

## **Математическое моделирование антигипертензивной терапии азилсартана медоксомилом на примере клинических данных реального пациента**

**Бородулина А.Д.\*<sup>1,2</sup>, Кутумова Е.О.<sup>1,2,3,4</sup>, Лифшиц Г.И.<sup>5</sup>,  
Колпаков Ф.А.<sup>2,3,4</sup>**

<sup>1</sup>*Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия*

<sup>2</sup>*ООО “BIOSOFT.RU”, Новосибирск, Россия*

<sup>3</sup>*Научно-технический университет «Сирius», Россия*

<sup>4</sup>*Федеральный исследовательский центр информационных и вычислительных  
технологий, Новосибирск, Россия*

<sup>5</sup>*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск,  
Россия*

**Аннотация.** Артериальная гипертензия - патология, характеризующаяся повышенным систолическим и/или диастолическим давлением. Контроль заболевания может происходить посредством различных классов антигипертензивных препаратов. В данном исследовании производится моделирование ответа сердечно-сосудистой и почечной систем человека на действие антагониста рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомилом с учетом двойных комбинаций этого препарата с тиазидным диуретиком гидрохлоротиазидом,  $\beta$ -адреноблокатором бисопрололом и блокатором кальциевых каналов амлодипином. С этой целью на базе программного комплекса BioUML рассматривается ранее разработанная агентная математическая модель регуляции артериального давления со встроенными функциями влияния гидрохлоротиазида, бисопролола и амлодипина. В качестве функции влияния азилсартана в эту модель была добавлена дозозависимая константа, которая в соответствии с фармакологическим действием препарата снижает скорость связывания ангиотензина II с рецепторами АТ1. Идентификация данной константы осуществлялась на основе известных клинических испытаний азилсартана. Тестирование модели проводилось на популяции виртуальных пациентов (равновесных параметризаций модели в рамках заданных физиологических ограничений) с неосложненной артериальной гипертензией и равномерно распределенными значениями систолического/диастолического давления и частоты сердечных сокращений, после чего рассматривался методологический вопрос адаптации модели к клиническим показателям реального пациента.

**Ключевые слова:** *артериальная гипертензия, антигипертензивные препараты, сердечно-сосудистая система, почечная система, виртуальные пациенты, BioUML.*

### **ВВЕДЕНИЕ**

Артериальная гипертензия (АГ) – синдром повышения систолического артериального давления  $\geq 140$  мм рт. ст. и/или диастолического артериального давления

---

\*borodulinaad@gmail.com

$\geq 90$  мм рт. ст. [1], который является частой патологией среди людей по всему миру. В России ее распространенность составляет 44 % [2]. У пациентов, имеющих АГ и находящихся без должного наблюдения в течение длительного времени, возникает высокий риск поражения органов-мишеней, что может привести к гипертрофии левого желудочка, почечной недостаточности, инфаркту миокарда и мозговому инсульту [3]. Своевременная консультация врача, изменение образа жизни (физические нагрузки, правильно подобранная диета, отказ от вредных привычек) и возможное медикаментозное лечение снижают эти риски [4].

В поддержании физиологических уровней артериального давления (АД) принимают участие такие регуляторы, как эндокринная и нервная системы, ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), а также водно-электролитный баланс [5].

На данный момент в медицинской практике применяются 5 основных типов антигипертензивных препаратов [1, 6]:

1. ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) – снижают активность РААС, предотвращая преобразование ангиотензина I в ангиотензин II;
2. блокаторы AT1-рецепторов ангиотензина-II (например, азилсартана медоксомил) – ингибируют связывание ангиотензина II с AT1-рецепторами;
3. антагонисты кальция – оказывают вазодилатирующее действие;
4.  $\beta$ -адреноблокаторы – уменьшают сердечный выброс и, как следствие, частоту сердечных сокращений, снижают секрецию ренина и активность симпатической нервной системы;
5. диуретики (как правило, тиазиды и тиазидоподобные диуретики) – ингибируют транспортный белок, обеспечивающий перенос натрия и хлора в клетки канальцевого эпителия, вследствие чего увеличивается выведение этих электролитов с мочой, что сопровождается усилением диуреза и уменьшением объема циркулирующей крови.

При выборе стратегии лечения особое внимание уделяют возможным сопутствующим заболеваниям (сердечная и почечная недостаточность, ожирение, каротидный и коронарный атеросклероз и т.д.). Зачастую наиболее эффективным оказывается назначение комбинации препаратов, подходящих пациенту. В этой связи математическое моделирование регуляции АГ с учетом влияния антигипертензивных препаратов с различными механизмами действия предоставляет возможность оценить эффект той или иной комбинации лекарств на пациентов с определенными физиологическими особенностями и/или патологиями, что позволяет спрогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также правильно подобрать лекарственную терапию.

На данный момент существуют различные модели сердечно-сосудистой и почечной систем человека, позволяющие исследовать его физиологию за счет анализа и аналитики биологических данных в нормальных и девиантных условиях. Так, например, в работе [7] изучается влияние активности симпатической нервной системы почек на АД. В работах М. Хэллоу моделируется ответ на антигипертензивную терапию [8], а также производится построение детальной модели физиологии почек с учетом механизмов контроля, участвующих в поддержании водно-солевого гомеостаза [9]. Модель профессора Ю.В. Солодяникова представляет кровеносную систему в виде кольцевой последовательности компартментов, которая включает в себя левый и правый желудочки сердца, а также артериальный и капиллярно-венозный резервуары большого

и малого кругов кровообращения [10]. Так, на основании вышеперечисленных моделей была разработана модульная агентная модель сердечно-сосудистой и почечной систем человека [11], в которую далее были встроены представители основных классов антигипертензивных препаратов, включая блокатор рецепторов ангиотензина II лозартан, блокатор кальциевых каналов амлодипин, ингибитор АПФ эналаприл,  $\beta$ -адреноблокатор бисопролол и тиазидный диуретик гидрохлоротиазид [12].

Помимо перечисленных средств в медицинской практике широко применяются и другие препараты для лечения АГ. К ним, в частности, относится недавно разработанный блокатор рецепторов ангиотензина II азилсартана медоксомил (торговое название – Эдарби®) [13]. Эдарби® является пролекарством, которое после приема внутрь гидролизуется в желудочно-кишечном тракте до активного остатка азилсартана. Как показывают исследования, азилсартана медоксомил превосходит аналоги в регулировании АД, а также способствует снижению инсулинорезистентности и улучшению эластичности сосудов [14, 15, 16].

Целью данного исследования стало моделирование ответа сердечно-сосудистой и почечной систем человека на монотерапию азилсартана медоксомилом, а также двойные комбинации этого препарата с гидрохлоротиазидом, бисопрололом и амлодипином для пациента с АГ, анонимная история болезни которого была предоставлена отделом Центра новых медицинских технологий ИХБФМ СО РАН.

В качестве программного обеспечения в текущей работе мы использовали разрабатываемую лабораторией Ф.А. Колпакова [17, 18] платформу BioUML, в которую интегрирована базовая модель сердечно-сосудистой и почечной систем человека с учетом фармакодинамических эффектов лозартана, амлодипина, эналаприла, бисопролола и гидрохлоротиазида [12], а также все необходимые методы вычислений.

## МЕТОДЫ

### 1. Математический формализм

Для описания функционирования сердечно-сосудистой и почечной систем человека во времени рассматривается задача Коши:

$$\begin{cases} \frac{dX(t)}{dt} = F(X(t), Y(t), P, t) \\ X(0) = X_0 \\ Y(t) = G(X(t), Y(t), P, t) \end{cases}$$

$$X(t) = \begin{pmatrix} X_1(t) \\ X_2(t) \\ \cdot \\ \cdot \\ X_n(t) \end{pmatrix} \quad Y(t) = \begin{pmatrix} Y_1(t) \\ Y_2(t) \\ \cdot \\ \cdot \\ Y_m(t) \end{pmatrix} \quad P = \begin{pmatrix} P_1 \\ P_2 \\ \cdot \\ \cdot \\ P_l \end{pmatrix}, \quad (1)$$

где векторы  $X(t)$  и  $Y(t)$  определяются соответственно функциями  $F: R^{n+m+l+1} \rightarrow R^n$  и  $G: R^{n+m+l+1} \rightarrow R^m$ ,  $n$  и  $m$  – размерности этих переменных, а вектор  $P$  отвечает за постоянные параметры, используемые в системе уравнений (1), которая является гибридной (дискретно-непрерывной) [19]. Поскольку модель описывает динамику системы кровообращения, её поведение связано с сердечным циклом. В этой связи будем считать, что модель находится в состоянии равновесия, если все ее

переменные значения либо не изменяются (систолическое/диастолическое давление), либо устойчиво колеблются с амплитудой, равной продолжительности сердечного цикла. Так, например, системное артериальное давление является динамической переменной, которая увеличивается в систолу и уменьшается в диастолу.

При помощи дискретных событий, характеризующих мгновенное изменение параметров и переменных системы, моделируется, например, момент приема лекарства или переключение между этапами сердечного цикла (систолой и диастолой). Для определения каждого события вводится логическая функция  $D: R^{n+m+l+1} \rightarrow [0, 1]$ , которая отслеживает модельное время  $t_0$  срабатывания этого события : существует  $\Delta > 0$ , такое, что  $D(X(t), Y(t), P(t), t) = 0$  и  $D(X(t_0), Y(t_0), P(t_0), t_0) = 1$  для всех  $t \in [t_0 - \Delta, t_0]$ .

При  $t = t_0$  происходит скачкообразное изменение ряда переменных в  $\mathbf{X}$  и параметров в  $\mathbf{P}$  функциями  $C_X: R^{n+m+l+1} \rightarrow R^n$  и  $C_P: R^{n+m+l+1} \rightarrow R^l$  соответственно:

$$\begin{cases} X' = C_X(X(t_0), Y(t_0), P, t_0) \\ P' = C_P(X(t_0), Y(t_0), P, t_0). \end{cases}$$

Таким образом, с момента времени  $t_0$  постановка задачи Коши осуществляется со следующими условиями:

$$\begin{aligned} X(t_0) &= X' \\ P &= P'. \end{aligned}$$

Для нахождения решения системы (1) используется программный пакет JVOODE, который является портированной с языка C на Java и интегрированной в BioUML реализацией численного решателя CVODE [20], основанного на методе Адамса – Мултона.

## 2. Визуальное моделирование в BioUML

Построение математической модели биологической системы значительно упрощается посредством графического представления каждого компонента этой системы. Используя визуальное моделирование, в текущем исследовании мы сопоставляем каждому математическому объекту (алгебраическому/дифференциальному уравнению, дискретному событию и т.д.) его графическое представление на диаграмме. Свойства графических элементов могут быть отредактированы пользователем при необходимости. Графические представления, которые использовались в работе, перечислены в таблице 1.

## 3. Модульное и агентное моделирование

Появление различных математических моделей систем человеческого организма ведет к попытке их объединения в одно целое. Однако такой подход рождает сложные структуры, поэтому закономерным шагом становится разделение объемной системы уравнений, составляющих модель, на подсистемы – модули. В случае, когда необходимо обеспечить функционирование модулей в существенно разных временных шкалах, применяют агентный подход к моделированию биологических процессов. Так, например, почечная функция характеризуется довольно продолжительной регуляцией водно-солевого баланса, тогда как одно сердцебиение занимает около секунды или чуть меньше из расчета, что у взрослого человека сердцебиение составляет примерно 65–90 ударов в минуту. Агент – это автономный объект, который, руководствуясь определенными законами и правилами, адаптивно функционирует и взаимодействует с другими агентами [21]. Каждый агент имеет индивидуальное внутреннее устройство: встроенную математическую модель, а также подходящий численный решатель. Графическое представление агентного моделирования продемонстрировано в таблице 2.

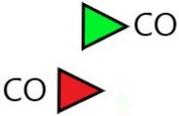
Таблица 1. Графическая нотация модели в программе BioUML

Элемент модели	Пример графического представления в BioUML	Описание примера
Уравнение	$\frac{dCycle_{time}}{dt} = 1$ $PRC(0) = PRC_{nom}$ $V = 111.5 \cdot TBW + 650$	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Дифференциальное уравнение</li> <li>2. Начальное условие</li> <li>3. Выражение</li> </ol>
Функция	$\text{sgn}(x, y) = \begin{cases} 0, & x \leq 0 \text{ и } y \leq 0 \\ y, & \text{else} \end{cases}$	Получает на вход значения аргументов, проводит вычисления, возвращает результат выражения.
Дискретное событие	$\text{math-event}$ $\text{when: time} > 86400$ $Azilsartan_{40} = 1$	Мгновенное изменение параметров и переменных системы, например, момент приема лекарства или переключение между этапами сердечного цикла. В приводимом примере через 86400 секунд (1 день) модельного эксперимента посредством изменения значения индикатора $Azilsartan_{40}$ с 0 на 1 имитируется прием 40 мг азилсартана, который способствует мгновенному изменению в динамике модели.

В BioUML взаимодействие агентов осуществляется посредством третьей стороны – программой, называемой планировщиком, на основе связей, определяющих передачу значений переменных. Агентное моделирование строится по принципу “снизу вверх” с учетом заданной временной сетки (начало – конец работы и шаг для обмена агентов значениями) и в случае модели, состоящей из одного быстрого и одного медленного агентов, имитирующих работу сердечно-сосудистой и почечной систем человека соответственно (рис. 1), реализуется при помощи следующего алгоритма (обоснование приводится в работе [11]):

1. Медленному агенту планировщиком предоставляются изменения, которые были внесены в его входные переменные быстрым агентом на предыдущем шаге или на старте симуляции.
2. Для медленного агента осуществляется шаг по времени ( $t_i \rightarrow t_{i+1} = t_i + \Delta$ ), состоящий в численном решении математической модели агента на протяжении всего шага ( $\Delta$ ).
3. Изменения, сделанные медленным агентом, передаются планировщику и далее быстрому агенту.
4. Для быстрого агента осуществляется шаг по времени, состоящий в численном

**Таблица 2.** Графическая нотация некоторых элементов модели в программе BioUML

Элемент модели	Пример графического представления в BioUML	Описание примера
Модуль		Модуль содержит в себе математическую модель подсистемы, являясь элементом более сложной модели всей системы.
Связи		Направленная связь устанавливается между входным и выходным портами.
Порты		Входной порт – переменная, которая используется в модуле, но вычисленная вне его. Выходной порт – переменная, которая вычисляется в модуле, а далее может быть использована за его пределами.

решении математической модели агента до тех пор, пока модель не достигнет равновесия. После этого необходимые равновесные значения фиксируются для передачи планировщику, а модельное время агента изменяется на следующую точку временного диапазона ( $t_i \rightarrow t_{i+1}$ ).

5. Производится проверка, завершена ли симуляция, если нет, происходит переход к пункту 1.

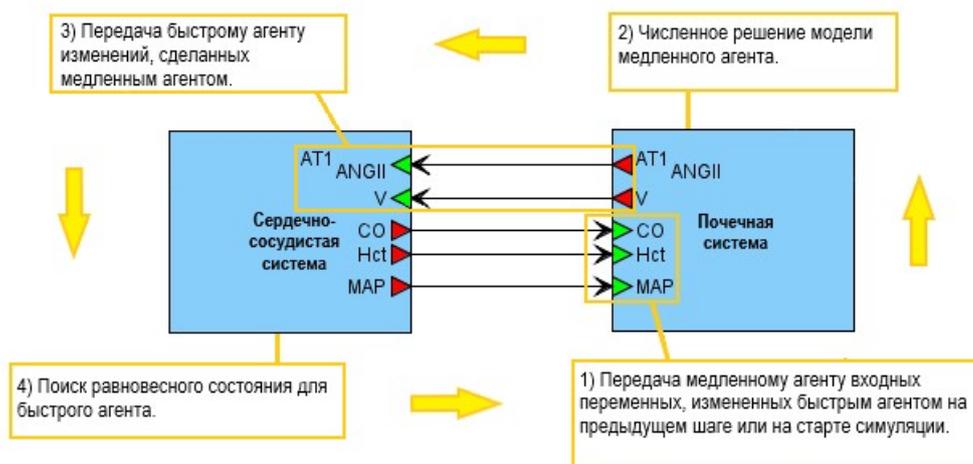
#### 4. Идентификация параметров модели

Решение обратной задачи идентификации параметров системы (1) в данной работе осуществляется за счет минимизации целевой функции расстояний между смоделированными равновесными значениями  $\bar{Q} = (Q_1, Q_2, \dots, Q_k)$  и клиническими измерениями  $\bar{Q}^{exp} = (Q_1^{exp}, Q_2^{exp}, \dots, Q_k^{exp})$ , которая определяется как взвешенная сумма квадратов разностей координат  $\bar{Q}$  и  $\bar{Q}^{exp}$ :

$$f_{distance} = \sum_{i=1}^k \frac{w_{min}}{w_i} (Q_i - Q_i^{exp})^2, \tag{2}$$

где  $w_i = Q_i^{exp}$ , а  $w_{min} = \min_i(w_i)$ .

Для учета дополнительных клинически известных ограничений, налагаемых на переменные модели  $W_1(t), W_2(t), \dots, W_r(t) : W_i^{min} \leq W_i(t) \leq W_i^{max}, i = \overline{1, r}$ , мы также



**Рис. 1.** Алгоритм симуляции агентной модели, демонстрирующей взаимодействие сердечно-сосудистой и почечной систем. Значения среднего артериального давления (MAP), сердечного выброса (CO) и гематокрита (Hct) передаются медленному агенту почечной системы. После того как этот агент сделает один шаг по времени, значения общего объема крови (V) и концентрации ангиотензина II, связанного с AT1-рецепторами (AT1\_ANGII), сообщаются быстрому агенту сердечно-сосудистой подмодели. Далее осуществляется поиск равновесного состояния быстрого агента, после чего процесс повторяется.

рассматривали штрафную функцию:

$$f_{penalty} = \sum_t \left( \sum_{i=1}^r \max\{0, W_i^{min} - W_i(t)\}^2 + \sum_{i=1}^r \max\{0, W_i(t) - W_i^{max}\}^2 \right), \quad (3)$$

где суммирование производится в узлах численной сетки по времени для  $t \in [t_s, t_s + \delta]$ ,  $t_s$  – некоторый момент времени после достижения моделью равновесного состояния, а  $\delta$  – длительность сердечного цикла в этом состоянии.

## 5. Понятие “виртуальный пациент”

Каждый равновесный набор параметров и переменных модели в рамках заданных физиологических ограничений может быть рассмотрен как виртуальный пациент. Построив популяцию виртуальных пациентов, имитирующих клинические измерения показателей реального человека, мы можем спрогнозировать ответ организма на тот или иной антигипертензивный препарат, а также его эффективность. Все параметры виртуального пациента можно разделить на две группы:

1. Индивидуальные (персональные) – параметры, которые могут изменяться в пределах нормы/патологии или клинически измерены у реального пациента и зафиксированы.
2. Общие – параметры, одинаковые для всех виртуальных пациентов (для всей популяции).

## 6. Генерация одного виртуального пациента

Генерация виртуального пациента происходит посредством поиска равновесного состояния модели с учетом референсных физиологических диапазонов. В случае параметров модели эти диапазоны определяют границы пространства поиска, в случае

переменных – допустимую область, используемую для вычисления штрафной функции (3). Так как агентная модель сходится к состоянию равновесия гораздо медленнее, чем каждый из агентов по отдельности, оптимизацию параметров модели разумно выполнять для агентов независимо друг от друга. Среднее артериальное давление (МАР), сердечный выброс (СО) и гематокрит (Hct) могут быть взяты из истории болезни пациента или, при их отсутствии, случайным образом выбраны из физиологических диапазонов в зависимости от имеющихся заболеваний пациента. По завершению оценки параметров почечной подмодели равновесные значения общего объема крови (V) и концентрации ангиотензина II, который связан с рецепторами AT1\_ANGII, передаются сердечно-сосудистому агенту. После для этого агента производится оптимизация параметров посредством минимизации функции расстояния (2) между смоделированными и фиксированными равновесными значениями МАР и СО при постоянном Hct. Далее равновесные значения двух агентов объединяются, формируя виртуального пациента (рис. 2).



**Рис. 2.** Алгоритм генерации одного виртуального пациента.

После генерации каждый виртуальный пациент подвергается проверке на устойчивость к изменению солевой нагрузки, которая соответствует величине потребления человеком соли в течение дня. Данная проверка производится с целью отсеивания из популяции тех пациентов, которые показывают заведомо нереалистичную динамику. Эксперимент с солевой нагрузкой заключается в мгновенном изменении величины потребления натрия (параметр  $\Phi_{sodin}$ ) с равновесного нормального значения на повышенное значение (т.е. моделируется ситуация внезапного перехода пациента с нормальной диеты на диету с высоким содержанием соли) и в последующем наблюдении за переменными модели. В случае сходимости к новому равновесному состоянию с повышенным артериальным давлением и сниженной частотой сердечных сокращений (ЧСС) виртуальный пациент включался в дальнейший анализ. Остальные пациенты, у которых тест на фоне повышения общего объема крови привел к неконтрольному увеличению объема крови в легочных венах и, как следствие, отеку легких [22, 23], не были взяты в рассмотрение.

## 7. Виртуальная популяция для обучения и тестирования модели

Обучение модели для имитации лечения азилсартаном и последующее тестирование производились при использовании виртуальной популяции с равномерно распределенными значениями таких физиологических характеристик, как систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давления (ДАД), ЧСС, масса тела (МТ) и индекс массы тела (ИМТ). Для создания такой популяции использовалась

функция, генерирующая случайные величины с конкретным математическим ожиданием ( $\mu$ ) и стандартным отклонением ( $SD$ ):

$$\Omega = \mu + SD * Z, \quad (4)$$

где  $Z$  – стандартная нормальная величина.

Проанализировав клинические измерения характеристик пациентов с гипертензией [12], мы использовали следующие базовые значения:

**Таблица 3.** Базовые характеристики популяции для обучения и тестирования модели. Данные приводятся в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение

САД, мм.рт.ст.	ДАД, мм.рт.ст.	ЧСС, уд./мин.	ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	МТ, кг
160 $\pm$ 10	100 $\pm$ 10	75 $\pm$ 10	29 $\pm$ 5	80 $\pm$ 20

При известных значениях МТ и ИМТ рост пациента рассчитывался по формуле:

$$\text{рост} = 100 * \sqrt{\text{МТ/ИМТ}}(\text{см}).$$

Критерии включения в популяцию: САД  $\geq$  140 мм. рт. ст. и/или ДАД  $\geq$  90 мм. рт. ст., ИМТ  $>$  22 кг/м<sup>2</sup>, средний рост 160–180 см.

Критерии исключения из популяции: тяжелая артериальная гипертензия (САД  $>$  179.5 мм. рт. ст. или ДАД  $>$  109.5 мм. рт. ст), ожирение второй и более степени (ИМТ  $>$  36 кг/м<sup>2</sup>), ЧСС  $<$  60 или ЧСС  $>$  90 уд./мин.

Процесс создания популяции происходил следующим образом:

1. Генерация САД, ДАД, ЧСС, ИМТ и МТ при использовании функции (4) с учетом базовых значений математических ожиданий и стандартных отклонений, приведенных в таблице 3, в рамках критериев включения и исключения пациентов, приводимых выше; выбор пола пациента (женщина или мужчина) с вероятностью  $\frac{1}{2}$ .
2. Установка значений массы  $w$ , роста  $h$  и пола пациента в модель для оценки общего объема крови  $N_{bv}$  в организме по формуле Надлера [24]:

Мужчины:

$$N_{bv} = 0.3669 * h^3 + 0.03219 * w + 0.6041; \quad (5)$$

Женщины:

$$N_{bv} = 0.3561 * h^3 + 0.03308 * w + 0.1833.$$

Создание виртуального пациента посредством решения задачи оптимизации – минимизации целевой функции (2) для переменных САД, ДАД и ЧСС. (Список идентифицируемых параметров, а также список ограничений, которые накладываются на переменные модели и характеризуют физиологию пациента с неосложненной АГ, приводятся в работе [12]).

3. Проверка сгенерированного пациента (если решение задачи оптимизации найдено) при помощи эксперимента с солевой нагрузкой. В случае стабильной динамики – добавление виртуального пациента в итоговую популяцию.

Процесс повторяется до получения необходимого количества пациентов в популяции.

## 8. Виртуальная популяция для реального пациента

При генерации популяции для реального пациента с АГ равномерное распределение значений САД, ДАД, ЧСС, МТ и ИМТ не требуется, т.к. эти характеристики могут быть легко измерены клиническим путем и берутся из истории болезни пациента. Помимо данных значений модель также может учитывать ударный объем сердца, фракцию выброса, а также такие показатели крови, как гемоглобин, гематокрит, общий белок, глюкоза, мочевины и креатинин. Также важным фактором являются возможные сопутствующие АГ заболевания пациента, влияющие на определение пространства поиска идентифицируемых параметров и выбор ограничений, налагаемых на переменные величины модели. В настоящее время модель может учитывать такие заболевания, как: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, легочная гипертензия, диастолическая дисфункция левого желудочка, гипертрофия левого желудочка, хроническая почечная недостаточность, регургитация клапанов сердца (митральная, трикуспидальная, аортальная, легочная).

Процесс создания виртуальной популяции для реального пациента происходит по следующему алгоритму:

1. Установить в модель постоянные значения параметров (при их наличии в истории болезни): рост, вес, показатели крови.
2. Оценить значения общего объема крови по формуле Надлера (5) с учетом веса, роста и пола пациента из истории болезни. Создать виртуального пациента посредством решения задачи оптимизации – минимизации целевой функции (2) для переменных САД, ДАД, ЧСС, а также таких переменных, как сердечный выброс, фракция выброса, скорость клубочковой фильтрации и концентрация натрия в крови при наличии соответствующих измерений в истории болезни. (Список идентифицируемых параметров с учетом пространства поиска, а также список ограничений переменных модели в зависимости от сердечно-сосудистых и/или почечных заболеваний дан в статье [11]).
3. Проверить, что переменные, использованные для расчета целевой функции задачи оптимизации, имеют отклонение от заданных значений не более 5 %.
4. Проверить сгенерированного пациента при помощи эксперимента с солевой нагрузкой. В случае стабильной динамики – добавить виртуального пациента в итоговую популяцию.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

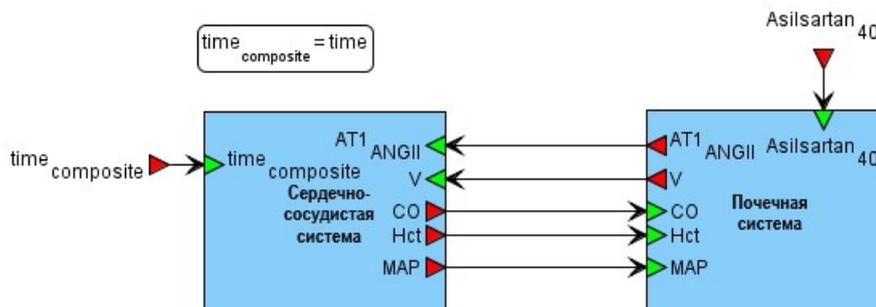
### 1. Моделирование действия азилсартана медоксомила

Ангиотензин-II (ANGII) – это гормон, оказывающий физиологическое действие путем связывания с рецепторами клеток различных органов (сердце, почки). Ключевую роль в таком действии занимают АТ1 рецепторы. Первостепенной задачей исследования стояло моделирование лечения артериальной гипертензии азилсартана медоксомилом, который является блокатором данных рецепторов. Азилсартана медоксомил уменьшает активность РААС, вызывая при этом снижение АД. В модели вводится фармакодинамический эффект азилсартана – ARB, который по аналогии с работой [8] вычисляется по следующей формуле:

$$ARB = eff_{Azilsartan} * Azilsartan_{40},$$

где  $Azilsartan_{40}$  – индикатор, принимающий значения 1 в случае имитации приёма лекарства и 0 иначе,  $eff_{Azilsartan}$  – константа действия. Влияние препарата на скорость  $c_{AT1}$  связывания ANG II с рецепторами AT1 определяется по формуле:

$$c'_{AT1} = c_{AT1} * (1 - ARB). \quad (6)$$



**Рис. 3.** Композитная диаграмма, демонстрирующая взаимодействие сердечно - сосудистой и почечной систем с учетом влияния азилсартана. Азилсартана медоксомил оказывает действие на динамику почечной системы, поэтому сигнал включения режима лечения передается с верхнего уровня диаграммы в модуль почечной системы. Здесь  $time_{composite}$  - это модельное время, которое передается в сердечно-сосудистый модуль для моделирования динамики гидрохлортиазида, эффект которого рассматривается в комплексе с азилсартана медоксомилом.

## 2. Идентификация параметра действия азилсартана

Для идентификации параметра действия азилсартана медоксомила  $eff_{Azilsartan}$  была сформирована тестовая популяция из 100 виртуальных пациентов, имеющих артериальную гипертензию и равномерно распределенные значения САД, ДАД, ЧСС, МТ и ИМТ, по алгоритму, описанному выше. Далее выполнялась оптимизация константы  $eff_{Azilsartan}$  для каждого виртуального пациента так, чтобы моделируемые изменения САД и ДАД равнялись средним экспериментальным изменениям этих параметров (на 20 и 10 мм.рт.ст. соответственно), полученным в ходе клинического исследования 40 мг азилсартана медоксомила в популяции пациентов с неосложненной АГ [14]. После этого мы нашли среднее значение  $eff_{Azilsartan} = 0.973$  в виртуальной популяции и приняли его как эталонное для дальнейшего анализа.

## 3. Тестирование модели

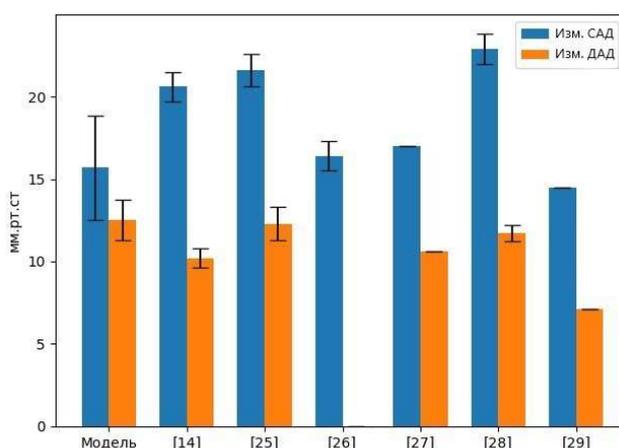
Для проверки модели использовалась популяция из 186 виртуальных пациентов с неосложненной АГ (табл. 4) [12], генерация которой была основана на алгоритме, описанном выше.

Используя фармакодинамическую функцию действия азилсартана (6), мы смоделировали четырехнедельное антигипертензивное лечение тестовой популяции. Результаты сравнения симулируемых изменений САД и ДАД при монотерапии азилсартаном с экспериментальными измерениями (характеристика которых дана в таблице 1 приложения 1) представлены на рисунке 4. По результатам моделируемого лечения значения САД и ДАД составили соответственно 138.6/88.8, что показывает эффективность препарата.

Для тестирования комбинированной терапии мы рассмотрели следующие сочетания препаратов, применяемые в медицинской практике:

**Таблица 4.** Базовые характеристики виртуальной популяции пациентов с неосложненной АГ

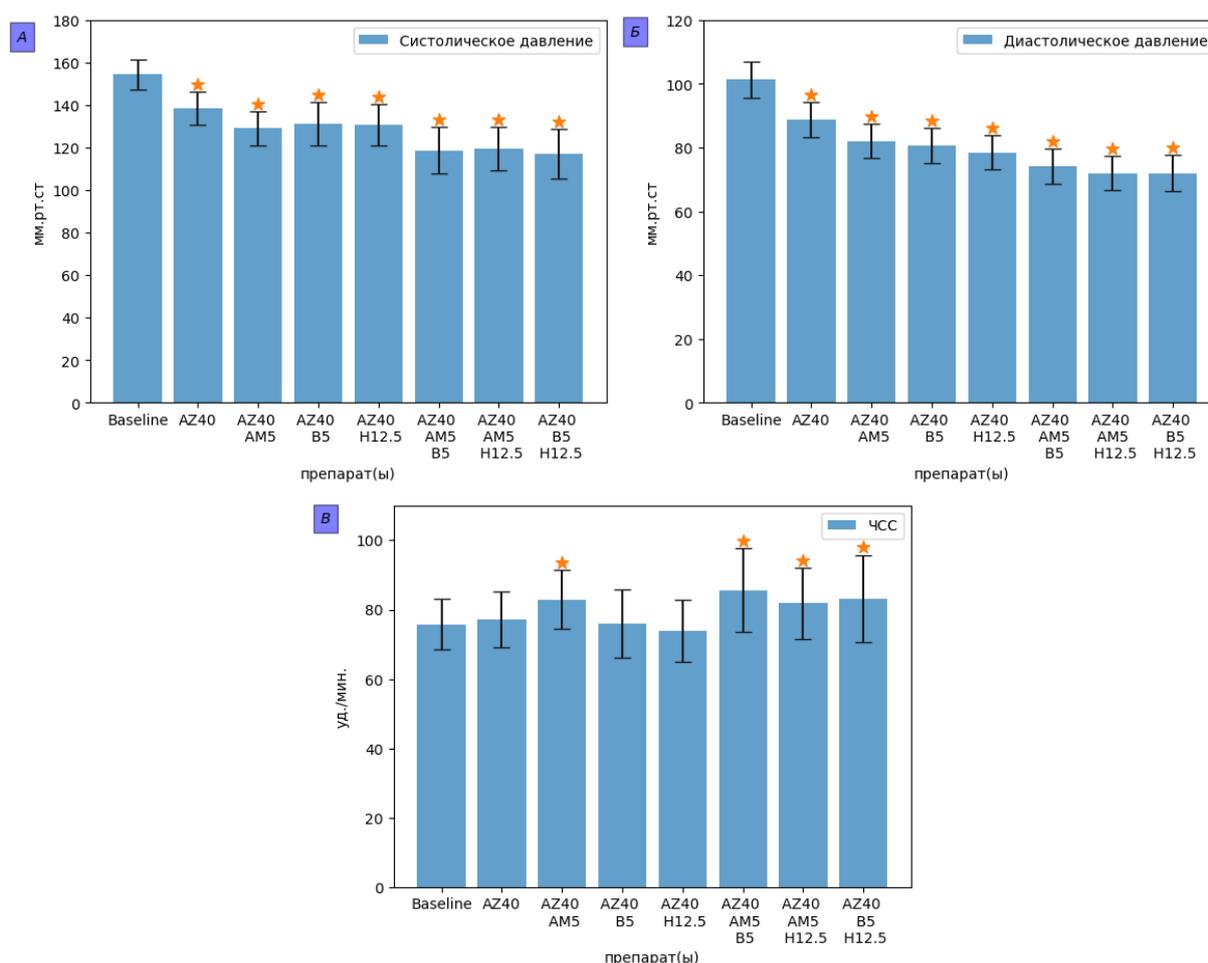
Характеристики	Пациенты ( $n = 186$ ), значение $\pm SD$
Систолическое давление, мм. рт.ст.	$154.3 \pm 7.0$
Диастолическое давление, мм. рт.ст.	$101.3 \pm 5.6$
ЧСС, уд./мин.	$75.8 \pm 7.4$
Масса, кг	65

**Рис. 4.** Сравнение экспериментальных и смоделированных значений изменения САД/ДАД с начального уровня до уровня, полученного в ходе лечения. Данные приводятся в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение. Для статей [27], [29] показаны только средние значения ввиду того, что информация о средних отклонениях величин в работах опущена.

1. AZ40AM5 – азилсартана медоксомил, 40 мг + амлодипин, 5 мг;
2. AZ40B5 – азилсартана медоксомил, 40 мг + бисопролол, 5 мг;
3. AZ40H12.5 – азилсартана медоксомил, 40 мг + гидрохлоротиазид, 12.5 мг,
4. AZ40AM5B5 – азилсартана медоксомил, 40 мг + амлодипин, 5 мг + бисопролол, 5 мг;
5. AZ40AM5H12.5 – азилсартана медоксомил, 40 мг + амлодипин, 5 мг. + гидрохлоротиазид, 12.5 мг;
6. AZ40B5H12. – азилсартана медоксомил, 40 мг + бисопролол, 5 мг + гидрохлоротиазид, 12.5 мг;

Изменение артериального давления и частоты сердечных сокращений, предсказываемые моделью для этих комбинаций, приведены на рисунке 5. Как видно из данных, все препараты вызвали статистически значимое ( $P$ -value  $< 0.0001$ , критерий Колмогорова – Смирнова) снижение САД и ДАД и по-разному влияли на ЧСС (подробнее в таблице 4 приложения 1). Статистически значимое увеличение ЧСС наблюдалось при комбинированной терапии азилсартана медоксомилом в связке с амлодипином 5 мг,

которое сохранялось и в дополнении с бисопрололом 5 мг. Совместное применение азилсартана с гидрохлоротиазидом 12.5 мг не дало статистически значимых результатов, однако эта же комбинация в сочетании с амлодипином 5 мг показала увеличение ЧСС в среднем на семь ударов в минуту. Интересно, что добавление к данной комбинации бисопролола вместо амлодипина также способствовало увеличению ЧСС. Этот факт являлся следствием выраженного снижения артериального давления указанной тройкой препаратов, которое ведет к повышению ЧСС, нивелируя снижение данного параметра, которое вызывает монотерапия бисопрололом.

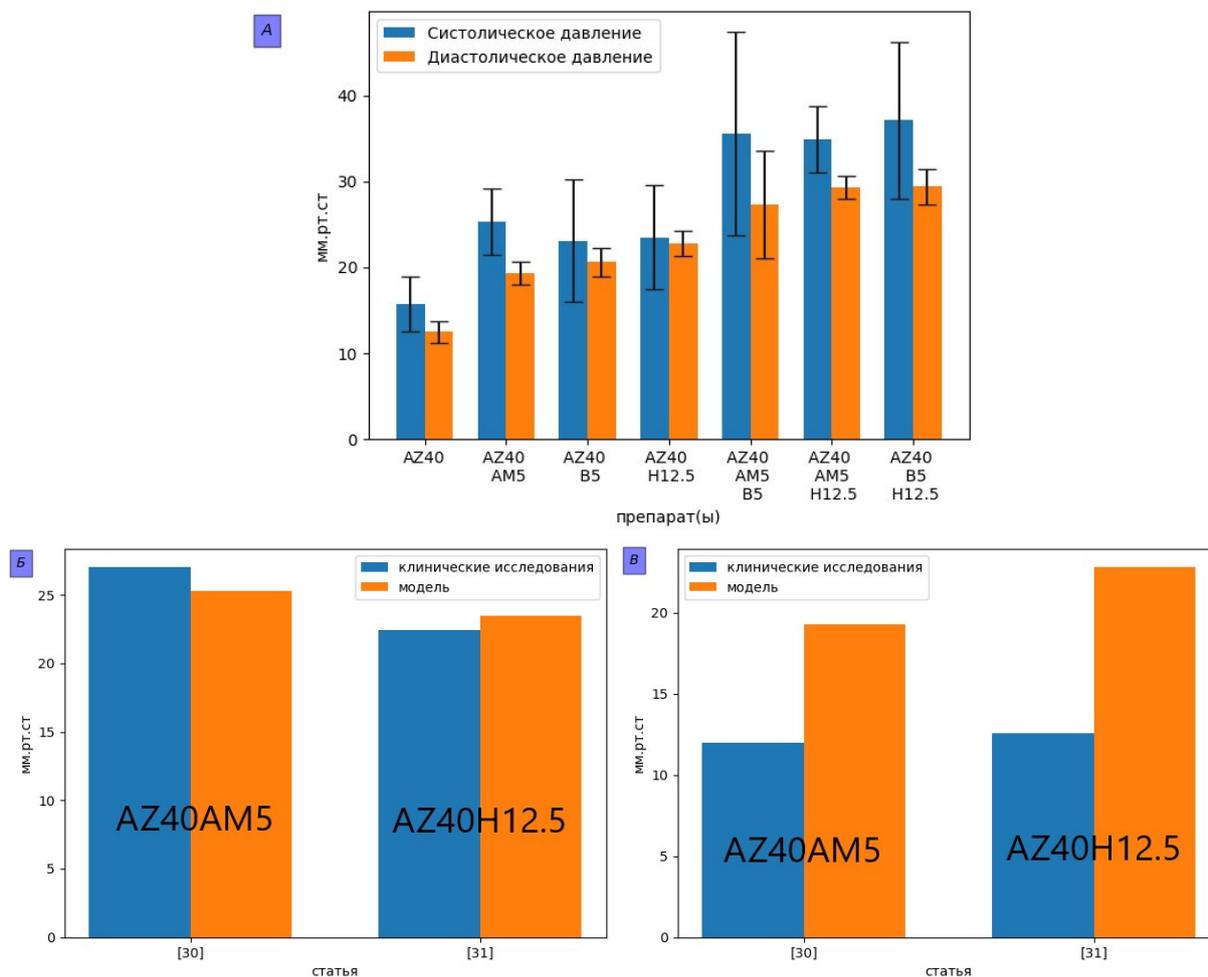


**Рис. 5.** Результаты смоделированного четырехнедельного антигипертензивного лечения виртуальной популяции пациентов азилсартаном 40 мг (AZ40) и его комбинациями с амлодипином 5 мг (AM5), бисопрололом 5 мг (B5) и гидрохлоротиазидом 12.5 мг (H12.5). На рисунке **А** – систолическое давление, на рисунке **Б** – диастолическое, **В** – ЧСС. Звездочки несут смысл статистической значимости изменений относительно исходного (Baseline) значения переменных ( $P$ -value < 0.0001, критерий Колмогорова – Смирнова). Данные приводятся в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

На рисунке 6,А представлено изменение систолического и диастолического давления после комбинированной терапии азилсартаном. Среди тройных комбинаций наиболее эффективной в снижении артериального давления оказалась комбинация азилсартана с бисопрололом 5 мг и гидрохлоротиазидом 12.5 мг (AZ40B5H12.5). Среди двойных комбинаций AZ40AM5 показала наибольшее снижение САД, а AZ40H12.5 – наибольшее снижение ДАД.

На рисунках 6,Б и 6,В приведено сравнение симулируемых изменений САД и

ДАД с клиническими исследованиями тех комбинаций лекарственных препаратов, которые нам удалось найти в литературе (описание исследований дано в таблице 2 в приложении 1). Как видно из этих данных, модель хорошо воспроизвела снижение систолического давления в случаях сочетания азилсартана с амлодипином (AZ40AM5), а также азилсартана с гидрохлортиазидом (AZ40H12.5). Для диастолического давления предсказания модели во всех случаях показали большее снижение, чем это наблюдалось экспериментально.



**Рис. 6.** На рисунке А представлено изменение систолического и диастолического давлений после четырехнедельной антигипертензивной терапии азилсартаном и его комбинациями с другими препаратами. На рисунках Б–В представлено сравнение клинических и смоделированных значений изменения САД/ДАД соответственно при комбинированной терапии. AZ40 – азилсартана медоксомил 40 мг, AM5 – амлодипин 5 мг, H12.5 – гидрохлортиазидом 12.5 мг. На рисунке 6,А данные приводятся в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение, на рисунках 6,Б и 6,В – только средние значения по причине отсутствия точной информации о стандартном отклонении в указанных источниках литературы.

#### 4. Моделирование терапии для реального пациента

С целью апробации модели для анализа прогнозируемой эффективности антигипертензивного лечения мы рассмотрели клиническую историю болезни реального пациента, которая была предоставлена нам Центром новых медицинских технологий

ИХБФМ СО РАН на условиях анонимности. Физиологические характеристики пациента перечислены в таблице 5.

**Таблица 5.** Физиологические характеристики пациента

Характеристики	Значения
Рост/вес, см/кг	178/105
Систолическое давление, мм рт.ст.	144
Диастолическое давление, мм рт.ст.	92
ЧСС, ударов/мин	84

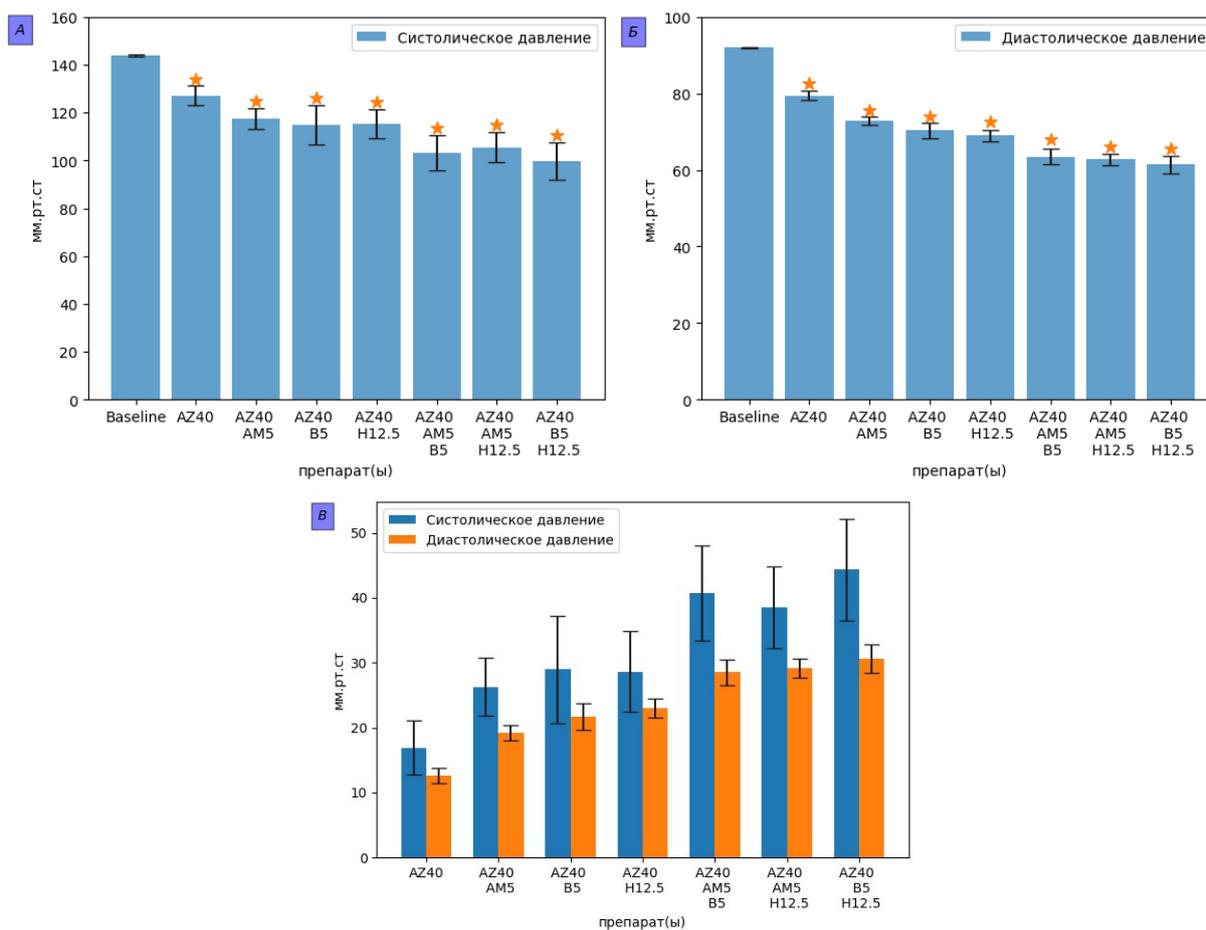
Также история болезни включала следующие заболевания и состояния: артериальная гипертензия, гипертрофия левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность первого функционального класса (NYHA), митральная, трикуспидальная, легочная регургитации первой степени.

Для данного пациента была сгенерирована популяция, состоящая из 200 виртуальных пациентов, с учетом референсных диапазонов параметров и переменных модели в соответствии с перечисленными заболеваниями.

Далее аналогично моделировалась четырехнедельная терапия азилсартаном и его комбинациями для полученной популяции из 200 пациентов. На рисунке 7 представлены результаты моделирования. Как видно, наиболее эффективными в снижении систолического давления оказались комбинации AZ40B5H12.5, AZ40AM5B5, AZ40AM5H12.5 (по убыванию), что схоже с результатами на тестовой популяции. Снижение диастолического давления у этих комбинаций оказалось примерно на одном уровне. Монотерапия азилсартаном, а также двойные комбинации (AZ40AM5, AZ40B5, AZ40H12.5) показали меньшее снижение давления, однако, приближенное к норме (120/80).

## 5. Заключение

Для подбора наиболее эффективного лечения необходимо учитывать все факторы, влияющие на клиническое состояние пациента, то есть персонализировать терапию. На данный момент фармакологическая база антигипертензивных препаратов достаточно обширна, и в этой связи назначение подходящего препарата или их комбинации представляется непростой задачей. Поэтому моделирование персонализированной антигипертензивной терапии представляется актуальной задачей. В этой работе на базе вычислительной модели сердечно-сосудистой и почечной систем человека [11, 12] в рамках платформы BioUML [17, 18] проводится моделирование ответа артериального давления на четырехнедельное лечение азилсартана медоксомилом, который является блокатором АТ1-рецепторов ангиотензина II, а также его комбинациями с другими классами антигипертензивных препаратов. Результаты моделирования согласуются с клиническими исследованиями азилсартана в случае монотерапии, в то время как для комбинированной терапии требуется сравнение с дополнительными экспериментами. В работе с методологической точки зрения рассматривается вопрос адаптации модели к клиническим данным реальных пациентов с артериальной гипертензией и симуляции лечения соответствующей популяции виртуальных пациентов. Дальнейшее направление исследования связано с тестированием модели для широкого круга пациентов.



**Рис. 7.** Результаты моделирования комбинированной терапии. На рисунке **А** – систолическое давление, **Б** – диастолическое, **В** – изменение систолического и диастолического давлений. Звездочки несут смысл статистической значимости изменений относительно исходного (Baseline) значения переменных ( $p - value < 0.0001$ , критерий Колмогорова – Смирнова). Данные приводятся в формате среднее значение  $\pm$  стандартное отклонение.

Финансирование проекта осуществлялось Министерством науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-10-2021-093; Проект СМБ-RND-2123)

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1.

### Результаты клинических исследований азилсартана

**Таблица 1.** Клинические исследования азилсартана

Ссылка	Доза	Падение САД/ДАД	Время	Число пациентов	Критерии
[14]	40, 80	40: 20,6/10,2 80: 21,2/10,5	24 недели	1229	<p><u>Включения:</u> мужчины и женщины &gt;18 лет с артериальной гипертензией, САД от 150 до 180 мм рт.ст.,</p> <p><u>Исключения:</u> САД &gt;180 мм рт.ст. или ДАД &gt;114 мм; тяжелая почечная недостаточность; недавнее серьезное сердечно-сосудистое событие или вмешательство; применение антигипертензивных лекарств. Работники ночной смены, беременные женщины, кормящие матери.</p>
[25]	20 – 40	21,6/12,3	16 недель	622	<p><u>Включения:</u> мужчины и женщины старше 20 лет, 95 &lt; ДАД &lt; 110 мм рт.ст.; 150 &lt; САД &lt; 180 мм рт.ст.,</p> <p><u>Исключения:</u> артериальная гипертензия III степени (АД &gt; 180/110 мм рт.ст.); наличие сердечно-сосудистых заболеваний; серьезное заболевание печени или почек; злоупотребление алкоголем и наркотиками в течение 2-х предыдущих лет; употребление других лекарств.</p>

Ссылка	Доза	Падение САД/ДАД	Время	Число пациентов	Критерии
[26]	40, 80	40: САД 16,4 80: САД 16,7	6 недель	539	<u>Включения:</u> мужчины и женщины в возрасте 18 лет и старше, 150 < САД < 180 мм рт.ст., <u>Исключения:</u> вторичная артериальная гипертензия; тяжелая диастолическая гипертензия; значительные почечные, метаболические или психические расстройства; сердечно-сосудистое заболевание, сахарный диабет. Работники ночной смены, беременные женщины, кормящие матери.
[27]	20	17/10,6	8 недель	359	аналогично
[28]	40	22,9/11,7	52 недели	789	аналогично
[29]	20,40,80	20: 14,3/7 40: 14,5/7,1 80: 17,6/8,6	6 недель	851	аналогично

**Таблица 2.** Клинические исследования комбинированной терапии с азилсартаном

Ссылка	Доза	Падение САД/ДАД	Время	Число пациентов	Критерии
[30]	азилсартан 40/80 + амлодипин 5	40+5: 27/12 80+5: 25,5/12,7	6 недель	566	<u>Включения:</u> пациенты старше 18 лет, 140 < САД < 180 мм рт.ст., <u>Исключения:</u> вторичная гипертензия; тяжелая почечная недостаточность; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет; работа в ночную смену.
[31]	азилсартан 40 + гидрохлоротиазид 12.5 – 25	22,4/12,6	10 недель	609	аналогично

**Таблица 3.** Разбросы значений САД/ДАД/ЧСС при моно/комбинированной антигипертензивной терапии для тестовой популяции виртуальных пациентов. AZ40 – азилсартана медоксомил 40 мг, AM5 – амлодипин 5 мг, B5 – бисопролол 5 мг, H12.5 – гидрохлоротиазид 12.5 мг

Препарат	САД, (мм.рт.ст)	ДАД, (мм.рт.ст)	ЧСС, (уд./мин.)
Baseline	154.3 ± 7.0	101.3 ± 5.6	75.8 ± 7.4
AZ40	138.6 ± 7.7	88.8 ± 5.5	77.1 ± 8.1
AZ40AM5	129.0 ± 7.9	82.0 ± 5.3	82.9 ± 8.5
AZ40B5	131.2 ± 10.4	74.0 ± 5.5	76.1 ± 9.8
AZ40H12.5	130.8 ± 9.7	72.0 ± 5.4	73.9 ± 8.9
AZ40AM5B5	118.7 ± 10.9	80.7 ± 5.6	85.6 ± 12.1
AZ40AM5H12.5	119.4 ± 10.1	71.9 ± 5.7	81.9 ± 10.3
AZ40B5H12.5	117.2 ± 11.7	78.5 ± 5.5	83.2 ± 12.5

**Таблица 4.** Статистическая значимость изменения САД/ДАД/ЧСС для тестовой популяции виртуальных пациентов в соответствии с критерием Колмогорова – Смирнова

Препарат	<i>p – value vs baseline</i>			<i>p – value vs AZ40</i>		
	САД	ДАД	ЧСС	САД	ДАД	ЧСС
Baseline	–	–	–	–	–	–
AZ40	< 0.0001	< 0.0001	0.1866	–	–	–
AZ40AM5	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
AZ40B5	< 0.0001	< 0.0001	0.3485	< 0.0001	< 0.0001	0.2863
AZ40H12.5	< 0.0001	< 0.0001	0.0295	< 0.0001	< 0.0001	0.0217
AZ40AM5B5	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
AZ40AM5H12.5	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
AZ40B5H12.5	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Chazova I.E., Zhernakova Y.V. Diagnosis and treatment of arterial hypertension [Guidelines]. *Systemic Hypertension*. 2019. V. 16. No. 1. P. 6–31. doi: [10.26442/2075082X.2019.1.190179](https://doi.org/10.26442/2075082X.2019.1.190179)
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагагонова Т.М., Дупляков Д.В., Ефанов А.Ю., Жернакова Ю.В., Чазова И.Е. и др. Артериальная гипертензия среди лиц 25-64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования эссе. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2014. Т. 13. № 4. doi:

[10.15829/1728-8800-2014-4-4-14](https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-4-4-14)

3. Rapsomaniki E., Timmis A., George J., Pujades-Rodriguez M., Shah A.D., Denaxas S., White I.R., Caulfield M.J., Deanfield J.E., Smeeth L., et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: Lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet (London, England)*. 2014. V. 383. No. 9932. P. 1899–1911. doi: [10.1016/S0140-6736\(14\)60685-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60685-1)
4. Бритов А.Н. Профилактика артериальной гипертонии на популяционном уровне: Возможности и актуальные задачи. *РМЖ*. 1997. Т. 5. № 9.
5. Oparil S., Acelajado M.C., Bakris G.L., Berlowitz D.R., Cifkova R., Dominiczak A.F., Grassi G., Jordan J., Poulter N.R., Rodgers A., et al. Hypertension. *Nature Reviews Disease Primers*. 2018. V. 4. Article No. 18014. doi: [10.1038/nrdp.2018.14](https://doi.org/10.1038/nrdp.2018.14)
6. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A. et al. ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal*. 2018. V. 39. No. 33. P. 3021–3104. doi: [10.1093/eurheartj/ehy339](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy339)
7. Karaaslan F., Denizhan Y., Kayserilioglu A., Gulcur H.O. Long-term mathematical model involving renal sympathetic nerve activity, arterial pressure, and sodium excretion. *Annals of Biomedical Engineering*. 2005. V. 33. No. 11. P. 1607–1630. doi: [10.1007/s10439-005-5976-4](https://doi.org/10.1007/s10439-005-5976-4)
8. Hallow K.M., Lo A., Beh J., Rodrigo M., Ermakov S., Friedman S., de Leon H., Sarkar A., Xiong Y., Sarangapani R., et al. A model-based approach to investigating the pathophysiological mechanisms of hypertension and response to antihypertensive therapies: Extending the Guyton model. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2014. V. 306. No. 9. P. R647–R662. doi: [10.1152/ajpregu.00039.2013](https://doi.org/10.1152/ajpregu.00039.2013)
9. Hallow K.M., Gebremichael Y. A quantitative systems physiology model of renal function and blood pressure regulation: Model description. *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology*. 2017. V. 6. No. 6. P. 383–392. doi: [10.1002/psp4.12178](https://doi.org/10.1002/psp4.12178)
10. Прошин А.П., Солодяников Ю.В. Математическое моделирование системы кровообращения и его практические применения. *Автоматика и телемеханика*. 2006. Т. 2. doi: [10.1134/S000511790602010X](https://doi.org/10.1134/S000511790602010X)
11. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Thoroughly Calibrated Modular Agent-Based Model of the Human Cardiovascular and Renal Systems for Blood Pressure Regulation in Health and Disease. *Frontiers in Physiology*. 2021. V. 12. doi: [10.3389/fphys.2021.746300](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.746300)
12. Kutumova E., Kiselev I., Sharipov R., Lifshits G., Kolpakov F. Mathematical modeling of antihypertensive therapy. *Front Physiol*. 2022. №13. doi: [10.3389/fphys.2022.1070115](https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1070115)
13. Chazova I.Y., Zhernakova Y.V., Blinova N.V., Rogoza A.N. The new angiotensin II receptor blocker Edarbi® as part of the pathogenetic treatment of arterial hypertension in patients with metabolic disorders. *Systemic Hypertension*. 2017. V. 14. No. 3. Article No. 3. doi: [10.26442/SG29582](https://doi.org/10.26442/SG29582)
14. Bonner G., Bakris G., Sica D., Weber M.A., White W.B., Perez A., Cao C., Handley A., Kupfer S. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. *PubMed*. 2013. doi: [10.1038/jhh.2013.6](https://doi.org/10.1038/jhh.2013.6)
15. Мартынюк Т.В., Чазова И.Е. Преимущества азилсартана медоксомила у пациентов с артериальной гипертонией: как правильно осуществить выбор и оптимизировать антигипертензивную терапию? *Системные гипертензии*. 2017. Т. 14. № 2. С. 45–50.
16. Недогада С.В., Чумачек Е.В., Цома В.В., Саласюк А.С., Смирнова В.О.,

- Попова Е.А. Возможности азилсартана в коррекции инсулинорезистентности и уровня адипокинов при артериальной гипертензии в сравнении с другими сартанами. *Российский кардиологический журнал*. 2019. № 1. С. 70–79. doi: [10.15829/1560-4071-2019-1-70-79](https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-1-70-79)
17. Kolpakov F., Akberdin I., Kashapov T., Kiselev L., Kolmykov S., Kondrakhin Y., Kutumova E., Mandrik N., Pintus S., Ryabova A., et al. BioUML: An integrated environment for systems biology and collaborative analysis of biomedical data. *Nucleic Acids Research*. 2019. V. 47. No. W1. P. W225–W233. doi: [10.1093/nar/gkz440](https://doi.org/10.1093/nar/gkz440)
  18. Kolpakov F., Akberdin I., Kiselev I., Kolmykov S., Kondrakhin Y., Kulyashov M., Kutumova E., Pintu, S., Ryabova A., Sharipov R., et al. BioUML—towards a universal research platform. *Nucleic Acids Research*. 2022. V. 50. No. W1. P. W124–W131. doi: [10.1093/nar/gkac286](https://doi.org/10.1093/nar/gkac286)
  19. Stephanou A., Volpert V. Hybrid Modelling in Biology: A Classification Review. *Mathematical Modelling of Natural Phenomena*. 2016. V. 11. No. 1. Article No. 1. doi: [10.1051/mmnp/201611103](https://doi.org/10.1051/mmnp/201611103)
  20. Hindmarsh A. SUNDIALS: Suite of nonlinear and differential/algebraic equation solvers. *ACM Transactions on Mathematical Software*. 2005. V. 31. No 3. doi: [10.1145/1089014.1089020](https://doi.org/10.1145/1089014.1089020)
  21. Soheilypour M., Mofrad M. Agent-Based Modeling in Molecular Systems Biology. *BioEssays: news and reviews in molecular, cellular and developmental biology*. 2018. doi: [10.1002/bies.201800020](https://doi.org/10.1002/bies.201800020)
  22. Alwi I. Diagnosis and management of cardiogenic pulmonary edema. *Acta Medica Indonesiana*. 2010. V. 42. No. 3. P. 176–184.
  23. Grigoryev E.V., Bautin A.E., Kirov M.Yu., Shukevich D.L., Kornelyuk R.A. Cardiogenic shock associated with acute coronary syndrome: The current state of the problem of diagnostics and intensive care. Article. *Annals of Critical Care*. 2020. V. 2. P. 73–85. doi: [10.21320/1818-474X-2020-2-73-85](https://doi.org/10.21320/1818-474X-2020-2-73-85)
  24. Nadler S., Hidalgo J., Bloch T. Prediction of blood volume in normal human adults. *Surgery*. 1962. doi: [10.5555/uri:pii:0039606062901666](https://doi.org/10.5555/uri:pii:0039606062901666)
  25. Rakugi H., Enya K., Sugiura K., Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: A randomized, double-blind clinical study. *Hypertension Research*. 2012. V. 35. No. 5. Article No. 5. doi: [10.1038/hr.2012.8](https://doi.org/10.1038/hr.2012.8)
  26. White W., Weber M., Sica D. Effects of the Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil Versus Olmesartan and Valsartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure in Patients With Stages 1 and 2 Hypertension. *Hypertension*. 2011. V. 57. P. 413–420 doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163402)
  27. Kario K., Hoshida S. Age-Related Difference in the Sleep Pressure-Lowering Effect Between an Angiotensin II Receptor Blocker and a Calcium Channel Blocker in Asian Hypertensives. *Hypertension*. 2015. V. 65. P. 729–735 doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04935](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.04935)
  28. Schmieder R.E., Potthoff S.A., Bramlage P., Baumgart P., Mahfoud F., Buhck H., Ouarrak T., Ehmen M., Senges J., Gitt A.K. Patients With Newly Diagnosed Hypertension Treated With the Renin Angiotensin Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: The Prospective EARLY Registry. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2015. V. 17. No. 12. P. 947–953. doi: [10.1111/jch.12603](https://doi.org/10.1111/jch.12603)
  29. Bakris G. The Comparative Effects of Azilsartan Medoxomil and Olmesartan on Ambulatory and Clinic Blood Pressure. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2011. V. 13. No. 2. P. 81–88. doi: [10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2010.00425.x)

30. Weber M.A., White W.B., Sica D., Bakris G.L., Cao C., Roberts A., Kupfer S. Effects of combining azilsartan medoxomil with amlodipine in patients with stage 2 hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2014. V. 19. No. 2. P. 90–97. doi: [10.1097/MBP.0000000000000027](https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000027)
31. Bakris G. Antihypertensive Efficacy of Hydrochlorothiazide vs Chlorthalidone Combined with Azilsartan Medoxomil. *The American Journal of Medicine*. 2012. V. 125. No. 12. doi: [10.1016/j.amjmed.2012.05.023](https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.05.023)
32. Hiromi Rakugia, Kohei Shimizub, Yuya Nishiyamab, Yuhei Sanob, Yuusuke Umedab. A phase III, open-label, multicenter study to evaluate the safety and efficacy of long-term triple combination therapy with azilsartan, amlodipine, and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. *Blood Pressure*. 2018. V. 27. No. 3. P. 125–133. doi: [10.1080/08037051.2017.1412797](https://doi.org/10.1080/08037051.2017.1412797)
33. Angeloni E. Azilsartan medoxomil in the management of hypertension: An evidence-based review of its place in therapy. *Core Evidence*. 2016. V. 11. P. 1–10. doi: [10.2147/CE.S81776](https://doi.org/10.2147/CE.S81776)
34. Dargad R., Parekh J., Kukrety S. Azilsartan: Novel Angiotensin Receptor Blocker. *The Journal of the Association of Physicians of India*. 2016. V. 64. P. 96–98. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27731574/> (дата обращения: 23.02.2023).
35. Jones J.D., Jackson S.H., Agboton C., Martin T.S. Azilsartan Medoxomil (Edarbi). *Pharmacy and Therapeutics*. 2011. V. 36. No. 10. P. 634–640. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22346296/> (дата обращения: 23.02.2023).
36. Makani H., Bangalore S., Supariwala A., Romero J., Argulian E., Messerli F.H. Antihypertensive efficacy of angiotensin receptor blockers as monotherapy as evaluated by ambulatory blood pressure monitoring: A meta-analysis. *European Heart Journal*. 2014. V. 35. No. 26. P. 1732–1742. doi: [10.1093/eurheartj/ehz333](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz333)
37. Zaiken K., Cheng J.W.M. Azilsartan Medoxomil: A New Angiotensin Receptor Blocker. *Clinical Therapeutics*. 2011. V. 33. No. 11. P. 1577–1589. doi: [10.1016/j.clinthera.2011.10.007](https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2011.10.007)

Рукопись поступила в редакцию 14.03.2023.

Переработанный вариант поступил 03.06.2023.

Дата опубликования 30.06.2023.

# Mathematical Modeling of Antihypertensive Therapy with Azilsartan Medoxomil on the Example of Clinical Data of a Real Patient

**Borodulina A.D.**<sup>\*1,2</sup>, **Kutumova E.O.**<sup>1,2,3,4</sup>, **Lifshits G.I.**<sup>5</sup>, **Kolpakov F.A.**<sup>2,3,4</sup>

<sup>1</sup>*Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia*

<sup>2</sup>*BIOSOFT.RU Ltd., Novosibirsk, Russia*

<sup>3</sup>*Sirius University of Science and Technology, Sirius, Russia*

<sup>4</sup>*Federal Research Center for Information and Computational Technologies, Novosibirsk, Russia*

<sup>5</sup>*Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia*

**Abstract.** Hypertension is a pathology caused by increased systolic and/or diastolic blood pressure. The disease can be controlled by various antihypertensive drugs. This study simulates the response of the human cardiovascular and renal systems to the action of the angiotensin II receptor blocker azilsartan medoxomil, taking into account dual combinations of this drug with the thiazide diuretic hydrochlorothiazide, the  $\beta$ -blocker bisoprolol and the calcium channel blocker amlodipine. For this purpose, we consider an agent-based mathematical model of blood pressure regulation, previously developed in the BioUML software and including pharmacodynamic functions for hydrochlorothiazide, bisoprolol, and amlodipine. To simulate the effect of azilsartan, we extended the model with a dose-dependent constant that reduces the rate of binding of angiotensin II to AT1 receptors in accordance with the pharmacological action of the drug. The identification of this constant was carried out on the basis of known clinical trials of azilsartan. The model was tested on a population of virtual patients (equilibrium parametrizations of the model within the specified physiological constraints) with uncomplicated hypertension and uniformly distributed values of systolic/diastolic blood pressure and heart rate. Then, a methodological issue of adapting the model to the clinical parameters of a real patient was considered.

**Key words:** *arterial hypertension, antihypertensive drugs, cardiovascular system, renal system, virtual patients, BioUML.*