



Симуляция фармакокинетических параметров препарата тиозонид у пациентов с дефицитом веса на основе популяционной фармакокинетической модели

А. Ю. Савченко^{1,2}✉, В. Д. Васюков², В. С. Арнаутов^{2,3}, Н. В. Шилова²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУН НЦБМТ ФМБА России). 143442, Россия, Московская область, Красногорский район, пос. Светлые Горы, владение 1

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ» (НИЯУ МИФИ). 115409, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 31

³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы» (РУДН). 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

✉ **Контактное лицо:** Савченко Алла Юрьевна. E-mail: alursav@mail.ru

ORCID: А. Ю. Савченко – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;

В. Д. Васюков – <https://orcid.org/0009-0001-4544-1825>;

В. С. Арнаутов – <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>;

Н. В. Шилова – <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>.

Статья поступила: 24.09.2025

Статья принята в печать: 25.12.2025

Статья опубликована: 26.12.2025

Резюме

Введение. Пациенты с диагнозом туберкулеза легких с множественной (МЛУ-ТБ) или широкой лекарственной устойчивостью возбудителя (ШЛУ-ТБ) отличаются сниженной массой тела, что при стандартном режиме дозирования противотуберкулезных препаратов может приводить к изменению фармакокинетических параметров лекарственных средств, увеличивая риск возникновения нежелательных побочных реакций или снижения терапевтической эффективности. В связи с этим актуальной задачей является математическое моделирование влияния массы тела на фармакокинетику нового отечественного препарата тиозонид для обоснования оптимальных режимов дозирования.

Цель. Разработка математической модели влияния массы тела на фармакокинетические показатели препарата тиозонид и моделирование влияния массы тела пациентов на режим дозирования.

Материалы и методы. Для моделирования использовалась программная среда Julia и пакет Pumas.jl. Разработана двухкомpartmentная фармакокинетическая модель с кинетикой первого порядка и абсорбцией, модифицированной при помощи функции Вейбулла. Для каждого сценария были взяты группы пациентов с различной фиксированной массой тела (40, 50, 60, 70 и 80 кг) и было выполнено 10 000 симуляций.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов симуляций показал, что максимальная концентрация препарата (C_{\max}) увеличивается при снижении массы тела, однако максимальное относительное различие между крайними группами (40 и 80 кг) составило 17,08 %. Минимальные концентрации ($C_{\tau_{au}}$) были стабильны во всех группах, демонстрируя относительные изменения менее 2,5 %. Площадь под кривой «концентрация – время» ($AUC_{\tau_{au}}$) варьировалась от 2,88 до 7,23 %.

Заключение. Разработана математическая модель влияния массы тела на фармакокинетические параметры нового отечественного препарата тиозонид. Проведенное исследование установило отсутствие необходимости изменения режима дозирования тиозонида у пациентов с массой тела от 40 до 80 кг.

Ключевые слова: тиозонид, популяционная фармакокинетика, фармакокинетика, оптимизация режима дозирования, туберкулез

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов. А. Ю. Савченко – постановка цели и задачи исследования, формулирование концепции исследования, подготовка данных, обсуждение результатов, редактирование текста статьи. В. Д. Васюков, В. С. Арнаутов – планирование исследования, подготовка данных, построение модели, проведение симуляций, написание текста статьи. Н. В. Шилова – работа с литературными источниками, обсуждение результатов, редактирование текста статьи.

Для цитирования: Савченко А.Ю., Васюков В.Д., Арнаутов В.С., Шилова Н.В. Симуляция фармакокинетических параметров препарата тиозонид у пациентов с дефицитом веса на основе популяционной фармакокинетической модели. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2026;15(1). <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2187>

Simulation of pharmacokinetic parameters of thiozonide in patients with low body weight based on a population pharmacokinetic model

Alla Yu. Savchenko^{1,2✉}, Vladislav D. Vasyukov², Vladimir S. Arnautov^{2,3}, Natalia V. Shilova²

¹ Scientific Center for Biomedical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency. estate 1, settlement Svetlye Gory, Krasnogorsk district, Moscow region, 143442, Russia

² National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute). 31, Kashirskoe shosse, Moscow, 115409, Russia

³ Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba. 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russia

✉ Corresponding author: Alla Yu. Savchenko. E-mail: alursav@mail.ru

ORCID: Alla Yu. Savchenko – <https://orcid.org/0000-0003-2734-5036>;

Vladislav D. Vasyukov – <https://orcid.org/0009-0001-4544-1825>;

Vladimir S. Arnautov – <https://orcid.org/0000-0003-3554-8941>;

Natalia V. Shilova – <https://orcid.org/0000-0001-6734-0147>.

Received: 24.09.2025

Accepted: 25.12.2025

Published: 26.12.2025

Abstract

Introduction. Patients diagnosed with pulmonary tuberculosis with multidrug-resistant or extensively drug-resistant pathogens (MDR-/XDR-TB) are characterized by reduced body weight (1, 2, 3). Under standard dosing regimens of antitubercular drugs, this can lead to altered pharmacokinetic parameters, increasing the risk of adverse reactions or reduced therapeutic efficacy. Therefore, mathematical modeling of the effect of body weight on the pharmacokinetics of the new domestic drug thiozonide is relevant for substantiating optimal dosing regimens.

Aim. To develop a mathematical model for assessing the influence of body weight on the pharmacokinetic parameters of thiozonide and to analyze the modeling results for individualized dosing approaches.

Materials and methods. The Julia programming environment and the Pumas.jl package were used for modeling. A two-compartment pharmacokinetic model with first-order kinetics and absorption, modified by the Weibull function, was developed. For each scenario, groups of patients with different fixed body weights (40, 50, 60, 70, and 80 kg) were considered, and 10 000 simulations were performed.

Results and discussion. Analysis of the simulation results showed that the maximum drug concentration (C_{\max}) increased as body weight decreased; however, the maximum relative difference between the extreme groups (40 and 80 kg) was 17,08 %. Minimum concentrations (C_{tau}) remained stable across all groups, showing relative changes of less than 2,5 %. The area under the concentration-time curve (AUC_{tau}) varied from 2,88 to 7,23 %.

Conclusion. The study confirmed that there is no need to adjust the dosing regimen of thiozonide for patients weighing 40 to 80 kg.

Keywords: thiozonide, population pharmacokinetics, pharmacokinetics, dosing regimen optimization, tuberculosis

Conflict of interest. The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Contribution of the authors. Alla Yu. Savchenko – defining research objective and goals, conceptualizing the study, data preparation, discussing results, editing the manuscript. Vladislav D. Vasyukov, Vladimir S. Arnautov – study planning, data preparation, model development, simulations, manuscript writing. Natalia V. Shilova – reviewing the literature, discussing results, manuscript editing.

For citation: Savchenko A.Yu., Vasyukov V.D., Arnautov V.S., Shilova N.V. Simulation of pharmacokinetic parameters of thiozonide in patients with low body weight based on a population pharmacokinetic model. *Drug development & registration.* 2026;15(1). (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2026-15-1-2187>

ВВЕДЕНИЕ

Одна из важных целей современной фармакотерапии заболеваний – формирование индивидуального подхода к лечению, в том числе и в вопросах дозирования препаратов [1]. В терапии тяжелых и/или хронических заболеваний, таких как туберкулез, особенно важен индивидуальный подбор дозировки, поскольку таким образом можно снизить риск развития нежелательных явлений (НЯ) при длительном курсе лечения, каковым отличаются схемы терапии МЛУ-ТБ и ШЛУ-ТБ [2]. Одним из очевидных маркеров индивидуального состояния пациента является оценка массы его тела в целях использования для корректного дозирования лекарств [3], что актуально для пациентов с МЛУ-/ШЛУ-ТБ, характерной чертой которых является сниженная масса тела, особенно при наличии коморбидных состояний [4, 5]. У пациентов с низкой массой тела часто отмечается повышенная системная экспозиция лекарственных средств при стандартном режиме дозирования, рассчитанном на среднестатистическую массу. Показано, что пациенты с туберкулезом и сниженной массой тела получают повышенную дозу рифампicina, что сопровождается усилением выраженности побочных эффектов и токсичности терапии [6]. Избыточная концентрация в плазме может приводить к нежелательным побочным эффектам, в то время как недостаточная концентрация у пациентов может снизить терапевтическую эффективность лекарственного средства. В этой связи была поставлена задача «смоделировать влияние массы тела пациентов на фармакокинетические параметры нового отечественного противотуберкулезного препарата тиозонид».

Целью исследования стала разработка математической модели влияния массы тела на фармакокинетические показатели нового отечественного препарата тиозонид и анализ результатов моделирования индивидуализированного подхода к режиму дозирования. На основании популяционного фармакокинетического моделирования тиозонида возможно установить необходимую дозировку препарата для пациентов с дефицитом массы тела (≈ 50 кг и меньше) и при необходимости скорректировать схему лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Программное обеспечение и характеристики устройства

Для проведения популяционного моделирования была использована рабочая станция на базе процессора AMD Ryzen 9 5950X 16-Core, 3.40 GHz (Advanced Micro Devices, Inc., Малайзия), 64GB RAM Kingston 4X16GB DDR4-3200 ECC 9965745-026.A00G (Kingston, Тайвань) под управлением операционной системы Windows 10 Pro (версия 22H2, сборка ОС 19045.4651; Microsoft Corporation, США). Модели-

рование выполнялось в среде вычислений Julia (версия 1.8.5; разработчики: Jeff Bezanson, Stefan Karpinski, Viral B. Shah и JuliaData contributors) [7] с использованием пакета Pumas.jl (1.1) [8]; NCA-анализ симуляций выполнялся с использованием пакета Metida-NCA.jl (версия 6.3) [9]; также для работы с данными, графикой и другими задачами использовались пакеты: CSV.jl (версия 0.7.10; JuliaData contributors), DataFrames.jl (версия 0.21.8; JuliaData contributors), Plots.jl (версия 1.38.12; JuliaData contributors), Random.jl (версия 1.8.5; JuliaData contributors), StatsBase.jl (версия 0.33.21; JuliaData contributors), DataStructures.jl (версия 0.18.22; JuliaData contributors), в том числе стандартные пакеты, входящие в состав Julia 1.8 (LinearAlgebra.jl, версия 1.8.5, и др. соответствующие версии Julia; JuliaData contributors).

Структура базовой модели

Разработанная фармакокинетическая модель имеет двухкомpartmentную структуру с первым порядком кинетики и с абсорбцией, модифицированной при помощи функции Вейбулла. Модель учитывает случайные эффекты (η) для трех параметров: объем распределения центрального компартмента (V_c), общий клиренс (CL), межкомpartmentный клиренс (Q) и вариабельность параметров функции Вейбулла. В качестве ковариат были выбраны: масса тела (WGT); пол (SEX); общий белок (TP); тип субъекта (доброволец или пациент; STUDY).

На этапе подготовки к симуляции из исходных данных были сформированы пять групп пациентов, каждая по 10 000 субъектов, с фиксированными средними массами тела 40, 50, 60, 70 и 80 кг. Для проведения симуляций использовали эпидемиологическое соотношение заболеваемости в зависимости от пола 2:1 [10] и усредненный по выборке показатель общего белка 73 г/л. В качестве дозы при симуляции использовалась однократная пероральная доза 400 мг в день, которая соответствует применяемой дозировке во время клинических испытаний.

Ниже представлено математическое описание фармакокинетической модели:

$$\begin{cases} \frac{\partial \text{Depot}}{t} = -Ka \cdot W \cdot \text{Depot}, \\ \frac{\partial \text{Central}}{t} = Ka \cdot W \cdot \text{Depot} - \frac{(CL + Q)}{V_c} \cdot \text{Central} + \frac{Q}{V_p} \cdot \text{Peripheral}, \\ \frac{\partial \text{Peripheral}}{t} = \frac{Q}{V_c} \cdot \text{Central} - \frac{Q}{V_p} \cdot \text{Peripheral}, \end{cases}$$

где Depot – лекарственная форма; Central – центральный объем; Peripheral – периферийный объем; Ka – константа всасывания; W – кумулятивная функция распределения Вейбулла с параметрами λ (коэффициент масштаба), k (коэффициент формы); CL – общий клиренс; V_c – объем распределения; Q – межкомpartmentный клиренс.

Модель случайных эффектов

$$\theta_i = \theta_p \exp(\eta),$$

$$\theta_{wi} = \theta_{wp} \exp(\eta_w),$$

где $\eta \sim MuNormal(0, \Omega)$, $\eta_w \sim MuNormal$ θ_i – индивидуальные параметры; θ_p – популяционные параметры; θ_{wi} – индивидуальные параметры для модификатора абсорбции; θ_{wp} – популяционные параметры для модификатора абсорбции.

Модель остаточной вариации (residual error)

Была выбрана пропорциональная модель остаточной вариации:

$$DV \sim Normal(\text{conc}, \text{conc} \cdot \sigma_1),$$

где DV – зависимая переменная (измеренная концентрация); $\text{conc} = \frac{\text{Central}}{V_c}$ – модельное значение

концентрации; σ_1 – мультипликативный компонент (таблица 1).

Фармакокинетические параметры рассчитывались по нижепредставленным формулам, приведенных в таблице 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На рисунках 1–5 представлены усредненные фармакокинетические профили для групп субъектов с массами тела 40, 50, 60, 70 и 80 кг соответственно. В таблице 3 представлены полученные средние значения исследованных фармакокинетических параметров.

По результатам расчета данных клинического исследования II фазы среднее арифметическое C_{tau} для однократной дозировки 400 мг составило 1354,70 нг/мл ($SD_{400} = 895,91$; SD – стандартное отклонение), а для дозировки 600 мг составило 1729,68 нг/мл ($SD_{600} = 827,47$).

Таблица 1. Параметры популяционной фармакокинетической модели

Table 1. Parameters of the population pharmacokinetic model

Параметр Parameter	Описание Description	Оценка Assessment
θ_1	Объем распределения (V_c) Volume of distribution (V_c)	0,1444
θ_2	Клиренс общий (CL) Total clearance (CL)	0,0151
θ_3	Константа абсорбции (K_a) Absorption rate constant (K_a)	1,5480
θ_4	Периферийный объем распределения (V_p) Peripheral volume of distribution (V_p)	0,7627
θ_5	Межкомpartmentный клиренс (Q) Inter-compartmental clearance (Q)	0,0113
$\lambda(\theta)$	Коэффициент масштаба Scaling coefficient	1,7474
$k(\alpha)$	Коэффициент формы Shape coefficient	3,9999
$V_c\text{-WGT}$	Ковариата: вес для объема распределения (V_c) Covariate: weight for volume of distribution (V_c)	0,4024
$V_c\text{-TP}$	Ковариата: общий белок для объема распределения (V_c) Covariate: total protein for volume of distribution (V_c)	-0,7790
$V_c\text{-SEX}$	Ковариата: пол для объема распределения (V_c) Covariate: sex for volume of distribution (V_c)	0,4863
$CL\text{-WGT}$	Ковариата: вес для общего клиренса (CL) Covariate: weight for total clearance (CL)	0,1110
$CL\text{-TP}$	Ковариата: общий белок для общего клиренса (CL) Covariate: total protein for total clearance (CL)	0,1005
$CL\text{-SEX}$	Ковариата: пол для общего клиренса (CL) Covariate: sex for total clearance (CL)	0,1102
$CL\text{-STUDY}$	Ковариата: доброволец / пациент для общего клиренса (CL) Covariate: volunteer/patient for total clearance (CL)	-0,6082

Параметр Parameter	Описание Description	Оценка Assessment
Ω	Матрица случайных эффектов фармакокинетических параметров Matrix of random effects for pharmacokinetic parameters	$\begin{pmatrix} 0,3168 & \cdot & \cdot \\ 0,1076 & 0,2055 & \cdot \\ 0,2708 & 0,2028 & 0,6875 \end{pmatrix}$
Ω_w	Матрица случайных эффектов параметров функции Вейбулла Matrix of random effects for Weibull function parameters	$\begin{pmatrix} 0,7817 & \cdot \\ -0,6146 & 0,6522 \end{pmatrix}$
σ^2_{prop}	Пропорциональная вариация Proportional variation	0,2274

Примечание. $\Omega_{1,1}$ – случайный эффект объема распределения (V); $\Omega_{2,2}$ – случайный эффект общего клиренса (CL); $\Omega_{3,3}$ – периферийный объем распределения (Q); Ω_{ij} – ковариация i и j случайных эффектов ($i \neq j$), где i – индекс строки вариационно-ковариационной матрицы, j – индекс столбца вариационно-ковариационной матрицы.

$\Omega_{w_{11}}$ – случайный эффект коэффициента формы (k); $\Omega_{w_{22}}$ – случайный эффект коэффициента масштаба (λ), $\Omega_{w_{ij}}$ – ковариация i и j случайных эффектов ($i \neq j$).

Note. $\Omega_{1,1}$ – random effect of volume of distribution (V); $\Omega_{2,2}$ – random effect of total clearance (CL); $\Omega_{3,3}$ – random effect of peripheral volume of distribution (Q); Ω_{ij} – covariance between the i and j random effects ($i \neq j$), where i – row index of the variation-covariance matrix, j – column index of the variation-covariance matrix.

$\Omega_{w_{11}}$ – random effect of the shape coefficient (k), $\Omega_{w_{22}}$ – random effect of the scale coefficient (λ), $\Omega_{w_{ij}}$ – covariance between the i and j random effects ($i \neq j$).

Таблица 2. Формулы расчета фармакокинетических параметров

Table 2. Equations for calculation of pharmacokinetic parameters

Средняя концентрация в плазме за интервал дозирования Mean plasma concentration over dosing interval	$C_{\text{avg}} = \text{AUC}_{\tau}/\tau$ где τ – интервал дозирования where τ – dosing interval
Площадь под кривой «концентрация – время» за интервал τ Area under the concentration-time curve over an interval τ	$\text{AUC}_{\text{tau}} = \sum_{\text{ldt}}^{\tau} \text{AUC}$ где ldt – время последнего дозирования (last dose time) where ldt – last dose time $\text{AUC} _{t_1}^{t_2} = \Delta t \cdot \frac{C_1 + C_2}{2}$ где Δt – время между временными точками t_2 и t_1 , where Δt – time between time points t_2 and t_1
Период полувыведения Half-life	$t_{1/2} = \ln(2)/\lambda_z$ где λ_z – константа элиминации where λ_z – elimination constant
Индекс накопления Accumulation index	$\text{Acc}_{\text{ind}} = \frac{1}{1 - \exp(-\lambda_z \tau)}$
Индекс флюктуации Fluctuation index	$\text{Fluc} = (C_{\text{max}} - C_{\tau \text{ min}})/C_{\text{avg}} \cdot 100 (\%)$

Проведенные симуляции позволили детально оценить влияние массы тела на ключевые фармакокинетические параметры тиозонида. Максимальная концентрация препарата (C_{max}) увеличивалась пропорционально снижению массы тела, демонстрируя

наибольшее относительное различие (17,08 %) между группами 40 и 80 кг. Различие 20 % применяется в качестве границы критерия сравнения препаратов. Используя данный подход, резонно отметить, что наблюдаемый уровень относительного различия

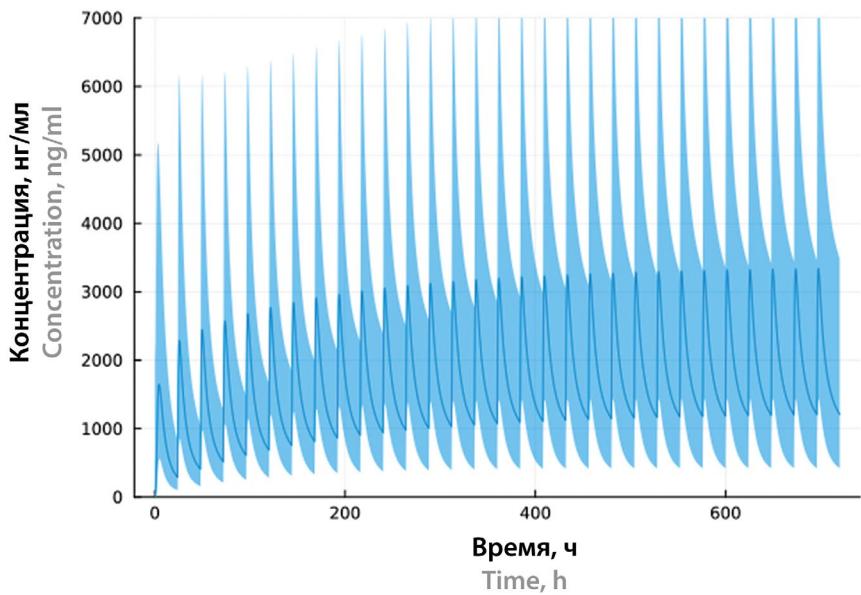


Рисунок 1. Усредненный фармакокинетический профиль сгенерированных субъектов (40 кг) при однократном приеме 400 мг тиозонида в день в период до 720 часов (с указанием 95%-х доверительных интервалов)

Figure 1. Mean pharmacokinetic profile of simulated subjects (40 kg) after a single 400 mg daily dose of thiozonide over a period of up to 720 hours (with 95 % confidence intervals indicated)

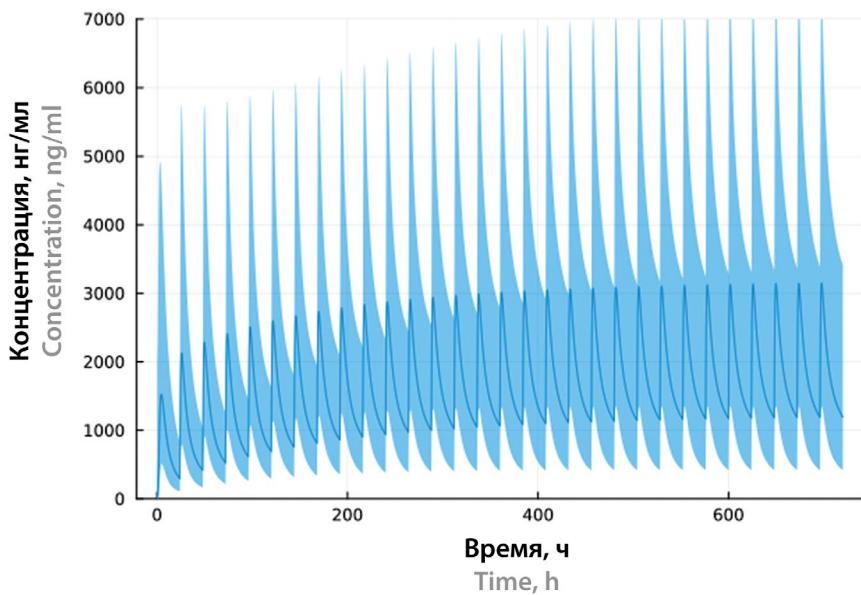


Рисунок 2. Усредненный фармакокинетический профиль сгенерированных субъектов (50 кг) при однократном приеме 400 мг тиозонида в день в период до 720 часов (с указанием 95%-х доверительных интервалов)

Figure 2. Mean pharmacokinetic profile of simulated subjects (50 kg) after a single 400 mg daily dose of thiozonide over a period of up to 720 hours (with 95 % confidence intervals indicated)

между крайними группами пациентов, стратифицированных по массе тела, находится в указанных пределах. Таким образом, не ожидается значимых различий клинического эффекта препарата без корректировки его дозы.

По результатам симуляций полученные значения C_{tau} соответствуют наблюдаемым в клиническом исследовании II фазы. При этом при анализе 95%-х доверительных интервалов средних геометрических значений C_{tau} были получены значения в преде-

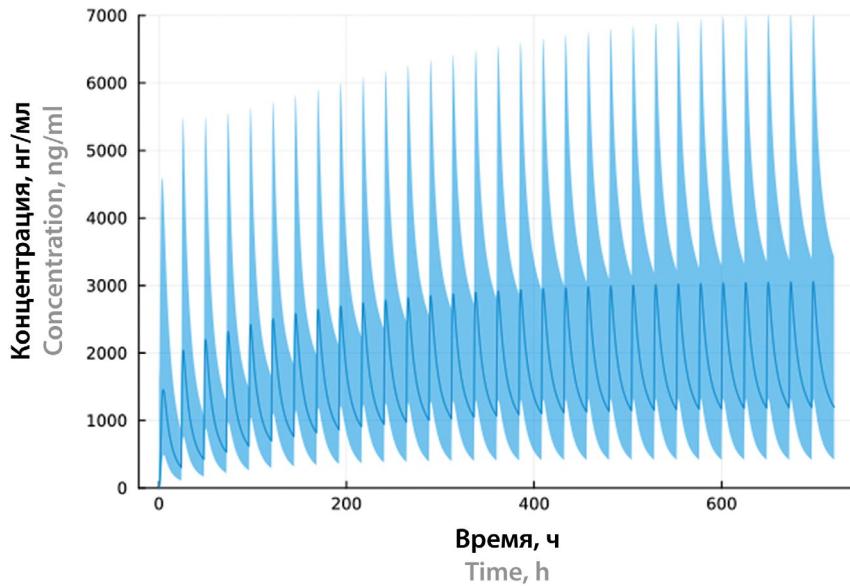


Рисунок 3. Усредненный фармакокинетический профиль сгенерированных субъектов (60 кг) при однократном приеме 400 мг тиозонида в день в период до 720 часов (с указанием 95%-х доверительных интервалов)

Figure 3. Mean pharmacokinetic profile of simulated subjects (60 kg) after a single 400 mg daily dose of thiozonide over a period of up to 720 hours (with 95 % confidence intervals indicated)

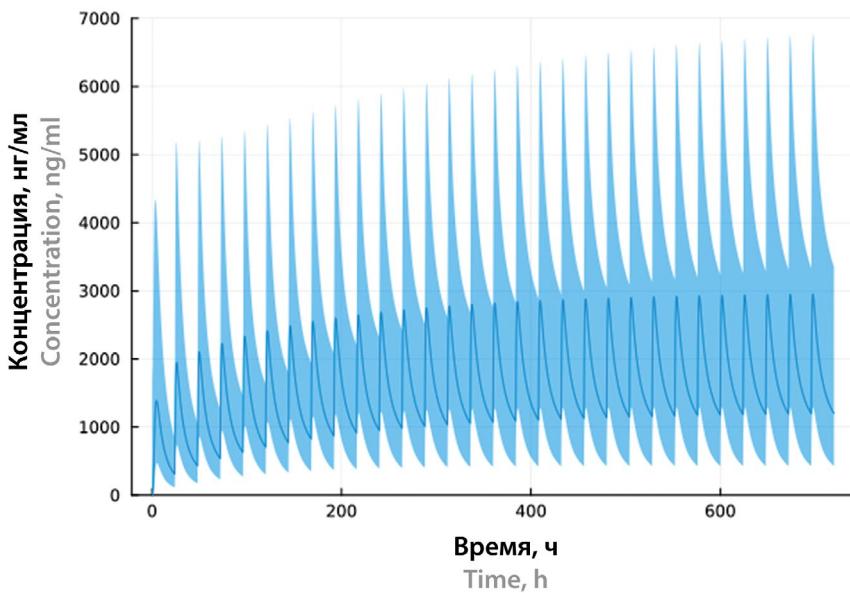


Рисунок 4. Усредненный фармакокинетический профиль сгенерированных субъектов (70 кг) при однократном приеме 400 мг тиозонида в день в период до 720 часов (с указанием 95%-х доверительных интервалов)

Figure 4. Mean pharmacokinetic profile of simulated subjects (70 kg) after a single 400 mg daily dose of thiozonide over a period of up to 720 hours (with 95 % confidence intervals indicated)

лах [99,71; 102,73] для пары весовых групп 40–50 кг и [100,93; 103,96] для пары 40–80 кг, что с учетом допустимых 20%-х различий означает практическое отсутствие влияния массы тела на параметр C_{tau} . Следовательно, это свидетельствует о способности препа-

рата поддерживать стабильный терапевтический уровень даже при значительных колебаниях массы тела.

Показатель AUC_{tau} , отражающий общую экспозицию препарата, изменился незначительно, достигая максимального различия в 7,23 % между крайними

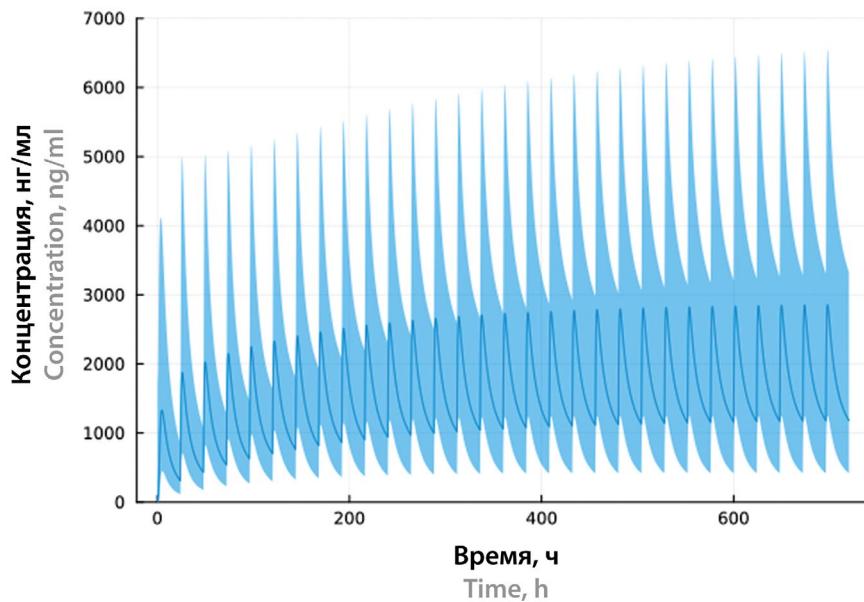


Рисунок 5. Усредненный фармакокинетический профиль сгенерированных субъектов (80 кг) при однократном приеме 400 мг тиозонида в день в период до 720 часов (с указанием 95%-х доверительных интервалов)

Figure 5. Mean pharmacokinetic profile of simulated subjects (80 kg) after a single 400 mg daily dose of thiozonide over a period of up to 720 hours (with 95 % confidence intervals indicated)

Таблица 3. Усредненные показатели симулированных внедельных фармакокинетических параметров тиозонида при однократном приеме 400 мг в день в период до 720 часов

Table 3. Mean values of simulated out-of-model pharmacokinetic parameters of thiozonide after a single 400 mg dose over a period up to 720 hours

Параметр Parameter	Группы, кг Groups, kg				
	40	50	60	70	80
C_{\max} , нг/мл C_{\max} , ng/mL	3357,17	3164,65	3067,68	2964,41	2867,33
C_{τ} , нг/мл C_{τ} , ng/mL	1210,32	1195,88	1197,67	1200,21	1181,58
C_{avg} , нг/мл C_{avg} , ng/mL	1948,86	1894,30	1878,49	1854,18	1817,45
AUC_{τ} , нг · ч/мл AUC_{τ} , ng · h/mL	46772,54	45463,28	45083,77	44500,30	43618,77
t_{\max} , ч t_{\max} , h	1,81	1,85	1,87	1,90	1,92
$t_{1/2}$, ч $t_{1/2}$, h	44,29	42,63	41,60	41,25	40,33
Acc _{ind}	3,26	3,16	3,10	3,08	3,02
Fluc, %	100,27	94,29	89,98	85,92	83,40

весовыми группами. Это подтверждает, что общий уровень экспозиции препарата остается стабильным и не требует коррекции дозы.

Анализ таблицы 4, отражающей отношения значений фармакокинетических параметров между группами пациентов различных весовых категорий, показал умеренные изменения параметров C_{\max} , C_{τ} и AUC_{τ} . Наиболее выраженные изменения были отмечены по параметру C_{\max} (до 17,08 % между крайними группами), тогда как изменения C_{τ} были минималь-

ными пациентов различных весовых категорий, показал умеренные изменения параметров C_{\max} , C_{τ} и AUC_{τ} . Наиболее выраженные изменения были отмечены по параметру C_{\max} (до 17,08 % между крайними группами), тогда как изменения C_{τ} были минималь-

Таблица 4. Отношение значений (%) и 95%-е доверительные интервалы (нижняя и верхняя границы) основных фармакокинетических параметров

Table 4. Ratios (%) and 95% confidence intervals (lower and upper bounds) of the main pharmacokinetic parameters

C_{\max}	40 кг 40 kg	50 кг 50 kg	60 кг 60 kg	70 кг 70 kg	80 кг 80 kg
40 кг 40 kg	—	106,08 [104,82; 107,36]	109,44 [108,14; 110,75]	113,25 [111,91; 114,6]	117,08 [115,7; 118,48]
50 кг 50 kg	—	—	103,16 [101,93; 104,4]	106,75 [105,49; 108,03]	110,37 [109,07; 111,69]
60 кг 60 kg	—	—	—	103,48 [102,27; 104,72]	106,99 [105,73; 108,26]
70 кг 70 kg	—	—	—	—	103,39 [102,18; 104,61]
80 кг 80 kg	—	—	—	—	—
C_{τ}	40 кг 40 kg	50 кг 50 kg	60 кг 60 kg	70 кг 70 kg	80 кг 80 kg
40 кг 40 kg	—	101,21 [99,71; 102,73]	101,06 [99,56; 102,57]	100,84 [99,37; 102,34]	102,43 [100,93; 103,96]
50 кг 50 kg	—	—	99,85 [98,38; 101,34]	99,64 [98,19; 101,11]	101,21 [99,73; 102,71]
60 кг 60 kg	—	—	—	99,79 [98,33; 101,27]	101,36 [99,88; 102,87]
70 кг 70 kg	—	—	—	—	101,58 [100,11; 103,07]
80 кг 80 kg	—	—	—	—	—
AUC_τ	40 кг 40 kg	50 кг 50 kg	60 кг 60 kg	70 кг 70 kg	80 кг 80 kg
40 кг 40 kg	—	102,88 [101,65; 104,12]	103,75 [102,51; 105,0]	105,11 [103,86; 106,37]	107,23 [105,95; 108,52]
50 кг 50 kg	—	—	100,84 [99,63; 102,06]	102,16 [100,95; 103,39]	104,23 [102,99; 105,49]
60 кг 60 kg	—	—	—	101,31 [100,11; 102,53]	103,36 [102,13; 104,61]
70 кг 70 kg	—	—	—	—	102,02 [100,81; 103,24]
80 кг 80 kg	—	—	—	—	—

ными (до 2,43 % между группами 40 и 80 кг). Параметр AUC_τ демонстрировал промежуточные различия (до 7,23 % между группами 40 и 80 кг). Представленные данные подтверждают отсутствие необходимости изменения дозы для пациентов с дефицитом массы тела.

При сравнении результатов симуляций с клинической группой субъектов, принимавших однократно 600 мг тиозонида в день, рассчитанные в ходе симуляции средние значения концентраций C_τ не превышали наблюдаемых по результатам расчета данных клинического исследования II фазы (1729,68 нг/мл). То есть при применении тиозонида в дозировке 400 мг у пациентов с дефицитом массы тела концентрации не превышают среднего уровня концентраций

у субъектов, принимавших препарат в дозе 600 мг. Таким образом, можно предположить, что для пациентов с низкой массой тела профиль безопасности существенно не изменяется.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ позволил оценить необходимость изменения режима дозирования для пациентов с дефицитом массы тела. Для пациентов с массой тела менее 50 кг корректировка дозы не требуется и предполагается, что профиль безопасности препарата не изменяется ввиду отсутствия наблюдаемых значимых различий между фармакокинетическими параметрами. Результаты настоящего исследования соответствуют дан-

ным клинических исследований, согласно которым применение дозы тиозонида 400 мг обеспечивает эффективные и безопасные концентрации у пациентов с широким диапазоном массы тела [11, 12].

ЛИТЕРАТУРА

- LLerena A., Peñas-LLedó E., de Andrés F., Mata-Martín C., Sánchez C. L., Pijierro A., Cobaleda J. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. *Drug Metabolism and Drug Interactions.* 2020;35(3):20200143. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0143.
- Thu V. T. A., Dat L.D., Jayanti R. P., Trinh H. K. T., Hung T. M., Cho Y.-S., Long N. P., Shin J.-G. Advancing personalized medicine for tuberculosis through the application of immune profiling. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2023;13:1108155. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1108155.
- Cattermole G. N., Wells M. Comparison of adult weight estimation methods for use during emergency medical care. *JACEP Open.* 2021;2(4):e12515. DOI: 10.1002/emp2.12515.
- Мамедсахатова С. Ч., Курбанмурадова Д. К. Гигиеническая оценка пищевого статуса больных с множественным лекарственным устойчивым туберкулезом легких. *Международный журнал гуманитарных и естественных наук.* 2024;10-4(97):7-12. DOI: 10.24412/2500-1000-2024-10-4-7-12.
- Веселова Е. И., Кузнецова Е. Н., Перегудова А. Б., Тинькова В. В., Казюлина А. А., Васильева А. И. Генерализованный микобактериоз у больных ВИЧ-инфекцией. *Туберкулез и болезни легких.* 2024;102(5):50-57. DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-5-50-57.
- Chiang C.-Y., Yu M.-C., Shih H.-C., Yen M.-Y., Hsu Y.-L., Yang S.-L., Lin T.-P., Bai K.-J. Improved consistency in dosing anti-tuberculosis drugs in Taipei, Taiwan. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e44133. DOI: 10.1371/journal.pone.0044133.
- Bezanson J., Edelman A., Karpinski S., Shah V. B. Julia: A fresh approach to numerical computing. *SIAM Review.* 2017;59(1):65–98. DOI: 10.1137/141000671.
- Rackauckas C., Ma Y., Noack A., Dixit V., Mogensen P. K., Elrod C., Tarek M., Byrne S., Maddhashiya S., Santiago Calderón J. B. Nyberg J., Gobburu J. V. C., Ivaturi V. Accelerated predictive healthcare analytics with pumas, a high performance pharmaceutical modeling and simulation platform. *BioRxiv.* 2020;11. DOI: 10.1101/2020.11.28.402297.
- Arnautov V. S. PharmCat/MetidaNCA.jl: (v0.7.1). Zenodo. 2025. DOI: 10.5281/zenodo.15793888.
- Mason P. H., Degeling C., Denholm J. Sociocultural dimensions of tuberculosis: an overview of key concepts. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2015;19(10):1135–1143. DOI: 10.5588/ijtld.15.0066.
- Савченко А. Ю., Раменская Г. В., Буренков М. С. Изучение безопасности и переносимости противотуберкулезного препарата тиозонид при однократном приеме возрастающих доз. *Качественная клиническая практика.* 2016;3:43–48.
- Савченко, А. Ю., Меньшикова, Л. А., Раменская, Г. В., Смолярчук Е. А. Фармакокинетическое исследование инновационного противотуберкулезного препарата тиозонида в плазме крови. *Химико-фармацевтический журнал.* 2015;49(3):3–6.

REFERENCES

- LLerena A., Peñas-LLedó E., de Andrés F., Mata-Martín C., Sánchez C. L., Pijierro A., Cobaleda J. Clinical implementation of pharmacogenetics and personalized drug prescription based on e-health: the MedeA initiative. *Drug Metabolism and Drug Interactions.* 2020;35(3):20200143. DOI: 10.1515/dmpt-2020-0143.
- Thu V. T. A., Dat L.D., Jayanti R. P., Trinh H. K. T., Hung T. M., Cho Y.-S., Long N. P., Shin J.-G. Advancing personalized medicine for tuberculosis through the application of immune profiling. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology.* 2023;13:1108155. DOI: 10.3389/fcimb.2023.1108155.
- Cattermole G. N., Wells M. Comparison of adult weight estimation methods for use during emergency medical care. *JACEP Open.* 2021;2(4):e12515. DOI: 10.1002/emp2.12515.
- Mamedsahatova S. Ch., Gurbanmyradova D. G. Hygienic assessment of nutritional status of patients with multidrug-resistant pulmonary tuberculosis. *International Journal of Humanities and Natural Sciences.* 2024;10-4(97):7-12. (In Russ.) DOI: 10.24412/2500-1000-2024-10-4-7-12.
- Veselova E. I., Kuznetsova E. N., Peregudova A. B., Tinkova V. V., Kazyulina A. A., Vasilyeva I. A. Generalized Mycobacteriosis in HIV Patients. *Tuberculosis and Lung Diseases.* 2024;102(5):50-57. (In Russ.) DOI: 10.58838/2075-1230-2024-102-5-50-57.
- Chiang C.-Y., Yu M.-C., Shih H.-C., Yen M.-Y., Hsu Y.-L., Yang S.-L., Lin T.-P., Bai K.-J. Improved consistency in dosing anti-tuberculosis drugs in Taipei, Taiwan. *PLoS ONE.* 2012;7(8):e44133. DOI: 10.1371/journal.pone.0044133.
- Bezanson J., Edelman A., Karpinski S., Shah V. B. Julia: A fresh approach to numerical computing. *SIAM Review.* 2017;59(1):65–98. DOI: 10.1137/141000671.
- Rackauckas C., Ma Y., Noack A., Dixit V., Mogensen P. K., Elrod C., Tarek M., Byrne S., Maddhashiya S., Santiago Calderón J. B. Nyberg J., Gobburu J. V. C., Ivaturi V. Accelerated predictive healthcare analytics with pumas, a high performance pharmaceutical modeling and simulation platform. *BioRxiv.* 2020;11. DOI: 10.1101/2020.11.28.402297.
- Arnautov V. S. PharmCat/MetidaNCA.jl: (v0.7.1). Zenodo. 2025. DOI: 10.5281/zenodo.15793888.
- Mason P. H., Degeling C., Denholm J. Sociocultural dimensions of tuberculosis: an overview of key concepts. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease.* 2015;19(10):1135–1143. DOI: 10.5588/ijtld.15.0066.
- Savchenko A. Y., Ramenskaya G. V., Bourenkov M. S. The safety and tolerability study of tiozonid in single dose with it increasing. *Good Clinical Practice.* 2016;3:43–48. (In Russ.)
- Savchenko A. Yu., Menshikova L. A., Rameskaya G. V., Smolyarchuk E. A. Studying pharmacokinetics of new anti-tuberculosis drug thiozonide in blood plasma. *Pharmaceutical Chemistry Journal.* 2015;49(3):3–6.