

Анализ фармакологических данных с использованием методов математического моделирования

Яковлева Т.А.^{1,2}

¹*M&S Decisions, Москва, Россия*

²*НТУ «Сириус», Сочи, Россия*

tatiana.yakovleva@msdecisions.ru

Математическое моделирование представляет собой мощный инструмент для анализа, позволяющий извлекать максимум полезной информации из данных и способствующий принятию взвешенных решений на различных этапах разработки новых лекарственных препаратов. В данной работе рассмотрены основные аспекты применения математического моделирования для решения задач фармакологии. Обсуждается широкий спектр исследовательских вопросов, возникающих на различных фазах разработки лекарственных средств, сопровождающийся примерами того, как именно математическое моделирование может быть использовано для решения возникающих задач. В рамках обзора рассмотрены подходы к моделированию фармакокинетики лекарственных препаратов, обсуждается анализ абсорбции, распределения и элиминации лекарственных средств. Рассмотрены математические методы анализа эффективности и безопасности, подходы к идентификации «терапевтического окна» препарата. Суммируя собранную информацию, обзор демонстрирует, что при грамотной постановке задач и выборе корректной методологии, применение математического моделирования способно значительно повысить эффективность разработки лекарственных средств.

Ключевые слова: математическое моделирование, фармакология, фармакокинетика, фармакодинамика, анализ безопасности.

Analysis of pharmacological data using mathematical modeling approach

Yakovleva T.A.^{1,2}

¹*M&S Decisions, 5 Naryshkinskaya alley, 125167, Moscow, Russian Federation*

²*Sirius University of Science and Technology, 1 Olympic Ave, 354340, Sochi, Russia*

Mathematical modeling is a powerful analytical tool that allows the most effective use of experimental data and available information to support model-based decision making in the original drug development. In this research, we consider possible applications of mathematical modeling for solving problems in the field of pharmacology. A wide range of research questions that arise at different stages of drug development are discussed. They are accompanied by examples of how mathematical modeling can be used to answer emerging questions. Approaches to the analysis of various aspects of pharmacokinetics, such as absorption, distribution, and elimination of compounds are considered. The research also provides mathematical methods for the analysis of efficacy and safety. Summarizing the collected information, the review demonstrates that, with proper formulation of the problem and choosing the optimal methodology, the use of mathematical modeling can significantly improve the efficiency of drug development.

Key words: mathematical modeling, pharmacology, pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety.

1. Философия и задачи моделирования

Математическое моделирование представляет собой один из методов познания, при котором описание и изучение свойств системы осуществляется с использованием математических методов [1]. Это комплексный итерационный процесс, который включает выбор оптимальной

структуры математической модели, ее обучение, валидацию и последующий анализ на основании модельных предсказаний.

Модель в широком смысле слова – это упрощенное воспроизведение, макет чего либо, позволяющий исследовать некоторые свойства оригинала [2]. Поэтому при создании модели необходимо заранее четко сформулировать задачи и

определить круг вопросов, на которые планируется ответить. Следует учитывать, что модель – это упрощение действительности. Широко известна цитата выдающегося математика Норберта Винера – «Наиболее совершенной моделью kota является такой же кот, а лучше – он сам» [3]. Другая знаменитая цитата британского статистика Джорджа Бокса продолжает мысль – «В сущности, все модели неправильны, но некоторые полезны» [4].

Суммируя вышесказанное, при создании любой математической модели необходимо заранее сформулировать задачу и обозначить круг научных вопросов, стоящих перед исследователем. На основе данной информации далее подбирается метод моделирования и структурная модель. В основе выбора структуры математической модели должен лежать методологический принцип парсимонии, позволяющий избежать излишнего усложнения системы и вместе с тем в деталях описать наиболее важный для исследований эффект.

1.1. Типы данных в биологии и фармакологии

Другим важным аспектом при создании математических моделей является оценка доступных данных для анализа. Собственные экспериментальные данные могут быть дополнены информацией из открытых источников. Так, при математическом моделировании биологических систем, такие параметры модели, как объем органов, константы перетока жидкостей, время жизни клеточных популяций и т. д. могут быть зафиксированы на физиологических значениях [5]. В случае построения математических моделей тип данных, их детальность, а также вопросы, стоящие перед исследователем, во многом определяют используемую математическую методологию. Например, для анализа непрерывных данных может быть выбрана линейная регрессионная модель или система дифференциальных уравнений; для дискретных данных – регрессия Пуассона, а для категориальных данных – логистическая регрессия [6].

1.2. Вопросы анализа данных

Первый вопрос при создании модели заключается в том, какой тип задачи моделирования (прямую или обратную) планируется решать. Так, модель фармакокинетики препарата может быть использована для построения предсказаний различных режимов дозирования препарата с целью выбора оптимального дизайна последующих исследований [7].

При решении обратной задачи часто необходимо определить ключевые показатели (ковариаты), влияющие на суммарный эффект [8]. Например, минеральная плотность костей оказывает влияние на частоту возникновения переломов.

Еще одной особенностью анализа данных в медицине и биологии является то, что

исследователь не только должен обнаружить зависимости, но также и объяснить механизм их возникновения. Установление причинно-следственных связей позволяет изучить и описать патогенез и/или прогрессию заболевания и определить потенциальные мишени для терапии [9].

2. Взаимодействие биологической системы и лекарственного средства

Введение лекарственного средства в организм запускает сложный каскад взаимодействий. Как биологическая система оказывает влияние на лекарственный препарат, так и препарат со своей стороны оказывает влияние на организм или систему. Влияние организма на лекарственное средство отражает фармакокинетика (ФК) препарата. Ожидаемый положительный эффект лекарства в соответствии с его фармакологической группой, оценивают с помощью фармакодинамики (ФД). Для анализа нежелательных эффектов лекарства составляют профиль безопасности и анализируют нежелательные явления, возникшие у субъекта после введения препарата [10–12].

2.1. Анализ фармакокинетики препарата

Для того чтобы оптимизировать влияние препарата на биологическую систему, проводят математический анализ ФК препарата. Принято рассматривать четыре основных процесса: абсорбцию, распределение, метаболизм и экскрецию. Первые буквы образуют широко известную англоязычную аббревиатуру ADME (Absorption, Distribution, Metabolism, Excretion) [13].

Математическое моделирование процессов абсорбции может учитывать пути введения препарата, особенности высвобождения и абсорбции для сложных лекарственных форм, позволяет проводить оценку биодоступности препарата, в том числе оценить влияние приема пищи [14]. При анализе распределения учитывают возможность препарата достигать органов-мишеней, изучают возможность проникновения в ЦНС через гематоэнцефалический барьер, и к плоду через плацентарный барьер [10]. Оценка метаболизма и экскреции проводится для анализа путей и скорости элиминации (т. е. необратимого выведения) препарата из организма [15]. Важно также учитывать возможность лекарственного взаимодействия при сочетанном приеме нескольких лекарственных препаратов [16].

Разнообразие математических методов для анализа ФК отражает широкий спектр возможных исследовательских задач. Простой эмпирический некомпартментный анализ данных (NCA) позволяет оценить основные ФК характеристики, такие как максимальная концентрация препарата (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), период полувыведения ($t_{1/2}$), а также площадь под кривой «концентрация – время» (AUC_{0-t}), интегральный показатель экспозиции,

характеризующий площадь под кривой, описывающей концентрацию препарата [17]. В настоящее время при разработке лекарственных препаратов широко применяются подходы построения популяционных моделей фармакокинетики. Использование данных подходов при разработке позволяет оптимизировать принятие решений и в настоящий момент является стандартом индустрии. Популяционные модели фармакокинетики позволяют описать и предсказать ФК профили для пациентов с учетом их индивидуальных характеристик [18]. Если перед исследователем стоит задача, для решения которой требуется механистическое описание физиологии процессов, применяют методы физиологически-обоснованного моделирования фармакокинетики (ВРК) [19].

2.2. Анализ фармакодинамики препарата

Фармакодинамика (ФД) препарата позволяет анализировать эффект лекарственного средства на биологическую систему. Связываясь с мишенью, лекарства могут оказывать активацию или ингибирование биологических процессов (агонисты и антагонисты, соответственно), которое может быть полным или частичным, обратимым или необратимым [20].

Следует принимать во внимание, что в биологических системах большинство процессов нелинейны во времени. Как правило, наблюдается эффект насыщения, который характеризуется тем, что дальнейшее увеличение дозы (и, соответственно, концентрации) препарата, не приводит к усилению положительного фармакологического эффекта. Математически такой эффект может быть описан с помощью уравнений Михаэлиса – Ментен или уравнений Хилла [21]. При этом одновременно с дальнейшим увеличением дозы может ухудшаться профиль безопасности препарата. Поиск баланса между эффективностью и безопасностью лекарственных средств (идентификация так называемого «терапевтического окна») – одна из главных задач, стоящая перед разработчиками лекарственных препаратов [10].

Среди подходов к моделированию ФД следует отметить модели прямого и непрямого ответа. Модели прямого ответа используют в случае установления быстрого равновесия системы и напрямую связывают дозу или концентрацию препарата и эффект на уровень измеряемого ФД биомаркера или суррогатного показателя клинического ответа (так называемые клинические конечные точки) [22]. В общем виде формула такого ответа может представлена следующим образом:

$$E = \frac{E_{\max} \cdot C^{\gamma}}{C_{50}^{\gamma} + C^{\gamma}},$$

где E , E_{\max} это эффект и максимальный эффект, соответственно; C , C_{50} это концентрация препарата и концентрация, при которой наблюдается 50 % максимального эффекта; γ является коэффициентом,

отражающим крутизну кривой «концентрация-эффект» вокруг области значений C_{50} [10].

Модели непрямого ответа позволяют описывать опосредованное влияние или отсроченный эффект препарата. В таких моделях учитывается, что скорость процессов для генерации эффекта или биомаркера (k_{in}) должна быть сопоставлена со скоростью процессов для его элиминации (k_{out}) [11].

Для оценки эффекта исследуемой терапии в математических моделях фармакодинамики можно учитывать отклонения от базовых уровней исследуемых биомаркеров, а также отдельно оценивать эффект плацебо и циркадных ритмов, влияющих на различные биологические процессы [23].

2.3. Анализ безопасности

Оценка безопасности представляет собой анализ данных о нежелательных побочных явлениях. Побочное действие классифицируется по тяжести, частоте наблюдения, непосредственному эффекту на организм. Существует международный словарь нежелательных реакций, возникающих при приеме лекарственных препаратов для медицинского применения MedDRA [24]. Следует также учитывать, что существуют отсроченные побочные явления, такие как канцерогенные, мутагенные, тератогенные, дефекты репродуктивной системы. Ряд нежелательных эффектов возникает только при длительном применении лекарственных средств. Может также развиваться синдром отмены, когда нежелательный эффект появляется или усиливается при резком прекращении приема препарата.

Среди методов математического моделирования, которые применяются для оценки безопасности лекарственных соединений или сравнения эффективности различных терапий, стоит отметить мета-анализ, в том числе байесовский мета-анализ, который позволяет рассчитать апостериорные распределения параметров исследуемых ФК и ФД систем, а также вероятности наступления событий [25]. В качестве дополнительного примера из клинических испытаний ранних фаз можно упомянуть стандартизированное использование линейных моделей со смешанными эффектами для оценки удлинения интервала QT в зависимости от дозы препарата, что характеризует риск возникновения опасной для жизни мерцательной аритмии [26]. Также существуют более сложные механистические ФК и ФД модели, например модель развития нейтропении при приеме противоопухолевых препаратов [27].

В заключение данного обзора можно сделать вывод о том, что применение математического моделирования, как инструмента для анализа данных, способно значительно повысить эффективность разработки лекарственных средств. Математическое моделирование позволяет извлечь максимум полезной информации из доступных данных и, при правильно сформулированной задаче,

способствовать грамотному принятию решений на любом этапе разработки лекарственных препаратов.

3. Благодарности

Хочу выразить благодарность своим коллегам Пескову К.В. и Жуденкову К.В. за помощь в подготовке данного материала.

4. Список литературы

1. Боголюбов А.Н. Основы математического моделирования. Кафедра математики физического факультета МГУ. URL: http://math.phys.msu.ru/archive/2018_2019/27/ОММ1.pdf (accessed 23.09.2022).
2. Ожегов С.И., Шведова Н.Ю. Толковый словарь русского языка: 80 000 слов и фразеологических выражений. М.: А ТЕМП, 2013. 874 с. ISBN: 978-5-905542-04-6.
3. Rosenblueth A., Wiener N. The role of models in science. *Philosophy of Science*. 1945. V. 12. № 4. P. 316–321.
4. Box G.E.P. Science and statistics. *J. Am. Stat. Assoc.* 1976. V. 71. № 356. P. 791–799. doi: [10.1080/01621459.1976.10480949](https://doi.org/10.1080/01621459.1976.10480949)
5. Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: A quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes Obes. Metab.* 2019. V. 21. P. 2684–2693. doi: [10.1111/dom.13858](https://doi.org/10.1111/dom.13858)
6. Harrell F.E. *Regression modeling strategies, with applications to linear models, survival analysis and logistic regression*. New York: Springer, 2001. 571 p. ISBN: 978-1-4757-3462-1.
7. Derendorf H., Meibohm B. Modeling of Pharmacokinetic/Pharmacodynamic (PK/PD) Relationships: Concepts and Perspectives. *Pharm. Res.* 1999. V. 16. P. 176–185. doi: [10.1023/A:1011907920641](https://doi.org/10.1023/A:1011907920641)
8. Sheiner L.B. Learning versus confirming in clinical drug development. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1997. V. 61. № 3. P. 275–291. doi: [10.1016/S0009-9236\(97\)90160-0](https://doi.org/10.1016/S0009-9236(97)90160-0)
9. Venkatakrisnan K., Friberg L.E., Ouellet D., et al. Optimizing oncology therapeutics through quantitative translational and clinical pharmacology: challenges and opportunities. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2015. V. 97. № 1. P. 37–54. doi: [10.1002/cpt.7](https://doi.org/10.1002/cpt.7)
10. Rowland M., Tozer T.N. *Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics: concepts and applications*. Williams & Wilkins, 2019. 864 p. ISBN 978-1496385048.
11. Upton R., Mould D. Basic Concepts in Population Modeling, Simulation, and Model-Based Drug Development: Part 3. Introduction to Pharmacodynamic Modeling Methods. *CPT: PSP*. 2019. V. 3. № 1. P. 16–88. doi: [10.1038/psp.2013.71](https://doi.org/10.1038/psp.2013.71)
12. Bonate P.L. *Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling and simulation*. 2nd ed. New York: Springer, 2011. 618 p. ISBN: 978-1-4419-9485-1. doi: [10.1007/978-1-4419-9485-1](https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9485-1)
13. Talevi A. *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics*. Springer Cham, 2022. 1200 p. ISBN 978-3-030-84859-0. doi: [10.1007/978-3-030-84860-6](https://doi.org/10.1007/978-3-030-84860-6)
14. Agoram B., Woltosz W.S., Bolger M.B. Predicting the impact of physiological and biochemical processes on oral drug bioavailability. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2001. V. 1. № 50. P. S41–67. doi: [10.1016/s0169-409x\(01\)00179-x](https://doi.org/10.1016/s0169-409x(01)00179-x)
15. Wienkers L.C., Heath T.G. Predicting in vivo drug interactions from in vitro drug discovery data. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2005. V. 4. № 10. P. 825–833. doi: [10.1038/nrd1851](https://doi.org/10.1038/nrd1851)
16. Lynch T., Price A. The effect of cytochrome P450 metabolism on drug response, interactions, and adverse effects. *Am. Fam. Physician*. 2007. V. 76. № 3. P. 391–396.
17. Бондарева И.Б. Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований. *Клиническая фармакокинетика*. 2005. Т. 2. С. 9–13.
18. Srimani J.K., Diderichsen P.M., Hanley M.J., et al. Population pharmacokinetic/pharmacodynamic joint modeling of ixazomib efficacy and safety using data from the pivotal phase III TOURMALINE-MM1 study in multiple myeloma patients. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2022. V. 11. № 8. P. 1085–1099. doi: [10.1002/psp4.12815](https://doi.org/10.1002/psp4.12815)
19. Peters S.A. *Physiologically-Based Pharmacokinetic (PBPK) Modeling and Simulations: Principles, Methods, and Applications in the Pharmaceutical Industry*. 2nd ed. UK: Wiley Blackwell. 2021. 592 p. ISBN: 978-1-119-49768-4.
20. Плотников Е.В. Фармакодинамика. *Экспериментальные биомодели в химических и биомедицинских исследованиях: курс лекций Томского политехнического университета*. 2022. URL: <https://portal.tpu.ru/SHARED/p/PLOTNIKOV/Учебная%20деятельность/> (accessed 23.09.2022).
21. Chou T.C. Derivation and properties of Michaelis-Menten type and Hill type equations for reference ligands. *J. Theor. Biol.* 1976. V. 59. № 2. P. 253–276. doi: [10.1016/0022-5193\(76\)90169-7](https://doi.org/10.1016/0022-5193(76)90169-7)
22. Hu C., Xu Y., Zhuang Y., et al. Joint longitudinal model development: application to exposure-response modeling of ACR and DAS scores in rheumatoid arthritis patients treated with sirukumab. *J. Pharmacokin. Pharmacodyn.* 2018. V. 45 № 5. P. 679–691. doi: [10.1007/s10928-018-9598-5](https://doi.org/10.1007/s10928-018-9598-5)

23. Shah M., Stolbov L., Yakovleva T., et al. A model-based approach to investigating the relationship between glucose-insulin dynamics and dapagliflozin treatment effect in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2021. V. 23. P. 991–1000. doi: [10.1111/dom.14305](https://doi.org/10.1111/dom.14305)
24. MedDRA. *Medical Dictionary for Regulatory Activities*. URL: <https://www.meddra.org/> (accessed 23/09/2022).
25. Hong H., Wang C., Rosner G.L. Meta-analysis of rare adverse events in randomized clinical trials: Bayesian and frequentist methods. *Clin. Trials*. 2021. V. 18. № 1. P. 3–16. doi: [10.1177/1740774520969136](https://doi.org/10.1177/1740774520969136)
26. Garnett C., Bonate P.L., Dang Q., et al. Scientific white paper on concentration-QTc modeling. *J. Pharmacokinet. Pharmacodyn.* 2018. V. 45. № 3. P. 383–397. doi: [10.1007/s10928-017-9558-5](https://doi.org/10.1007/s10928-017-9558-5)
27. Friberg L.E., Henningsson A., Maas H., et al. Model of chemotherapy-induced myelosuppression with parameter consistency across drugs. *J. Clin. Oncol.* 2002. V. 20. № 24. P. 4713–4721. doi: [10.1200/JCO.2002.02.140](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.02.140)