

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПОЛИТЕХНИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра «Прикладная математика»

**ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНЫХ ПАРАМЕТРОВ
МОДЕЛЕЙ ФАРМАКОКИНЕТИКИ
АНТИГЕМОФИЛЬНЫХ ГЛОБУЛИНОВ**

Диссертация на соискание степени магистра

Выполнила студентка гр. 63601/2

Е.П. Гуревич

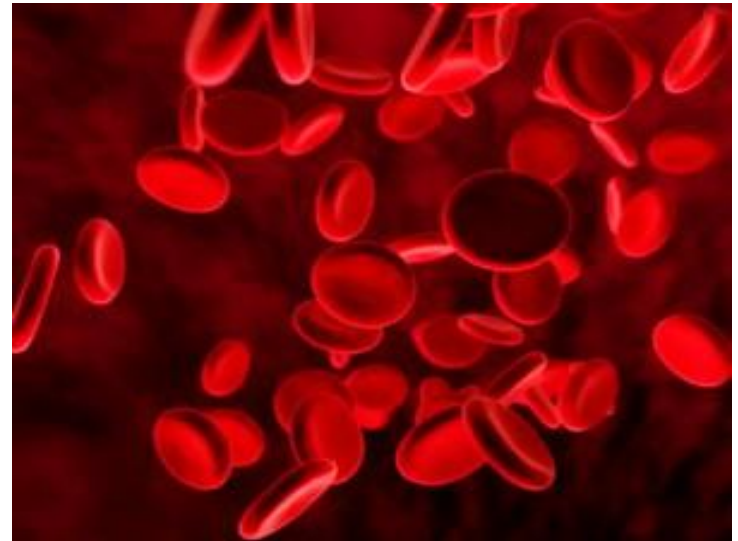
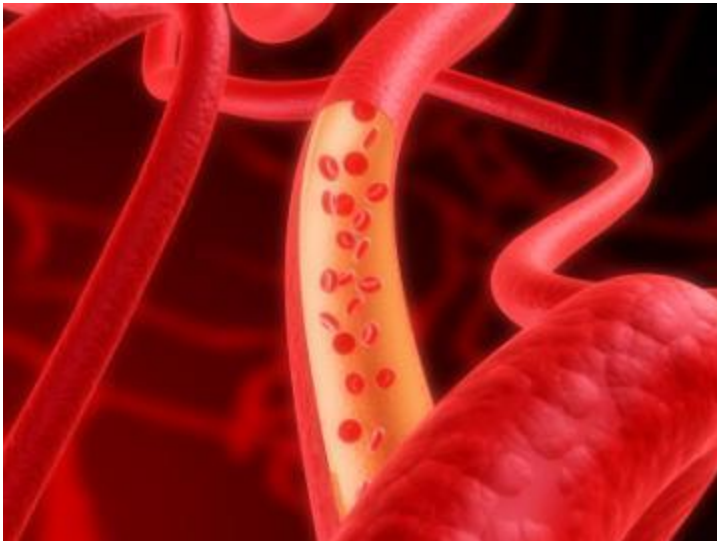
Научный руководитель, к.ф.-м.н., проф.

В.С. Конюховский

2014 г.

Гемофилия

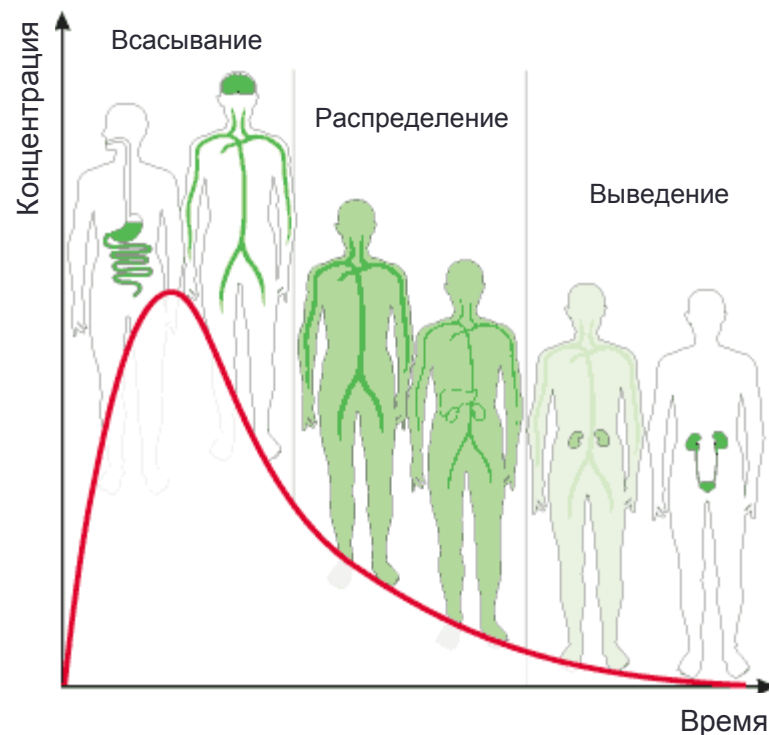
- Редкое наследственное заболевание
- Вызывается недостатком в крови одного из белков (глобулинов), необходимых для свертываемости крови
- Лечится регулярными инъекциями недостающего белка



Фармакокинетика

Фармакокинетика (ФК) - раздел фармакологии, изучающий законы абсорбции, распределения и выведения лекарственных средств в организме человека

На основе фармакокинетических моделей производится индивидуальное дозирование препаратов



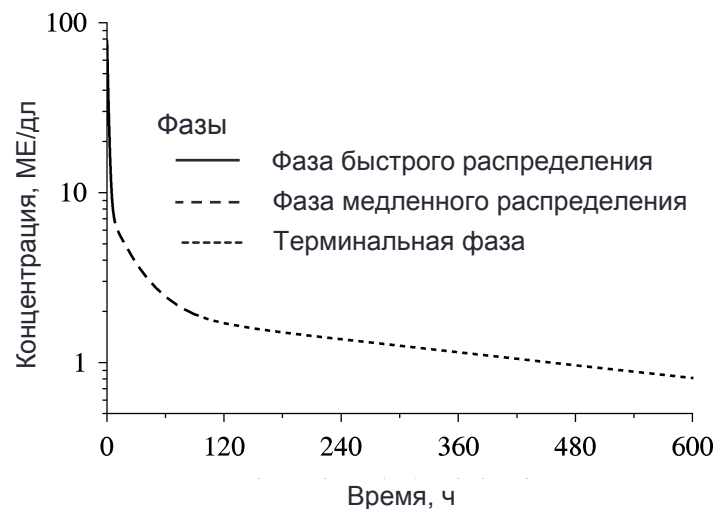
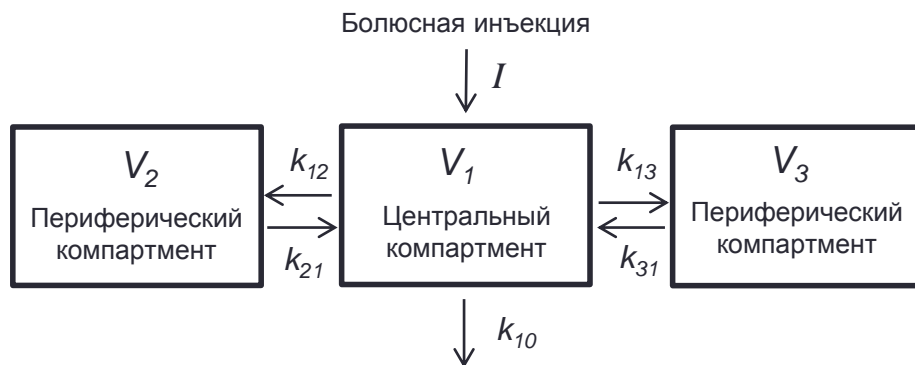
Фармакокинетические модели

Описывают изменение концентрации препарата от времени $C(t)$

Отличают *популяционные* модели и *индивидуальные*

Параметрами модели служат объемы компартментов V_i и клиренсы CL_i , по которым вычисляются коэффициенты кривой абсорбции C_i и λ_i

$$C(t) = Dose \cdot \sum_{i=1}^k C_i e^{-\lambda_i t}, \quad \text{где } k \text{ — количество компартментов}$$



Смешанная модель ошибок в ФК моделях

- Типы отклонений ФК моделей от номинальных параметров:

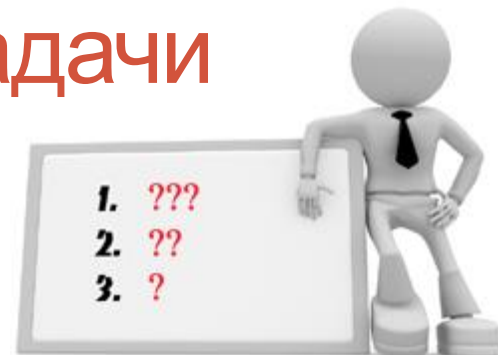
- Интериндивидуальные отклонения: $P_i = PT_i \cdot e^{\eta_i}$,
где P_i – индивидуальное значение параметра,
 PT_i – номинальное значение параметра,
 η_i – центрированная нормально распределенная случайная величина с известной дисперсией

- Интраиндивидуальные отклонения:

$$y(t) = y_{ind}(t) \cdot (1 + \varepsilon_1) + \varepsilon_2,$$

где $y_{ind}(t)$ – тренд индивидуальной модели,
 $\varepsilon_1, \varepsilon_2$ – центрированные нормально распределенные случайные величины с известными дисперсиями

Неформальная постановка задачи



- Дано:
 - *популяционная фармакокинетическая модель* процесса абсорбции антигемофильного глобулина, полученная по результатам обследования группы больных гемофилией
 - *вводимая доза* препарата и *вес* пациента
 - *данные измерений концентрации* у конкретного пациента в определенные моменты времени после первой инъекции
- Найти:
 - 1) *наиболее вероятную индивидуальную зависимость концентрации* глобулина от времени для данного пациента
 - 2) *доверительную полосу* для индивидуального тренда
 - 3) *оптимальные дозы и периодичность инъекций* при будущем лечении

Формальная постановка задачи



- **Дано:**

- параметры популяционной модели и модели ошибок в ней
- контрольные точки: $(t_i, A_i), i = 1, \dots, M$
- вес пациента и вводимая доза препарата

- **Найти:**

- 1) параметры оптимальной индивидуальной модели и индивидуальный тренд концентрации путем минимизации целевой функции:

$$F(\boldsymbol{\eta}) = \boldsymbol{\eta}^T C_{\boldsymbol{\eta}}^{-1} \boldsymbol{\eta} + \sum_{i=1}^M \left(\frac{(A_i - y(t_i | \boldsymbol{\eta}))^2}{\sigma_i^2(t_i | \boldsymbol{\eta})} + \ln(\sigma_i^2(t_i | \boldsymbol{\eta})) \right)$$

где $C_{\boldsymbol{\eta}}$ - ковариационная матрица интериндивидуальных отклонений,
 $y(t_i | \boldsymbol{\eta})$ - значения индивидуального тренда в контрольных точках,
 $\sigma_i^2(t_i | \boldsymbol{\eta})$ - дисперсия интраиндивидуальных отклонений в контрольных точках, вычисляемая по формуле:

$$\sigma_i^2(t_i | \boldsymbol{\eta}) = y^2(t_i | \boldsymbol{\eta}) \cdot \sigma_1^2 + \sigma_2^2,$$

где σ_1^2, σ_2^2 - дисперсии интраиндивидуальных ошибок $\varepsilon_1, \varepsilon_2$.

- 2) верхнюю u и нижнюю l границы доверительного интервала с уровнем значимости $\alpha = 1 - p$ для всех точек индивидуального тренда, такие что

$$P(L(t_i) \leq y(t_i) \leq U(t_i)) = p,$$

где L и U – случайные величины, которым соответствуют реализации l и u

- 3) оптимальные дозы и периодичность инъекций по найденной оптимальной индивидуальной модели

Существующие средства для решения

NONMEM – пакет программ для ПК моделирования, отраслевой стандарт, разработан более 30 лет назад.



Недостатки:

- использует универсальные алгоритмы оптимизации (FOCE, Laplacian)
- при каждом запуске предполагает компиляцию кода на Fortran и сборку исполняемого файла
- вывод всех сообщений и результатов производится в текстовые файлы
- требует знания собственного языка и существенных технических навыков

Основные задачи диссертации

- Разработка алгоритмов для решения поставленных математических задач
- Верификация результатов путем сравнения их с результатами, получаемыми в пакете NONMEM
- Разработка веб-приложения, позволяющего визуализировать результаты расчетов



Результаты работы: алгоритмы (1)

1. Имплементирован алгоритм Нелдера-Мида для поиска минимума функции правдоподобия при решении задачи нахождения оптимального тренда
2. Разработан алгоритм расчета доверительной полосы индивидуальной РК модели на основе
 - a) учета интериндивидуальных отклонений:
 - ковариационная матрица оценивается через матрицу Гессе целевой функции в точке $\boldsymbol{\eta}^*$:

$$C_{\boldsymbol{\eta}^*} = 2 \cdot \left(\frac{\partial^2 F(\boldsymbol{\eta}^*)}{\partial \boldsymbol{\eta}^2} \right)^{-1},$$

- дисперсия тренда:

$$\sigma_{inter}^2(t|\boldsymbol{\eta}^*) = \mathbf{u}^T \cdot C_{\boldsymbol{\eta}^*} \cdot \mathbf{u},$$

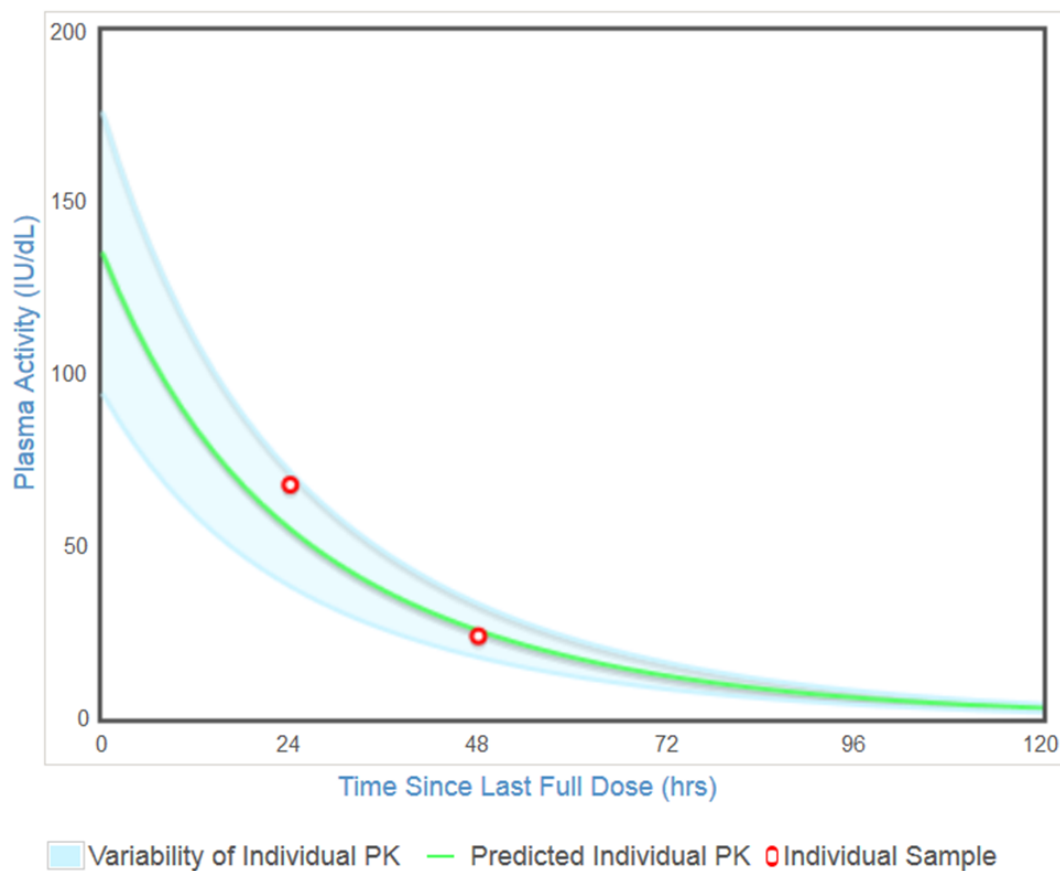
где $\mathbf{u} = (u_1, \dots, u_k)^T$ - вектор частных производных тренда по $\boldsymbol{\eta}$:

$$u_i = \frac{\partial y(t|\boldsymbol{\eta}^*)}{\partial \eta_i}$$

Результаты работы: алгоритмы (2)

b) учета интраиндивидуальных отклонений:

- дисперсия тренда: $\sigma_{intra}^2(t|\eta^*) = y^2(t|\eta^*) \cdot \sigma_1^2 + \sigma_2^2$



Результаты работы: верификация (1)

- Написаны скрипты для запуска и анализа результатов работы NONMEM
- Проведено более 3000 тестов, позволяющих выполнить сравнение результатов разработанного алгоритма с результатами пакета NONMEM
- В широком диапазоне варьируемых параметров (вес пациента, число и расположение контрольных точек) как отыскиваемые индивидуальные тренды, так и параметры моделей совпадают с вычислительной точностью в подавляющем большинстве случаев



Результаты работы: верификация (2)

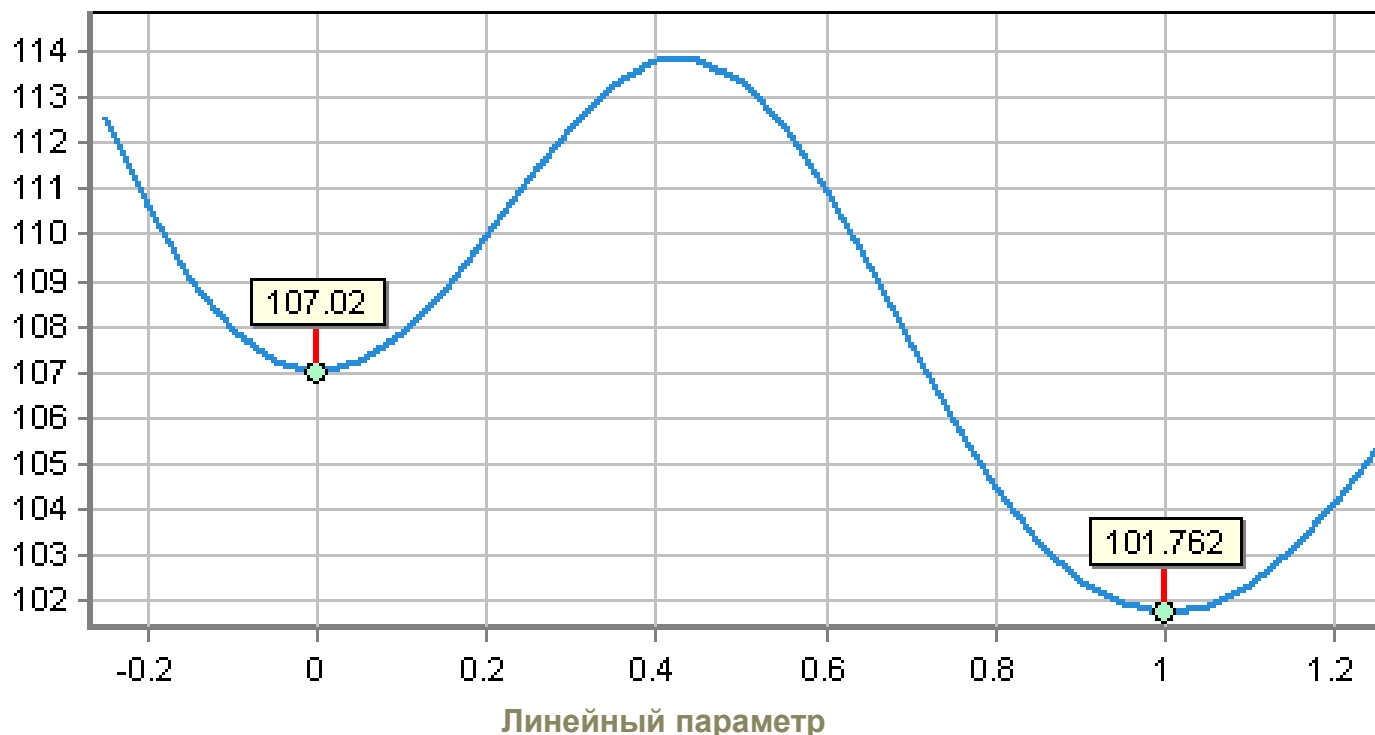
Комбинации контрольных точек, для которых вычисленные индивидуальные профили значительно отличались от результатов пакета NONMEM:

Вес, кг	Контрольные точки (Время (ч), Активность (МЕ/дл))	Целевая функция	
		PK Tool	NONMEM
40	(0.5, 60); (1, 7); (24, 4)	108.26	117.79
60	(48, 20); (120, 0.5)	79.10	79.32
80	(48, 25); (120, 0.5); (144, 0.1)	97.61	101.60
80	(0.1, 90); (24, 17); (168, 1)	18.90	18.97
100	(0.5, 80); (12, 37); (168, 1)	18.13	18.50
100	(48, 30); (96, 1)	101.76	107.02
100	(48, 30); (120, 0.5); (144, 0.1)	107.50	113.04
120	(48, 35); (96, 1)	106.84	113.35
140	(48, 40); (120, 0.5)	110.80	116.47
140	(0.1, 240); (0.5, 180); (12, 10)	103.83	108.83

Результаты работы: верификация (3)

Разработанный алгоритм находит в указанных случаях локальный минимум с меньшим значением целевой функции, чем NONMEM:

Целевая функция

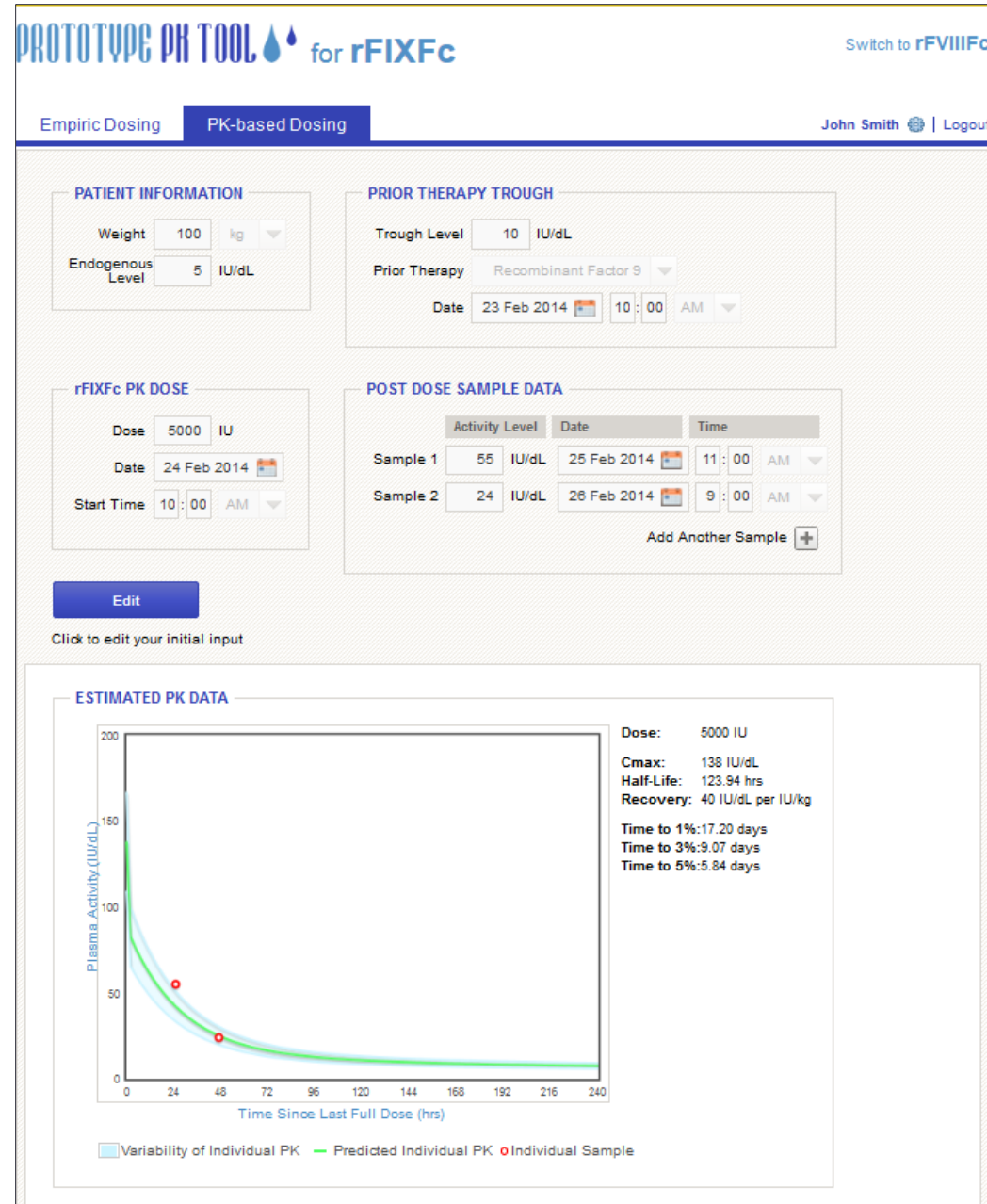


Результаты работы: веб-приложение (1)

Расчет индивидуальных
профилей

входные параметры:

- a) Вес пациента
- b) Эндогенный уровень
- c) Остаточный уровень
- d) Доза препарата
- e) Контрольные точки



Результаты работы: веб-приложение (2)

Расчет оптимального
режима дозирования и
периодичности введения
коагулирующих факторов

PROTOTYPE PK TOOL for rFIXFc

Switch to rFVIIIc

John Smith Logout

Empiric Dosing PK-based Dosing

PATIENT INFORMATION

Weight 100 kg
Exogenous Level 5 IU/dL

PRIOR THERAPY TROUGH

Trough Level 10 IU/dL
Prior Therapy Recombinant Factor 9
Date 23 Feb 2014 10:00 AM

rFIXFc PK DOSE

Dose 5000 IU
Date 24 Feb 2014
Start Time 10:00 AM

POST DOSE SAMPLE DATA

Sample	Activity Level	Date	Time
Sample 1	55 IU/dL	25 Feb 2014	11:00 AM
Sample 2	24 IU/dL	26 Feb 2014	9:00 AM

Add Another Sample +

Edit

Click to edit your initial input

ESTIMATED PK DATA

Dose: 5000 IU
Cmax: 138 IU/dL
Time to 1%: 17.20 days
Half-Life: 123.94 hrs
Time to 3%: 9.07 days
Recovery: 40 IU/dL per IU/kg
Time to 5%: 5.84 days

PROPOSED DOSING REGIMEN 1

Populate two of the three values, then click 'Re-calculate' to refresh the graph

Interval 168 hrs Trough 8 % Dose 3734 IU

Variability of Individual PK Predicted Individual PK

PROPOSED DOSING REGIMEN 2

Populate two of the three values, then click 'Re-calculate' to refresh the graph

Interval 168 hrs Trough 10 % Dose 6328 IU

Variability of Individual PK Predicted Individual PK

Re-calculate

Click to calculate the individual PK curve for the proposed dosing regimen(s)

Save to PDF

Выводы

- ✓ Произведен обзор литературы и современных программных продуктов для фармакокинетического моделирования
- ✓ Предложен и реализован собственный алгоритм оценивания индивидуальных параметров моделей фармакокинетики антигемофильных глобулинов
- ✓ Алгоритм верифицирован путем сравнения полученных результатов с результатами расчетов в пакете NONMEM
- ✓ Реализована дополнительная функциональность, позволяющая определять оптимальный режим дозирования
- ✓ Алгоритм встроен в веб-приложение, ориентированное на использование практикующими врачами-гематологами



Результаты работы: верификация (4)

Тип пациента = {Типичный, Нетипичный}

Вес = {40, 60, 80, 100, 120, 140 кг}

Кол-во контрольных точек = {FIX: 1, 2, 3} или {FVIII: 1, 2}

Список контрольных точек

Результаты работы: верификация (5)

Δ_{ki} – абсолютное отклонение значения тренда для точки S_k в момент времени t_i

$$ABS\ AVR = \frac{1}{m(n+1)} \sum_{k=1}^m \sum_{i=0}^n \Delta_{ki}$$

$$ABS\ MED = \text{Median}(\Delta_{10}, \Delta_{11}, \dots, \Delta_{mn})$$

$$ABS\ MAX = \max_{k,i} \Delta_{ki}$$

δ_{ki} – относительное отклонение значения тренда для точки S_k в момент времени t_i

$$REL\ AVR = \frac{1}{m(n+1)} \sum_{k=1}^m \sum_{i=0}^n \delta_{ki}$$

$$REL\ MED = \text{Median}(\delta_{10}, \delta_{11}, \dots, \delta_{mn})$$

$$REL\ MAX = \max_{k,i} \delta_{ki}$$

Отклонения популяционных трендов

Фактор	ABS AVR	ABS MED	ABS MAX	REL AVR	REL MED	REL MAX
FVIII	1.97E-04	6.64E-05	4.47E-03	9.29E-06	6.70E-06	4.93E-05
FIX	6.41E-05	2.85E-05	5.00E-04	1.08E-05	8.86E-06	4.54E-05

Результаты работы: верификация (6)

Отклонения параметров индивидуальных моделей и индивидуальных трендов для антигемофильного глобулина А

Error	IPRED	CL	V1	ETA1	ETA2
ABS AVR	9.86E-04	9.55E-05	1.02E-03	4.05E-05	2.36E-05
ABS MED	6.57E-04	6.87E-05	8.15E-04	3.46E-05	2.29E-05
ABS MAX	1.47E-02	7.87E-04	4.80E-03	2.67E-04	6.76E-05
REL AVR	6.98E-05	4.32E-05	2.60E-05		
REL MED	5.00E-05	3.72E-05	2.45E-05		
REL MAX	1.20E-03	2.82E-04	7.72E-05		

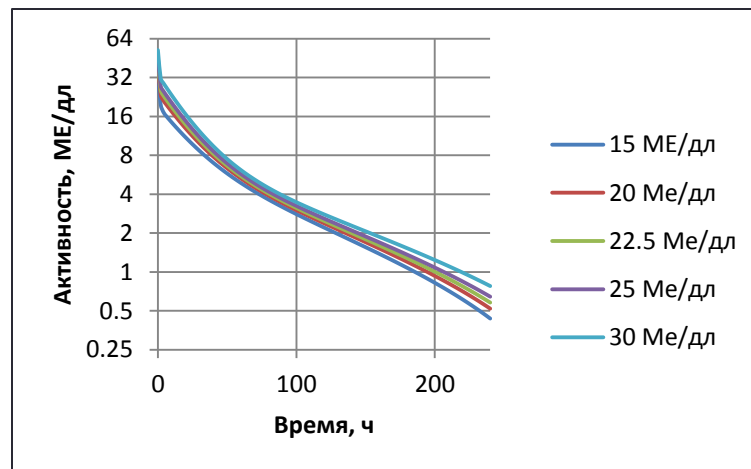
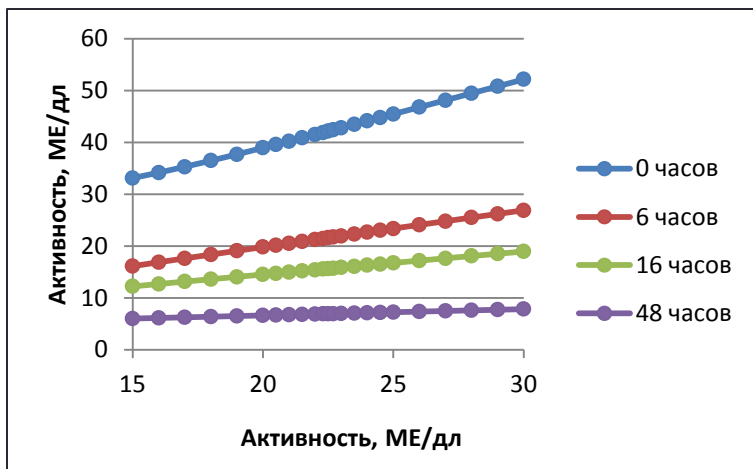
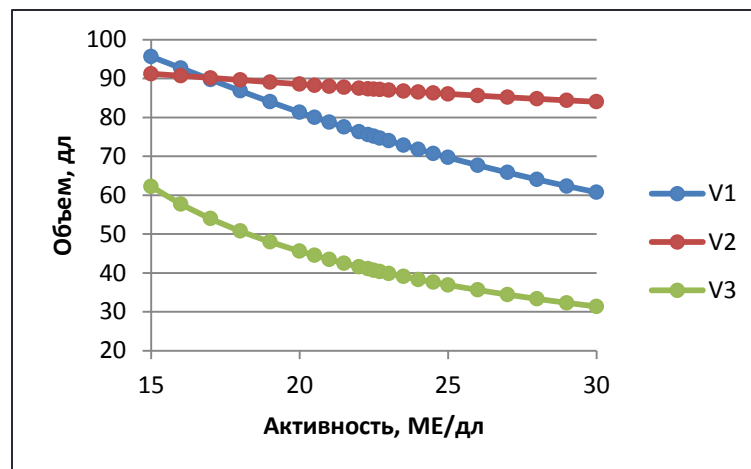
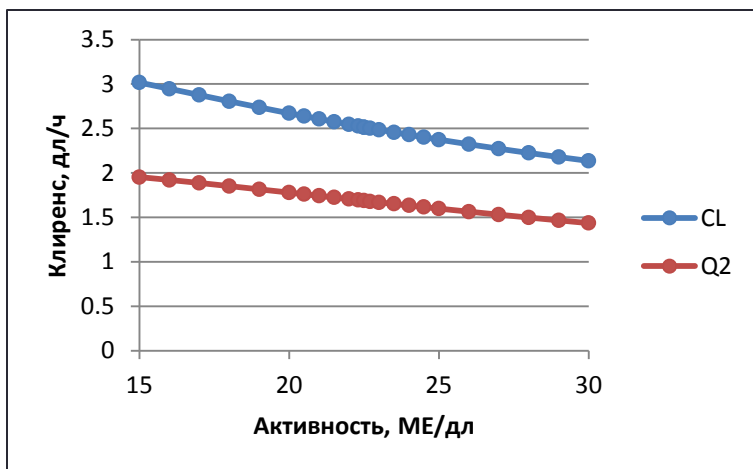
Результаты работы: верификация (7)

Отклонения параметров индивидуальных моделей и индивидуальных трендов для антигемофильного глобулина В

Error	IPRED	CL	V1	Q2	V2	V3	ETA1	ETA2	ETA3	ETA4	ETA5
ABS AVR	1.18E-04	2.6E-05	9.0E-04	2.5E-05	1.5E-03	5.9E-04	3.7E-06	6.8E-06	6.8E-06	9.2E-06	7.4E-06
ABS MED	3.75E-05	2.6E-05	3.7E-04	2.5E-05	7.0E-04	2.7E-04	2.9E-06	3.0E-06	3.1E-06	3.5E-06	2.6E-06
ABS MAX	6.39E-03	5.1E-05	5.0E-03	1.4E-04	8.5E-03	7.5E-03	4.8E-05	4.9E-05	5.1E-05	5.0E-05	5.0E-05
REL AVR	1.03E-05	1.7E-05	9.7E-06	1.5E-05	9.5E-06	1.0E-05					
REL MED	7.44E-06	1.5E-05	7.9E-06	1.6E-05	6.8E-06	8.9E-06					
REL MAX	6.94E-05	4.7E-05	4.8E-05	4.5E-05	4.6E-05	4.8E-05					

Результаты работы: верификация (8)

Зависимость точности результатов от входных данных:
ошибки прогнозирования не превосходят точности измерений



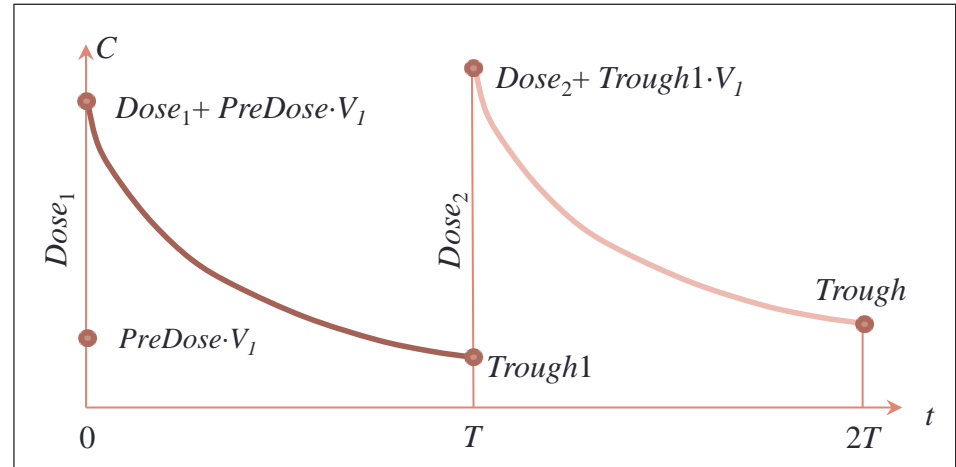
Оптимальный режим дозирования и периодичность введения коагулирующих факторов

- Расчет оптимальной дозы:
$$Dose = \frac{Trough}{ProfileValue(1, T)} - V_1 \cdot FirstTrough$$

- Расчет интервала дозирования:

$$RelDose = \frac{Dose_1 + PreDose \cdot V_1}{Dose_2},$$

$$RelTrough = \frac{Trough \cdot V_1}{Dose_2}$$



$$\varphi(T) = \frac{1}{2V_1 \cdot RelDose} \cdot (\sqrt{1 + 4 \cdot RelTrough \cdot RelDose} - 1)$$

- Расчет минимального уровня активности фактора

$$Trough = ProfileValue(Dose + FirstTrough \cdot V_1, T)$$