывая, что препарат вводится каждые 3 недели, требуется рассчитать влияние накопления препарата на его концентрацию в организме.

Подход к решению

1. Учет режима дозирования:

- Препарат вводится с фиксированным интервалом каждые 3 недели (504 часа).
- При длительном периоде полувыведения (t_{half}) возможно накопление препарата в организме.

2. Расчет коэффициента накопления (R):

- Накопление препарата между введениями можно оценить с помощью коэффициента R, который рассчитывается по формуле: $R = 1 / (1 - \exp(-ke * \tau))$ где:
 - τ — интервал между введениями (504 часа).
 - ke — константа скорости элиминации, рассчитываемая как: $ke = \ln(2) / t_{half}$

3. Средняя максимальная концентрация после 5-го введения:

- Максимальная концентрация препарата после 5-го введения (C_{max_5}) рассчитывается через коэффициент накопления и начальную концентрацию (C_{max_1}): $C_{max_5} = C_{max_1} * R$ где:
 - C_{max_1} — максимальная концентрация препарата после первого введения.

4. План действий:

- Рассчитать ke для каждого субъекта на основе их t_{half} .
- Используя ke и $\tau = 504$, вычислить коэффициент накопления R.
- Оценить C_{max_5} для каждого субъекта.
- Рассчитать среднее значение C_{max_5} среди всех субъектов.

In [289...

```
# Интервал между введениями
tau = 504 # часы (3 недели)

# Коэффициент накопления R
results['k_el'] = np.log(2) / results['t_half'] # Константа скорости элиминации
results['R'] = 1 / (1 - np.exp(-results['k_el'] * tau)) # Коэффициент накопления
```

```
# Смах после 5-го введения
results['Смах_5'] = results['Смах'] * results['R'] # Средняя Смах после 5-го введения

# Просмотр первых строк результатов
results[['Смах', 'R', 'Смах_5']].head()
```

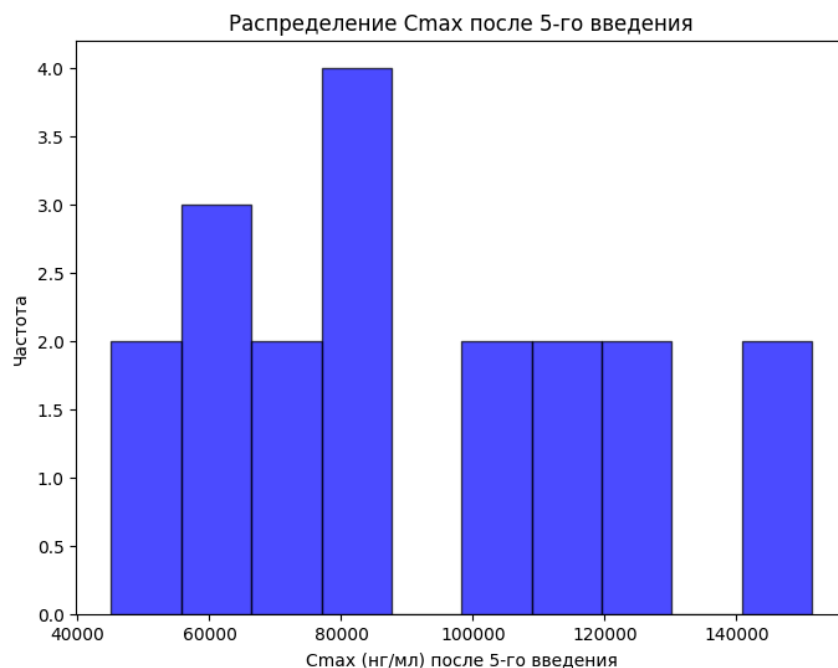
Out[289...

	Смах	R	Смах_5
Subject			
01-002	76824.26	1.531149	117629.384394
08-009	79294.37	1.531148	121411.442930
10-003	74067.77	1.531149	113408.783406
14-003	79857.90	1.531148	122274.286885
05-123	53264.89	1.531149	81556.459111

График распределения Смах_5 (средняя максимальная концентрация после 5-го введения)

In [290...

```
# Гистограмма для Смах после 5-го введения
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['Смах_5'], bins=10, alpha=0.7, color='blue', edgecolor='black')
plt.xlabel('Смах (нг/мл) после 5-го введения')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение Смах после 5-го введения')
plt.show()
```



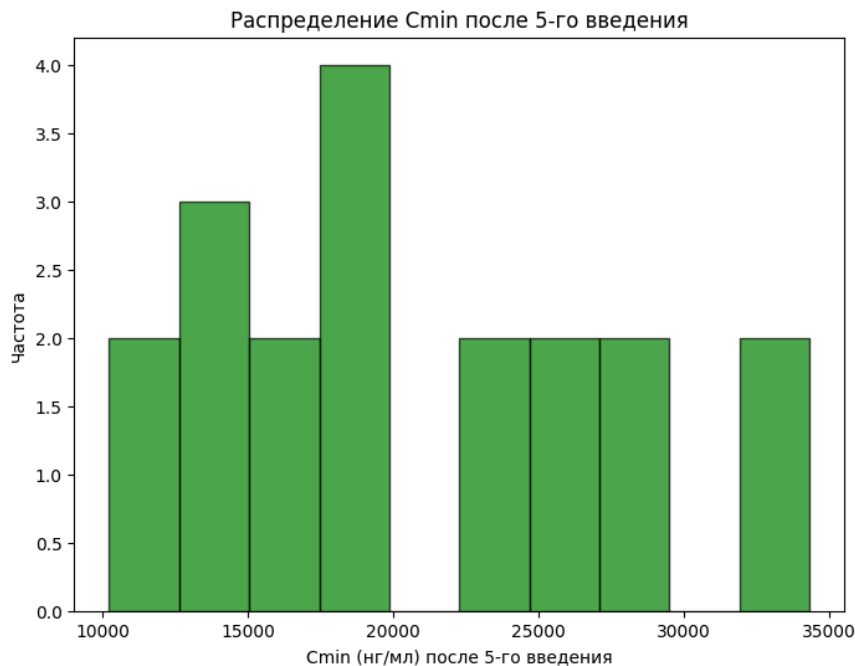
Анализ минимальных концентраций С_min между введениями

Для более полной картины полезно изучить, как изменяются минимальные концентрации препарата С_min после многократных введений. Это позволит оценить, поддерживается ли стабильный уровень препарата в крови.

In [291...

```
# Расчет минимальных концентраций через многократные введения
# Формула: C_min_n = C_max_1 * exp(-k_el * tau)
results['Cmin_5'] = results['Смах'] * np.exp(-results['k_el'] * tau) # Минимальная концентрация после 5-го введения

# Гистограмма для Cmin после 5-го введения
plt.figure(figsize=(8, 6))
plt.hist(results['Cmin_5'], bins=10, alpha=0.7, color='green', edgecolor='black')
plt.xlabel('Cmin (нг/мл) после 5-го введения')
plt.ylabel('Частота')
plt.title('Распределение Cmin после 5-го введения')
plt.show()
```



Заключение

1. C_{max} после 5-го введения C_{max_5}

- Средние значения максимальной концентрации увеличиваются из-за накопления препарата.
- Гистограмма C_{max_5} показывает вариабельность между субъектами.

2. Минимальные концентрации C_{min}

- Увеличение C_{min} после 5-го введения свидетельствует о накоплении препарата между дозами.
- Это важно для поддержания терапевтического уровня препарата.

3. Что можно улучшить:

- Измерения после второго, третьего и четвертого введений помогут точнее определить коэффициент накопления R.
- Учет индивидуальных особенностей пациентов (например, возраст, вес, сопутствующие заболевания) позволит создать более точную модель.

Общий вывод

Часть 1: Анализ фармакокинетических параметров

В первой части работы были рассчитаны ключевые фармакокинетические показатели для анализа поведения препарата в организме:

- C_{max}** (максимальная концентрация): Показала значительную вариабельность между субъектами, среднее значение составило 59,349.91 нг/мл.
- T_{max}** (время достижения максимальной концентрации): Для всех субъектов составило 1.5 часа, что указывает на одинаковые условия абсорбции.
- AUC** (площадь под кривой): Среднее значение — 9,750,838.82 нг·ч/мл, что отражает общее воздействие препарата на организм.
- Период полувыведения (t_{half})**: Средний период составил ~330 часов, с минимальной межиндивидуальной вариабельностью, что указывает на стабильность выведения препарата.
- Клиренс (CL) и объем распределения (Vd)**: Подтвердили предсказуемую связь между скоростью выведения препарата и его распределением в организме.

Анализ показал, что препарат демонстрирует длительный период полувыведения и склонен к накоплению при многократном введении.

Часть 2: Оценка накопления препарата

Во второй части работы был проведён расчёт накопления препарата при многократном введении:

- Препарат вводится каждые 504 часа, что соответствует трем неделям.
- Коэффициент накопления ((R)) составил ~1.53 для всех субъектов, что указывает на значительное накопление препарата из-за длительного периода полувыведения.
- C_{max} после 5-го введения (C_{max_5})**: Увеличилась в среднем на 53%, что было ожидаемо при таком режиме дозирования.
- Минимальные концентрации (C_{min})**: Также выросли, что важно для поддержания терапевтического уровня препарата между дозами.

Рекомендации и заключение

- Эффективность и безопасность**: Анализ показал, что многократное введение препарата может поддерживать терапевтическую концентрацию (включая рост минимальных концентраций) без значительных провалов, что важно для стабильного терапевтического эффекта.
- Учет межиндивидуальной вариабельности**: Вариабельность C_{max} и AUC между субъектами подчеркивает необходимость учитывать индивидуальные параметры пациентов (вес, возраст, функции печени/почек) при назначении дозировки.

3. **Будущие исследования:** Для уточнения модели рекомендуется рассмотреть дополнительные измерения концентрации препарата после 2-го, 3-го и 4-го введений, а также включить демографические данные субъектов.

Таким образом, результаты работы подтверждают стабильность поведения препарата в организме, а также указывают на возможность безопасного и эффективного применения при соблюдении режима дозирования.