



Оценка влияния демографических и антропометрических показателей на вариабельность фармакокинетических параметров

© Васильюк В. Б.^{1,2}, Верведа А. Б.^{1,3}, Фарапонова М. В.¹, Сыраева Г. И.^{1,4}

¹ — ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ — ФГБУН «НИИ промышленной и морской медицины» ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Планирование дизайна клинических исследований биоэквивалентности воспроизведённых высоковариабельных лекарственных средств требует нестандартных подходов — использование репликативного (повторного) или адаптивного дизайна при планировании исследования. Однако оба подхода влекут за собой увеличение организационных, временных и финансовых затрат, в связи с чем становится актуальным поиск способов предварительного отбора добровольцев с более низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров для возможного сокращения числа субъектов исследования.

Цель. Определение потенциальных субъектов клинического исследования с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров с использованием методов оценки исходных гендерно-возрастных, антропометрических и клинико-лабораторных показателей.

Материалы и методы. Для анализа были использованы данные клинических исследований биоэквивалентности лекарственных средств (МНН: валганцикловир, карэбастин и ралтегравир) с различным уровнем вариабельности, проведённые в период 2020–2022 гг. на территории Российской Федерации. Для решения поставленной цели была разработана модель группировки фармакокинетических параметров (ФКП) при известных демографических и клинико-лабораторных показателях с использованием дискриминантного анализа. Дискриминацию проводили между двумя подгруппами — оптимальной фармакокинетики (ОФ) и вариабельной фармакокинетики (ВФ). Математико-статистический анализ результатов осуществляли с помощью Microsoft Excel 2013 и Statistica 10.0.

Результаты. В ходе исследования за основу были приняты показатели вариабельности максимальной концентрации препарата в плазме (C_{max}), включая его логарифмические значения. Уровни внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}), являющиеся основной характеристикой вариабельности препарата, в группе ОФ были в несколько раз ниже в сравнении с ВФ для всех изучаемых препаратов, но для высоковариабельного препарата ралтегравир различались почти в 10 раз.

Заключение. Таким образом, было показано, что использование только традиционных гендерно-возрастных и антропометрических показателей не позволяет получить разделение групп ОФ и ВФ для анализируемых препаратов с высокой вариабельностью ФКП.

Ключевые слова: высоковариабельный препарат; фармакокинетические параметры; возраст; антропометрические характеристики; здоровые добровольцы; биоэквивалентность; клинические исследования

Для цитирования:

Васильюк В. Б., Верведа А. Б., Фарапонова М. В., Сыраева Г. И. Оценка влияния демографических и антропометрических показателей на вариабельность фармакокинетических параметров. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(1):32–44. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-32-44>. EDN: BDNQTT

Поступила: 20.12.2023. В доработанном виде: 20.01.2024. Принята к печати: 17.03.2024. Опубликовано: 31.03.2024.

Assessment of the influence of demographic and anthropometric indicators on the variability of pharmacokinetic parameters

© Vasilyuk V. Vasilyuk^{1,2}, Aleksey B. Verveda^{1,3}, Maria V. Farapontova¹, Gulnara I. Syraeva^{1,4}

¹ — Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation

² — North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

³ — Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

⁴ — FSBEI HE "Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Relevance. Planning the design of bioequivalence clinical studies of generic highly variable drugs requires non-standard approaches — the use of replicative (repeated) or adaptive design. However, both approaches entail an increase in organizational, time, and financial costs. Therefore, it becomes relevant to search for ways to pre-select volunteers with a lower initial level of variability in pharmacokinetic parameters to reduce the number of subjects.

Objective. The aim of this study was to determine the potential subjects in clinical trials with a low initial level of variability in pharmacokinetic parameters using methods for assessing initial gender — age and anthropometric and clinical laboratory parameters.

Material and methods. Data from clinical studies of the bioequivalence of drugs (valganciclovir, carebasteine and raltegravir) with different levels of variability conducted in the period 2020–2022 in Russia were used for analysis. To achieve this goal, a model for grouping pharmacokinetic parameters (PhK) with known demographic and clinical laboratory parameters was developed using discriminant analysis. Discrimination was performed between optimal pharmacokinetics (OPhK) and variable pharmacokinetics (VPhK). Mathematical and statistical analyses of the results were performed using Microsoft Excel 2013 and Statistica 10.0.

Results. During the study, the variability of the maximum concentration of the drug in plasma (C_{max}), including its logarithmic values, was used as a basis. The levels of intra-individual variability (CV_{intra}), which is the main characteristic of drug variability, in the OPhK group were several times lower than those in the VPhK group for all studied drugs, but for the highly variable drug raltegravir, they differed by almost 10 times.

Conclusion. Therefore, the obtained results indicated that using traditional gender — age and anthropometric indicators alone is impossible to separate the OPhK and VPhK groups for the analyzed drugs with high PhK variability.

Keywords: highly variable drug; pharmacokinetic parameters; age; anthropometric characteristics; healthy volunteers; bioequivalence; clinical studies

For citations:

Vasilyuk VB, Verveda AB, Faraponova MV, Syraeva GI Assessment of the influence of demographic and anthropometric indicators on the variability of pharmacokinetic parameters. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(1):32–44. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-1-32-44>. EDN: BDNQIT

Received: 20.12.2023. Revision received: 20.01.2024. Accepted: 17.03.2024. Published: 31.03.2024.

Введение / Introduction

В настоящее время существует ряд лекарственных препаратов, которые выделяются в отдельную группу [1] за счёт своих фармакокинетических свойств, а именно показывают вариабельность $> 30 \%$ таких параметров, как площадь под фармакокинетической кривой (AUC) и максимальная (или пиковая) концентрация препарата в сыворотке крови (C_{max}). Поскольку высоковариабельные препараты занимают важное место в структуре воспроизведённых препаратов [2], неотъемлемой частью стратегии их вывода на рынок являются исследования биоэквивалентности. При этом планирование таких исследований, с учётом особенностей препаратов, не может проводиться согласно стандартным российским и международным рекомендациям. Основным фактором является большой объём выборки, требуемый для достижения необходимой мощности исследования и уровня значимости соответствующих статистических тестов.

Одним из вариантов решения данной проблемы является использование репликативного (повторного) или адаптивного дизайна при планировании исследования. Репликативный подход характеризуется минимум двукратным приёмом одного из препаратов с использованием 3- или 4-периодной перекрёстной схемы. Адаптивный дизайн включает возможность модификации одного или нескольких элементов на основе промежуточного анализа данных. Оба подхода, помимо объективных плюсов (в том числе уменьшение объёма выборки), влекут за собой также увеличение организационных, временных и финансовых затрат при планировании и проведении исследования.

Актуальной научной задачей является поиск способов и методов предварительного отбора добровольцев с более низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров для возможного сокращения числа субъектов исследования.

Цель / Objective

Определить основные направления решения вопроса скрининга в клинические исследования лекарственных препаратов потенциальных субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров с использованием методов оценки исходных гендерно-возрастных, антропометрических и клинико-лабораторных показателей.

Материалы и методы / Materials and methods

Для выполнения поставленной цели были выбраны исследования препаратов с различным уровнем вариабельности, а именно следующие международные непатентованные наименования (МНН): валганцикловир, карэбастин и ралтегравир, проведённые в период 2020–2022 гг. в соответствии с регуляторными и этическими требованиями РФ.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.3.1 и Statistica 10.0, а также Microsoft Excel 2013 для построения графиков и таблиц. Для представления данных рассчитывали среднее арифметическое (Mean), стандартное отклонение среднего результата (SD), коэффициент вариации (CV), медиану (Me), верхний (UQ) и нижний квартиль (LQ). Приводили минимальные (Min) и максимальные (Max) значения показателя.

Для решения задачи разработки модели группировки фармакокинетических параметров (ФКП) при известных демографических и клинико-лабораторных показателях использовали дискриминантный анализ (ДА).

Дискриминацию проводили между двумя подгруппами — оптимальной фармакокинетики (ОФ) и вариабельной фармакокинетики (ВФ). Для получения подгрупп при двухпериодном исследовании из логарифмически преобразованного значения основных ФКП референсного препарата (R) вычитали

соответствующее значение тестового препарата (Т), получали разность и ранжировали по модулю разности. В подгруппу ОФ входила первая половина добровольцев из группы R, у которых уровни разницы ФКП были ближе к нулевым значениям, а в подгруппу ВФ — более удалённые от нулевого значения. В случае полного репликативного дизайна разницу получали путём вычитания из значений для препарата R, полученных во время 1–2 периодов, значений периодов 3–4. Для установления различий коэффициентов вариации в ОФ и ВФ использовали аппроксимативный F-критерий для сравнения двух коэффициентов вариации по Форкману [3].

Также ДА использовали для поиска информативных переменных, позволяющих отнести наблюдения (добровольцев) в одну из исследуемых групп (ОФ или ВФ) по совокупности результатов демографических (пол (П), возраст (В)) и антропометрических исследований (масса тела (МТ), рост (Р), индекс массы тела (ИМТ)) и клинико-лабораторных показателей. Ввиду того, что не все признаки отвечали критерию нормальности, а также анализировали качественные переменные (пол), был использован непараметрический вариант дискриминантного анализа, представленный в модуле GDA — Общие модели дискриминантного анализа (ОМДА) программы STATISTICA 10.0 [4].

На первом этапе ДА использовали для принятия решения о том, какие переменные различают (дискриминируют) исследуемые группы. В качестве критериев для отбора информативных дискриминантных переменных применяли статистику частная лямбда Уилкса (ЧЛУ). Значение ЧЛУ может изменяться от 1.0 (нет никакой дискриминации) до 0.0 (полная дискриминация), т. е. чем меньше ЧЛУ, тем информативность показателя выше. Дополнительно оценивали уровень суммы квадратов отклонений, обусловленных различием средних значений между группами (SS) — чем больше значение, тем больше вклад эффекта в процедуру дискриминации.

На втором этапе с использованием ДА для каждого препарата проводили оценку эффективности классификации по совокупности всех анализируемых гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей.

Результаты / Results

1. Оценка вариабельности и биоэквивалентности фармакокинетических параметров после приёма однократной дозы лекарственного препарата здоровыми добровольцами

Для оценки возможности разделения добровольцев на исследуемые подгруппы были проанализированы препараты с различным уровнем вариабельности — низковариабельные, средневариабельные (около 30 %) и высоковариабельные (более 30 %). Анализ проводили на основе данных референтных препаратов,

используемых в исследованиях биоэквивалентности. Фармакокинетические параметры исследуемых препаратов под торговыми наименованиями (ТН) Вальцит® (МНН: валганцикловир), Кестин® (МНН: карэбастин) и Исентресс® (МНН: ралтегравир) рассчитывали внемоделными методами [5] с использованием программы PKSolver [6].

Для изучения вариабельности ФКП были выделены 2 параметра, используемые для оценки биоэквивалентности — максимальную концентрацию в плазме (C_{max}) и площадь под кривой «плазменная концентрация–время» (AUC_{0-t}). Анализ показателей вариабельности ФКП (табл. 1) позволил установить, что наиболее вариабельным из изучаемых параметров был показатель C_{max} , превышающий или находящийся на уровне AUC_{0-t} по общему коэффициенту вариации (CV_{total}) и заметно превышающий значения AUC_{0-t} по внутрииндивидуальному коэффициенту вариации (CV_{intra}), являющемуся основной характеристикой вариабельности препарата. Поэтому для дальнейшего анализа использовали только C_{max} .

В таблице 2 представлены расчётные характеристики C_{max} , включая логарифмически преобразованные значения C_{max} , а также сравнительная оценка

Таблица 1

Исходные показатели вариабельности изучаемых препаратов

Table 1

Initial indicators of variability of the studied drugs

Препарат Studied Drug	CV_{total}	CV_{intra}
C_{max}		
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)	28,0 %	14,6 %
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebastin)	38,7 %	29,3 %
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)	111,0 %	84,6 %
AUC_{0-t}		
ТН: Вальцит® МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)	28,9 %	9,9 %
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebastin)	36,1 %	20,7 %
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)	87,1 %	65,8 %
Примечания: ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование; C_{max} — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; CV_{total} — общий коэффициент вариации; CV_{intra} — внутрииндивидуальный коэффициент вариации. Notes: TN — trade name; INN — international nonproprietary name; C_{max} — the maximum concentration of the drug in the blood serum; CV_{total} — overall coefficient of variation; CV_{intra} — intra-individual coefficient of variation.		

Таблица 2

Сравнительные характеристики варибельности значений $C_{\max}$ у добровольцев групп ВФ и ОФ для исследуемых препаратов

Table 2

Comparative characteristics of the variability of $C_{\max}$ values in volunteers of the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups for the studied drugs

Показатель Indicator	Группа Group	Расчётные параметры показателя Calculated parameters of the indicator									p¹
		N	Mean	Me	Min	Max	LQ	UQ	SD	CV, %	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)											
C _{max} , МКГ/МЛ	ВФ VPhK	9	3463,4	3498,0	2043,0	4957,0	2747,0	4212,0	1064,6	31	0,051
	ОФ OPhK	10	4254,6	4620,5	2654,0	4924,0	3786,0	4769,0	726,0	17	
LnC _{max}	ВФ VPhK	9	8,11	8,16	7,62	8,51	7,92	8,35	0,31	3,9	0,072
	ОФ OPhK	10	8,34	8,44	7,88	8,50	8,24	8,47	0,19	2,3	
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebastin)											
C _{max} , МКГ/МЛ	ВФ VPhK	13	146,0	157,0	42,4	220,0	129,0	189,0	57,6	39	0,086
	ОФ OPhK	13	152,3	136,0	115,0	235,0	124,0	161,0	40,0	26	
LnC _{max}	ВФ VPhK	13	4,87	5,06	3,75	5,39	4,86	5,24	0,55	11,2	0,003*
	ОФ OPhK	13	5,00	4,91	4,74	5,46	4,82	5,08	0,24	4,8	
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)											
C _{max} , МКГ/МЛ	ВФ VPhK	56	5229,9	5205,0	568,0	7841,0	4426,5	6549,5	1658,0	32	0,928
	ОФ OPhK	56	5125,2	5344,5	609,0	7985,0	3820,0	6934,5	1982,7	39	
LnC _{max}	ВФ VPhK	56	7,93	8,19	5,61	8,98	7,47	8,56	0,85	10,7	менее 0,0001*
	ОФ OPhK	56	8,53	8,61	7,49	8,97	8,36	8,84	0,37	4,3	
Примечания: ¹ — p—значение аппроксимативного F-критерия; * — различия статистически значимы (p ≤ 0,05); ВФ — вариабельная фарма- кокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование, МНН — международное непатентованное наименова- ние; C _{max} — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; CV — коэффициент вариации; Me — медиана; Mean — среднее арифметическое; Max — максимальные значения показателя; Min — минимальные значения показателя; LQ — нижний квартиль; SD — стандартное отклонение среднего результата; UQ — верхний квартиль. Notes: ¹ — p—value of approximation F-test; * — differences are statistically significant (p ≤ 0.05); VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name; C _{max} — the maximum concentration of the drug in the blood serum; CV — coef ficient of variation; Me — median; Mean — arithmetic mean; Max — maximum values of the indicator; Min — minimum values of the indicator; LQ — lower quartile; SD — standard deviation of the average result; UQ — upper quartile											

коэффициента вариации (CV) в группах ОФ и ВФ для анализируемых препаратов.

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что коэффициенты вариации для $C_{\max}$ логарифмически преобразованных значений у исследуемых препаратов статистически значимо не различались между группами ОФ и ВФ. Напротив, CV_{total} логарифмически преобразованных значений максимальной концентрации статистически очень высокозначимо различались

у сформированных групп ОФ и ВФ для препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир, высоковариабельный препарат), высокозначимо — для препарата Кестин® (МНН: карэбастин, препарат средней варибельности) и значимо не различались у препарата Вальцит® (МНН: валганцикловир, препарат низкой варибельности). Полученные результаты позволяют констатировать корректность подхода по разделению исходных данных на группы ОФ и ВФ, т. к. выраженные различия по

уровню индивидуального разброса данных ожидалось для высоковариабельных препаратов.

Дополнительно к анализу общих коэффициентов вариации была проведена оценка биоэквивалентности препаратов в сформированных группах ОФ и ВФ и, соответственно, получение CV_{intra} . Важно отметить, что для препарата Исентресс® применяли не «классическую» оценку биоэквивалентности (сравнение препаратов Т и R), а сравнение значений в разные периоды, возможное только при полном репликативном дизайне, т. к. целью работы являлось изучение индивидуальной вариабельности.

Результаты статистической оценки биоэквивалентности (табл. 3) свидетельствовали о том, что после

разделения добровольцев на группы ОФ и ВФ, т. е. сокращение вдвое объёма выборки, для группы оптимальной фармакокинетики получены значения 90 % доверительных интервалов, позволяющие прийти к заключению о биоэквивалентности препаратов. Уровни CV_{intra} в группе ОФ были в несколько раз ниже в сравнении с ВФ для всех изучаемых препаратов, но для высоковариабельного препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир) различались почти в 10 раз. Необходимо также отметить, что после разделения общей выборки в группе ОФ уровни C_{max} были в среднем (среднее геометрическое — G_{mean}) выше, чем в ВФ, независимо от принадлежности к группе низко-, средне- и высоковариабельных препаратов.

Таблица 3

Результаты статистической оценки биоэквивалентности исследуемых препаратов по параметру C_{max} в объединённой группе, группах ОФ и ВФ

Table 3

Results of statistical assessment of the bioequivalence of the studied drugs according to the C_{max} parameter in the combined group, the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups

ФКП РКР	Среднее геометрическое для тестового препарата Geometric mean for test drug (T)	Среднее геометри- ческое для референтного препарата Geometric mean for references drug (R)	Отношение среднего геоме- трического, % Geometric mean ratio, %	90 % ДИ CI, %	CV _{intra} , %	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)						
C _{max}	3625,6	3750,9	96,7	89,1	104,9	14,6
C _{max} ОФ C _{max} OPhK	4171,0	4189,5	99,6	96,5	102,7	3,7
C _{max} ВФ C _{max} VPhK	3151,6	3317,3	95,0	78,4	115,1	21,8
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebastin)						
C _{max}	137,3	139,2	98,6	85,8	113,4	29,3
C _{max} ОФ C _{max} OPhK	150,3	148,1	101,5	90,8	113,4	15,9
C _{max} ВФ C _{max} VPhK	124,5	130,8	95,2	71,0	127,5	41,1
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир)* TN: Isentress® (INN: raltegravir)*						
C _{max} **	3561,1	3957,6	90,0	73,1	110,8	73,4
C _{max} ОФ C _{max} OPhK	4990,7	5110,5	97,7	91,7	104,0	13,8
C _{max} ВФ C _{max} VPhK	2541,0	3064,9	82,9	54,4	126,3	116,0
<i>Примечания:</i> * — представлены результаты только для референтного препарата (получены на основе данных полного репликативного дизайна TRTR/RTTR); ** — в качестве среднего геометрического для тестового препарата представлены данные за периоды 1 и 2, для среднего геометрического референтного препарата — периоды 3 и 4; ВФ — вариабельная фармакокинетика; ДИ — доверительный интервал; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование; ФКП — фармакокинетические параметры; CV _{intra} — внутрииндивидуальный коэффициент вариации. <i>Notes:</i> * — results are presented only for the reference drug (obtained based on data from the full TRTR/RTTR replication design); ** — Geometric mean for test drug represents data for periods 1 and 2, geometric mean for references drug — periods 3 and 4; VPhK — variable pharmacokinetics; CI — confidence interval; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name; PkPs — pharmacokinetic parameters; CV _{intra} — intra-individual coefficient of variation						

2. Оценка информативности и дискриминационной значимости гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей

Для оценки информативности отдельных гендерно-возрастных и клинико-лабораторных показателей использовали ДА (ОМДА). Дискриминантный анализ выполняли с оценкой всех эффектов при построении модели.

В качестве критериев для оценки информативности отдельных показателей применяли статистику ЧЛУ, SS и уровень статистической значимости показателя. Статистически значимым принимали уровень меньше или равный 0,05.

Показателем информативности совокупности дискриминантных переменных и полезности применения дискриминантной функции для интерпретации межгрупповых различий явился процент правильно распознанных объектов с использованием дискриминантных функций. Доля правильно распознанных объектов свидетельствует о степени соответствия дискриминантной модели эмпирическим данным.

На первом этапе анализа использовали только обязательные для получения на этапе скрининга гендерно-возрастные и антропометрические показатели добровольцев, дискриминирующие группы ОФ и ВФ по параметру максимальная плазменная концентрация. В табл. 4 и последующих таблицах, приведённых для характеристики информативности, показатели представлены в порядке убывания их эффективности дискриминировать группы ОФ и ВФ (в порядке возрастания величины ЧЛУ) с присвоением соответствующих ранговых мест.

Анализ данных табл. 4 показал, что отдельные гендерно-возрастные и антропометрические показатели, как правило, не вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также существенно (по уровню ЧЛУ) не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень). Исключение составил только показатель возраст, который для препарата Вальцит® (МНН: валганцикловир) вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ ($p = 0,017$), хотя уровень ЧЛУ (0,675) был недостаточно высок для отнесения к категории высокоинформативных переменных (близкий к 0). Необходимо отметить, что два первых ранговых места по информативности у всех изучаемых препаратов занимали возраст и индекс массы тела, что может свидетельствовать о целесообразности использования этих признаков для разделения исходной группы добровольцев.

С использованием совокупности гендерно-возрастных и антропометрических показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 5).

Анализ данных, представленных в табл. 5, позволил установить тенденцию к уменьшению уровня эффективности классификации групп ОФ и ВФ по

показателю $C_{\max}$ с использованием совокупности гендерно-возрастных и антропометрических показателей по мере увеличения степени вариабельности.

Высокий уровень правильной классификации для низковарибельного препарата Вальцит® (МНН: валганцикловир) — в среднем 85 %, на наш взгляд, связан с особенностями анализируемой выборки и, в частности, случайными различиями в возрасте сформированных групп ОФ и ВФ, который статистически значимо различался. Также необходимо учитывать, что полученные значения правильной классификации получены на т. н. «обучающей» выборке. При использовании «экзаменующей» выборки, выделение которой из общего объёма данных затруднено из-за малой численности обследованных добровольцев, итоговые значения эффективности классификации с высокой вероятностью были бы значительно меньше.

Для препарата со средней вариабельностью Кестин® (МНН: карэбастин) доля правильной классификации составила немногим более 70 %, а для высоковарибельного препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир) находились на уровне случайных различий.

Полученные результаты свидетельствовали о том, что только с использованием традиционных гендерно-возрастных и антропометрических показателей не представлялось возможным получить качественно разделение групп ОФ и ВФ для анализируемых препаратов с высокой вариабельностью ФКП.

Для изучения возможности повышения качества классификации (разделение на подгруппы по критерию вариабельность $C_{\max}$) были дополнительно проанализированы переменные, получаемые во время скрининга добровольцев — жизненно-важные показатели (ЖВП), результаты клинического (КАК) и биохимического (БАК) анализа крови.

Из совокупности всех показателей в результате нескольких итераций для каждого препарата были отобраны наиболее информативные переменные, имеющие статистически значимый уровень F-статистики или значения SS более 0,1.

Характеристика минимизированной по объёму совокупности антропометрических и клинико-лабораторных показателей, отвечающих установленным критериям, представлена в табл. 6.

Приведённые в табл. 6 данные свидетельствовали о том, что для разных препаратов состав комплекса информативных переменных заметно различался, и их количество увеличивалось с возрастанием уровня вариабельности. Поэтому выбор необходимых показателей и построений функций классификации, на наш взгляд, целесообразно проводить для относящихся к одной категории вариабельности и, что наиболее вероятно, относящихся к сходным фармакологическим группам лекарственных средств.

Важно отметить, что степень информативности отдельных переменных может изменяться в зависи-

Таблица 4

Характеристика гендерно-возрастных и антропометрических показателей исследуемых препаратов, дискриминирующих группы
ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 4

Characteristics of gender-age and anthropometric indicators of the studied drugs, discriminating between the variable pharmacokinetics
and optimal pharmacokinetics groups for the C_{max} parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis				Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	SS	F-статистика F-statistic	p	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)					
Возраст Age	0,675	1,253	7,220	0,017*	1
ИМТ BMI	0,821	0,567	3,270	0,091	2
Рост Height	0,825	0,554	3,190	0,094	3
Масса Weight	0,837	0,506	2,913	0,108	4
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebastin)					
Возраст Age	0,852	0,939	3,481	0,077	1
ИМТ BMI	0,975	0,150	0,506	0,485	2
Рост Height	0,973	0,147	0,555	0,465	3
Масса Weight	0,973	0,136	0,547	0,468	4
Пол Gender	0,978	0,121	0,449	0,511	5
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)					
Возраст Age	0,985	0,204	0,774	0,383	1
ИМТ BMI	0,996	0,047	0,180	0,673	2
Масса Weight	0,997	0,042	0,159	0,692	3
Рост Height	0,999	0,018	0,069	0,794	4
Примечания: * — F-статистика статистически значима ($p \leq 0,05$); ВФ — вариабельная фармакокинетика; ДИ — доверительный интервал; ИМТ — индекс массы тела; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование; ФКП — фармакокинетические параметры; SS — различия средних значений между группами. Notes: * — F-statistic is statistically significant ($p \leq 0,05$); VPhK — variable pharmacokinetics; CI — confidence interval; BMI — Body Mass Index; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name; PKP — pharmacokinetic parameters; SS — differences in means between groups.					

Таблица 5

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием гендерно-возрастных и антропометрических показателей на этапе скрининга добровольцев по параметру C_{max} (матрица классификации)

Table 5

Observed and predicted distribution by study groups using gender-age and anthropometric indicators at the stage of screening volunteers according to the C_{max} parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной классификации, % Proportion of correct classification, %
Группа добровольцев Group of volunteers	Количество субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Group of volunteers		
		ОФ OPhK	ВФ VPhK	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)				
ОФ OPhK	10	8	2	80,0
ВФ VPhK	10	1	9	90,0
Всего Total				85,0
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebabin)				
ОФ OPhK	13	10	3	76,9
ВФ VPhK	13	4	9	69,2
Всего Total				73,1
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)				
ОФ OPhK	28	15	13	53,6
ВФ VPhK	28	15	13	46,3
Всего Total				50,0
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — между-народное непатентованное наименование. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name.				

Таблица 6

Характеристика антропометрических и клинико-лабораторных показателей исследуемых препаратов, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 6

Characteristics of anthropometric and clinical laboratory parameters of the studied drugs, discriminating between the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups for the C_{max} parameter

Показатель Indicator	Результаты дискриминантного анализа Results of discriminant analysis				Ранговое место Rank
	частная лямбда Уилкса Wilkes's partial lambda	SS	F-статистика	p	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)					
Лейкоциты Leukocytes	0,528	1,312	11,621	0,005*	1
Гемоглобин Hemoglobin	0,656	0,769	6,812	0,022*	2
Гематокрит Hematocrit	0,663	0,746	6,609	0,023*	3
Мочевина Urea	0,737	0,524	4,639	0,051	4
Частота сердечных сокращений Heart rate	0,842	0,275	2,435	0,143	5
ИМТ BMI	0,883	0,195	1,728	0,211	6
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebастin)					
Возраст Age	0,757	1,000	5,767	0,027*	1
Гематокрит Hematocrit	0,858	0,515	2,973	0,102	2
Щелочная фосфатаза Alkaline phosphatase	0,864	0,492	2,837	0,109	3
АЛТ ALT	0,868	0,474	2,736	0,115	4
Эритроциты Red blood cells	0,900	0,346	1,997	0,175	5
Общий билирубин Total bilirubin	0,924	0,255	1,472	0,241	6
Частота сердечных сокращений Heart rate	0,957	0,141	0,812	0,379	7
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)					
Температура тела Body temperature	0,818	1,732	10,454	0,002*	1
Креатинин Creatinine	0,869	1,179	7,114	0,010*	2
Продолжительность QTC Duration of QTC	0,926	0,618	3,730	0,059	3
Мочевина Urea	0,932	0,572	3,449	0,070	4
Частота дыхательных движений Respiratory rate	0,937	0,524	3,163	0,082	5
ИМТ BMI	0,972	0,224	1,351	0,251	6
Эритроциты Red blood cells	0,979	0,168	1,013	0,319	7
Лейкоциты Leukocytes	0,987	0,105	0,633	0,430	8
Примечания: * — F-статистика статистически значима (p ≤ 0;05); ВФ — вариабельная фармакокинетика; ИМТ — индекс массы тела; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование; SS — различия средних значений между группами. Notes: * — F-statistic is statistically significant (p ≤ 0;05); VPhK — variable pharmacokinetics; BMI — body mass index; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name; SS — differences in mean values between groups.					

мости от комбинации признаков, используемых для дискриминации групп. На примере показателя Возраст (препарат Кестин®), информация об информативности которого представлена в табл. 4 и 6, можно заключить, что различные комбинации переменных влияют как на уровень ЧЛУ (0,852 и 0,757), так и на значимость вклада показателя — уровень p (0,077 и 0,027).

С использованием расширенной совокупности антропометрических и клинико-лабораторных показателей, приведённых в таблице 6, были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 7).

Анализ приведённых в табл. 7 данных показал, что для низко- и средневариабельных препаратов общая

эффективность классификации превысила 95 %. Однако, как указывалось ранее, значения правильной классификации получены на «обучающей» выборке, что при использовании другого набора данных с высокой вероятностью снизит полученные уровни качества дискриминации.

Для препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир) включение дополнительных клинико-лабораторных показателей существенно увеличило эффективность разделения выборки на группы ОФ и ВФ с 50 до более чем 80 %.

С целью решения задачи возможности разделения добровольцев на стадии анализа отдельных первичных показателей, полученных на этапе скрининга, были

Таблица 7

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием антропометрических и клинико-лабораторных параметров на этапе скрининга добровольцев по параметру C_{max} (матрица классификации)

Table 7

Observed and predicted distribution by study groups using anthropometric and clinical laboratory parameters at the stage of screening volunteers according to the C_{max} parameter (classification matrix)

Характеристика матрицы классификации Characteristics of the classification matrix				
Наблюдаемое распределение Observed distribution		Предсказанное распределение Predicted distribution		Доля правильной классификации, % Proportion of correct classification, %
Группа добровольцев Volunteer group	Число субъектов в группе Number of subjects per group	Группа добровольцев Volunteer group		
		ОФ	ВФ	
ТН: Вальцит® (МНН: валганцикловир) TN: Valcyte® (INN: valganciclovir)				
ОФ OPhK	10	10	0	100,0
ВФ VPhK	10	1	9	90,0
Всего Total				95,0
ТН: Кестин® (МНН: карэбастин) TN: Kestin® (INN: carebастин)				
ОФ OPhK	13	12	1	92,3
ВФ VPhK	13	0	13	100.0
Всего Total				96,2
ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир) TN: Isentress® (INN: raltegravir)				
ОФ OPhK	28	23	5	82,1
ВФ VPhK	28	5	23	82,1
Всего Total				82,1
Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование. Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name.				

рассчитаны референтные интервалы (РИ) для каждого из показателей, включённых в таблицу 6 для препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир). Принимая во внимание небольшой объём выборки нижнюю (НГ) и верхнюю (ВГ) границы референтного интервала получали с использованием робастных методов для исходных (в случае нормального распределения) или преобразованных с использованием метода Бокса—Кокса данных (в случае ассиметричного распределения). Для сравнения были использованы утверждённые в организации уровни РИ.

Анализ РИ, рассчитанных для каждой группы, показал (табл. 8), что диапазоны показателей видимо не различались по всем изучаемым переменным. В то же время необходимо учитывать, что границы колебания уровней показателей установлены только для лабораторных признаков и с учётом гендерных различий. Для полноценного сопоставления РИ у добровольцев с прогнозируемо высоким или низким уровнем индивидуальной вариабельности и установления специфических референтных интервалов целесообразно получение референтных уровней для всех показателей, получаемых на этапе скрининга,

а также их стратификация с учётом возраста, пола, ИМТ, сезона и других признаков.

Выводы / Conclusions

Принимая во внимание, что целью настоящей работы являлась оценка принципиальной возможности разделения добровольцев на группы по уровню индивидуальной вариабельности основных ФКП, были определены только основные направления решения возникающих при этом вопросов.

Использование подхода, основанного на разделении общей группы добровольцев на две совокупности с учётом разницы логарифмически преобразованных индивидуальных ФКП для исследуемых препаратов (в разные периоды обследования), позволяет получать подгруппы, различающиеся по уровню внутрииндивидуального коэффициента вариации. Однако выраженные уровни статистической значимости различий подгрупп установлены только для высоковариабельных и близких к выбранному критерию индивидуальной вариабельности (около 30 %) препаратов.

Высокий уровень информативности показателя ИМТ обуславливает целесообразность расширения

Таблица 8

Референтные интервалы антропометрических и клинико-лабораторных показателей групп ОФ и ВФ, полученные по результатам исследования препарата с ТН: Исентресс® (МНН: ралтегравир)

Table 8

Reference intervals of anthropometric and clinical laboratory parameters of the variable pharmacokinetics and optimal pharmacokinetics groups, obtained from the results of the study of the drug TN: Isentress® (INN: raltegravir)

Показатель Indicator	ОФ OPhK		ВФ VPhK		Референтные интервалы организации Reference intervals of the organization	
	НГ РИ LL RI	ВГ РИ UL RI	НГ РИ LL RI	ВГ РИ UL RI	НГ РИ LL RI	ВГ РИ UL RI
Температура тела Body temperature	36,14	36,81	35,73	36,93	—	—
Креатинин Creatinine	55,6	101,0	62,4	110,9	62,0	115,0
Продолжительность QTC Duration of QTC	328,8	406,7	337,1	437,0	—	—
Мочевина Urea	1,77	6,68	2,43	7,40	1,70	8,30
Частота дыхательных движений Respiratory rate	15,96	19,55	15,97	19,82	—	—
ИМТ BMI	16,97	30,30	16,82	29,79	—	—
Эритроциты Red blood cells	4,34	5,71	4,03	5,61	4,00	5,50
Лейкоциты Leukocytes	4,04	9,10	3,26	8,71	4,00	9,00

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ВГ РИ — верхняя граница референтного интервала; ИМТ — индекс массы тела; НГ РИ — нижняя граница референтного интервала; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ТН — торговое наименование; МНН — международное непатентованное наименование.

Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; UL RI — upper limit of the reference interval; BMI — body mass index; LL RI — lower limit of the reference interval; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; INN — international nonproprietary name.

объёма рекомендуемого обследования добровольцев на этапе скрининга для решения задач предварительного отбора добровольцев. В качестве одного из таких методов может выступать биоимпедансометрия, позволяющая получить дополнительные показатели, с высокой вероятностью коррелирующие с уровнем индивидуальной вариабельности ФКП.

Полученные данные о низкой эффективности классификации при использовании только антропологических показателей для препарата Исентресс® (МНН: ралтегравир) свидетельствуют не об отсутствии целесообразности их использования для разделения условно «высоковариабельных» и «низковариабельных» добровольцев, а о необходимости применения методов математико-статистической обработки для выделения соответствующих групп по совокупности информативных переменных. Важно отметить, что информативность отдельных показателей может изменяться в зависимости от комбинации используемых признаков, что требует дополнительных исследований для поиска «оптимальных» комбинаций с учётом особенностей фармакокинетики отдельных

препаратов или фармакологических групп, а также расширением методов математико-статистической обработки для дискриминации исходных данных.

Целесообразно получение РИ для всех основных показателей, а не только лабораторных, используемых при проведении скрининга добровольцев. Стратификация клинико-лабораторных показателей по полу, возрасту и ряду других критериев может позволить установить особенности и референтные пределы, характерные для лиц с различным уровнем индивидуальной вариабельности ФКП.

Для установления реального уровня качества классификации подгрупп добровольцев целесообразно объединение данных, полученных при исследовании разных высоковариабельных препаратов, с последующим выделением «обучающей» и «экзаменующей» выборок. Учитывая различия в количественных значениях исходных данных (концентрации) для расчёта ФКП, объединение целесообразно проводить с использованием различных способов стандартизации (нормализации) анализируемых ФКП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

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

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. *Василюк В. Б.* — автор научной идеи, дизайна, общей концепции исследования, занимался обработкой, интерпретацией полученных данных и окончательной корректурой статьи. *Верведа А. Б.* работал с математико-статистическим анализом результатов. *Фарапонова М. В.* и *Сыраева Г. И.* провели литературный поиск методик оценки индивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров. *Василюк В. Б.*, *Верведа А. Б.*, *Фарапонова М. В.* осуществили получение объектов исследования, подготовку проекта рукописи, поиск литературы по научному направлению и редакторские правки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The team of authors declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Authors' participation

All the authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication. *Vasilyuk VB* — the author of the scientific idea, design, the general research concept, he provided processing, interpretation of the data obtained and the final article editing. *Verveda AB* — worked with mathematical and statistical analysis of the results. *Faraponova MV* and *Syraeva GI* — carried out a literature search for methods for assessing individual variability of the main pharmacokinetic parameters. *Vasilyuk VB*, *Verveda AB*, *Faraponova MV* carried out the recruitment of research objects, preparation of the draft manuscript, literature search in the scientific field and editorial changes.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Васильюк Василий Богданович

д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; Управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
РИНЦ SPIN-код: : 1459-5548

Верведа Алексей Борисович

к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России, Санкт-Петербург, Российская Федерация; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
РИНЦ SPIN-код: 5448-0433

Фарапонова Мария Валерьевна

заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
РИНЦ SPIN-код: 9006-2074

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку
заместитель управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация; очный аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
РИНЦ SPIN-код: 9650-5671

Vasiliy B. Vasilyuk

Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia; Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2503-4402>
RSCI SPIN code: 1459-5548

Aleksey B. Verveda

PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, RIIMM FMBA OF RUSSIA, Saint-Petersburg, Russian Federation; Senior Researcher of Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4029-3170>
RSCI SPIN code: 5448-0433

Maria V. Farapontova

Deputy Manager for Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4212-5453>
RSCI SPIN code: 9006-2074

Gulnara I. Syraeva

Corresponding author
Deputy Quality Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6635-9786>
RSCI SPIN code: 9650-5671

Список литературы / References

1. Shah VP, Yacobi A, Barr WH, et al. Evaluation of orally administered highly variable drugs and drug formulations. *Pharm Res.* 1996 Nov;13(11):1590-4. doi: 10.1023/a:1016468018478. PMID: 8956322.
2. Davit BM, Conner DP, Fabian-Fritsch B, et al. Highly variable drugs: observations from bioequivalence data submitted to the FDA for new generic drug applications. *AAPS J.* 2008;10(1):148-56. doi: 10.1208/s12248-008-9015-x.
3. Forkman FJ. Coefficients of Variation — an Approximate F-Test. Licentiate thesis. 2005. 63 p.

4. Общий дискриминантный анализ [интернет]. Интеллектуальный Портал Знаний. [доступ 19.10.2023]. Доступ по ссылке: <http://statistica.ru/textbook/obshchij-diskriminantnyy-analiz/> [Obshchij diskriminantnyy analiz [Internet]. Intellektual'nyy Portal Znaniy statistica.ru. [cited 2023 Oct 19]. Available from: <http://statistica.ru/textbook/obshchij-diskriminantnyy-analiz/>
5. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. 192 с. [Miroshnichenko I.I. Osnovy farmakokinetiki. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. (In Russ.)].
6. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed.* 2010 Sep;99(3):306-14. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.