

Tytuł pracy:

„Wykorzystanie modeli matematycznych do oceny wpływu zmienności w populacji na efekt proarytmiczny i bezpieczeństwo stosowania leków”

Autor:

mgr Anna Glinka

Promotor:

dr hab. Sebastian Polak

Streszczenie:

Działanie proarytmiczne leków, w tym wywoływanie arytmii typu *torsades de pointes* (TdP), stało się jedną z przyczyn wycofywania leków z rynku. Do praktyki badawczej wprowadzono wiele metod umożliwiających szybką ocenę bezpieczeństwa kardiologicznego nowych substancji w warunkach *in vitro* już na wczesnym etapie ich rozwoju. Okazały się one skuteczne, redukując liczbę wycofanych leków, niemniej jednak ich ograniczona precyzja niesie ryzyko znaczącej liczby sygnałów fałszywie pozytywnych. Analiza mechanizmów działania proarytmicznego leku wskazuje na czynniki modyfikujące obserwowany klinicznie efekt. Techniki modelowania matematycznego, pozwalają analizować to zagadnienie, rozpoczynając od zjawisk elektrofizjologicznych na poziomie pojedynczej komórki, a kończąc na parametrach EKG. Część pracy poświęcono analizie zmienności międzysobniczej i jej wpływu na wybrane kardiologiczne skutki stosowania leków. W pierwszym etapie symulowano potencjały czynnościowe pojedynczych komórek, a kolejno analizie poddano długość odstępu QT w symulowanym zapisie EKG. Ocenę prowadzono z wykorzystaniem opublikowanych wyników badań klinicznych dla wybranych substancji, które porównywano z wynikami symulacji. Dla większości analizowanych leków proces symulacji pozwalał na odtworzenie trendów zmian długości odstępu QT korygowanego o rytm serca (QTc) obserwowanych w badaniach klinicznych.