

# Оптимізація циркадіанних схем інфузії препаратів для персоналізованої хронотерапії раку

**Р. Дж.У. Гілл<sup>1</sup>, П. Ф. Інномінато<sup>2,3</sup>, Ф. Леві<sup>3,4</sup>, А. Баллеста<sup>4</sup>**

1. Центр Ради з інженерно-фізичних досліджень (EPSRC) та Ради з медичних досліджень (MRC) для докторської підготовки з математики для систем реального світу, Університет Ворвіка, м. Ковентрі, Велика Британія
2. Центр раку Північного Уельсу, Ісбіті Гвінед; Рада охорони здоров'я Університету Бетсі Кадваладр, м. Бангор, Велика Британія
3. Команда хронотерапії раку, Центр досліджень раку, Відділ біомедичних наук, Медична школа Ворвіка, м. Ковентрі, Велика Британія
4. Національний інститут охорони здоров'я та медичних досліджень (INSERM) та Університет Париж-Південь, команда «Хронотерапія раку та післяопераційні функції печінки», Кампус CNRS, Віль, F-94807, м. Вільжуїф, Франція; почесна посада, Університет Ворвіка, Велика Британія

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Прецизійна медицина потребує точних технологій для призначення лікарських препаратів і відповідних фармакологічних систем для аналізу даних пацієнтів.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Проведено математичний аналіз фармакокінетичних (ФК) даних дослідження OPTILIV, в якому пацієнти з раком отримували оксаліплатин, 5-фторурацил та іринотекан за хрономодульованими схемами за допомогою інфузійної помпи з уведенням у печінкову артерію. Для точного представлення динаміки розчину препаратів від помпи до крові пацієнта була розроблена відповідна модель, яку прив'язали до напівмеханістичних ФК-моделей для аналізу міжіндивідуальної варіабельності ФК-параметрів.

## ■ ЗАРУБІЖНИЙ ДОСВІД

**РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Модель прогнозувала великі часові затримки (до 1 год 41 хв) від фактичного запуску помпи до виявлення хіміопрепарату в крові пацієнта, що було підтверджено ФК-даними. Раптовий стрибок доставки препарату в печінкову артерію після промивання глюкозою після інфузії становив до 10,7 % від призначеної дози. Для точної експозиції препарату, визначеної лікарем, були розроблені нові профілі доставки, котрі ґрунтуються на створеній моделі. Повний математичний фреймворк дав змогу досягти дуже високої точності в індивідуальних ФК-профілях «концентрація-час». Найменша різниця між пацієнтами у ФК-параметрах була відзначена для іринотекану, помірною – для оксаліплатину й найбільшою – для 5-фторурацилу. Кластеризація пацієнтів відповідно до значень їхніх ФК-параметрів виявила підгрупи хворих для кожного препарату, в яких міжіндивідуальна варіабельність була значно меншою порівняно із загальною популяцією.

**ВИСНОВКИ.** Дослідження надало повний математичний фреймворк для оптимізації введення хіміопрепаратів за допомогою інфузійних помп, а також інформацію щодо міжіндивідуальної варіабельності ФК, що є важливим кроком до прецизійної та персоналізованої хронотерапії раку.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** рак, хронотерапія, хіміотерапія, циркадіанний ритм, фреймворк.