Modeling & Simulation Decisions

Валидация методики определения основных механизмов кардиотоксичности лекарственных средств посредством физиологически-обоснованного моделирования доклинических данных

Кулеш В.[1,2], Васютин И.[1], Песков К. [1,2,3], Соколов В.[1,3]

[1] ООО «M&S Decisions», Москва, Россия

[2] ПМГМУ имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

[3] НТУ «Сириус», Сочи, Россия

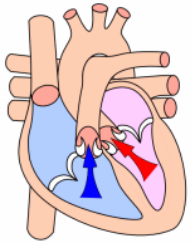
2 ноября 2022

Математические модели и численные методы в биологии и медицине

Кардиотоксичность – это нарушение электрофизиологии сердца или повреждение сердечной мышцы

Кардиотоксичность – одна из главных причин остановки клинических исследований и отзыва регистрационных удостоверений лекарственных препаратов

- Систолическое и диастолическое артериальное давление



- Частота сердечных сокращений
- dP/dt – сократимость (мм рт. ст./с)

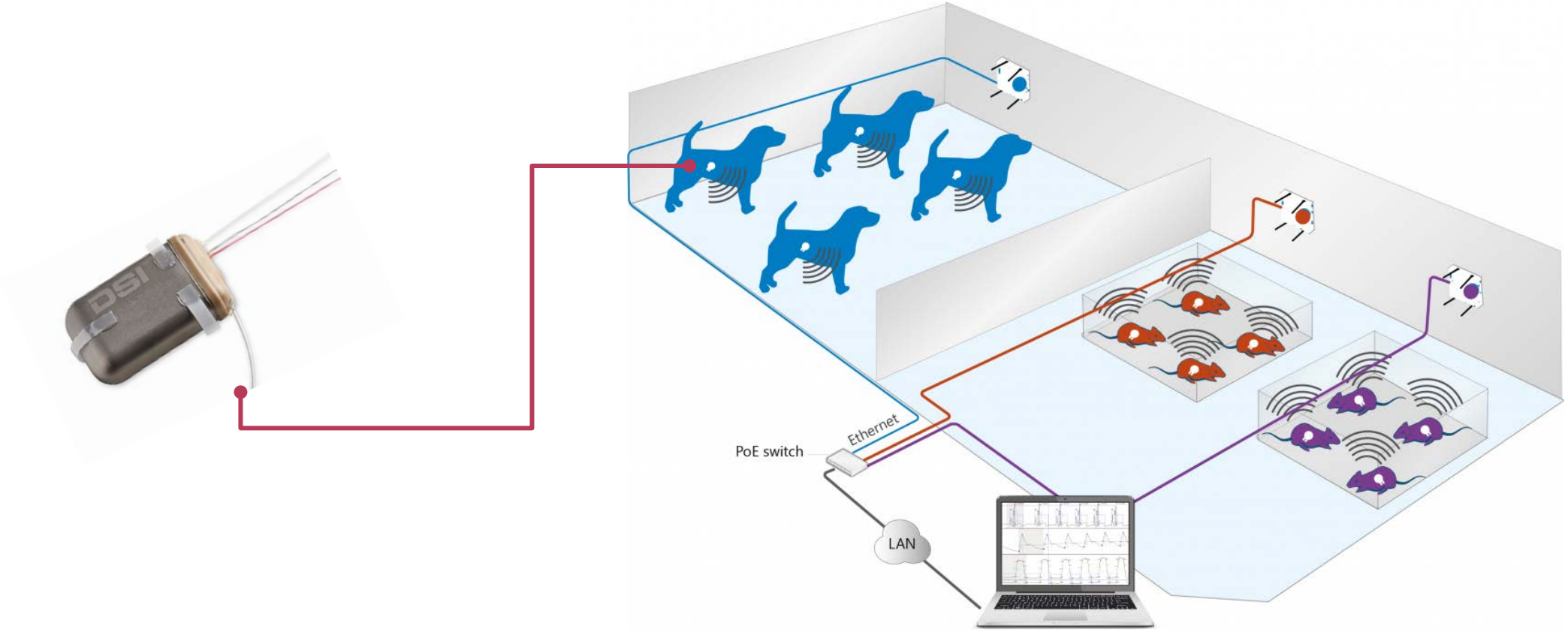
- QT интервал (мс)
- и т.д.

Onakpoya et al., 2016

Доклинические исследования кардиотоксичности

ICH
harmonisation for better health

The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use



M&S

Подходы к анализу данных кардиотоксичности

Моделирование фармакокинетики (ФК)/фармакодинамики (ФД)

ФК препарата → ФД ответ биомаркера

Эмпирическая связь между дозой и токсикологическим эффектом

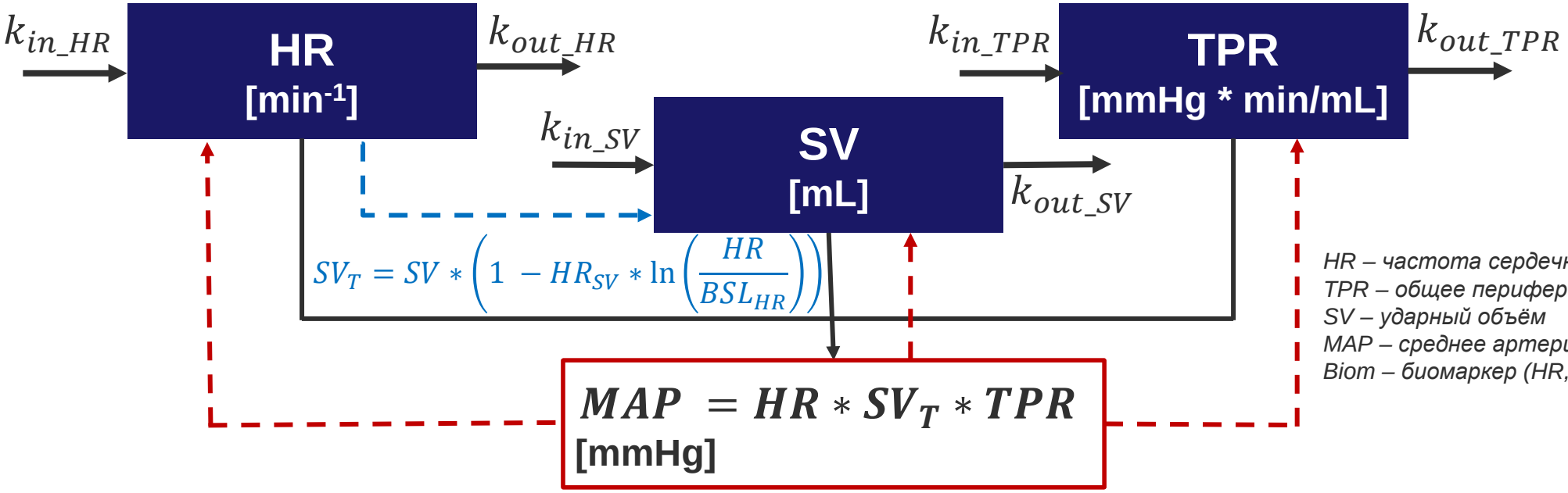
Наличие системных параметров

Физиологически-обоснованное моделирование

ФК препарата(-ов) → Биология ⇅ Пато-физиология

Возможность определение механизмов возникновения кардиотоксичности

Физиологически-обоснованная модель сердечно-сосудистой системы



HR – частота сердечных сокращений
TPR – общее периферическое сопротивление
SV – ударный объём
MAP – среднее артериальное давление
Biom – биомаркер (HR, SV или TPR)

Циркадные ритмы

$$CR = k_w * \cos\left(\frac{2\pi(t - k_0)}{24}\right)$$

$$\frac{dBiom}{dt} = k_{in} * (1 - FB * MAP) * (1 + CR) * (1 + HE) - k_{out} * Biom$$

Обратные связи

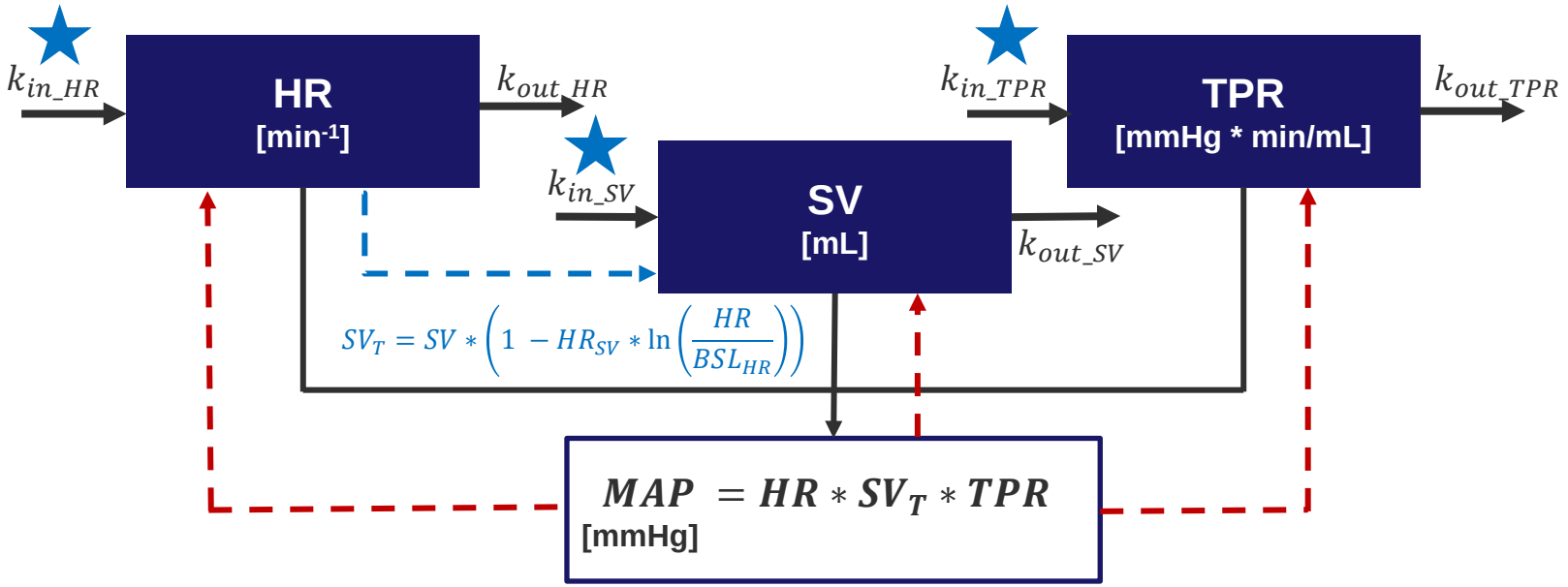
Динамика без лекарства

Эффект взаимодействия (для $t > t_i$)

$$HE = \sum_{i=1}^{x} P_{he} * \exp(-k_{he} * (t - t_i))$$

Snelder et al., 2014

Определение механизма действия кардиотоксичности



HR – частота сердечных сокращений
TPR – общее периферическое сопротивление
SV – ударный объём
Biom – биомаркер (HR, SV или TPR)

+ Модель ФК

+ Эффект препарата

$$\frac{dBiom}{dt} = k_{in} * (1 - FB * MAP) * (1 + CR) * (1 + HE) * (1 + Eff) - k_{out} * Biom$$

Провести валидацию методики определения механизма кардиотоксичности препаратов

M&S

Snelder et al., 2014

Этапы анализа

I. Систематический поиск литературы по препарату с известным механизмом действия (верапамил) на сердечно-сосудистую систему

II. Разведочный анализ данных

III. Разработка модели, решение обратной задачи

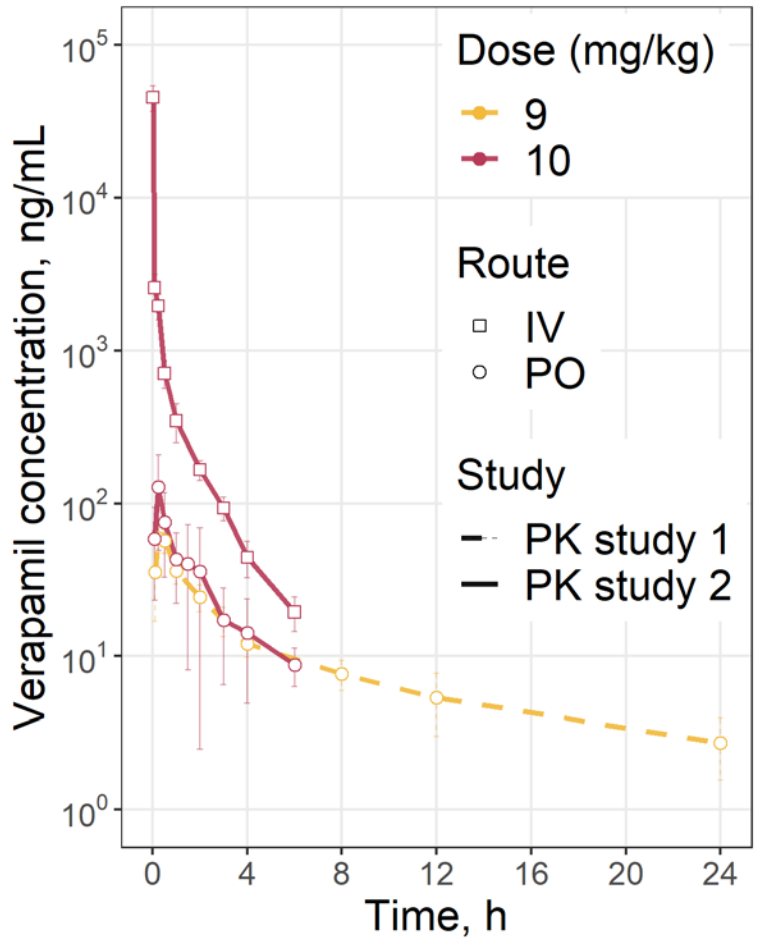
- **Фармакокинетика** – наилучшее описание концентрационных профилей препарата
- **Динамика без лекарства** – циркадные ритмы и эффекты от взаимодействия с животным
- **Фармакодинамика** – поиск оптимальной функциональной зависимости и механизма действия лекарства

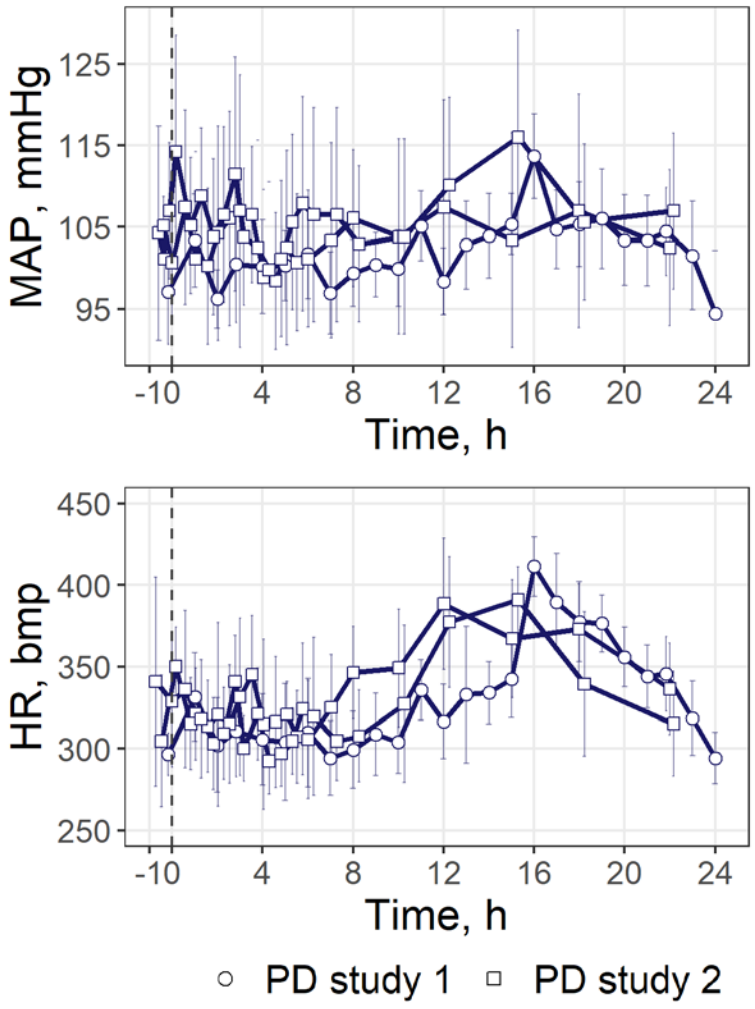
IV. Валидация подхода

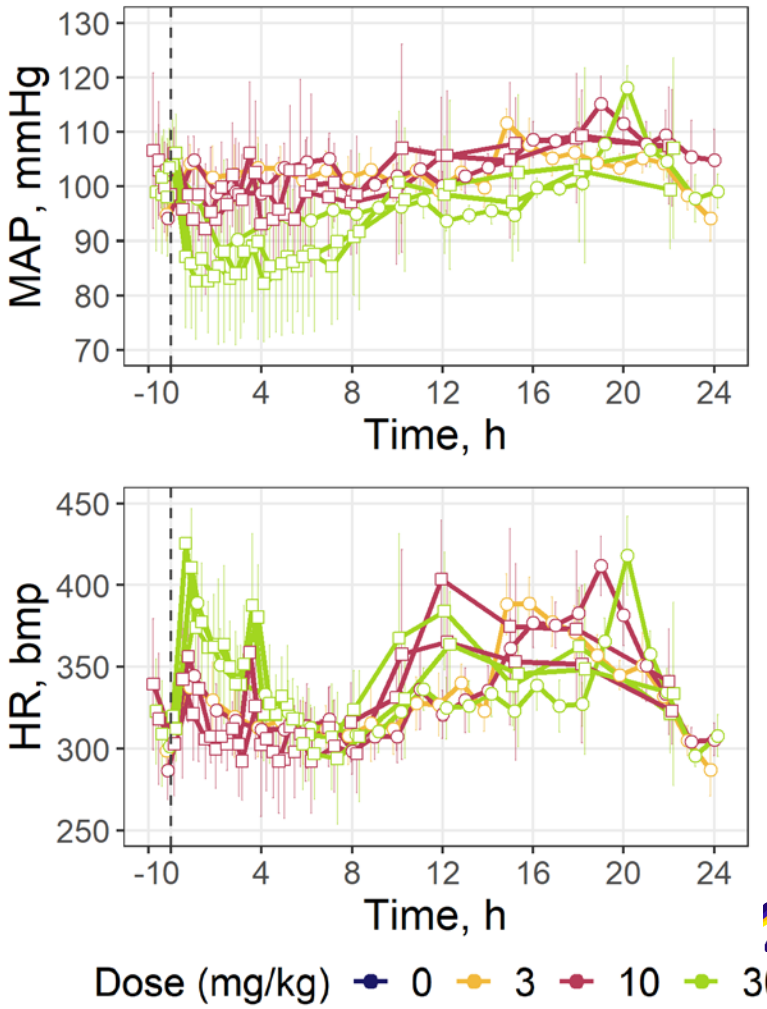
Сверка полученного механизма действия препарата с реальным

Разведочный анализ данных

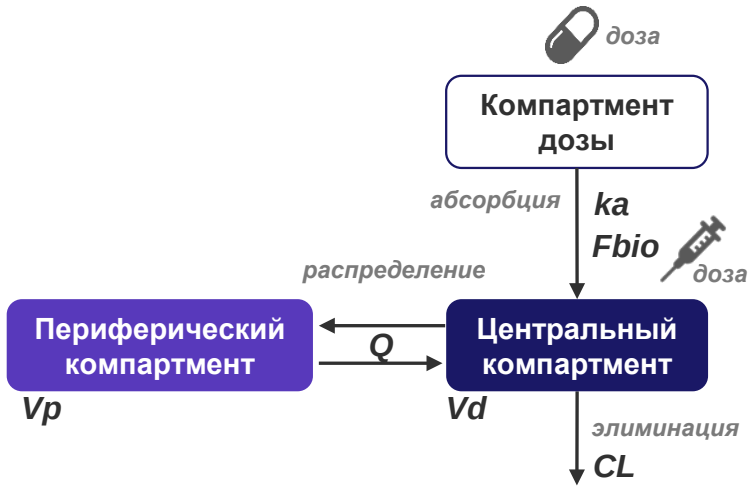
Фармакокинетика | **Динамика без лекарства** | **Фармакодинамика**







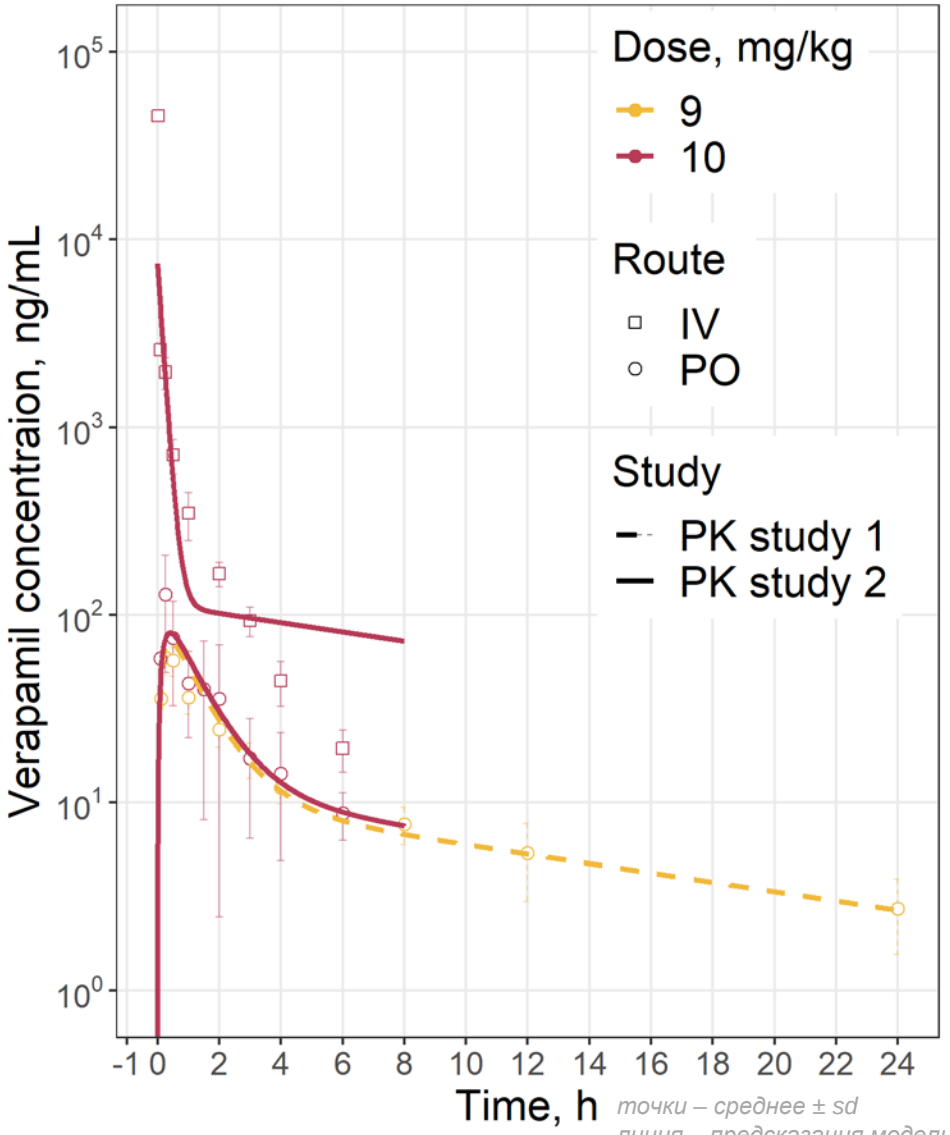
Результаты построения модели ФК



Параметр	Значение	RSE, %
ka, h^{-1}	0.88	20.4
Fbio, -	0.096	22.8
Vd, L	1.35	43.6
Q, $L*h^{-1}$	4.46	30.8
Vp, L	31.15	21.3
Cl, $L*h^{-1}$	3.03	22.9

RSE – relative standard error (относительная стандартная ошибка)

$$\begin{cases} \frac{dA_d}{dt} = -k_a \cdot A_d \\ \frac{dA_c}{dt} = k_a \cdot A_d - CL \cdot \frac{A_c}{V_c} - Q \cdot \left(\frac{A_c}{V_c} - \frac{A_p}{V_p}\right) \\ \frac{dA_p}{dt} = Q \cdot \left(\frac{A_c}{V_c} - \frac{A_p}{Vp}\right) \\ A_d(0) = Dose_{PO} \\ A_c(0) = Dose_{IV} \\ A_p(0) = 0 \end{cases}$$



точки – среднее ± sd
линия – предсказания модели

PO – пероральное введение
IV – внутривенное введение

Результаты построения модели динамики без лекарства

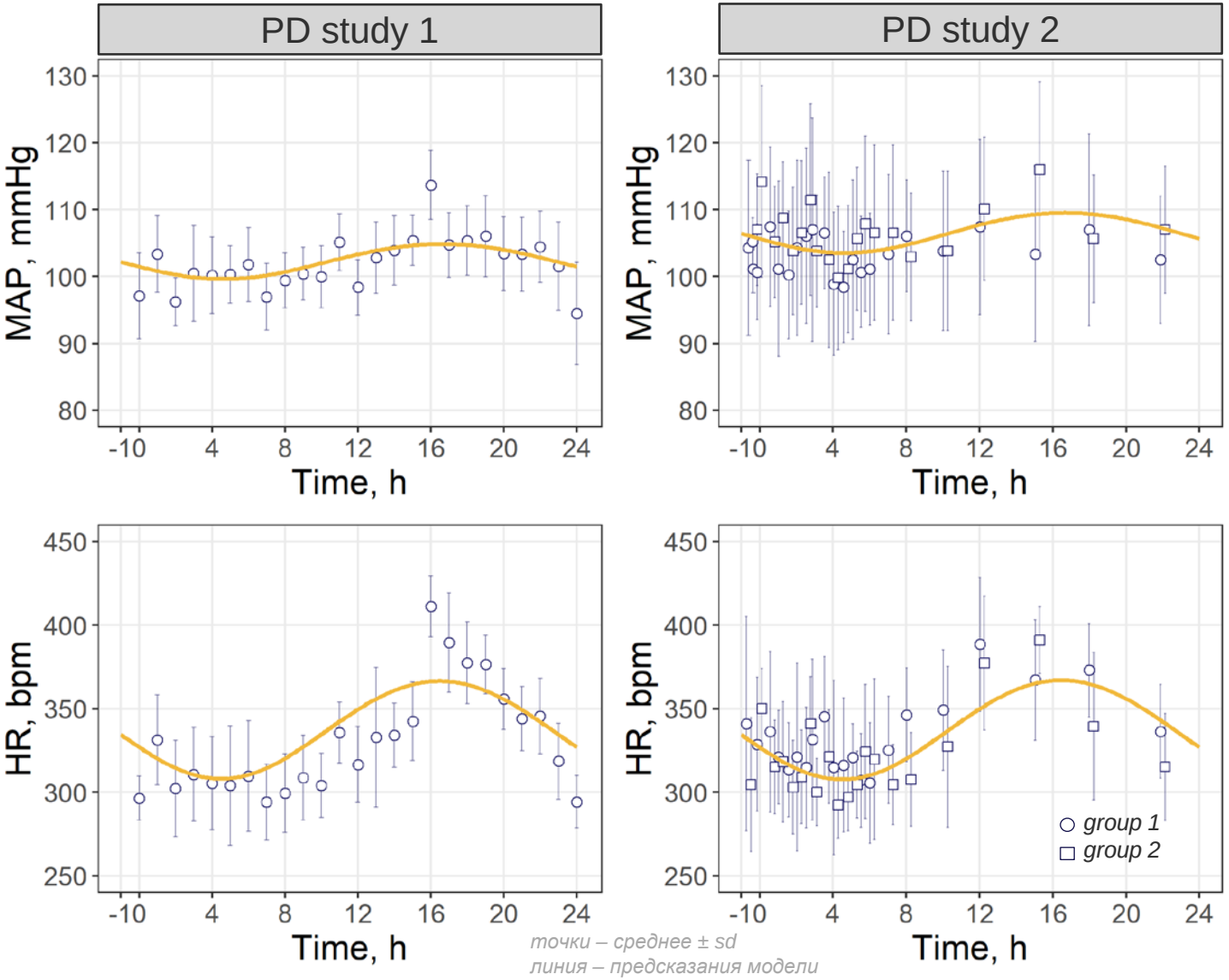
Циркадные ритмы

$$CR = k_w * \cos\left(\frac{2\pi(t - k_0)}{24}\right)$$

Параметр	Значение	RSE, %
BSL_{HR}, bpm	322.67	1.09
BSL_{MAP}, mmHg	101.68	0.734
$\beta_{BSL_{MAP}_PD_study_2}$, mmHg	0.041	20.7
$k_{w_{HR}}$, bpm	0.14	10.5
$k_{w_{TPR}}$, mmHg	0.041	52.4
$k_{0_{HR}}$, h	7.51	5.21
$k_{0_{TPR}}$, h	4.86	40.6

RSE – relative standard error
(относительная стандартная ошибка)

$$BSL_{MAP}_PD_study_2 = BSL_{MAP} * e^{\beta_{BSL_{MAP}_PD_study_2}}$$



точки – среднее ± sd
линия – предсказания модели

Определение механизма действия препарата верапамил

$$\frac{dBiom}{dt} = k_{in} * (1 - FB * MAP) * (1 + CR) * (1 + Eff) - k_{out} * Biom$$

Эффект препарата

Эффект на 1, 2 или 3 биомаркера

- **HR**
- **SV**
- **TPR**

+ / −

Эффект

Линейный эффект

$$Eff = k_{eff} * Cc$$

Эффект с насыщением

$$Eff = \frac{E_{max} * Cc}{EC_{50} + Cc}$$

Остаточная ошибка:

аддитивная

$$\hat{Y}_j = Y_j + a * \varepsilon_j$$

пропорциональная

$$\hat{Y}_j = Y_j + b * Y_j * \varepsilon_j$$

комбинированная

$$\hat{Y}_j = Y_j + (a + b * Y_j) * \varepsilon_j$$

$\varepsilon_j \sim N(0,1)$

j – временная точка

Y – HR или MAP

132 варианта моделей

Результаты определения механизма действия препарата

Описание модели	AIC	Идентифи-цируемость
Отрицательный эффект на TPR, Emax-модель, аддитивная остаточная ошибка	3199.55	Да
Отрицательный эффект на TPR, Emax-модель, пропорциональная остаточная ошибка	3202.26	Да
Отрицательный эффект на SV, Emax-модель, аддитивная остаточная ошибка	3345.55	Нет
Положительный эффект на HR, Emax-модель, пропорциональная остаточная ошибка	3373.48	Нет
…	…	…

AIC – критерий Акаике

Параметр	Значение	RSE, %
E_{max}	0.55	6.56
EC_{50}, ng/mL	34.41	20.81

Механизм действия верапамила, определенный моделью, совпал с реальным механизмом действия

Выводы

1. По результатам систематического поиска доклинических исследований применения препарата верапамил на крысах было найдено 2 фармакокинетических исследования и 2 телеметрических исследования

2. Найденные данные успешно интегрированы в физиологически-обоснованную модель динамики сердечно-сосудистых биомаркеров

3. Механизм действия верапамила на сердечно-сосудистую систему, определенный при помощи модели, совпал с реальным механизмом действия препарата

4. Дальнейшая разработка методики включает валидацию модели на данных препаратов с другим механизмом действия и сопоставление результатов между различными видами животных и человеком

Modeling & Simulation
Decisions

Спасибо за внимание!

Confidentiality Notice