

ПОСТРОЕНИЕ ОБОБЩЕННОЙ ПОПУЛЯЦИОННОЙ МОДЕЛИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ ТЕНОФОВИРА ДИЗОПРОКСИЛА ФУМАРАТА

Овсенева М.И.¹, Кулеш В.С.^{2,3,4}

¹Московский государственный университет имени М. В. Ломоносова, Российская Федерация, 119192, Москва, Ломоносовский пр., д. 27, корп. 1, Тел.: +79165409188,
E-mail: maria.ovseneva@mail.ru

²Первый МГМУ им. И.М.Сеченова, Центр математического моделирования в разработке лекарств, Российская Федерация, 119019, Москва, Никитский бульвар, д. 13, стр. 1

³ООО “Эм энд Эс Десижанс”, Российская Федерация, Москва, 125167, Нарышкинская аллея, д. 5

⁴Институт вычислительной математики РАН имени Г. И. Марчука, Российская Федерация, 119333, Москва, ул. Губкина, 8

Благодаря применению антиретровирусной терапии (АРВТ) инфекция вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) стала хроническим управляемым заболеванием. Однако высокая изменчивость ВИЧ приводит к развитию резистентности к АРВТ, что обуславливает разработку новых режимов комбинированной АРВТ.

На сегодняшний день неотъемлемой частью разработки лекарственных препаратов (ЛП) является применение математического моделирования, в частности, метода популяционного моделирования фармакокинетики (ФК). Популяционная модель ФК (далее – модель) позволяет прогнозировать экспозицию препарата для разных режимов введения, что важно для разработки новых комбинированных терапий. Наиболее применяемым препаратом АРВТ в клинической практике является тенофовира дизопростил fumarate (далее – тенофовир) из группы нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Наличие в научной литературе разнообразия ФК моделей тенофовира, построенных на разных наборах данных, обуславливает анализ опубликованных моделей с целью получения обобщенной модели для её дальнейшего использования в разработке новых режимов терапии.

В данной работе был проведен систематический поиск существующих ФК моделей тенофовира и их отбор для последующего анализа и воспроизведения. Методы проведения мета-анализа и мета-регрессии были использованы для получения средневзвешенных оценок значений популяционных параметров и включения влияния индивидуальных характеристик пациентов. Поиск моделей был осуществлён с использованием базы данных PubMed, воспроизведение моделей и проведение мета-анализа осуществлялись с использованием языка программирования R версии 4.0.2. Воспроизведение моделей выявило высокую гетерогенность данных, использованных для их построения, что приводило к большому разбросу значений популяционных параметров. Была построена обобщенная двухкомпарментная ФК модель тенофовира со средневзвешенными оценками популяционных параметров и включением влияния клиренса креатинина, веса, типа элиминации, пола и состояния здоровья пациентов на параметры модели.