УДК: 615.036.8
DOI: 10.37489/2587-7836-2025-2-36-50
EDN: VXDNCN

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ
ORIGINAL RESEARCH

CC BY 4.0

Выделение субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в рамках проведения клинических исследований с включением метода биоимпедансометрии

Верведа А. Б.[1,2], Василюк В. Б.[1,3], Сыраева Г. И.[1,4], Фарапонова М. В.[1]

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

[2] ФГБУН «Научно-исследовательский институт промышленной и морской медицины» ФМБА, Санкт-Петербург, Российская Федерация

[3] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

[4] ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Биоимпедансометрия — метод, позволяющий оценить компонентный состав тела и практически не имеющий негативных последствий для испытуемого. Авторским коллективом предложены подходы, призванные уменьшить фармакокинетическую гетерогенность выборки субъектов клинических исследований с использованием представленного метода. В свою очередь, это продиктовано результатами предыдущих исследований, показавших, что рутинные клинико-лабораторные и инструментальные показатели не позволяют решить проблемы отбора субъектов с исходно более низкой вариабельностью фармакокинетических параметров.

Цель. Целью данной работы является оценка возможности использования данных, получаемых в ходе скринингового обследования, и метода биоимпедансометрии для выделения субъектов с исходно более низким уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в ходе клинического исследования высоковариабельного лекарственного препарата ралтегравир (n = 50).

Методология. Для выполнения поставленной цели было выбрано четырёхпериодное исследование высоковариабельного препарата ралтегравир, проведённое в 2024 году в соответствии с регуляторными и этическими требованиями РФ. Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.4.3 и Statistica 10.0, а также Microsoft Excel 2013 для построения графиков и таблиц.

Результаты. Проведена этапная оценка информативности ряда параметров, измеряемых в рамках проведения рутинных медицинских манипуляций, измерений параметров плазменной концентрации ралтегравира, а также параметров биоимпедансометрии. Результаты двухэтапного анализа показателей добровольцев, которые в рамках клинического исследования применяли ралтегравир, позволили установить, что дополнительное к клинико-лабораторным показателям, получаемым в период скрининга, использование результатов биоимпедансометрии существенно повышает эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке с 82,1 % (общая группа и подгруппы) до 97,2 % в общей группе и до 100 % в подгруппе вариабельной фармакокинетики.

Ключевые слова: высоковариабельный препарат; клинические исследования; фармакокинетические параметры; клинико-лабораторные данные; биоимпедансометрия; биоэквивалентность

Для цитирования:
Верведа А. Б., Василюк В. Б., Сыраева Г. И., Фарапонова М. В. Выделение субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в рамках проведения клинических исследований с включением метода биоимпедансометрии. *Фармакокинетика и фармакодинамика.* 2025;(2): 36–50. https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-36-50. EDN: VXDNCN
Поступила: 10.04.2025. **В доработанном виде:** 12.05.2025. **Принята к печати:** 08.06.2025. **Опубликована:** 30.06.2025.

Identification of subjects with low baseline variability in pharmacokinetic parameters in clinical trials using bioimpedance analysis

Aleksey B. Verveda[1,2], Vasiliy B. Vasilyuk[1,3], Gulnara I. Syraeva[1,4], Maria V. Faraponova[1]

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

[2] Research Institute of Industrial and Maritime Medicine of Federal Medical Biological Agency, Saint-Petersburg, Russian Federation

[3] North-Western State Medical University named I. I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russian Federation

[4] Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russian Federation

Abstract

Actuality. Bioimpedancemetry allows the assessment of the body's components and has virtually no negative consequences. Using the presented method, the authors proposed approaches designed to reduce the clinical trial sample's pharmacokinetic heterogeneity. This is dictated by the results of previous studies that showed that routine clinical, laboratory, and instrumental indicators do not allow the selection of subjects with an initially lower variability of pharmacokinetic parameters.

Objective. This study aimed to assess the possibility of using data obtained during a screening examination and the bioimpedancemetry method to identify subjects with an initially lower level of pharmacokinetic parameter variability during a highly variable raltegravir clinical trial (n = 50).

Methodology. A four-period study of a highly variable raltegravir was conducted in 2024 in accordance with the Russian Federation's regulatory and ethical requirements. Mathematical and statistical analyses of the results were performed using the R 4.4.3 and Statistica 10.0 packages, as well as Microsoft Excel 2013 for plotting graphs and tables. A staged assessment of the information content of several parameters measured as part of routine medical manipulations, measurements of raltegravir plasma concentration parameters, and bioimpedancemetry parameters was performed.

Results. The results of a two-stage analysis of the parameters of volunteers who used raltegravir in a clinical trial allowed us to establish that the use of bioimpedancemetry results in addition to the clinical and laboratory parameters obtained during the screening period significantly increases the efficiency of discrimination of subgroups with different levels of variability in the training sample from 82.1% (total group and subgroups) to 97.2% in the total group and up to 100% in the variable pharmacokinetics subgroup.

Keywords: highly variable drug; clinical trials; pharmacokinetic parameters; clinical and laboratory data; bioimpedancemetry; bioequivalence

For citations:
Verveda AB, Vasilyuk VB, Syraeva GI, Faraponova MV. Identification of subjects with low baseline variability in pharmacokinetic parameters in clinical trials using bioimpedance analysis. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics.* 2025;(2):36–50. (In Russ.). https://doi.org/10.37489/2587-7836-2025-2-36-50. EDN: VXDNCN
Received: 10.04.2025. **Revision received:** 12.05.2025. **Accepted:** 08.06.2025. **Published:** 30.06.2025.

Введение / Introduction

Исследование биоэквивалентности в ходе клинических исследований предполагает решение задачи по сопоставлению основных фармакокинетических параметров (ФКП) исследуемого препарата (T) и препарата сравнения (R). Нормативно определённый порядок этой процедуры предполагает участие здоровых добровольцев, количество которых существенно зависит от вариабельности ФКП [1]. Проведение исследований с высоковариабельными препаратами (коэффициент внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) более 30 %) сопряжено с рядом организационных и этических проблем, связанных с включением в проект значительного количества добровольцев [2]. Определённые в нормативно-методических документах способы снижения объёма выборки (репликативный или адаптивных дизайн) не включают, на наш взгляд, перспективное направление, оценивающее возможность потенциального уменьшения числа участников исследования — выделение лиц, особенности организма которых позволяют уменьшить разброс данных, характерный для генеральной совокупности. Важно отметить, что искусственное выделение группы лиц с особенностями всасывания, распределения и выведения препарата в организме не нарушает принципов Надлежащей клинической практики, т. к. не определены особые требования к выборке для установления степени подобия исследуемого лекарственного средства по отношению к референтному препарату, безопасность и эффективность которого доказана.

В ходе предыдущих исследований нами была показана принципиальная возможность разделения добровольцев на группы по уровню индивидуальной вариабельности основных ФКП. Для высоковариабельного препарата с международным непатентованным наименованием (МНН) ралтегравир с использованием гендерно-возрастных, антропометрических и клинико-лабораторных данных на обучающей выборке в 80 % случаев проведена правильная классификация добровольцев, имеющих оптимальные и вариабельные параметры фармакокинетики. Высокая информативность показателя индекс массы тела (ИМТ) обусловила целесообразность расширения объёма рекомендуемого обследования добровольцев на этапе скрининга для решения задач предварительного отбора добровольцев, в частности проведение биоимпедансометрии, позволяющей получить дополнительные показатели, с высокой вероятностью коррелирующие с уровнем индивидуальной вариабельности ФКП [3]. Биоимпедансный анализ (электроимпедансный анализ) получил широкое распространение как в повседневной медицинской практике, так и в экспериментах. Это связано, в первую очередь, с неинвазивностью метода, позволяющего получать информацию без проведения интервенции и риска осложнений. Метод относительно прост в реализации, недорог и имеет преимущества перед традиционными методами неинвазивного медицинского мониторинга. Он позволяет оценивать широкий спектр морфологических и физиологических показателей и основан на закономерностях, связывающих уровень электрического импеданса с параметрами компонентного состава организма, и в первую очередь предполагает оценку количества жидкости, так как определяет активную составляющую импеданса. Кроме того, на основе данных биоимпедансного анализа можно рассчитать такие характеристики, как жировая, тощая, клеточная и скелетно-мышечная масса организма и др. [4]. Таким образом, биоимпедансометрия позволяет оценить компонентный состав тела, который можно использовать в качестве методики для уменьшения гетерогенности выборки субъектов при проведении клинических исследований биоэквивалентности.

Цель / Objective

Оценить эффективность дополнительного использования метода биоимпедансометрии для выделения субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров в ходе клинического исследования высоковариабельного лекарственного препарата ралтегравир.

Материалы и методы / Materials and methods

Для выполнения поставленной цели было выбрано четырёхпериодное исследование высоковариабельного препарата ралтегравир, проведённое в 2024 году в соответствии с регуляторными и этическими требованиями РФ.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов R 4.4.0 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 при известных клинико-лабораторных показателях и данных биоимпеданса использовали дискриминантный анализ (ДА).

Дискриминацию проводили между двумя подгруппами — оптимальной фармакокинетики (ОФ) и вариабельной фармакокинетики (ВФ). Для получения подгрупп при четырёхпериодном исследовании из логарифмически преобразованного значения основных ФКП тестового препарата (T) и референтного препарата (R) в первом или втором периодах вычитали соответствующее значение тестового препарата и референтного препарата в третьем или четвёртом периодах, получали разность для препаратов T и R, разность для каждого добровольца по препаратам T и R суммировали (по модулю) и ранжировали по модулю суммы. В подгруппу ОФ входила первая половина добровольцев, у которых уровни модуля суммы по препаратам T и R для основных ФКП были ближе к нулевым значениям, а в подгруппу ВФ — более удалённые от нулевого значения. Для установления различий коэффициентов вариации в ОФ и ВФ использовали аппроксимативный F-критерий для сравнения двух коэффициентов вариации по Форкману [5].

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)), антропометрических исследований (масса тела (МТ)), рост (Р), индекс массы тела (ИМТ)), клинико-лабораторных показателей и данных биоимпеданса. Ввиду того, что не все признаки отвечали критерию нормальности, а также анализировали качественные переменные (пол и другие), был использован непараметрический вариант дискриминантного анализа, представленный в модуле GDA — Общие модели дискриминантного анализа (ОМДА) программы STATISTICA 10.0 [6].

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 F-критерия — 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 клинико-лабораторных показателей и данных импеданса.

Биоимпедансометрию проводили с использованием анализатора биоимпедансных обменных процессов и состава тела АВС -02 «МЕДАСС» (ООО НТЦ «Медасс»), измеряемые параметры включали в себя: окружность талии, окружность бедер, соотношение талия/бедра, ИМТ, жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, доля активной клеточной массы, скелетно-мышечная масса, доля скелетно-мышечной массы, удельный основной обмен, общая внеклеточная жидкость, классификация по % жировой массы. В ходе интерпретации данных каждому количественному показателю биоимпеданса была поставлена балльная оценка с учётом соответствия референтным значениям показателя (меньше нижней границы референтного интервала (3 балла), между референтными границами (2 балла), больше верхней границы референтного интервала (1 балл)).

Оценку взаимосвязи показателей проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs).

Результаты / Results

1. Оценка вариабельности и биоэквивалентности фармакокинетических параметров добровольцев с учётом принадлежности к различным подгруппам

Фармакокинетические параметры исследуемого препарата ралтегравир рассчитывали внемодельными методами [7] с использованием программы PKSolver [8].

Для изучения вариабельности ФКП были выделены 2 параметра, используемые для оценки биоэквивалентности — максимальная концентрация 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 уровень AUC_{0-t} по общему коэффициенту вариации

Таблица 1

Исходные показатели вариабельности препарата ралтегравир

Table 1

Baseline drug variability for raltegravir

Препарат / Drug	CV_{total} (T/R)	CV_{intra} (T/R)
C_{max}		
Ралтегравир / raltegravir	43,8 %/42,5 %	39,64 %/41,30 %
AUC_{0-t}		
Ралтегравир / raltegravir	35,2 %/34,7 %	17,90 %/17,19 %

Примечания: C_{max} — максимальная концентрация препарата в сыворотке крови; CV_{total} — общий коэффициент вариации; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариации.
Notes: 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.

(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 табл. 2 представлены расчётные характеристики C_{max}, включая логарифмически преобразованные значения C_{max}, а также сравнительная оценка коэффициента вариации (CV) в группах ОФ и ВФ для анализируемого препарата.

Анализ представленных в табл. 2 данных показал, что коэффициенты вариации для C_{max} логарифмически преобразованных и непреобразованных значений у исследуемых препаратов статистически значимо различались между группами ОФ и ВФ, что позволяет констатировать корректность подхода по разделению исходных данных на группы ОФ и ВФ, т. к. выраженные различия по уровню индивидуального разброса данных ожидались для высоковариабельных препаратов.

Дополнительно к анализу общих коэффициентов вариации была проведена оценка биоэквивалентности препаратов в сформированных группах ОФ и ВФ соответственно, а также расчёт CV_{intra}.

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 обеих групп получены значения 90 % доверительных интервалов, позволяющие прийти к заключению о биоэквивалентности препаратов, что связано с высоким уровнем сходимости фармакокинетических параметров для препаратов T и R. Однако ширина ДИ и уровни CV_{intra} в группе ОФ были в более чем в 2 раза ниже в сравнении с ВФ.

2. Оценка информативности и дискриминационной значимости клинико-лабораторных показателей и биоимпеданса

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

В качестве критериев для оценки информативности отдельных показателей применяли статистику ЧЛУ, значение F-критерия и уровень статистической значимости показателя. Статистически значимым принимали уровень меньше или равно 0,05.

Показателем информативности совокупности дискриминантных переменных и полезности применения дискриминантной функции для интерпретации межгрупповых различий явился процент правильно распознанных объектов с использова-

Таблица 2

Сравнительные характеристики вариабельности значений C_{max} у добровольцев групп ВФ и ОФ для препарата ралтегравир

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									p^1
		N	Mean	Me	Min	Max	LQ	UQ	SD	CV, %	
Ралтегравир / raltegravir											
C_{max}, мкг/мл	ВФ / VPhK	100	1998,3	1954,2	409,7	5909,1	1241,1	2527,1	951,3	47,6	0,038*
	ОФ / OPhK	100	2407,4	2283,9	634,9	4725,5	1659,7	3145,5	925,8	38,5	
LnC_{max}	ВФ / VPhK	100	7,48	7,58	6,02	8,68	7,12	7,83	0,50	6,66	0,021*
	ОФ / OPhK	100	7,71	7,73	6,45	8,46	7,41	8,05	0,42	5,42	

Примечания: [1] — *p*–значение аппроксимативного F–критерия; * — различия статистически значимы ($p \le 0,05$); ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; 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 ($p \le 0.05$); VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; C_{max} — the maximum concentration of the drug in the blood serum; CV — coefficient 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.

Таблица 3

Результаты статистической оценки биоэквивалентности для препарата ралтегравир 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 PKP	Среднее геометрическое для тестового препарата Geometric mean for test drug (T)	Среднее геометрическое для референтного препарата Geometric mean for references drug (R)	Отношение среднего геометрического, % Geometric mean ratio, %	90 % ДИ CI, %		CV_{intra}, % (T/R)
C_{max}	2 012,51	1 984,27	101,42	92,72	110,49	39,64/41,30
C_{max} ОФ / C_{max} OPhK	2 207,10	2 244,36	98,34	89,41	108,16	23,97/23,25
C_{max} ВФ / C_{max} VPhK	1 821,48	1 746,55	104,29	89,65	121,32	52,86/55,40

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ДИ — доверительный интервал; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ФКП — фармакокинетические параметры; CV_{intra} — коэффициент внутрииндивидуальной вариации.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; CI — confidence interval; OPhK — optimal pharmacokinetics; TN — trade name; PkPs — pharmacokinetic parameters; CV_{intra} — intra-individual coefficient of variation.

нием дискриминантных функций. Доля правильно распознанных объектов свидетельствует о степени соответствия дискриминантной модели эмпирическим данным. Оценку проводили в двух подгруппах: «обучающая выборка» две трети данных, на основе которых строилась дискриминантная функция и «экзаменующая выборка» — одна треть данных, которая не участвовала в формировании дискриминантных функций и использовалась только для проверки качества модели (кросс-проверка). Разделение на выборки для подгрупп ОФ и ВФ проводили случайным образом.

На первом этапе анализа использовали только обязательные для получения на этапе скрининга клинические показатели: гендерно-возрастные, антропометрические, жизненно-важные показатели и параметры ЭКГ добровольцев, дискриминирующих группы ОФ и ВФ по параметру, максимальная плазменная концентрация. В табл. 4 и последующих таблицах, приведённых для характеристики

Таблица 4

Характеристика клинических показателей субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 4

Characteristics of clinical parameters of subjects taking raltegravir, 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	F-статистика F-statistic	*p*	
САД / SBP	0,654	11,660	0,002*	1
PQ	0,786	5,994	0,023*	2
Возраст / Age	0,841	4,172	0,053	3
ТТ / BT	0,854	3,748	0,066	4
ИМТ / BMI	0,901	2,412	0,135	5
Рост / Height	0,913	2,108	0,161	6
Масса / Weight	0,916	2,023	0,169	7
ЧСС / HR	0,965	0,799	0,381	8
ЧДД / RR	0,974	0,597	0,448	9
Пол / Sex	0,983	0,388	0,540	10
QTc	0,992	0,179	0,676	11
QRS	0,992	0,174	0,681	12
ДАД/DBP	0,997	0,065	0,801	13

Примечания: F-статистика статистически значима ($p \le 0,05$); САД — систолическое артериальное давление; ТТ — температура тела; ИМТ — индекс массы тела; ЧСС — частота сердечных сокращений; ЧДД — частота дыхательных движений; ДАД — диастолические артериальное давление.
Notes: F-statistic is statistically significant ($p \le 0,05$); SBP — systolic blood pressure; BT — body temperature; BMI — body mass index; HR — heart rate; RR — respiratory rate; DBP — diastolic blood pressure.

информативности, показатели представлены в порядке убывания их эффективности дискриминировать группы ОФ и ВФ (в порядке уменьшения F-статистики) с присвоением соответствующих ранговых мест.

Анализ данных табл. 4 показал, что большинство клинических показателей не вносило 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 составили только показатели САД, PQ, которые вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, хотя уровень ЧЛУ (0,675 и 0,786 соответственно) был недостаточно высок для отнесения к категории высокоинформативных переменных (близкий к 0). Необходимо также отметить достаточно высокий уровень информативности показателей – возраст, температура тела, ИМТ.

С использованием совокупности клинических показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 5).

Анализ данных, представленных в табл. 5, показал, что использование клинических показателей позволяет достичь достаточно высокого уровня дискриминации на обучающей выборке — около 89 %, однако кросс-проверка на основе клинических признаков добровольцев, не участвовавших в построении функций классификации, существенно снижает долю правильной классификации до 57 %. Использование клинических показателей, занимавших первые 5 ранговых мест, сохраняет долю правильной классификации в обучающей выборке, но снижает её до 50 % в экзаменующей. Полученные результаты свидетельствовали о том, что только с использованием традиционных клинических показателей не представлялось возможным получить качественное разделение групп ОФ и ВФ для препарата ралтегравир.

Для изучения возможности повышения качества классификации были дополнительно проанализированы лабораторные переменные, получаемые во время скрининга добровольцев — результаты клинического (КАК) и биохимического (БАК) анализа крови. Из совокупности всех 25 показателей в табл. 6 представлены наиболее информативные переменные, имеющие уровень F-статистики более 0,1.

Анализ данных табл. 6 показал, что ни один из лабораторных показателей не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по аналогии с клиническими показателями существенно (по уровню ЧЛУ) не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень).

С использованием совокупности лабораторных показателей были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 7).

Таблица 5

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием клинических 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	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	16	2	88,9
ВФ / VPhK	18	2	16	88,9
Всего / Total				88,9
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	4	3	57,1
ВФ / VPhK	7	3	4	57,1
Всего / Total				57,1

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 6

Характеристика лабораторных показателей субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 6

Characteristics of laboratory parameters of subjects taking raltegravir, 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	F-статистика F-statistic	*p*	
Холестерин / Cholesterol	0,742	3,815	0,077	1
АСТ / AST	0,793	2,879	0,118	2
АЛТ / ALT	0,799	2,768	0,124	3
Гематокрит / Hematocrit	0,828	2,289	0,158	4
Гемоглобин / Hemoglobin	0,837	2,142	0,171	5
СОЭ / ESR	0,874	1,584	0,234	6
Эритроциты / Erythrocytes	0,892	1,328	0,274	7
Лейкоциты / Leukocytes	0,894	1,306	0,277	8
Общий белок / Total protein	0,901	1,211	0,295	9
Тромбоциты / Platelets	0,942	0,672	0,430	10
Глюкоза / Glucose	0,960	0,455	0,514	11
Амилаза / Amylase	0,960	0,455	0,514	12
pH	0,961	0,441	0,520	13
Мочевина / Urea	0,986	0,155	0,702	14
Общий билирубин / Total bilirubin	0,989	0,127	0,728	15

Примечания: АСТ — аспартатаминотрансфераза; АЛТ — аланинаминотрансфераза; СОЭ — скорость оседания эритроцитов.
Notes: AST — aspartate aminotransferase; ALT — alanine aminotransferase; ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Таблица 7

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

Table 7

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	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	17	1	94,4
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				97,2
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	4	3	57,1
ВФ / VPhK	7	6	1	14,3
Всего / Total				35,7

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Анализ данных, представленных в табл. 7, показал, что использование лабораторных показателей позволяет повысить уровень дискриминации на обучающей выборке до 97 %, однако в экзаменующей выборке доля правильной классификации существенно ниже и составляет около 36 %. Использование лабораторных показателей, занимавших первые 5 ранговых мест, снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 81 %, но повышает её до 43 % в экзаменующей. Полученные результаты показывают, что большой объём исходных показателей не обеспечивает высокое качество дискриминации по результатам кросс-проверки, но использование оптимального сочетания информативных показателей позволяет повысить уровень правильной классификации.

Дополнительными показателями, которые, как привило, не используются при проведении скрининга в ходе клинических исследований, но, на наш взгляд, могут опосредованно характеризовать особенности фармакокинетики различных препаратов, являются данные биоимпедансометрии. Выбор данной методики был основан на результатах предыдущих исследований, в ходе которых был показан высокий уровень информативности параметра ИМТ как маркера возможности разделения добровольцев на группы по уровню индивидуальной вариабельности основных ФКП [3].

Анализ взаимосвязи показателей биоимпедансметрии и объединенных ФКП препарата ралтегравир (табл. 8) показал, что для основных параметров — C_{max} и $AUC_{0–t}$, а также их логарифмов установлено существенное количество статистически значимых обратных связей с оценкой состава тела. Статистически значимые коэффициенты ранговой корреляции для основных ФКП установлены с базовыми показателями — окружность талии, бедра, их соотношение, а также

Таблица 8

Матрица корреляций фармакокинетических параметров субъектов, принимавших ралтегравир и показателей биоимпедансного анализа этих субъектов (*n* = 50)

Table 8

Correlation matrix of pharmacokinetic parameters of subjects taking raltegravir and bioimpedance analysis parameters of these subjects (*n* = 50)

Показатели биоимпедансного анализа / Bioimpedance Analysis Indicators	Фармакокинетические параметры / Pharmacokinetic parameters									
	C_{max}	AUC_{0-t}	ln C_{max}	ln AUC_{0-t}	Cl	K_{el}	T_{max}	$T_{1/2}$	V_d	MRT
Окружность талии / Waist circumference	–0,341 *	–0,457 *	–0,377 *	–0,468 *	0,516 *	0,178	–0,125	–0,123	0,045	–0,057
Окружность бёдер / Hip circumference	–0,247	–0,340 *	–0,274	–0,342 *	0,376 *	0,134	–0,011	–0,121	0,036	–0,050
Соотношение талия/бедра / Waist to hip ratio	–0,257	–0,335 *	–0,280 *	–0,349 *	0,415 *	0,176	–0,155	–0,095	0,006	–0,077
ИМТ / BMI	–0,272	–0,305 *	–0,277	–0,308 *	0,359 *	0,124	–0,109	–0,080	0,079	–0,005
Жировая масса / Fat mass	–0,275	–0,406 *	–0,298 *	–0,403 *	0,430 *	0,119	–0,056	–0,095	0,092	–0,036
Тощая масса / Lean mass	–0,382 *	–0,268	–0,374 *	–0,282 *	0,316 *	–0,025	0,101	0,052	0,155	0,124
Активная клеточная масса / Active cell mass	–0,380 *	–0,281 *	–0,376 *	–0,293 *	0,355 *	0,022	0,158	–0,019	0,095	0,061
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	–0,107	–0,008	–0,102	–0,017	0,104	0,106	0,158	–0,129	–0,105	–0,083
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	–0,326 *	–0,199	–0,314 *	–0,213	0,243	–0,064	0,131	0,082	0,150	0,134
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,036	0,201	0,060	0,191	–0,170	–0,140	0,147	0,124	0,022	0,111
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,039	0,194	0,057	0,186	–0,115	0,025	0,202	–0,045	–0,124	–0,033
Общая жидкость / Total fluid	–0,386 *	-0,270	–0,378 *	–0,285 *	0,316 *	–0,027	0,103	0,053	0,156	0,126
Внеклеточная жидкость / Extracellular fluid	–0,422 *	–0,331 *	–0,422 *	–0,346 *	0,374 *	–0,034	0,130	0,057	0,186	0,133
Классификация по % жировой массы / Classification by % fat mass	–0,140	–0,239	–0,160	–0,232	0,247	0,022	–0,059	–0,012	0,119	0,029

Примечания: * — корреляции статистически значимы ($p \le 0,05$); ИМТ — индекс массы тела.
Notes: * — correlations are statistically significant ($p \le 0,05$); BMI — body mass index.

параметрами состава тела — жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, общая жидкость и внеклеточная жидкость. Аналогичные взаимосвязи, но имеющие прямой характер, установлены для представленных показателей биоимпеданса и общего клиренса (Cl). Необходимо отметить, что несмотря на наличие статистически значимых корреляций анализируемых показателей, теснота взаимосвязи между ними по шкале Чеддока может быть охарактеризована преимущественно как слабая (0,1–0,3) и умеренная (0,3–0,5). Дополнительные ФКП, за исключением Cl, не имели статистически значимых взаимосвязей с показателями биоимпеданса.

Характеристика информативности количественных показателей биоимпеданса приведена в табл. 9. Из 13 показателей в табл. 9 представлены наиболее информативные переменные, имеющие уровень F-статистики более 0,1.

Анализ данных табл. 9 показал, что ни один из количественных показателей биоимпеданса не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по уровню ЧЛУ они не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень).

С использованием совокупности количественных показателей биоимпеданса были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 10).

Анализ данных, представленных в табл. 10, показал, что использование количественных показателей биоимпеданса при уровне дискриминации на обучающей выборке 72 % имеет самое низкое из анализируемых параметров значение в экзаменующей выборке — доля правильной классификации составляет около 14 %. Использование всего двух показателей из первых 5 ранговых мест — скелетно-мышечная масса и соотношение талия/бедра — снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 55 %, но повышает её до 57 % в экзаменующей, включая 71 % для лиц с ВФ. Полученные результаты показывают, что исходные показатели имеют разнонаправленный характер влияния на дискриминантную функцию, что подтверждает необходимость поиска минимизированного оптимального сочетания информативных показателей для повышения уровня правильной классификации.

Таблица 9

Характеристика количественных показателей биоимпедансометрии субъектов, принимавших препарат ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 9

Characteristics of quantitative bioimpedancemetry parameters of subjects taking the raltegravir, discriminating between the OPhK and VPhK 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	F-статистика F-statistic	*p*	
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,942	1,347	0,258	1
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,950	1,156	0,294	2
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,954	1,050	0,317	3
Общая жидкость / Total fluid	0,962	0,867	0,362	4
Соотношение талия/бедра / Waist to hip ratio	0,970	0,685	0,417	5
Окружность бёдер / Hip circumference	0,971	0,653	0,428	6
Тощая масса / Lean mass	0,971	0,651	0,428	7
Окружность талии / Waist circumference	0,972	0,627	0,437	8
Активная клеточная масса / Active cell mass	0,975	0,575	0,456	9
Жировая масса / Fat mass	0,990	0,229	0,637	10
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	0,993	0,164	0,690	11

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 10

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием количественных показателей биоимпедансометрии добровольцев, принимавших ралтегравир, по параметру C_{max} (матрица классификации)

Table 10

Observed and predicted distributions by study groups using quantitative bioimpedance measurements in volunteers taking raltegravir, by 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	
Обучающая выборка				
ОФ / OPhK	18	13	5	72,2
ВФ / VPhK	18	5	13	72,2
Всего / Total				72,2
Экзаменующая выборка				
ОФ / OPhK	7	0	7	0,0
ВФ / VPhK	7	5	2	28,6
Всего / Total				14,3

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 11

Характеристика качественных показателей биоимпедансометрии (балльные оценки) субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 11

Characteristics of qualitative indicators of bioimpedancemetry (scores) of subjects taking raltegravir, discriminating the OPhK and VPhK 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	F-статистика F-statistic	*p*	
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate	0,676	2,870	0,096	1
Тощая масса / Lean mass	0,823	2,579	0,134	2
Жировая масса / Fat mass	0,733	2,187	0,155	3
Активная клеточная масса / Active cell mass	0,853	2,063	0,176	4
Классификация по % жировой массы / Classification by % fat mass	0,594	2,047	0,151	5
Доля скелетно-мышечной массы / Proportion of skeletal muscle mass	0,782	1,672	0,229	6
Внеклеточная жидкость / Extracellular fluid	0,838	1,164	0,345	7
ИМТ / BMI	0,899	0,677	0,526	8
Соотношение талия/бедра / Waist to hip ratio	0,960	0,253	0,780	9
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,973	0,164	0,851	10
Доля активной клеточной массы / Proportion of active cell mass	0,979	0,129	0,880	11
Общая жидкость / Total fluid	0,995	0,106	0,817	12

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; ИМТ — индекс массы тела.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; BMI — body mass index.

Дополнительно к количественным показателям биоимпеданса осуществлялся анализ балльных оценок результатов биоимпедансного анализа, которые, на наш взгляд, должны быть более информативны, т. к. позволяют выделять качественные категории соответствия оптимальным и не оптимальным параметрам состава тела с точки зрения их влияния на ФКП. Характеристика информативности качественных показателей биоимпеданса приведена в табл. 11.

Анализ данных табл. 11 показал, что ни один из качественных показателей биоимпеданса не вносил статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также по уровню ЧЛУ они не различались между собой и были близки к 1 (низкий дискриминирующий уровень). Следует отметить, что ранговые места количественных и качественных показателей существенно различались.

С использованием совокупности качественных показателей биоимпеданса были рассчитаны функции классификации и построены матрицы классификации выборок (табл. 12).

Анализ данных, представленных в табл. 12, показал, что использование качественных показателей биоимпеданса при уровне дискриминации на обучающей выборке 94 % имеет более высокие в сравнении с количественными параметрами значения в экзаменующей выборке — доля правильной классификации составляет около 36 %. Использование всего трёх показателей из первых ранговых мест снижает долю правильной классификации в обучающей выборке до 72 %, но повышает её до 50 % в экзаменующей. Полученные результаты в очередной раз показывают необходимость поиска оптимального сочетания информативных переменных для повышения уровня правильной классификации.

На основе полученной информации об уровне информативности клинико-лабораторных признаков и данных биоимпеданса путём отбора и итерации переменных был установлен предпочтительный перечень показателей (табл. 13), наилучшим образом дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max} (табл. 13).

Данные табл. 13 показали, что в представленном сочетании 5 из 9 переменных вносили статистически значимый вклад в дискриминацию групп ОФ и ВФ, а также большинство признаков являлись данными биоимпедансометрии (преимущественно балльные оценки).

Данные табл. 14 свидетельствовали о практически полной дискриминации групп ОФ и ВФ с использованием совокупности клинико-лабораторных показателей и данных биоимпеданса на обучающей выборке — более 97 % в общей группе и 100 % в группе ВФ. В сравнении с данными, полученными в ходе предыдущего исследования препарата ралтегравир, когда доля правильной классификации

Таблица 12

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием качественных показателей биоимпедансметрии добровольцев по параметру C_{max} (матрица классификации)

Table 12

Observed and predicted distribution by study groups using qualitative indicators of volunteers' bioimpedance by 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	
Обучающая выборка / Training sample				
ОФ / OPhK	18	16	2	88,9
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				94,4
Экзаменующая выборка / Examination sample				
ОФ / OPhK	7	2	5	28,6
ВФ / VPhK	7	4	3	42,9
Всего / Total				35,7

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

Таблица 13

Характеристика клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансометрии субъектов, принимавших ралтегравир, дискриминирующих группы ОФ и ВФ для параметра C_{max}

Table 13

Characteristics of clinical and laboratory parameters and bioimpedancemetry data of subjects taking raltegravir, discriminating the OPhK and VPhK 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	F-статистика F-statistic	*p*	
САДм / SBP	0,667	11,512	0,003*	1
PQ	0,738	8,164	0,009*	2
Жировая масса (баллы) / Fat mass	0,661	5,900	0,009*	3
ТТ / BT	0,819	5,092	0,034*	4
Доля скелетно-мышечной массы (баллы) / Proportion of skeletal muscle mass	0,702	4,890	0,017*	5
Тощая масса (баллы) / Lean mass	0,851	4,013	0,057	6
Скелетно-мышечная масса / Skeletal muscle mass	0,945	1,328	0,261	7
Удельный основной обмен / Specific basal metabolic rate (баллы)	0,943	0,695	0,509	8
Общий белок / Total protein	0,997	0,074	0,788	9

Примечания: * — F-статистика статистически значима ($p \le 0,05$); ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика; САД — систолическое артериальное давление; ТТ — температура тела.
Notes: * — F-statistic is statistically significant ($p \le 0.05$); VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics; SBP — systolic blood pressure; BT — body temperature.

Таблица 14

Наблюдаемое и предсказанное распределение по исследуемым группам с использованием оптимизированного объёма клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансометрии добровольцев по параметру C_{max} (матрица классификации)

Table 14

Observed and predicted distribution by study groups using the optimized volume of clinical laboratory parameters and bioimpedance data of volunteers for 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	
Обучающая выборка / Training sample				
ОФ / OPhK	18	17	1	94,7
ВФ / VPhK	18	0	18	100,0
Всего / Total				97,2
Экзаменующая выборка / Examination sample				
ОФ / OPhK	7	5	2	71,4
ВФ / VPhK	7	2	5	71,4
Всего / Total				71,4

Примечания: ВФ — вариабельная фармакокинетика; ОФ — оптимальная фармакокинетика.
Notes: VPhK — variable pharmacokinetics; OPhK — optimal pharmacokinetics.

составила 82,1 % [3], дополнительное использование результатов биоимпедансометрии существенно повысило эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке.

В экзаменующей выборке для всех подгрупп доля правильной классификации составила 71,4 %. Важно отметить, что полученная на данных 14 добровольцев точечная оценка, на наш взгляд, свидетельствует о достаточно высокой эффективности дискриминации, но доверительный интервал, рассчитанный по Клопперу–Пирсону, изменяется в пределах от 41,9 до 91,6 %. Широкий разброс данных в основном связан с небольшим объёмом анализируемой выборки. На наш взгляд, целесообразно продолжение исследований для проверки функций классификации на выборках большего объёма, сформированных как из аналогичных МНН, так и сходных фармакологических групп.

Заключение / Conclusion

Как было указано в цели исследования, метод биоимпедансометрии, в рамках настоящей работы, был использован как инструмент, оценивающий компонентный состав тела с целью уменьшить гетерогенность выборки субъектов по ФКП. Это продиктовано тем фактом, что рутинные клинико-лабораторные и инструментальные показатели не позволяют решить проблемы отбора здоровых добровольцев с исходно более низкой вариабельность ФК параметров.

Также следует отметить тот факт, что в условиях современного фармацевтического рынка существует ряд лекарственных препаратов, которые выделяются в отдельную группу [9] за счёт своих фармакокинетических свойств, а именно показывают внутрииндивидуальную вариабельность >30 % таких параметров, как AUC и C_{max}. Поскольку высоковариабельные препараты занимают важное место в структуре воспроизведённых препаратов [10], неотъемлемой частью стратегии их вывода на рынок являются исследования биоэквивалентности. При этом планирование таких исследований, с учётом особенностей препаратов, должно проводится согласно стандартным российским и международным рекомендациям с применением нестандартных подходов. Одним из представителей высоковариабельных препаратов является противовирусный препарата, ингибирующий каталитическую активность ВИЧ-интегразы — ралтегравир.

Исходя из реферативных источников информации ралтегравир хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте после приёма внутрь. Максимальная концентрация в плазме достигается примерно через 4 часа. Ралтегравир хорошо распределяется по организму, проникая в ткани и жидкости. Он связывается с белками плазмы на 83–92 %.

Проведённые исследования свидетельствовали о низкой информативности отдельных клинико-лабораторных показателей, оцениваемых по уровню ЧЛУ, который не приближался к нулевым значениям (показатель полной дискриминации) и был больше 0,6, что свидетельствует об отсутствии универсальных специфических признаков, позволяющих выделять лиц с низкой вариабельностью ФКП.

Использование большого объёма исходных показателей не обеспечивает высокое качество дискриминации, а напротив усиливает «зашумленность» результатов использования классификационных функций. Для повышения эффективности классификации целесообразно использование оптимального сочетания информативных показателей.

Клинико-лабораторные показатели, на наш взгляд, следует отнести к числу неспецифических признаков для решения задачи выделения субъектов с низким исходным уровнем вариабельности фармакокинетических параметров. Включение в состав исходных данных результатов биоимпедансометрии позволяет опосредованно более точно охарактеризовать особенности фармакокинетики различных препаратов. По данным корреляционного анализа, основные ФКП имели статистически значимые взаимосвязи с базовыми показателями — окружность талии, бедра, а также параметрами состава тела — жировая масса, тощая масса, активная клеточная масса, общая жидкость и внеклеточная жидкость. Несмотря на наличие статистически значимых корреляций анализируемых показателей, теснота взаимосвязи между ними по шкале Чеддока характеризовалась преимущественно как слабая и умеренная, что также свидетельствует о недостаточной специфичности данных биоимпеданса для прогнозирования уровня ФКП. К числу показателей биоимпедансометрии с высокой эффективностью дискриминирующих лиц с оптимальной и вариабельной фармакокинетикой отнесены: жировая масса (баллы), доля скелетно-мышечной массы (баллы), тощая масса (баллы), скелетно-мышечная масса, удельный основной обмен (баллы).

Результаты двух этапов исследования препарата ралтегравир позволили установить, что дополнительное к клинико-лабораторным показателям, получаемым в период скрининга, использование результатов биоимпедансометрии существенно повышает эффективность дискриминации подгрупп с различным уровнем вариабельности в обучающей выборке с 82,1 % (общая группа и подгруппы) до 97,2 % в общей группе и до 100 % в подгруппе вариабельной фармакокинетики. По результаты классификации в экзаменующей выборке, как наиболее информативном показателе дискриминирующей способности рассчитанных функций, для всех подгрупп доля правильной классификации составила 71,4 %. Полученная точечная оценка, на наш взгляд,

свидетельствует о достаточно высокой эффективности дискриминации, но доверительный интервал, рассчитанный по Клопперу–Пирсону, изменялся в пределах от 41,9 до 91,6 %, что требует проведения более углублённых исследований для уточнения принципиальной возможности реализации используемых подходов к разделению добровольцев с различными уровнями вариабельности ФКП. Данная концепция нуждается в дальнейшей проверке на других высоковариабельных препаратах.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Участие авторов
Василюк В. Б. — автор научной идеи, дизайна, общей концепции исследования, занимался обработкой, интерпретацией полученных данных и окончательной корректурой статьи; *Верведа А. Б.* — работа с математико-статистическим анализом результатов; *Сыраева Г. И.* и *Фарапонова М. В.* — литературный поиск методик оценки индивидуальной вариабельности основных фармакокинетических параметров; *Василюк В. Б.*, *Верведа А. Б.*, *Фарапонова М. В.* и *Сыраева Г. И.* — осуществили получение объектов исследования, подготовку проекта рукописи, литературный поиск 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
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* — working with mathematical and statistical analysis of 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*, *Syraeva GI* and *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

Верведа Алексей Борисович — к. м. н., в. н. с. ФГБУН НИИ ПММ ФМБА России; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: aleksivan02@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4029-3170
РИНЦ SPIN-код: 5448-0433

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

Aleksey B. Verveda — PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, RIIMM FMBA of Russia, Russian Federation; Senior Researcher of Scientific Work the Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: aleksivan02@rambler.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-4029-3170
RSCI SPIN code: 5448-0433

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; Manager, Scientific Research Center Eco-Safety LLC, Saint-Petersburg, Russian Federation
e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0003-2503-4402
RSCI SPIN code: 1459-5548

Сыраева Гульнара Ислямовна — к. м. н., заместитель управляющего по проектной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность»; ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6635-9786
РИНЦ SPIN-код: 9650-5671

Gulnara I. Syraeva — PhD, Cand. Sci. (Med.), Deputy CEO, Scientific Research Center Eco-Safety LLC; Department of Clinical Pharmacology and Evidence-based Medicine, FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, Saint-Petersburg, Russian Federation
Corresponding autor
e-mail: syraevagulnara@gmail.com
ORCID ID: https://orcid.org/0000-0001-6635-9786
RSCI SPIN code: 9650-5671

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

Maria V. Faraponova — 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

Список литературы / References

1. Решение № 85 «Об утверждении правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза» от 03.11.2016. [Decision No. 85 "On approval of the Rules for conducting bioequivalence studies of medicines within the framework of the Eurasian Economic Union" dated 03.11.2016. (In Russ.)]

2. 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.

3. Василюк 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. [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).]. doi: 10.37489/2587-7836-2024-1-32-44. EDN: BDNQTT.

4. Торнуев Ю.В., Непомнящих Д.Л., Никитюк Д.Б., и др. Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии. *Фундаментальные исследования*. 2014;(10-4):782-788. [Tornuev YV, Nepomnyaschikh DL, Nikityuk DB, et al. Diagnostic capability of noninvasive bioimpedance. *Fundamental research*. 2014;(10-4):782-788. (In Russ.)].

5. Forkman FJ. Coefficients of Variation – an Approximate F-Test. Licentiate thesis. 2005.

6. Дискриминантный анализ [интернет]. [Discriminant analysis [Internet]. (In Russ.)]. Доступ по: https://www.statmethods.ru/statistics-metody/diskriminantnyj-analiz/ Ссылка активна на 12.05.2025.

7. Основы фармакокинетики / И.И. Мирошниченко. — Москва : ГЭОТАР-МЕД, 2002 (ООО Момент). — 185. [Fundamentals of pharmacokinetics. II Miroshnichenko. Moscow : GEOTAR-MED, 2002 (LLC Moment). (In Russ.)]. ISBN 5-9231-0211-0 (в обл.).

8. 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.

9. 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.

10. 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.