

Популяционный фармакокинетический анализ в программе Lixoft Monolix

Платова А. И.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»,
Москва, Россия

Аннотация. В статье рассматривается пошаговый алгоритм построения популяционных фармакокинетических моделей в программе Lixoft Monolix. Описаны особенности методологии популяционных фармакокинетических исследований. Отдельное внимание уделяется преимуществам камерного подхода и нелинейного моделирования смешанных эффектов в изучении фармакокинетики. Описаны методы оценивания популяционных фармакокинетических параметров и их реализация в программном обеспечении.

Ключевые слова: Monolix; NLMEM; SAEM; MCMC; байесовский функционал; ММП; ФК; ПФК

Для цитирования:

Платова А. И. Популяционный фармакокинетический анализ в программе Monolix. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2021;(3): 36–51. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-36-51>

Поступила: 26 октября 2021 г. **Принята:** 10 декабря 2021 г. **Опубликована:** 15 декабря 2021 г.

Population pharmacokinetics analysis in Lixoft Monolix softwares

Platova AI

The Mental Health Research Center (MHRC), Moscow, Russia

Abstract. The article has discussed a step-by-step algorithm for developing population pharmacokinetics models in the Lixoft Monolix software. Features of population pharmacokinetics study's methodology have described. Special attention is paid to the advantages of the compartmental approach and nonlinear mixed effects modeling in study of pharmacokinetics. Methods for estimating population pharmacokinetic parameters and its implementation in software are described.

Keywords: Monolix; NLMEM; SAEM; MCMC; Bayesian functional; MLE; PK; PPK

For citations:

Platova AI. Population pharmacokinetic analysis with Monolix software. Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics. 2021;(3): 36–51. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2021-3-36-51>

Received: October 26, 2021. **Accepted:** December 10, 2021. **Published:** December 15, 2021

Введение / Introduction

Популяционная фармакокинетика (ПФК), исследуя межиндивидуальную вариацию кинетики препарата, изучает вклад в её структуру различных факторов (ковариат), что особенно важно для оценки фармакокинетических (ФК-) параметров в зависимости от индивидуального набора характеристик пациента. В свою очередь индивидуальные ФК-параметры позволяют моделировать динамику концентрации препарата, в том числе в эффекторных тканях и, таким образом, предсказывать степень эффекта и выраженность побочных реакций у отдельного пациента. Таким образом, ПФК предоставляет основу для решения центральной практической задачи — индивидуализации терапии.

Оценка ФК-параметров по концентрации препарата в тест-ткани может быть основана на зависимости, описывающей камерный принцип распределения препарата в организме (компаратментный анализ — КА), или же быть независимой от какой-либо модели (некомпаратментный анализ — НКА). Второй метод оценки требует наличия полного профиля «концентрация–время», что ограничивает его применение в клинической практике.

Зависимость концентрации (как переменной выхода модели) от времени (как переменной входа, иначе называемой регрессором или предиктором) всегда носит нелинейный характер. При этом анализ этой за-

висимости сводится к нахождению ФК-параметров как коэффициентов регрессионной модели. В то же время считается, что сами ФК-параметры характеризуются логнормальным распределением, причём их зависимость от ковариат также нелинейна по своей природе. Из этих рассуждений становится понятно, почему задачи ПФК так или иначе сводятся к нелинейному моделированию.

Факторы, влияющие на кинетику конкретного препарата, могут быть самыми разными: например, параметры биохимического анализа крови, антропометрические данные (пол, масса, возраст), наличие сопутствующей патологии, особенности образа жизни и т. д. Разумеется, заранее предсказать набор связанных с ФК факторов и спланировать сбалансированный по всем ним эксперимент невозможно. Поэтому адекватное изучение ПФК возможно лишь с помощью моделей смешанных эффектов, когда исследуют как фиксированные (популяционные средние ФК-параметров — θ и связанные с ними коэффициенты вносящих в дисперсию вклад ковариат), так и случайные факторы (компоненты модели, отражающие необъяснённую часть вариации: межиндивидуальную вариацию ФК-параметров и остаточную вариацию).

В статистике под популяцией понимают генеральную совокупность пациентов, все свойства которой должны быть отражены в выборке — если последняя репрезентативна. Как объект изучения ФК популяция

может быть представлена группой пациентов или здоровых добровольцев, причём быть как однородной, так и разнородной по набору и разбросу индивидуальных характеристик [1].

Оценки параметров распределения (например, среднее или среднеквадратичное отклонение — SD) ФК-параметров, как и любых случайных величин, могут быть получены 2 методами — моментов и максимального правдоподобия. Метод моментов основан на выборочном методе и заключается в нахождении неизвестных параметров распределения путём замены истинных величин их выборочными аналогами. Этот метод требует репрезентативности выборки. Метод максимального правдоподобия (ММП), свободный от требования репрезентативности выборки, тем не менее гарантирует состоятельность, асимптотическую несмещённость (а для некоторых законов распределения и эффективность) оценок параметров, что объясняет его превосходство перед «традиционными» статистическими приёмами. Преимущества ММП долгое время не могли быть использованы из-за более сложных расчётов, поэтому ММП стал активно применяться лишь с появлением и внедрением компьютерных технологий.

Улучшенный стохастической аппроксимацией EM-алгоритм (SAEM¹), реализованный в программе Lixoft Monolix, позволяет получать для ФК-параметров максимально вероятностные популяционные оценки без какого-либо предположения об их типе распределения. Дополнительная реализация методов Монте-Карло с марковскими цепями (MCMC) позволяет рассчитывать матрицу Фишера для оценки индивидуальных ФК-параметров при ковариации параметров модели и даже при скудной сходимости итерационного алгоритма. Встроенный в Monolix байесовский функционал увеличивает точность предсказаний за счёт уже накопленной по кинетике препарата информации и позволяет оценивать индивидуальные ФК-параметры при максимально разреженных данных — наличии всего одного наблюдения (рис. 1). Вышеперечисленные алгоритмы определили Monolix как оптимальный софт для ПФК-моделирования, в особенности в ТЛМ [3].

¹ SAEM — метод максимизации математического ожидания (EM-метод) со стохастической аппроксимацией (от англ. «stochastic approximation expectation maximization»), применяющийся для реализации ММП. EM-метод (алгоритм максимизации ожидания) — итерационный масштабируемый алгоритм для нахождения максимума функции правдоподобия для параметров вероятностных моделей при решении задач со скрытыми переменными, EM-метод помогает разделять смеси нормальных распределений. При этом ФК-параметры можно оценивать без линеаризации данных. SAEM дополнительно улучшает сходимость даже при постоянном и небольшом объёме симуляции, а также использует информацию о всех данных на всех предшествующих итерациях.



Рис. 1. Байесовская оценка параметров в ФК-проекте [2]
Figure 1. Bayesian parameter estimation in a typical PK project [2]

Популяционная фармакокинетика как научная дисциплина / Population pharmacokinetics as a science subject

Целью фармакотерапии является достижение целевого терапевтического эффекта при минимизации побочных реакций. Влияние лекарственного средства (ЛС) на организм изучается фармакодинамикой (ФД). Обычно это воздействие опосредуется рецепторным взаимодействием, уровень которого определяется концентрацией препарата в целевой (таргетной) ткани. При этом для достижения и контроля терапевтического эффекта необходимо обеспечивать пребывание концентрации препарата в целевой ткани в пределах определённого диапазона. С другой стороны, препарат подвергается воздействию со стороны организма, включающего процессы абсорбции, распределения, биотрансформации (метаболизма) и выведения (экскреции), составляющему предмет изучения фармакокинетики (ФК). Оценить динамику этих процессов у человека можно лишь косвенно, путем моделирования, основанного на имеющихся сведениях о концентрации ЛС в тест-ткани (играющих роль выходов системы)².

Как и любая научная дисциплина ФК сначала накапливает информацию, проходя путь от частного к общему, а затем применяет выявленные закономерности, двигаясь от общего к частному. Второй, дедуктивный метод, решает важную практическую задачу, позволяя предсказывать концентрацию препарата у отдельного пациента, с учётом режима дозирования и индивидуальных характеристик, и затем прогнозировать терапевтический отклик, что позволяет осуществлять персонализацию терапии. Это моделирование целиком базируется на достижениях популяционной фармакокинетики (ПФК) [4].

ПФК как научная дисциплина изучает:

1) взаимосвязи ФК-параметров с индивидуальными характеристиками (ковариатами);

² Используемые в ФК формулы (модели) — это выраженные в математической форме представления о реально протекающих процессах, отражающих функционирование системы «организм — лекарство».

2) влияние последних на межиндивидуальную вариацию ФК-параметров;

3) остаточную (необъяснимую часть) вариации ФК-параметров [5, 6]. Таким образом, ПФК акцентирует внимание на той части вариации параметров кинетики в популяции, которая связана с ковариатами, рассматриваемыми в качестве предикторов [1]. ПФК наряду с ТЛМ [7] является одним из основных инструментов персонализированной медицины [8].

Вопросы ПФК рассматриваются в русскоязычных [9–12] и иностранных [2] источниках. В настоящее время методические рекомендации по изучению ПФК включены в рекомендательные базы США [6] и Евросоюза [1]. Очевидна необходимость создания соответствующих руководств в России.

ПФК-исследования изучают распределение и межиндивидуальную вариацию кинетических параметров, влияние на них индивидуальных предикторов, изменение кинетики во времени (например, при многократном приёме), а также направлены на обнаружение субпопуляций пациентов с отклоняющимися ФК-параметрами [11, 13]. При этом ПФК-исследования в основном проводятся в двух случаях. Первый — когда для выхода на рынок (регистрации) нового препарата необходимо изучить его ФК у особых групп пациентов (с нарушением почечной и/или печёночной функции). Второй случай составляют зачастую проводимые в одном центре разрозненные постмаркетинговые наблюдательные исследования [14].

Изучение ПФК ограничивается не только со стороны финансов, но и применяемыми математическими подходами. Для выявления влияния какого-либо фактора на кинетику препарата у пациентов, у которых одновременно и в различных комбинациях присутствуют и другие потенциальные предикторы, необходимо, в первую очередь, учесть смешанный характер воздействия всех этих факторов. Применение устоявшихся (фрек-

вентивистских) математических подходов для решения подобной задачи является ошибкой, а полученные при этом результаты не отражают реальное состояние изучаемого явления. Развитие компьютерных технологий способствовало активному внедрению методов ММП в сферу биомедицинских исследований, открывая новые возможности в изучении ПФК-закономерностей. Так, реализация методов нелинейного моделирования смешанных эффектов (NLMEM), улучшенных алгоритмом SAEM и байесовским функционалом, в программе Monolix, позволяет даже в малых и ненормированных выборках выявлять зависимость фармакокинетики от индивидуальных характеристик [3, 15].

Подходы к ФК-анализу / Approaches to PK analysis

Оценка ФК-параметра, как и любой случайной величины, означает нахождение характеристик её распределения. Экспериментальные методы оценки популяционных ФК-параметров можно разделить на три подхода: традиционный, стандартный 2-этапный и NLMEM (рис. 2).

Традиционный метод объединения данных в единый пул (naive pooling). Вычисляются средние величины концентраций образцов, забранных у разных индивидов в одно и то же время после приёма препарата, по этим значениям строится одна эмпирическая кривая, ФК-параметры которой признают усреднёнными оценками для всей выборки. Этот подход часто применяется в доклинических исследованиях, когда у каждого животного возможен забор только одной пробы крови. Метод не позволяет оценить индивидуальные ФК-параметры и характеристики их распределения [11].

Стандартный двухэтапный — самый распространённый в ФК-исследованиях метод, дающий на 1-м этапе точные оценки индивидуальных параметров кинетики, для чего необходимо располагать полным профилем

Традиционный метод (naive pooling).

Стандартный двухэтапный ФК анализ: некомпартментный или компартментный

Моделирование смешанных эффектов: линейное (WinNonLin) и нелинейное (NonMem, Monolix)

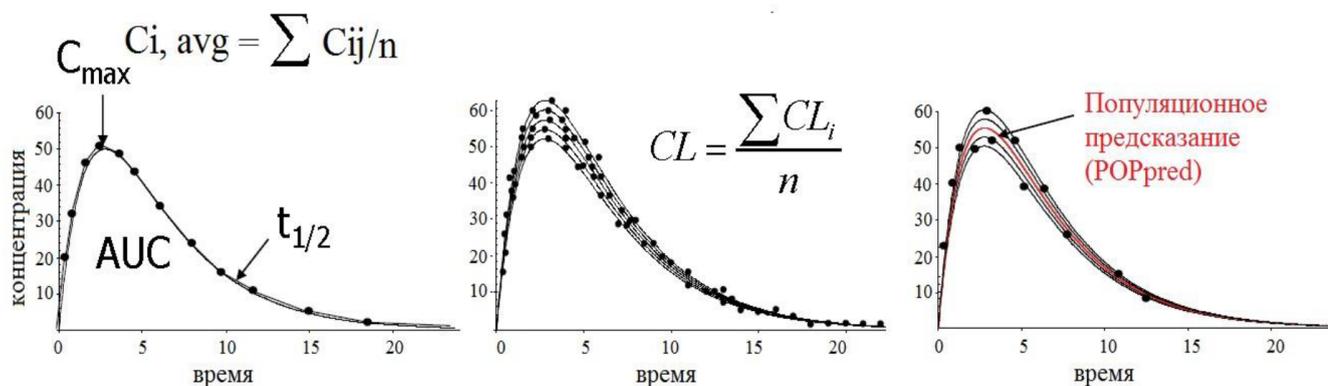


Рис. 2. Методы оценки популяционных ФК-параметров
Figure 2. Methods for estimating population PK parameters

«концентрация—время» для каждого индивида. На 2-м этапе для этих параметров оценивают выборочные характеристики распределения, которые затем экстраполируются на генеральную совокупность (популяцию в целом). Для применения этого подхода в каждом индивидуальном ФК-профиле должно быть достаточно ФК-заборов. Например, при перорально приёме препарата для НКА необходимо как минимум 3 забора тест-ткани в фазе абсорбции, ещё 3 около времени достижения C_{max} и 5 заборов в фазе элиминации [16]. Для камерного (частевого) анализа для идентификации M параметров модели необходимо не менее M измерений уровня препарата у каждого индивида [11, 17]. Поэтому, стандартный двухэтапный метод не применим для анализа данных ТЛМ. В отличие от NLMEM, основанном на ММП, характеристики распределения в стандартном 2-этапном методе находят более простым и менее точным методом моментов.

Нелинейное моделирование смешанных эффектов (факторов). Модели могут быть с фиксированными эффектами, со случайными эффектами и со смешанными эффектами. Они также могут быть линейными и нелинейными, и, конечно, все эти типы встречаются в разных комбинациях. Модели со смешанными эффектами имеют преимущества перед другими типами. Так как зависимость концентрации от времени или ФК-параметров имеет нелинейную природу, оценивать её можно или после линеаризации, или применяя нелинейное моделирование. Поэтому, несмотря на то что в изучении структуры межиндивидуальной вариации могут применяться разные математические методы, в последнее время под ПФК-анализом понимают комплекс приёмов, основанных на NLMEM [1].

Модели смешанных эффектов включают фиксированные и случайные факторы. В ПФК-анализе под фиксированными факторами понимают популяционные оценки ФК-параметров, например, объёма распределения или клиренса (Θ). Кроме того, фиксированные факторы содержатся в структуре регрессионной модели в виде ковариат, например: $V = \Theta_1 + \Theta_2 * \text{ИМТ}$, где Θ_1 — среднее той части величины объёма распределения (V), которая не связана с ИМТ, а Θ_2 — среднее коэффициента пропорциональности той доли величины V , которая пропорциональна ИМТ. В ПФК-моделях под случайными факторами понимают компоненты модели, отражающие необъяснённую часть вариации параметров (индивидуальные оценки η и их дисперсии ω^2), а также ошибку модельных предсказаний (индивидуальные остаточные ошибки ϵ и их дисперсия σ^2). Оценки фиксированных и случайных факторов получают, находя максимум функции правдоподобия, при этом также может применяться байесовский функционал [2, 11].

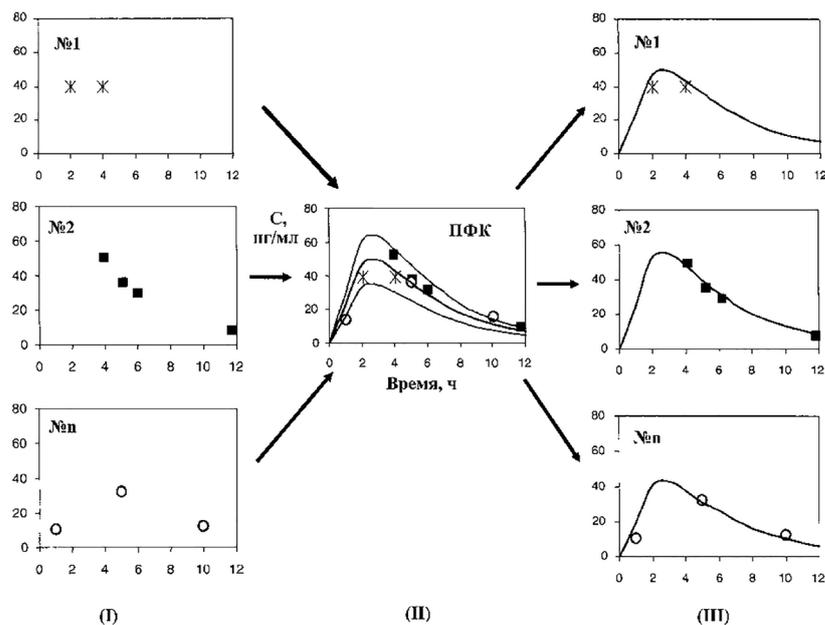
NLMEM позволяет уйти от ограничения, связанного с наличием M измерений для идентификации M параметров модели. В этом случае для полноценного ПФК-анализа достаточно небольшого количества биообразцов, взятых у одного индивида. В общий пул собираются данные профилей «концентрация—время» от разных индивидов (обычно 2–4 ФК-забора), после чего выполняется построение модели, параметры которой отражают популяционные оценки. С учётом последних методы Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC) позволяют оценить индивидуальные параметры кинетики, с максимальной вероятностью соответствующие измеренным концентрациям (рис. 3).

Рис. 3. Этапы популяционного ФК-моделирования [12]

Figure 3. Steps of population PK modelling [12]

Примечания: (I) — получение разрозненных данных по концентрации препарата; (II) — построение или уточнение ФК-модели для максимального соответствия имеющимся данным; (III) к моделирование индивидуальных ФК-кривых и расчёт соответствующих индивидуальных ФК-параметров.

Notes: (I) — collecting of sparse drug concentration data; (II) — development or update of the PK model for maximum compliance with the available data; (III) — modeling of individual PK profiles and estimating of the corresponding individual PK parameters.



При оценке вклада, вносимого различными ковариатами в структуру внутри- и/или межиндивидуальной вариации, среди последних выявляют значимые предикторы. При их дальнейшем включении в структуру модели такие случайные факторы становятся фиксированными, создаётся более сложная иерархическая модель, дающая более точные индивидуальные предсказания. При экстраполяции модели на новые данные выполняется её валидация или дальнейшая доработка [2].

Преимущества NLMEM для ФК-исследований / Advantages of NLMEM for PK studies

В отличие от методов линейного моделирования NLMEM позволяет работать с зависимостями нелинейного характера, что принципиально важно при изучении ФК-процессов [18, 19] (табл. 1).

Выявление ФК-предикторов / Identification of PK predictors

Эту основную задачу ПФК можно решать разными методами. Например, можно сравнить распределения ФК-параметров на предмет различий в связи с причинным фактором при условии, что сравниваемые группы однородны по всем другим возможным предикторам. В этом случае достаточно стандартного 2-этапного метода, а сравнение можно выполнить типовыми статистическими тестами. Если же данные собраны в наблюдатель-

ном исследовании или в ТЛМ, т. е. не нормированной по потенциальным предикторам выборке, оценить их влияние на ФК возможно только путём NLMEM. При этом отсутствует необходимость в стандартизации времени пробоотбора, а для выполнения полноценного анализа достаточно забора 1–3 проб у одного индивида

С помощью NLMEM появляются возможности изучения совместного влияния на ФК различных внутренних (антропометрические, физиологические, биохимические факторы, сопутствующая патология) и внешних (курение, социальные факторы, комедикация) факторов. Современные методы ПФК-анализа предоставляют возможность изучения кинетики препарата в разных дозировках, разных режимах дозирования в несбалансированных клинических исследованиях [20].

Как и в любом моделировании (предсказании изучаемого явления), выявление статистически достоверной корреляции предиктора и ФК-параметра ещё не гарантирует 95 % вероятность её подтверждения в другой, более обширной выборке. ПФК-моделирование — это этапный процесс, который начинается с разработки популяционной модели на основе имеющихся, например, литературных данных, и продолжается в виде последующей отладки модели при поступлении новой информации. При этом, как в любом моделировании, основная ценность этого процесса заключается не столько в максимальном приближении к фактическим данным, сколько в практической актуальности модели [2].

Таблица 1

Сравнение традиционного и популяционного ФК-анализа

Table 1

The comparison of traditional pharmacokinetic evaluation and population pharmacokinetic approach

Традиционный ФК-анализ (линейные модели фиксированных эффектов)	Популяционный ФК-анализ, основанный на нелинейных моделях смешанных эффектов
Традиционные статистические тесты, основанные на точечных и интервальных оценках, например: критерии Стьюдента, Пирсона, Спирмена, ANOVA, ANCOVA	Статистики, основанные на ММП, например: критерии LRT, Вальда. Возможно включение байесовского функционала
Достаточное (большое) число фармакокинетических заборов (более 10) у одного индивида	Ненормированное время и малое число образцов (достаточно 2–4)
Часто небольшие исследования в группах, однородных по всем факторам, не подлежащим тестированию	Исследования с несбалансированными выборками или объединённый пул данных нескольких исследований
Заранее спланированное сравнение групп по определённым (фиксированным) факторам, количество факторов ограничено	Возможно выявление действия случайного фактора и последующее включение его в модель. Количество возможных предикторов не ограничивается
Результаты экстраполируются на генеральную совокупность, хотя данные получены на выборке, однородной по не интересующим исследователя предикторам	Нет критериев отбора по действующим факторам, поэтому экстраполяция на генеральную совокупность более правомерна
Нечастевой анализ является рекомендованным стандартом	Данные формализуются моделью, нечастевой анализ не применяется
Всегда проспективное исследование с жёсткими критериями отбора, зачастую требующее предварительного одобрения регуляторными органами	Исследование может быть наблюдательным и ретроспективным. Максимально широкие критерии отбора, соответствующие реальной практике (разнородная популяция пациентов)
Софт: WinNonlin, Kinetica и др.	Софт: R-statistics, NONMEM, Lixot Monolix

Некомпаратментный и частевой ФК-анализ / Noncompartmental and compartmental PK analysis

Существует два подхода к определению параметров ФК: компартментный и некомпаратментный. В компартментном (КА, также называемом частевым или камерным) анализе схему «организм/лекарство» рассматривают как совокупность камер, между которыми и внутри которых происходят процессы распределения, превращения и выведения ЛС. Некамерный (некомпаратментный, нечастевой, модель-независимый, НКА) анализ рассматривает ФК-графики как кривые плотности распределения молекул лекарства по времени их пребывания в анализируемой среде и применяет для их анализа метод расчёта статистических моментов нулевого (AUC), первого (MRT, среднее время удержания ЛС в организме) и второго порядков (VRT, дисперсия среднего времени удержания) [21].

В основе НКА и частевого анализа лежат разные вычислительные методы. В НКА по фактическим профилям «концентрация–время» сначала находят следующие величины: AUC_t , T_{max} , C_{max} и λ_z , а параметры AUC_{inf} , $V_{z/F}$, $Cl_{z/F}$, AUC_{inf} и $T_{1/2}$ рассчитывают уже как производные от дозы, λ_z и AUC_t величины [9, 22]. В камерном анализе исходно рассчитываемыми параметрами — на примере 1-камерной ФК и внесосудистого введения — становятся константы элиминации (K_{el}), абсорбции (K_a) и объём распределения (V_d) или клиренс (Cl), что устанавливается формулой модели. В НКА функция $C(t)$ предполагается неизвестной, и для расчёта ФК-параметров в любом случае необходим полный кинетический профиль. В камерном подходе функция $C(t)$ может описываться различными формулами в зависимости от свойств кинетики препарата. Сопоставление методов расчёта ФК параметров при НКА и камерном подходе (на примере 1-камерной модели) приведено в табл. 2, составленной с помощью базовых руководств по ФК [23–25].

Некамерный анализ / Noncompartmental analysis. Для расчёта AUC_t и $AUMC_t$ применяется трапецидальный метод (линейный или логарифмический), а для расчёта терминальной константы элиминации (λ_z) — регрессионный анализ. Последний выполняется для участка ФК-профиля, соответствующего финальному моноэкспоненциальному снижению концентрации [24]. Основываясь на трапецидальном методе, НКА нуждается в наличии полных профилей «концентрация–время». Этот метод ФК-анализа в настоящее время остаётся основополагающим при проведении доклинических и клинических исследований ЛС, что закреплено в международных и отечественных методических рекомендациях. В частности, при проведении исследований БЭ и I фазы необходимо применение именно НКА. Это обстоятельство во многом объясняется простотой лежащих в его основе математических методов.

НКА основан на допущении линейности кинетических процессов, их независимости от времени, а также предположении, что элиминация препарата происходит только из центральной камеры, что для многих препаратов является сильным упрощением [11].

Частевой анализ / Compartmental analysis. ФК-процессы так или иначе не могут быть непосредственно изучены в организме человека. Поэтому, для представления о количестве и концентрациях ЛС в разных органах и тканях организма, так или иначе, необходима модель. Фармакокинетическая модель — это система дифференциальных уравнений, с помощью которых можно предсказать концентрацию ЛС в ткани в различные моменты времени. Частевой анализ всегда руководствуется выбранной моделью (и лежащей в её основе формулой), которая описывает процессы абсорбции, метаболизма, распределения между камерами и выведения ЛС [26]. В этом случае выполняется подгонка (фиттинг) выбранной модельной зависимости для максимального приближения к фактическим профилям «концентрация — время». Этот процесс обычно осуществляется с применением итеративного алгоритма. Правдоподобие и точность полученных оценок ФК-параметров зависят от выбранной структурной модели. Очевидно, что чем ближе предсказанные и измеренные концентрации, тем выше качество модели. Задача выбора ФК-модели, наиболее точно описывающей кинетику препарата, максимально эффективно решается с помощью NLMEM.

Широко известным частевым подходом, является реализованный в WinNonlin, метод Гаусса–Ньютона в модификации Левенберга [27]. Однако отсутствие возможности выбора между различными моделями представляет существенный недостаток этого метода. Например, для перорального введения предусмотрено большое число разных моделей: 1-камерная с константой абсорбции 0-го порядка и константой элиминации 1-го порядка, 1-я камерная с константой абсорбции 1-го порядка и элиминацией, подчиняющейся закону Михаэлиса–Ментен, кроме того, существуют различные варианты 2-камерных или 3-камерных моделей. Раньше единственным инструментом, позволяющим в той или иной мере адекватно судить о типе процессов абсорбции и элиминации препарата в организме, была визуализация графиков «концентрация–время» в полуположительно-логарифмических координатах, что весьма ограничивало возможности исследователей.

Преимущество НКА заключается в отсутствии необходимости в спецификации частевой модели для анализа данных, что отражает сферу его применения: доклинические исследования, исследования I фазы, когда нет исходных данных о ФК ЛС, а также в исследованиях БЭ, когда выбор модели не должен оказывать влияние на результаты.

Частевой анализ имеет преимущества в исследованиях ПФК; оценки баланса масс (т. к. иными методами такая оценка невозможна); при моделировании ФК с целью подбора режима дозирования; для описания

Таблица 2

Сравнение методов расчёта ФК-параметров в некамерном и камерном подходе (при внесосудистом введении)

Table 2

The comparison of calculating PK parameters methods in noncompartmental and compartmental approach (after extravascular administration)

Параметр	НКА	КА (на примере 1-частевой модели)
Первичные ФК-параметры*	AUC _t , λ _z , T _{max} и C _{max} , AUMC _t , эмпирическая функция C(t)	K _a , K _{el} , V _d – по заданной частевой моделью формуле C(t)
Вторичные ФК-параметры*	AUC _{inf} , AUMC _{inf} , Cl, Vz, MRT, T _{1/2}	AUC, AUM, Cl, T _{1/2} , T _{max} , C _{max} , MRT
AUC _t	Трапецеидальный метод: $AUC_t = \sum (t_i - t_{i-1}) * \frac{(C_i + C_{i-1})}{2}$	По формуле модели: $AUC_t = \int_0^t C(t) dt$
C(t)	Задаётся фактическим измерением	Задаётся как формула частевой модели: $C(t) = \frac{Dose * F}{V_d} * \frac{K_a}{K_a - K_{el}} * \exp^{-K_{el} * t}$
K _a	Не рассчитывается	Графический метод (метод остатков), МНК или ММП
Константа элиминации λ _z в НКА и K _{el} в частевом анализе	На основе логлинейной регрессии с помощью МНК	Графический метод (метод остатков), МНК или ММП
C _{max}	Эмпирически	$C_{max} = \left(\frac{F * D}{V_d} \right) * \exp^{-K_{el} * T_{max}}$
T _{max}	Эмпирически	$T_{max} = \ln(K_a / K_{el}) / K_a - K_{el}$
AUC _{inf}	AUC _t + Clast/λ _z	По формуле модели: $AUC_{inf} = \int_0^{\infty} C(t) dt$
AUMC _t	Вычисляется по правилу трапеций	По формуле модели: $AUMC_t = \int_0^t tC(t) dt$
V _d в частевом анализе и V _z в НКА	$V_z = \frac{Dose * F}{AUC_{inf} * \lambda_z}$	$V_d = \frac{D * F}{AUC_{inf} * K_{el}}$
Cl	$Cl = \frac{Dose * F}{AUC_{inf}}$	$Cl = V_d * K_{el}$
T _{1/2}	$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{\lambda_z}$	$T_{1/2} = \frac{\ln(2)}{K_{el}}$
MRT _{inf}	$MRT_{inf} = \frac{AUMC_{inf}}{AUC_{inf}} = \frac{AUMC_t + \frac{T_{last} * C_{last}}{\lambda_z} + \frac{C_{last}}{\lambda_{z2}}}{AUC_{inf}}$	$\frac{AUMC_{inf}}{AUC_{inf}} - \frac{1}{K_a} = \frac{\int_0^{+\infty} tC(t) dt}{\int_0^{+\infty} C(t) dt} - \frac{1}{K_a}$

Примечания: * – первичные ФК-параметры, лежащие в основе расчёта остальных параметров; D – доза; F – величина биодоступности при приёме внутрь; МНК – метод наименьших квадратов; ММП – метод максимального правдоподобия; MRT_{inf} – среднее резидентное время, экстраполированное до бесконечности; AUMC_{inf} и AUMC_t – площади под кривой, формируемой временем и величиной произведения времени и концентрации, т. е. первый момент интеграла кривой «концентрация-время», экстраполированной до бесконечности (AUMC_{inf}), или рассчитанный для интервала времени 0–t (AUMC_t); C_t – последняя измеренная ненулевая концентрация; T_{last} – время измерения последней ненулевой концентрации.

Notes: * – the primary PK parameters underlying the computation of other parameters; D – dose; F – the value of bioavailability after oral administration; МНК – the method of least squares; ММП – the maximum likelihood method; MRT_{inf} – mean residence time extrapolated to infinity; AUMC_{inf} and AUMC_t – the areas under the curve formed by time and the product of concentration and time, i. e. the area under the first moment of integral for concentration–time curve extrapolated to infinity (AUMC_{inf}) or calculated for the time interval 0–t (AUMC_t); C_t – the last measured non-zero concentration; T_{last} – the measurement time of the last non-zero concentration.

Математические алгоритмы, применяющиеся для ФК-анализа

Table 3

Mathematical algorithms used for PK analysis

Метод	Описание и программное обеспечение
Традиционный стандартный двухэтапный метод	1-й этап: на основе полного профиля «концентрация–время» для каждого индивида рассчитываются ФК-параметры. 2-й этап: выборочные оценки экстраполируют на популяцию (например, при исследованиях БЭ). Софт: Резольвента, WinNonlin, Kinetica [22]
Глобальный двухэтапный метод	Кроме приёмов стандартного 2-этапного метода дополнительно производится учёт ковариации ФК-параметров, что позволяет улучшать точность ФК-модели [28]
Итеративный 2-этапный метод (IT2S)	Кроме приёмов стандартного 2-этапного метода дополнительно тестирует влияние факторов, ММП с итеративным подходом. Софт: WinNonlin [29]
Линейное моделирование смешанных эффектов	Использует методы ММП и нелинейное моделирование. Софт: WinNonlin [22]
MAP (от англ. «maximum a posteriori») – метод оценки с помощью апостериорного максимума	ММП с байесовским функционалом реализуется итеративным механизмом. Софт: USC*PACK, NONMEM [15, 30]
Непараметрический метод максимального правдоподобия (NPLM)	ММП осуществляет построение дискретной совместной плотности распределения параметров, например, 3-мерное пространство распределения для K_{el} , Cl , V , что позволяет визуально выделять субпопуляции пациентов. Софт: модуль NPEM в USC*PACK, полунепараметрическая процедура «NLMIX» в SAS [30, 31]
NLME	Оценка ФК-параметров проводится ММП, основанного на алгоритмах FOCE ³ или SAEM. Учитывается автокорреляция между ФК-параметрами, возможно выявлять потенциальные предикторы, влияющие на ФК-параметры, сочетается с байесовским функционалом, МСМС. При этом используется аппроксимация нормального распределения ФК-параметров. Софт: NONMEM, Monolix, процедура «NLME» в S-PLUS, процедура «NLINMIX» в SAS [3, 18, 19]

метаболизма ЛС; в случае нелинейности его кинетики (процессы насыщения). Ранее камерный ФК-анализ также требовал наличия полного ФК-профиля, так как базировался на линейном регрессионном анализе. Теперь ММП позволяют определять ФК-параметры и без полного кинетического профиля.

Следует отметить, что существует сопоставимость ФК-параметров, оцениваемых НКА и частевым методами, например величина λ_z , рассчитываемая при НКА, в камерной интерпретации соответствует K_{el} — константе элиминации в рамках 1-частевой модели и гибридной микроконстанте β , отражающей терминальную фазу элиминации β -фазу для 2-камерной модели. При этом величины V_z и Cl_z в НКА отражают кажущийся объём распределения в центральной камере ($V1$) и клиренс (Cl) в случае камерного расчёта, независимо от количества компартментов [24]. Вместе с тем, из-за различий в методологии расчёта этих ФК-параметров в нечастевом и камерном анализе полученные оценки могут существенно сильно отличаться.

Можно заключить, что оба подхода являются взаимодополняющими. Каждый из них имеет свои преимущества и недостатки. Так, при неизвестном характере ФК, например, в исследованиях I фазы, чтобы исключить какие-либо предположения об описывающей её модели, целесообразно использовать НКА. А для дальнейшего изучения кинетики ЛС в организме

целесообразнее использовать частевой анализ. Таким образом, преимущества НКА заключаются в недостатках камерного подхода и наоборот [24].

Программное обеспечение для популяционного ФК-моделирования / Software for population PK modeling

ПФК исторически применяла разные инструменты для изучения зависимости кинетики препарата от индивидуальных характеристик. Довольно длительное время для выявления различий в ФК между популяциями здоровых добровольцев и пациентов с почечной и/или печёночной недостаточностью использовался стандартный 2-хэтапный метод (в исследованиях I фазы).

ПФК-анализ может быть основан на параметрических и непараметрических методах. И те, и другие успешно сочетаются с байесовским функционалом, а также методами максимального правдоподобия. В табл. 3 приведены основные методы ПФК-анализа и программы, в которых они реализованы.

³ FOCE — метод проверки условия первого порядка (от англ. «first order conditional estimation»), выполняет линейризацию первого порядка функции регрессии по отношению к случайным эффектам (в нелинейных моделях смешанных эффектов).

Компьютерная реализация линейного, а затем и нелинейного моделирования смешанных факторов открыла возможности более эффективного решения задач ПФК, которая прошла путь от элементарного тестирования гипотез до NLMEM с реализацией методов максимального правдоподобия (ММП).

В настоящее время оптимальным алгоритмом, применяющим ММП в исследованиях ФК, можно назвать SAEM. Изначально разработанный для программы Lixoft Monolix, этот алгоритм сейчас реализован в программах NONMEM, R-statistics (пакет saemix) и Matlab (как функция nlmefitsa.m). Хотя, в ПФК-исследованиях «золотым стандартом» по-прежнему остаётся программа NONMEM, в настоящее время Monolix уступает лишь её версии 7.0 в части реализации непараметрических методов [2, 15, 32, 33].

Алгоритм популяционного моделирования / Population modeling algorithm

Для популяционного фармакокинетического анализа предназначена специализированная программа Monolix® v.4.2 (Lixoft, Франция), от франц. «MOdèles On LInéaires à effets miXtes» — нелинейное моделирование смешанных эффектов (рис. 4).

Доза, интервал дозирования, наряду со значениями концентрации и времени её измерения, а также индивидуальные характеристики участников исследования, явно задаются в исходном массиве данных.

Построение популяционных моделей для обеспечения независимости выполняется без какого-либо изначального предположения о популяционных характеристиках, т. е. без байесовского функционала.

Популяционный фармакокинетический анализ включает следующий пошаговый алгоритм:

- 1) определение структуры ФК-модели;
- 2) изучение типа распределения остатков;
- 3) вычисление популяционных характеристик;
- 4) вычисление индивидуальных ФК-параметров с тестированием влияния ковариат, оценка ошибок фиксированных (популяционных оценок – Θ) и случайных эффектов (матрица Ω величин η);
- 5) проверка стабильности итоговой модели.

Подбор структурной ФК-модели / Selection of the structural PK model

Определение структурной ФК-модели, лучше всего соответствующей измеренным концентрациям, основано на максимизации её предсказательной ценности нахождением максимума функции правдоподобия, который соответствует минимальным значениям информационных критериев: Байеса (BIC), Акаике (AIC) и собственно величины « $-2LL$ »⁴. Дополнительно предсказательная ценность модели оценивается визуально

⁴ Информационный критерий – мера относительного качества статистической модели, характеризующая точность описания моделью фактических экспериментальных данных. Эти критерии применяются в методе максимального правдоподобия и рассчитываются на основе функции правдоподобия (L) по формулам: $AIC = 2P - 2 \cdot \ln(L)$, где P – общее количество параметров, оцениваемых моделью (например, для 2-частевой модели их 5: K_a , CL, V_1 , Q и V_2); $BIC = \ln(N)P - 2 \cdot \ln(L)$, где P – общее количество параметров, оцениваемых моделью, а N – число субъектов; $-2LL$ – лог-производная функции правдоподобия: $-2 \cdot \ln(L)$. Очевидно, что чем больше правдоподобие – тем меньше величина $-2 \cdot \ln(L)$, и, соответственно, меньше величина информационных критериев.

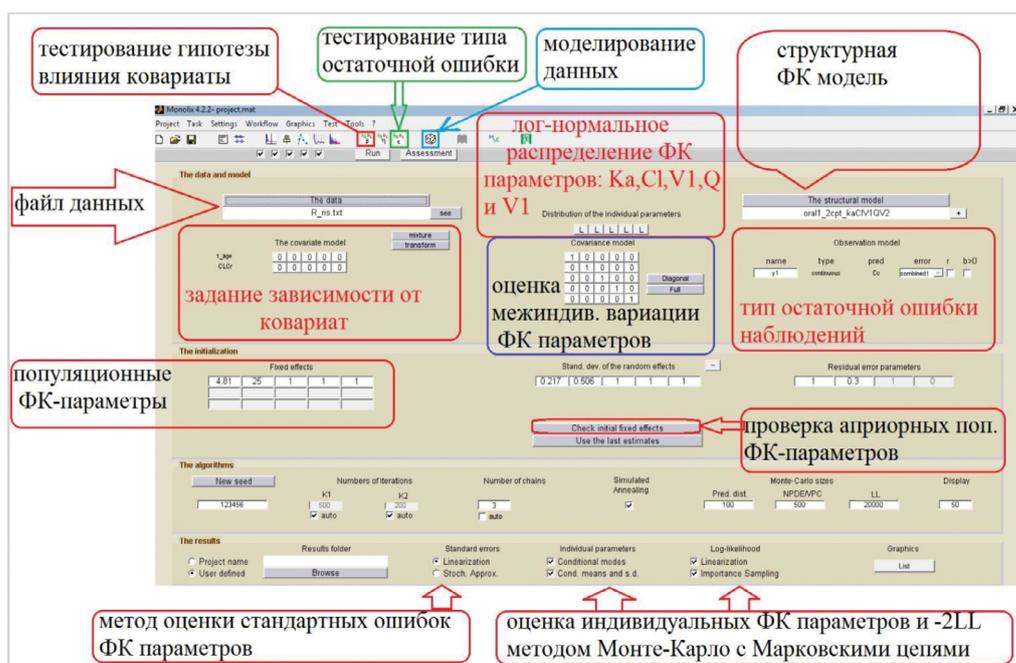


Рис. 4. Рабочее окно программы Monolix v.2.4
Figure 4. The Monolix v. 2.4 program window

по графику регрессии индивидуальных предсказанных и полученных наблюдений, диаграммы рассеяния IWRES (взвешенных остатков индивидуальных прогнозов) по времени, а также с помощью диаграмм визуальной проверки (VPC) и численного метода проверки предсказательности модели (NPC).

Подбор структурных ФК-моделей проводится поэтапно при равномерном распределении остатков: сначала подбирается количество компартментов (камер), затем характер абсорбции и элиминации. Структурные ФК-модели представляют собой дифференциальные уравнения, описывающие динамику количества лекарства в компартменте и, соответственно, позволяющие получать её предсказания (рис. 5).

Предсказательная ценность выбранной модели должна быть валидирована по графику VPC, показывающему соотношение теоретических и эмпирических

процентилей (наблюдаемые данные/измеряемые концентрации). Теоретические проценти́ли (моделируемые данные) вычисляются путём многократной симуляции методом Монте-Карло с использованием интересующей модели и структуры исходного набора данных (режим дозирования и время измерения концентрации). Интервалы прогнозирования для каждого проценти́ля отображаются в виде цветных областей (розовый — для 50-го проценти́ля, синий — для 10-го и 90-го проценти́лей). Если модель верна, наблюдаемые проценти́ли должны быть близки к предсказанным и оставаться в пределах вышеуказанных интервалов. Красным цветом показаны выбросы фактических наблюдений, не попадающие в предсказанные доверительные интервалы. Примеры хорошего и плохого графиков VPC, при моделировании активной антипсихотической фракции рисперидона (рисперидон +

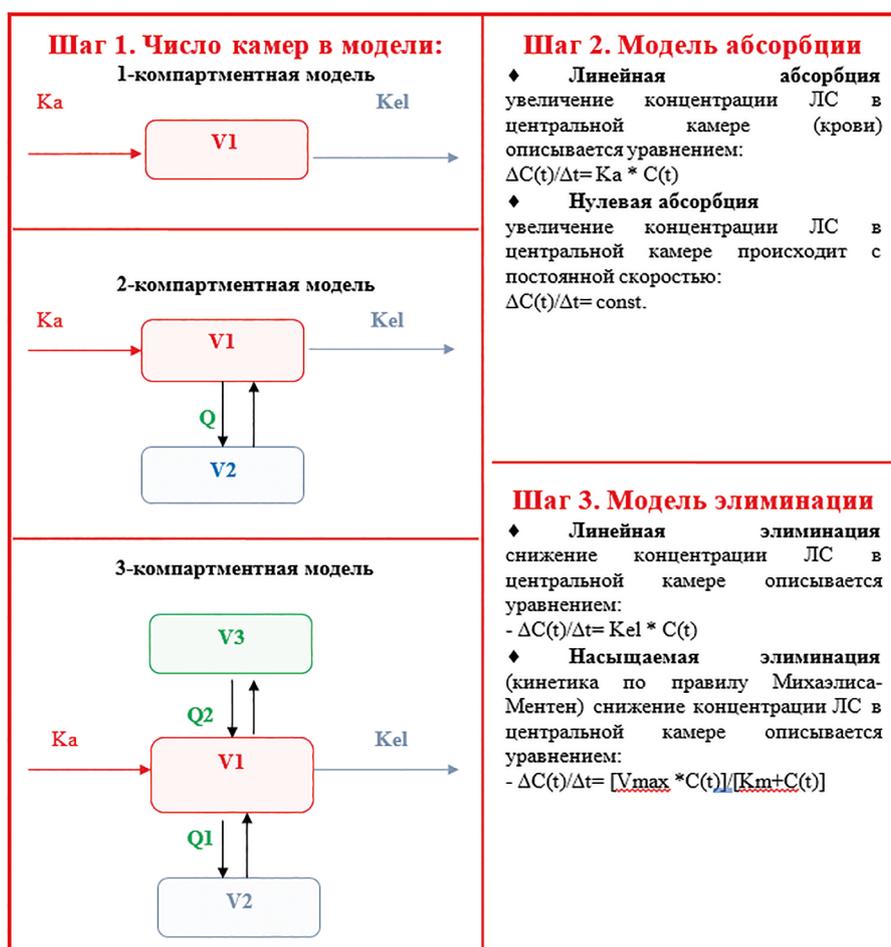


Рис. 5. Основные ФК-модели, соответствующие пероральному приёму препарата

Figure 5. The main PK models corresponding to oral drug administration

Примечания: V1 – объём распределения в центральной камере, V2 и V3 объёмы распределения в периферических камерах; K_a – константа абсорбции; K_{el} – константа элиминации; Q – межкамерный клиренс; V_{max} – максимальная скорость ферментативной реакции; K_m – константа Михаэлиса; $\Delta C(t)/\Delta t$ – производная графика «концентрация-время» в точке t, отражающая скорость изменения концентрации в этой временной точке; C(t) – концентрация лекарства в крови в момент времени t.

Notes: V1 – volume of distribution in the central compartment, V2 and V3 – volumes of distribution in the peripheral compartments; K_a – absorption rate constant; K_{el} – elimination rate constant; Q – inter-compartmental clearance; V_{max} – maximum rate of the enzymatic reaction; K_m – the Michaelis constant; $\Delta C(t)/\Delta t$ – derivative of the concentration-time curve at point t, reflecting the rate of concentration change at this time point; C(t) – drug concentration in the blood at time t.

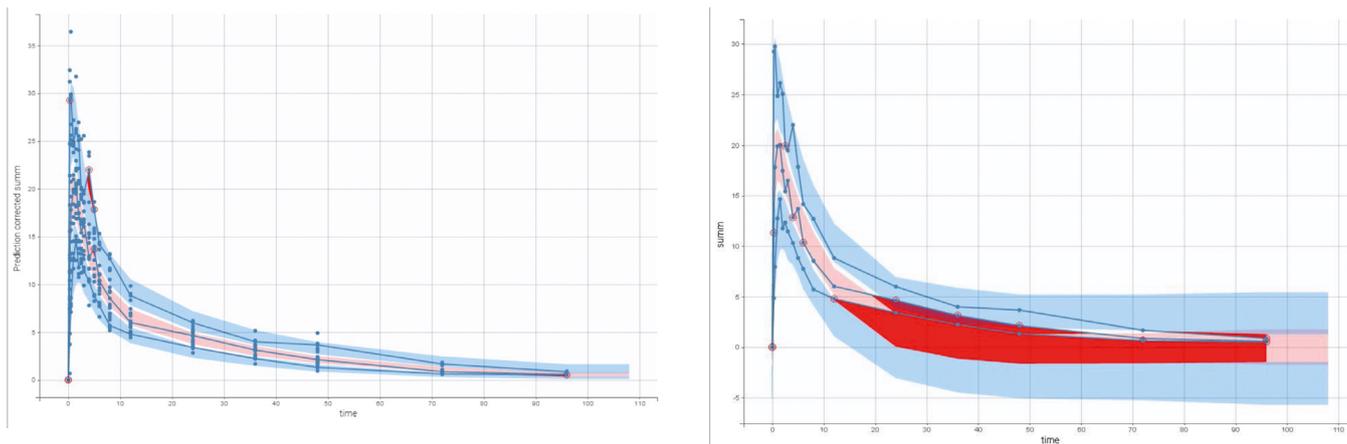


Рис. 6. Примеры приемлемого (вверху, при применении 1-частевой модели) и неприемлемого (внизу, при применении 2-частевой модели) графиков VPC

Figure 6. Examples of acceptable (at the top, in applying 1-compartment model) and unacceptable (at the bottom, in applying 2-compartment model) VPC graphs

активный метаболит 9-ОН-рисперидон), выполненные по данным исследования биоэквивалентности, приведены на рис. 6.

существуют различные типы ошибок, комбинирующие вышеперечисленные компоненты (рис. 7).

Моделирование распределения остатков / Modeling the distribution of residuals

В общем виде концентрация ЛС, измеренная у субъекта i в момент времени j , может быть выражена в виде формулы:

$$Y_{ij} = f(\Theta_i) + \Theta_{ij}, \quad (1)$$

где Y_{ij} – наблюдаемая (измеренная) концентрация у i -го субъекта во время j -того измерения концентрация ЛС; f – модельная функция;

Θ_i – набор (вектор) индивидуальных ФК-параметров (фиксированных эффектов) субъекта i ;

Θ_{ij} – остаточная ошибка, разность между предсказанной и измеренной концентрациями у субъекта i при заборе крови в момент времени j .

Существует несколько паттернов распределения остатков, например, постоянный, пропорциональный, экспоненциальный, комбинированный, есть и более сложные комбинированные типы. Постоянная остаточная ошибка по модулю имеет равномерный характер, не зависит от предсказанной концентрации, отражая лишь «системный шум». Этот тип связывают с погрешностью аналитического метода или отклонениями во времени забора биоматериала. Пропорциональная остаточная ошибка возрастает соразмерно увеличению концентрации, что часто связано с большей вариабельностью K_a , влияющей на уровень максимальных концентраций [34]. Комбинированная остаточная ошибка наблюдается при сочетании причин, характерных для постоянной и пропорциональной ошибок. Экспоненциальный характер распределения остатков может означать взаимосвязь (скоррелированность) остатков ФК-модели (η) и остаточной ошибки концентраций (ϵ) [34, 35]. Также

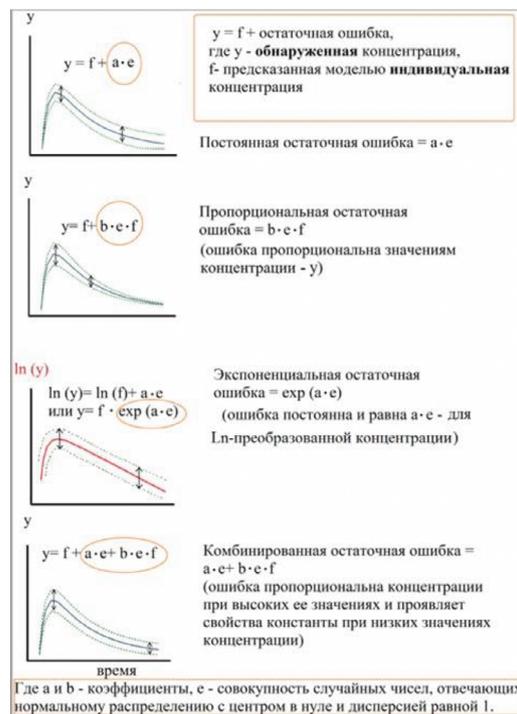


Рис. 7. Моделирование остатков
Figure 7. Modelling the residuals

Установление типа распределения остаточной ошибки выполняется с помощью информационных критериев (AIC, BIC), теста отношения вероятностей (LRT), а также графического анализа диаграммы рассеяния IWRES в зависимости от концентрации. Кроме того, важно исследовать распределение нормализованных остатков (NPDE). Подбор типа распределения

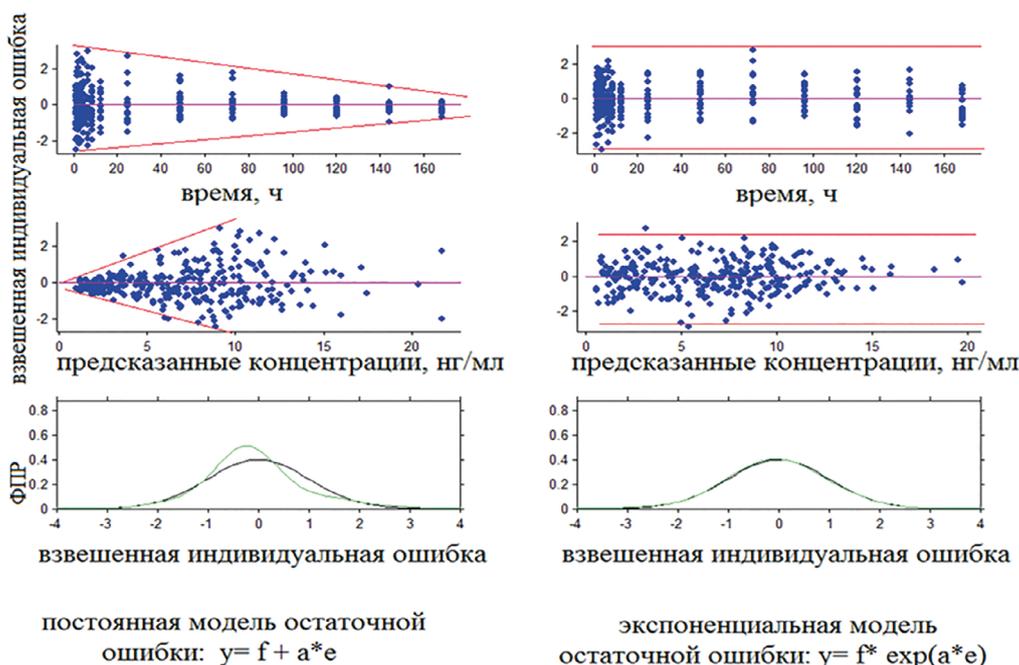


Рис. 8. Распределение взвешенных остатков индивидуальных предсказаний (IWRES) при применении постоянной (слева) и экспоненциальной (справа) моделей распределения остатков

Figure 8. The distribution of individual weighted residuals (IWRES) when applying constant (left) and exponential (right) residuals distribution models

Примечание: ФПР (PDF) – функция предсказанного распределения вероятности.

Note: PDF is a predicted probability distribution function.

остатков выполняется с помощью теста отношения правдоподобия LRT (от англ. «likelihood-ratio test»)⁵ пошаговым сравнением разных распределений, например: постоянная → пропорциональная → экспоненциальная → комбинированная остаточная ошибка. Р-величина теста менее 0,05 означает лучшую точность предсказаний для новой модели. При этом изначальную модель остатков (H0) отклоняют, а тестируемую (H1) принимают. Последнюю далее сравнивают со следующим типом остатков. Тестирование отличия от нуля коэффициентов значимых ковариат выполняется с помощью теста Вальда (test Wald). Оценка объективной функции (правдоподобия) осуществляется с помощью алгоритма SAEM.

Выбор модели ошибки должен основываться на изучении её распределения: ошибка должна быть равномерно распределена — не зависеть от времени ФК-заборов или уровня предсказанной концентрации, кроме того распределение остатков должно быть центрировано в нуле, что определяется при анализе графиков распределения остатков. Примеры хорошего и неудовлетворительного распределения остатков приведены на рис. 8, где слева видна гетероскедастичность и зависимость распределения остатков от времени и уровня концентрации

⁵ Тест отношения вероятностей (LRT) вычисляется по формуле: $LRT = 2 (\log L1 - \log L0)$, где L1 – правдоподобие альтернативной гипотезы, а L0 – нулевой гипотезы; LRT применяется для сравнения правдоподобия двух гипотез.

(данные были получены при моделировании кинетики анастозола 2-частевой моделью после однократного приёма препарата).

Оценка средних ФК-параметров в популяции / Estimation of average PK parameters in the population

Определение популяционных ФК-параметров основано на итерационном алгоритме SAEM (рис. 9).

Во время ряда итераций последовательно подбираются ожидаемые популяционные оценки ФК-параметров, лучше всего характеризующие фактически измеренные концентрации. При этом также определяются линеаризованные стандартные ошибки, откло-

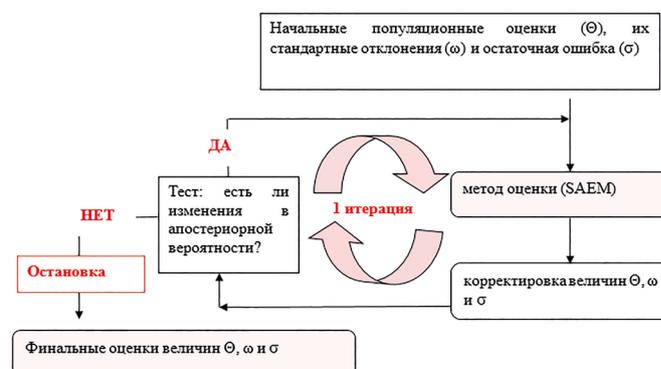


Рис. 9. Схема итерационного процесса SAEM
Figure 9. SAEM iterative process scheme

нения и дисперсии популяционных оценок, а также остатки предсказаний модели.

Получение индивидуальных предсказаний и тестирование влияния ковариат / Obtaining of individual predictions and testing the effect of covariates

Индивидуальные ФК-параметры оценивают с учётом ожидаемых популяционных средних. Вычисление этих параметров проводится как без учёта параметров распределения методом итераций (опция в программе «Conditional mode»), так и с учётом параметров распределения — в комбинации с Марковскими цепями Монте-Карло, по достижении сходимости которых вычисляются условные средние для каждого индивида (опция «Conditional distribution»).

Оценка ошибок фиксированных (популяционных средних — Θ) и случайных эффектов (матрица Ω величин η) проводится методом стохастической (вероятностной) аппроксимации. Изучение межличностной вариации ФК-параметров (связь индивидуальных ошибок ФК-параметров η с ковариатами) проводится с помощью визуального анализа графиков рассеяния и теста Вальда для выбранных ковариат.

Кроме того, в версии Monolix 2019 появилась возможность дополнительного тестирования ковариат с помощью критерия Пирсона и простого дисперсионного анализа ANOVA. Тестирование взаимосвязи ФК-параметра с ковариатами выполняется при их пошаговом добавлении и удалении. По завершении исследования межличностной ФК-вариации выполняется построение финальной популяционной модели, учитывающей обнаруженные зависимости.

Тестирование влияния и дальнейшее включение ковариат в модель, прежде всего, должно основываться на предположениях, имеющих физиологический смысл. Как и в обычном регрессионном анализе, важно тестировать возможность взаимосвязи предикторов. Однако, в отличие от него, смешанные модели позволяют включать в модель взаимодействие предикторов без снижения точности предсказаний.

В ФК имеется ряд общих закономерностей. Так, клиренс креатинина (КлКр) отражая почечную функцию, будет коррелировать с клиренсом препаратов, в значительной степени элиминируемых почками. Идеальная масса тела (IBW), отражая массу метаболически активной части организма, может быть предиктором клиренса у препаратов, которые элиминируются в основном путём биотрансформации. Распределение большинства препаратов часто определяется массой, а для липофильных препаратов — индексом массы тела (ИМТ). Отсюда следует целесообразность рассмотрения величин КлКр, массы тела, ИМТ, IBW и BSA, как возможных регрессоров при построении ФК-моделей. Для расчёта этих переменных можно использовать следующие формулы [12]:

$\text{КлКр (мл/мин)} = \frac{1,228 \cdot [140 - \text{возраст}] \cdot \text{вес тела (кг)} \cdot 0,85 (\text{для женщин})}{\text{креатинин плазмы (мкмоль/л)}} \quad (2)$
$\text{ИМТ} = \text{масса/рост}^2 \text{ (кг/см}^2\text{)} \quad (3)$
$\text{BSA} = \sqrt{\frac{\text{рост (м)} \cdot \text{вес (кг)}}{3600}} \quad (4)$
$\begin{aligned} \text{IBW} &= 50 + 2,3 (\text{рост в см} - 60) \text{ для мужчин} \\ \text{IBW} &= 45,5 + 2,3 (\text{рост в см} - 60) \text{ для женщин} \end{aligned} \quad (5)$

Влияние предикторов на ФК-параметры оценивается пошаговым алгоритмом: сначала в модель по одной включаются ковариаты с достоверной предсказательной способностью (при $p < 0,05$), а затем тестируется удаление ковариат (в порядке возрастания их предсказательной значимости) (при $p > 0,01$) с помощью критерия отношения вероятностей LRT. Далее с помощью критерия Вальда тестируется значимость коэффициентов фиксированных эффектов/параметров для выбранных ковариат (рис. 10).

Такое последовательное исключение любой переменной, которая перестаёт быть значимой при введении в модель последующей переменной, обеспечивает стабильность финальной популяционной модели. Иногда переменные ФК-предикторов могут требовать дополнительных преобразований (центрирование, лог-преобразование), что может усиливать выявленные зависимости (делать их более тесными).

Стабильность итоговой ФК-модели / Final PK model stability

Стабильность итоговой модели оценивается с помощью внутренней валидации. В модуле «Mlxplote» многократно моделируется (1000 раз) пул данных с параметрами, определёнными в итоговой модели. Стабильность популяционных оценок (медиана — Θ и ω) определяют сравнением величин, полученных на исходных и смоделированных данных. Модель признают стабильной, если эти параметры не имеют статистически значимых различий. 95 % ДИ рассчитывается как величина $\pm 1,96 \times \text{SE}$. Кроме того, прогностическую эффективность разработанных моделей предварительно проверяют по графику VPC.

Заключение / Conclusion

ПФК-анализ помогает выявлять субпопуляции, требующие корректировки дозирования препарата, а также позволяет предсказывать его концентрацию при многократном приёме при учёте индивидуальных характеристик. Это — незаменимый инструмент в реализации принципа персонализированной медицины [36].

Камерный принцип ФК-анализа способствует более качественному пониманию происходящих в

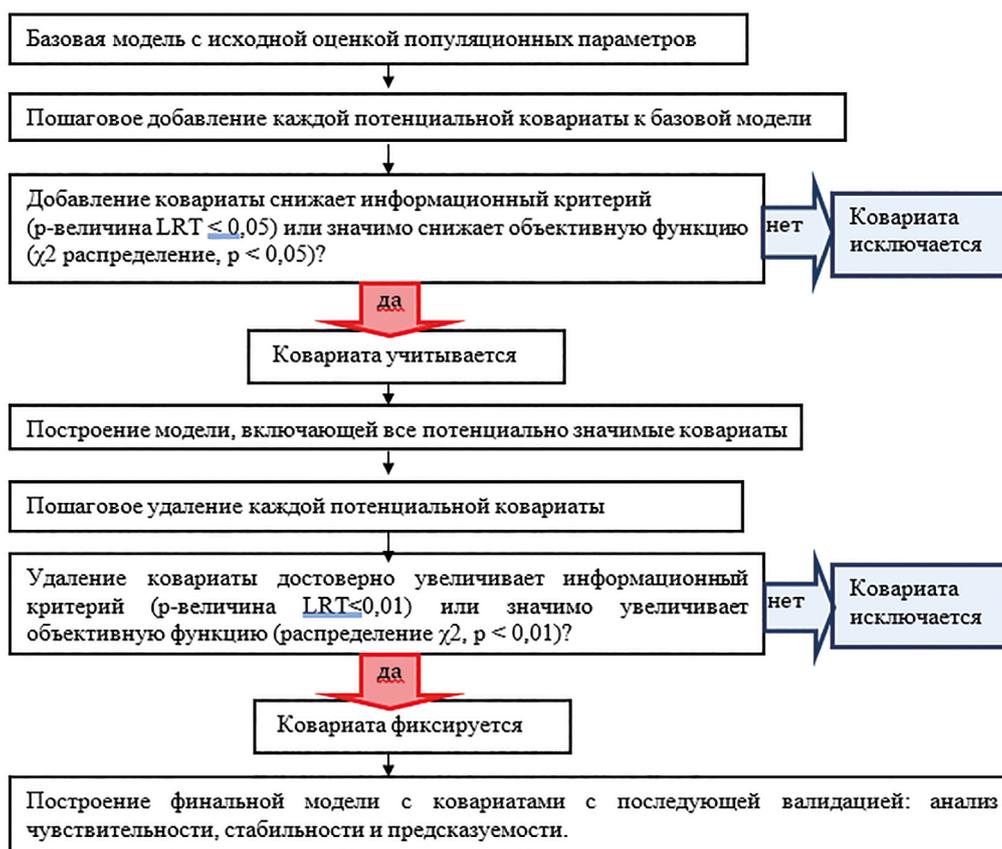


Рис. 10. Алгоритм тестирования ковариат в нелинейном моделировании смешанных эффектов

Figure 10. Algorithm to testing of covariates in nonlinear mixed effects modeling

организме процессов. Популяционное моделирование на основе NLMEM с применением стохастической аппроксимации для алгоритма максимизации ожидания (SAEM) позволяет обнаруживать закономерности и получать оценки даже при использовании сильно разреженных данных (sparse data), например, полученных в ТЛМ.

Наличие бесплатной академической лицензии у программы Monolix позволяет получать качественные научные выводы при минимальных затратах.

Важно отметить, что популяционная модель, как и любая другая, всегда представляет собой некую формулу как универсальный инструмент в познании окружающих человека явлений. Но важно понимать, что и сама модель, и составляющие её регрессионные коэффициенты не являются статической характеристикой изучаемых явлений. Так, выявленные в одной популяции закономерности, могут быть скорректированы и даже не подтверждены в другой выборке, на первый взгляд из такой же популяции. ПФК-исследования зачастую являются поисковыми. Поэтому моделирование ФК требует постоянного притока новых данных с периодическим реанализом всей совокупности данных. Это стало воз-

можно благодаря появлению мощных компьютерных технологий (big data), а также тенденции учёных всего мира к объединению усилий и созданию единых баз данных. В будущем популяционное моделирование с использованием такого объединённого пула данных, собранных от большого числа пациентов позволит создавать сложные и точные иерархические модели. При этом режим дозирования, назначенный пациенту с применением компьютерного моделирования, на основе ввода его персональной информации, позволит получать предсказания ФК и фармакодинамики (ФД) препарата, обеспечивающие максимальную эффективность лечения уже в его начале.

Важно заметить, что выявленные взаимосвязи «ФК-параметр – ковариата» важны и при отсутствии очевидной интерпретации, так как могут служить основой для выявления новых влияющих на ФК триггеров.

Особое значение ПФК-моделирование может иметь при тестировании одновременного влияния на ФК многих факторов. Такие исследования могут проводиться прямо в реальной клинической практике. Последнее становится возможным вследствие целого ряда преимуществ ПФК-моделирования на

основе NLMEM и алгоритма SAEM. Эти преимущества включают возможность изучения ФК на ненормированных выборках и при разреженных данных, отсутствие необходимости проводить ФК-заборы в строгие временные интервалы, отсутствие необходимости наличия полных ФК-профилей; упрощение расчёта размера выборки⁶, достаточной для проверки

⁶ Задача расчёта объёма выборки для тестирования многомерных ковариационных зависимостей в областях ФК/ФД актуальна уже несколько десятилетий [37] и всегда была сложной и трудно выполнимой на практике. При планировании исследований с NLMEM с применением SAEM оценка размера выборки может быть сведена к более простым процедурам, разработанным как для непрерывных, так и категориальных переменных [38–42].

возможной корреляции «параметр ФК–фактор». При таком дизайне практически нивелируется сложность и стоимость исследований, что подчёркивает практическую ценность популяционного ФК-моделирования и важность его внедрения в рутинную клиническую практику.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Платова Ангелина Игоревна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: platova@psychiatry.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-4623>

SPIN-код: 6656-2194

м. н. с. лаборатории фармакокинетики ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Platova Angelina I.

Corresponding author

e-mail: platova@psychiatry.ru

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9682-4623>

SPIN code: 6656-2194

Research assistant of pharmacokinetics laboratory, FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Список литературы / References

1. Guideline on reporting the results of population pharmacokinetic analyses. Doc. Ref. CHMP/EWP/185990/06. 21 June, 2007. Electronic resource. European Medicines Agency Official website. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003067.pdf (accessed: 13.12.2020).

2. Owen JS, Fiedler-Kelly J. Introduction to population pharmacokinetic / pharmacodynamic analysis with nonlinear mixed effects models. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons; 2014. 301 p.

3. Lavielle M, Mentre F. Estimation of population pharmacokinetic parameters of saquinavir in HIV patients with the MONOLIX software. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2007;34(2):229–249. DOI: 10.1007/s10928-006-9043-z.

4. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В. П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы. *Вестник РАМН.* 2012;(12):4–12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, Baklaushev VP, Archakov AI, Moshkovskii SA. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Vestnik RAMN.* 2012;(12):4–12. (In Russ).].

5. Sheiner LB. The population approach to pharmacokinetic data analysis: rationale and standard data analysis methods. *Drug Metab Rev.* 1984; 15(1-2):153–171. DOI: 10.3109/03602538409015063.

6. Guidance for Industry. Population Pharmacokinetics. FDA. CDER. CBER. February, 1999. Electronic resource. US. Food and Drug Administration (FDA). Official website. URL: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/Guidances/UCM072137.pdf> (accessed: 13.12.2020).

7. Терапевтический лекарственный мониторинг: инструмент персонализированной медицины (методические рекомендации) / под ред. акад. РАМН В.Г. Кукеса (Россия) и проф. Д. Берри (Великобритания). М.: Изд-во Автономной некоммерческой организации «Международная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов»; 2013: 48 с. [Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring: instrument personalizirovannoj mediciny (metodicheskie rekomendacii) / Pod red. akad.

RAMN V. G. Kukesa (Rossiya) i prof. D. Berri (Velikobritaniya). Moscow: Izd-vo Avtonomnoj nekommercheskoj organizacii «Mezhdunarodnaya associaciya klinicheskikh farmakologov i farmaceutov»; 2013. (In Russ).].

8. Long-Boyle JR, Savic R, Yan S, et al. Population pharmacokinetics of busulfan in pediatric and young adult patients undergoing hematopoietic cell transplant: a model-based dosing algorithm for personalized therapy and implementation into routine clinical use. *Ther Drug Monit.* 2015;37(2):236–245. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000131.

9. Соловьев В.Н., Фирсов А.А., Филов В.А. Фармакокинетика. М.: Медицина; 1980. 494 с. [Solov'ev VN, Firsov AA, Filov VA. Farmakokinetika. Moscow: Medicina; 1980. (In Russ).].

10. Каркищенко Н.Н., Хоронько В.В., Сергеева С.А., Каркищенко В.Н. Фармакокинетика. Ростов-на-Дону: Феникс; 2001. 384 с. [Karkishchenko NN, Horon'ko VV, Sergeeva SA, Karkishchenko VN. Farmakokinetika. Rostov-na-Donu: Feniks. 2001. (In Russ).].

11. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная Фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. М.: Издательство РАМН; 2003. 208 с. [Sergienko VI, Dzhelliff R, Bondareva IB. Prikladnaya Farmakokinetika: osnovnye polozheniya i klinicheskoe primeneniye. Moscow: Izdatel'stvo RAMN; 2003. (In Russ).].

12. Мирошниченко И.И. Рациональное дозирование и мониторинг лекарственных средств. М.: ООО Издательство Медицинское информационное агентство; 2011: 353–371. [Miroshnichenko II. Racional'noe dozirovanie i monitoring lekarstvennyh sredstv. Moscow: ООО Izdatel'stvo Medicinskoe informacionnoe agentstvo; 2011. 353–371. (In Russ).].

13. Heeremans EH, Proost JH, Eleveld DJ, et al. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics in anesthesia, intensive care and pain medicine. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(4):479–484. DOI: 10.1097/ACO.0b013e32833a1d2f.

14. Watanabe-Uchida M, Watanabe T, Narukawa M. The Current State and Future Prospects of Population Pharmacokinetic Research in Post-marketing Clinical Studies in Japan. *Yakugaku Zasshi.* 2019;139(10):1297–1303. DOI: 10.1248/yakushi.18-00227.

15. Beal SL, Sheiner LB. NONMEM users guides In EDS. Text data. San Francisco: NONMEM Project Group. University of California, CA; 1992 (CD-ROM).
16. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. М.: Медицина; 1985. 464 с. [Holodov LE, Yakovlev VP. Klinicheskaya farmakokinetika. Moscow: Medicina; 1985. (In Russ).].
17. Moon YJ, Wang L, DiCenzo R, Morris ME. Quercetin pharmacokinetics in humans. *Biopharm Drug Dispos.* 2008;29(4):205–217. DOI: 10.1002/bdd.605.
18. Vonesh EF, Carter RL. Mixed-effects nonlinear regression for unbalanced repeated measures. *Biometrics.* 1992;48(1):1–17.
19. Bauer RJ, Guzy S, Chee Ng. A survey of population analysis methods and software for complex pharmacokinetic and pharmacodynamic models with examples. *AAPS J.* 2007;9(1): E60–E83. DOI: 10.1208/aapsj0901007.
20. Joerger M. Covariate pharmacokinetic model building in oncology and its potential clinical relevance. *AAPS J.* 2012;14(1):119–132. DOI: 10.1208/s12248-012-9320-2.
21. Горьков В.А., Карамышева Е.И. Введение в фармакокинетику. Фармакокинетика и фармакодинамика. 2004;(1):2–4. [Gor'kov VA, Karamysheva EI. Vvedenie v farmakokinetiku. *Farmakokinetika i farmakodinamika.* 2004;(1):2–4. (In Russ).].
22. WinNonlin® User's Guide in EDS.: Pharsight Corporation. University of California, 800 West El Camino Real, Suite 200, Mountain View, California 94040, 2009. (CD- ROM).
23. Gibaldi M, Perrier D. Pharmacokinetics. New York: Marcell Decker; 1982.
24. Gabrielsson J, Weiner D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis: concepts and applications. Stockholm: Swedish Pharmaceutical Press; 2000 (third edition), 925 p.
25. Rosenbaum S. Basic pharmacokinetics and pharmacodynamics: an integrated textbook and computer simulations. New Jersey: J. Wiley & Sons; 2011, 430 p.
26. Davda JP, Dodds MG, Gibbs MA, Wisdom W, Gibbs J. A model-based meta-analysis of monoclonal antibody pharmacokinetics to guide optimal first-in-human study design. *Mabs.* 2014;6(4):1094–1102. DOI: 10.4161/mabs.29095.
27. Bonate PL, Howard DR. Compartmental models in pharmacokinetics in drug development: clinical study design and analysis. *AAPS.* 2004;1:291–362.
28. Clifford AJ, Müller H-G. Mathematical modeling in experimental nutrition. New York: Plenum Press; 1998, 426 p.
29. Frommer A, Szyld DB. H-Splittings and two-stage iterative methods. *Numerische Mathematik.* 1992;63(1):345–356.
30. Tatarinova T, Neely M, Bartroff J, et al. Two general methods for population pharmacokinetic modeling: non-parametric adaptive grid and non-parametric Bayesian. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2013;40(2):189–199. DOI: 10.1007/s10928-013-9302-8.
31. Jelliffe RW, Schumitzky A. Modeling, adaptive control, and optimal drug therapy. *Med Prog Technol.* 1990;16(1-2):95–110.
32. Savic RM, Mentré F, Lavielle M. Implementation and evaluation of the SAEM algorithm for longitudinal ordered categorical data with an illustration in pharmacokinetics – pharmacodynamics. *AAPS J.* 2011;13(1):44–53. DOI: 10.1208/s12248-010-9238-5.
33. Urien C, Bardin C, Bader-Meunier B et al. Anakinra pharmacokinetics in children and adolescents with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis and autoinflammatory syndromes. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013;14:40. doi: 10.1186/2050-6511-14-40.
34. Karlsson MO, Beal SL, Sheiner LB. Three new residual error models for population PK/PD analyses. *J Pharmacokinetics Biopharm.* 1995;23(6):651–672. DOI: 10.1007/BF02353466.
35. Mould DR, Upton RN. Basic concepts in population modeling, simulation, and model-based drug development-part 2: introduction to pharmacokinetic modeling methods. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2013;2(4):e38. DOI: 10.1038/psp.2013.14.
36. Мирошниченко И.И., Платова А.И. Проблемы персонализации психофармакотерапии. *Психиатрия.* 2015;(3):85–94. [Miroshnichenko II, Platova AI. Personalized psychopharmacotherapy: State of problem. *Psikhiatriya.* 2015;(3):85–94. (In Russ).].
37. Gatsonis C, Sampson AR. Multiple correlation: exact power and sample size calculations. *Psychol Bull.* 1989;106(3):516–524. DOI: 10.1037/0033-2909.106.3.516.
38. Kang D, Schwartz JB, Verotta D. Sample size computation method for non-linear mixed effects models with applications to pharmacokinetics models. *Stat Med.* 2004;23(16): 2551–2566. DOI: 10.1002/sim.1695.
39. Samson A, Lavielle M, Mentré F. The SAEM algorithm for group comparison tests in longitudinal data analysis based on non-linear mixed-effects model. *Stat Med.* 2007;26(27):4860–4875. DOI: 10.1002/sim.2950.
40. Retout S, Comets E, Samson A, Mentré F. Design in nonlinear mixed effects models: optimization using the Fedorov–Wynn algorithm and power of the Wald test for binary covariates. *Stat Med.* 2007;26(28):5162–5179. DOI: 10.1002/sim.2910.
41. Bertrand J, Comets E, Laffont CM, Chenel M, Mentré F. Pharmacogenetics and population pharmacokinetics: impact of the design on three tests using the SAEM algorithm. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2009;36(4):317–339. DOI: 10.1007/s10928-009-9124-x.
42. Combes FP, Retout S, Frey N, Mentré F. Powers of the likelihood ratio test and the correlation test using empirical bayes estimates for various shrinkages in population pharmacokinetics. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol.* 2014;3(4):e109. DOI: 10.1038/psp.2014.5.