

*На правах рукописи*



**Платова Ангелина Игоревна**

**Изучение популяционной фармакокинетики оригинальных и воспроизведенных лекарственных средств на примере некоторых противоопухолевых и антипсихотических препаратов**

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук

**Мирошниченко Игорь Иванович**

**Официальные оппоненты:**

**Жердев Владимир Павлович** – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В. В. Закусова» Министерства науки и высшего образования, лаборатория фармакокинетики, заведующий лабораторией

**Щулькин Алексей Владимирович** – доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра фармакологии с курсом фармации, профессор кафедры

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «25» апреля 2023 года в 14.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.20 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2023 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Дроздов Владимир Николаевич**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Неэффективность или неприемлемый спектр безопасности фармакотерапии у отдельных пациентов или их особых групп – широко известная проблема. Она базируется на двух причинах. Первая заключается в недооценке влияния индивидуальных характеристик (ковариат) пациентов на кинетику препарата и его воздействие на организм. Под влиянием различных внешних и внутренних факторов фармакокинетика (ФК) может существенно различаться между странами [Fujikura K. et al., 2015] и популяциями, у разных субъектов (межиндивидуальная вариация), а также у одного и того же индивида (внутрииндивидуальная вариация) [Сергиенко В. И. и соавт., 2003]. Поэтому для повышения эффективности терапии в первую очередь необходимо выявление таких факторов-предикторов, изучаемое популяционной фармакокинетикой (ПФК). Однако, преобладание метода моментов в статистике и некамерного подхода в ФК, а также недостаточное внимание к этой области, создают существенную преграду для ее развития.

Вторая причина недостаточной эффективности или безопасности фармакотерапии кроется в вопросе взаимозаменяемости мультиисточниковых препаратов. Без сомнения установление биоэквивалентности (БЭ) еще не гарантирует терапевтическую взаимозаменяемость [Белоусов Ю. Б., 2003; Кукес В. Г., Сычев Д. А. (ред.), 2009]. В свою очередь исследования терапевтической эквивалентности требуют значительных финансовых затрат, иногда их проведение и вовсе проблематично как, например, для противоопухолевых препаратов. Постоянный рост числа генериков увеличивает проблему дрейфа границ БЭ, выявляемую при переключении терапии по типу «оригинал-генерик» или «генерик-генерик» [Chow S. C., Liu J. P., 2008; Anderson S., Nauck W. W., 1996]. Так, переключение психотропной терапии на препарат-аналог часто связано с обострением клинической картины или усугублением побочных явлений [Hiemke C. et al., 2011; Borgherini G, 2003; Desmarais J. E. et al., 2011; Rathe J. et al., 2015; Carbon M., 2013]. Не исключено, что проблема терапевтической эквивалентности проистекает и из самого метода тестирования – «усредненной» БЭ [FDA. Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence, 2001], а также может быть связана с ограничениями некамерного ФК-анализа (НКА), лежащего в его основе [Драницина М. А. и соавт., 2019; FDA Update: Budeprion XL 300 mg Not Therapeutically Equivalent, electronic source; Seng Yue, C. et al., 2019].

Вопрос недостаточной эффективности и безопасности терапии у отдельных пациентов особенно актуален для противоопухолевых и психотропных препаратов. Например, несколько крупных исследований показали плохой прогноз терапии гормон-положительного рака молочной железы (ГПРМЖ) у пациенток с повышенным ИМТ [Kwan M. L. et al., 2012; Sestak I. E. et al., 2010; Pfeiler G. et al., 2013; Gnant M. et al., 2013, Desta Z. et al., 2011]. В свою очередь

сильная вариабельность концентрации и эффективности антипсихотиков (АП), а также высокая частота побочных реакций, требуют титрования доз и проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) этих препаратов [Niemke et al., 2018].

В решении вышеописанных вопросов существенную помощь может оказать внедрение методов моделирования ФК в практику ТЛМ, расширение этими методами обычного ФК-анализа, а также включение исследований ПФК как обязательного компонента при регистрации препарата. Однако, реализация этих решений ограничена необходимостью знания исходных параметров кинетической модели, которые не включаются в инструкции по медицинскому применению и, соответственно, отсутствуют в арсенале врача-клинициста. Различия в кинетике препарата, наблюдаемые в разных странах, подчеркивают важность разработки популяционных моделей на данных, полученных именно в отечественной популяции. При этом данные полного профиля «концентрация – время» из исследований БЭ являются незаменимым источником информации. Однако они не публикуются и лишь хранятся в досье разработчиков и органов-регуляторов. [Соколов А. В., 2002].

Современные возможности ПФК-анализа на базе нелинейного моделирования смешанных эффектов (NLMEM) и методов максимального правдоподобия (ММП) позволяют изучать влияние на кинетику препарата как фиксированных, так и случайных факторов (эффектов). NLMEM позволяет работать с такими ограничениями обычного дисперсионного анализа, как несбалансированность исследования и наличие повторных наблюдений [Сергиенко В. И. и соавт., 2003; Brown H., Prescott R., 2014]. Байесовский функционал, используя априорную информацию для улучшения точности оценок, позволяет работать с разрозненными данными и небольшими выборками. Такие преимущества ПФК особенно актуальны для ТЛМ, когда при минимальном числе заборов крови у пациента важно получать валидные индивидуальные предсказания. ПФК-анализ данных ТЛМ можно рассматривать и как научный подход, позволяющий выявлять и изучать влияние на ФК различных предикторов [Bauer R. J. et al., 2007; Joerger M., 2012]. Кроме того, ПФК-анализ может применяться вместо общепринятого НКА в тестировании БЭ, что особенно актуально для особых групп пациентов, при наличии разреженных данных и других случаях, когда применение НКА затруднено или имеет значимую погрешность [Huang J. et al., 2016; Захарова, Т. В., Тархов А. А., 2019].

**Степень ее разработанности.** Сочетание высокоэффективной жидкостной хроматографии с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ/МС-МС) в настоящее время самый распространенный метод в изучении ФК [Marzo A. et al., 2016; Kushnir M. M. et al., 2013; Ketha H. et al., 2014; Sistik P. et al., 2016]. Сегодня для большинства препаратов опубликовано большое количество аналитических методик. Однако часто эти методы трудно воспроизводятся, для чего в любом случае необходима адаптация и доработка метода с учетом материально-технического

оснащения новой лаборатории [Soto M. et al., 2014; Maurer H.H, 2005; Сычев К., 2012; Vander H. Y. et al., 2001; González O. at al, 2014].

Фармакокинетика подробно изучается только на этапе клинической разработки. Дальнейшие исследования ограничены тестированием БЭ и единичными проектами в области ПФК [Bonate P. L., Howard D. R., PK in drug development, vol. 1, 2005]. В результате данные фирмы-разработчика просто дублируются в инструкциях по применению последующих генериков [Caccia S., 2013; Nicholson B., 2013; Мирошниченко И. И., 2014; Кукес В. Г., 2006]. В итоге лечение конкретного пациента основывается на эмпирических предпочтениях врача и «усредненных» данных этих инструкций. Популяционное моделирование как метод исследования и инструмент персонализации терапии в отечественной литературе практически не представлен [Сергиенко В. И. и соавт., 2003; Ли Ж. и соавт., 2014].

ПФК анастрозола ранее изучали у детей [Anastrozole, NDA 20-541/S-006, FDA, электронный ресурс, URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>] и мужчин [Duan G. et al., 2002; Noh Y.-H. et al., 2012a]. Моделирование ФК летроззола выполняли для здоровых корейских мужчин [Jin S. J. et al., 2012] и японских женщин в постклимактерическом периоде [Tanii H. et al., 2011]. У пациенток с ГПРМЖ изучали влияние на уровень летроззола в крови генотипов CYP2A6 и CYP3A5 [Desta Z. et al., 2011], а также возраста и многократного приема [Pfister C. U. et al., 2001].

Кинетику рисперидона (РИС) и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона (9-ОН-РИС) Sherwin C. M. и соавт. (2012) моделировали у детей и подростков при многократном приеме с учетом фенотипа метаболизма цитохрома 2D6. При этом не было обнаружено различий по профилю активной антипсихотической фракции (АМ) препарата между разными метаболиторами. В другом исследовании кинетику РИС представляли 1-частевой моделью с дополнительной камерой для активного метаболита [Laffont C. M. et al., 2014]. По данным, полученным от 82 пациентов, страдающих шизофренией, ухудшение клинического ответа было ассоциировано с более высоким уровнем АМ РИС [Riedel, M. et al., 2005], что говорит о важности соблюдения терапевтического диапазона этой величины. Моделирование кинетики АМ РИС у детей (n = 304) и взрослых (n = 476) с формализацией 2-частевой моделью по данным Thyssen A. и соавт. не обнаружило различий между популяциями и влияния каких-либо факторов [Thyssen A. et al., 2010].

Тестированию БЭ на основе модельного подхода посвящена работа Seng Yue C. и соавт. (2019). ПФК-моделирование на основе данных ТЛМ в основном выполняется в исследованиях, заранее спланированных по типу «пик-спад» или D-стратегии. Для моделирования данных рутинного мониторинга, обычно предусматривающего однократное измерение концентрации, необходима предварительная информация о характеристиках популяции. Пример такого

моделирования кинетики АМ РИС на основе разреженных данных ТЛМ приведен в работе Thyssen A. и соавт. [Thyssen A. et al., 2010].

**Цель и задачи. Цель исследования:** выполнение ПФК-моделирования с использованием данных исследований БЭ и ТЛМ. **Задачи исследования:** 1) Разработать, оптимизировать и валидировать ВЭЖХ-МС/МС-методику количественного определения изучаемых лекарственных средств (анастрозола, летрозола, рисперидона и его активного метаболита 9-ОН-рисперидона), с помощью которых измерить концентрации этих аналитов в плазме крови человека. 2) По измеренным концентрациям анастрозола, летрозола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона некамерным подходом получить параметры фармакокинетики с дальнейшим стандартным тестированием биоэквивалентности. 3) На данных исследований биоэквивалентности разработать популяционные ФК-модели: для анастрозола и летрозола – в популяции женщин в постменопаузе, для рисперидона и его активного метаболита (9-ОН-РИС) – в популяции здоровых добровольцев. По данным профиля «концентрация-время» рисперидона и 9-ОН-РИС, полученным после однократного приема здоровыми добровольцами, формализовать модель кинетики активной антипсихотической фракции. 4) Повторить тестирование биоэквивалентности для ФК-параметров, оцененных в ходе популяционного ФК-моделирования. 5) Изучить кинетику АМ рисперидона у пациентов в ТЛМ с учетом модели, полученной по данным после однократного приема рисперидона добровольцами. Получить популяционные и индивидуальные оценки кинетики АМ рисперидона у пациентов и изучить влияние на нее индивидуальных характеристик.

**Научная новизна.** В отличие от опубликованных методов определения ингибиторов ароматазы (ИА) [Precht J. C. et al., 2012; Trösken E. R. et al., 2006; Duan G. et al., 2002] в настоящей работе используется сочетание ВЭЖХ-МС/МС и твердофазной экстракции (ТФЭ), а также немеченые внутренние стандарты (ВС). В отличие от работ по количественному определению РИС и других АП [Saar E. et al, 2012; Fisher D. S. et al, 2013; Couchman L. et al, 2013; Josefsson M. et al., 2003] предложенная методика не требует специальных условий, изотопно-меченых ВС, а также соответствует по составу определяемых аналитов применяемым в клинике протоколам лечения.

Впервые проведено сравнение с опубликованными данными других стран параметров кинетики анастрозола, летрозола, РИС и 9-ОН-РИС, полученных некамерным подходом для среднерусской популяции.

Впервые в отечественной практике, наряду со стандартным нечастевым ФК-анализом данных исследований БЭ выполнен ПФК-анализ в терминах камерной кинетики. В отличие от опубликованных работ [Anastrozole, NDA 20-541/S-006, FDA, электронный ресурс, URL: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/>; Duan G. et al., 2002; Noh Y.-H. et al., 2012a] ФК

анастрозола моделировали в целевой популяции – женщин в постменопаузе. Работы по моделированию ФК летрозола ранее выполняли для популяции здоровых японских женщин в постклимактерическом периоде [Tani H. et al., 2011]. ПФК-анализ в настоящем исследовании был выполнен для среднерусской популяции.

В отличие от исследований Desta Z. и соавт. (2011) и Pfister C. U. и соавт. (2001), где ФК летрозола не моделировали и применяли типовые, основанные на методе моментов, статистики, в настоящей работе зависимость объема распределения в центральной камере ( $V_1$ ) от ИМТ была обнаружена в ходе ПФК-анализа данных, полученных после однократного приема препарата.

Впервые в отечественной практике выполнено сравнение результатов теста БЭ после некамерного ФК-анализа и популяционного ФК-анализа.

Впервые в отечественной практике выполнена формализация камерной моделью кинетики АМ РИС с последующим применением параметризации модели к данным рутинного ТЛМ. В отличие от работы Sherwin C. M. и соавт. (2012) кинетику АМ РИС изучали во взрослой популяции. В отличие от работы Laffont C. M. и соавт. (2014) кинетику АМ РИС рассматривали в целом, без выделения отдельных камер для активного метаболита. В отличие от исследования Thyssen A. и соавт. (2010) в нашей работе допускали участие в ТЛМ пациентов с комедикацией другими АП.

**Личный вклад.** Автором проанализированы отечественные и зарубежные источники по теме исследования, определены его цель и задачи, а также разработаны методологические подходы для их решения. Автором проводилось измерение концентрации изучаемых веществ, осуществлялся сбор клинических данных, фармакокинетический и статистический анализ, была выполнена интерпретация результатов и сформированы выводы.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость исследования базируется на перспективах ПФК-моделирования на основе данных исследований БЭ, позволяющего установить параметры ФК для среднерусской популяции, с дальнейшим применением разработанных моделей в ТЛМ для индивидуализации терапии и выявления значимых ФК-предикторов. Этот методологический подход важен для дальнейших исследований в области ПФК, а полученные результаты могут быть использованы для индивидуализации терапии.

Предложенные методики количественного определения анастрозола и летрозола в плазме крови могут применяться в исследованиях БЭ и ТЛМ. Валидационные характеристики, простота и эффективность метода количественного определения 5-ти антипсихотиков и их 3-х метаболитов позволяют его применять в исследованиях БЭ отдельных препаратов. Метод охватывает определение антипсихотиков из самых распространенных терапевтических схем, что обосновывает его применимость в ТЛМ.

В рамках настоящей работы была установлена БЭ воспроизведенных препаратов, получивших возможность медицинского применения на территории России: 1) Рисперидон, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2 мг, 4 мг (ООО «Атолл», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002262 от 01.10.2013 г.; 2) Анастрозол, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 1 мг (ООО «Атолл», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002323 от 09.12.2013 г.; 3) Летрозол®Акри, таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,5 мг (ОАО «Химико-фармацевтический комбинат «Акрихин», Россия), регистрационное удостоверение ЛП-002594 от 20.08.2014 г. Обнаруженные различия ФК в российских исследованиях БЭ от данных других стран подчеркивают важность построения популяционных моделей с помощью данных отечественных исследований. Разработанные на основе однократного приема популяционные модели содержат априорную информацию для моделирования ФК у пациентов.

Соответствие результатов тестирования БЭ на основе некамерного и камерного модельного подходов означает возможность применения последнего как альтернативы при неполном ФК-профиле, например, при проблемах, связанных с переключением терапии на другой мультиисточниковый препарат. При этом эквивалентность кинетики можно оценивать как на индивидуальном (проводя ТЛМ до и после переключения терапии), так и популяционном уровне (при учете торговых наименований препаратов-аналогов).

Обнаруженная у ингибиторов ароматазы зависимость объема распределения  $V_1$  от индекса массы тела (ИМТ) может объяснить сниженную эффективность терапии ГПРМЖ у пациенток с повышенным ИМТ и помочь в коррекции терапии в этой популяции. Теоретический интерес могут представлять следующие гипотезы: обратная корреляция возраста и клиренса у анастрозола; обратная корреляция константы абсорбции с уровнем аланинаминотрансферазы крови и прямая корреляция межкамерного клиренса с общим белком крови у летрозола.

Модель кинетики АМ РИС, позволяя не учитывать скорость метаболизма, характеризуется простотой, допускающей ее применение в рутинном лекарственном мониторинге. Обнаруженное влияние комедикации и пола на кинетику АМ РИС имеет важное значение для индивидуализации АП-терапии.

Обнаруженные корреляции параметров кинетики изучаемых препаратов и индивидуальных характеристик стоит рассматривать в качестве гипотез-кандидатов для последующей валидации на независимых (внешних) данных. Практическая ценность разработанных популяционных ФК-моделей в первую очередь заключается в возможности получения индивидуальных оценок в лекарственном мониторинге с предсказанием равновесных концентраций для лучшего управления терапевтическим эффектом.

**Методология и методы исследования.** Количественное определение изучаемых веществ выполняли современными ВЭЖХ-МС/МС-методами. Методологическую базу моделирования



ФК составили отечественные [Сергиенко В. И. и соавт., 2003; Мирошниченко И. И., 2011] и зарубежные работы [Lavielle M., Mentre F., 2007; Beal S.L., Sheiner L.B., 1992; Heeremans E. H. et al., 2010; Owen J. S, Fiedler-Kelly J., 2014; Vonesh E. F., Carter R. L., 1992; Bauer R. J. et al., 2007; Joerger M., 2012; Savic R. M. et al., 2011; Urien C. et al., 2013], направленные на решение проблемы индивидуализации терапии. Другой предпосылкой послужили работы, акцентирующие внимание на недостатках типового тестирования БЭ и рассматривающие популяционное моделирование в качестве дополнительной альтернативы [Кукес В. Г., Сычев Д. А. (ред.), 2009; Драницина М. А. и соавт., 2019; Chow S. C., Liu J. P., 2008; Anderson S., Hauck W. W., 1996; Seng Yue, C. et al, 2019; Huang J. et al., 2016]. ПФК-анализ был основан на ретроспективном анализе первичной медицинской документации и регистрационных карт участников исследований. Методы получения параметров распределений включали, как устоявшиеся статистические приемы, так и более точный метод максимального правдоподобия. ПФК-анализ основан на нелинейном моделировании смешанных эффектов с алгоритмом SAEM (стохастическая аппроксимация для алгоритма максимизации ожидания) и возможностях байесовского функционала. Индивидуальные параметры кинетики получали методами Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC). НКА выполняли в программе WinNonLin в. 5.2, ПФК-анализ в программе Lixoft Monolix в. 4.2, статистический анализ в программах MS Office Excel (v. 2010–2016), IBM SPSS Statistics в.22, а также Lixoft Monolix.

**Положения, выносимые на защиту:**

1) Выполнение популяционного фармакокинетического анализа данных исследований биоэквивалентности позволяет расширить знания о кинетике препарата и ее межиндивидуальной вариации.

2) Предложенные оптимизированные и валидированные ВЭЖХ-МС/МС методики количественного определения анастрозола и летрозолола пригодны для быстрого и качественного выполнения анализа в исследованиях БЭ. Предложенная унифицированная, оптимизированная и экономичная ВЭЖХ-МС/МС методика для одновременного определения содержания 5 антипсихотических препаратов и 3-х метаболитов, продемонстрировала эффективность в ТЛМ антипсихотиков, а также исследовании БЭ РИС.

3) Стандартным тестированием (тест Шуирманна и ANOVA для параметров AUC<sub>t</sub> и C<sub>max</sub>) установлена биоэквивалентность сравниваемых препаратов: Анастрозол и Аримидекс<sup>®</sup> (анастрозол), Летрозол<sup>®</sup>Акри и Фемара<sup>®</sup> (летрозол), Рисперидон и Рисполепт<sup>®</sup> (по уровню как рисперидона, так и его активного метаболита). Рассчитанные некамерным подходом параметры фармакокинетики анастрозола, летрозолола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона показали отличия среднерусской популяции от популяций других стран.

4) В качестве гипотезы-кандидата в изучении популяционной фармакокинетики анастрозола и летроззола предложена пропорциональная зависимость объема распределения от ИМТ, верификация которой поможет обосновать увеличение дозировок для улучшения терапевтического ответа у пациенток с ГПРМЖ и повышенным ИМТ. Научный интерес для проверки на внешних данных также могут представлять следующие гипотезы: обратная корреляция возраста и клиренса у анастрозола, а также обратная корреляция константы абсорбции с уровнем аланинаминотрансферазы крови и прямая корреляция межкамерного клиренса с общим белком крови у летроззола.

5) Установлена биоэквивалентность сравниваемых препаратов по параметрам AUC<sub>t</sub> и C<sub>max</sub>, рассчитанным методами Монте-Карло с цепями Маркова с использованием камерных популяционных моделей, что предоставляет возможность ее тестирования при разреженных данных «концентрация–время».

6) Предложено изучать кинетику рисперидона в виде его активной антипсихотической фракции (AM). Установленное влияние фактора «пол» на клиренс AM рисперидона актуально для индивидуализации терапии и нуждается в валидации на внешнем наборе данных. Влияние фактора «комедикация» на константу абсорбции и клиренс AM рисперидона требует дополнительного изучения и учета в лекарственном мониторинге рисперидона.

**Соответствие диссертации паспорту научной специальности.** Диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология и областям исследований: п. 6 – Изучение фармакодинамики, фармакокинетики и метаболизма лекарственных средств. Установление связей между дозами, концентрациями и эффективностью лекарственных средств. Экстраполяция полученных данных с биологических моделей на человека; п. 11 – Исследование биоэквивалентности лекарственных средств у здоровых добровольцев и пациентов; п. 12 – Разработка методологии и проведение терапевтического лекарственного мониторинга препаратов с учетом клинической эффективности и возможности проявления нежелательных реакций лекарственных средств; п. 15 – Разработка методов математического моделирования, в том числе, выбора дозирования лекарственных средств при их первичном и курсовом назначении; п. 20 – Разработка и оптимизация методов фармакотерапии и профилактики заболеваний у различных групп пациентов, с учетом их индивидуальных особенностей, включая исследование приверженности фармакотерапии (комплаентности).

**Степень достоверности и апробация результатов.** Исследования выполнялись после одобрения локальным этическим комитетом в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации. Полученные выборки репрезентативны и соответствуют поставленным задачам. Концентрации изучаемых веществ измеряли

валидированными методами. Методология ПФК-анализа основана на систематизации большого объема работ по этой тематике и соответствует современным представлениям. Основные результаты диссертационного исследования обсуждались на конференциях: XX и XXI Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2013, 2014); I Международном Форуме «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранения XXI века: экономика, технология, образование» (Санкт-Петербург, 2013); научно-практической конференции молодых ученых НЦПЗ РАМН (2014 г.); научно-практической конференции «Исследования кинетики растворения, фармакокинетики и биоэквивалентности при разработке лекарственных средств» (Москва, 2015); совместных научно-практических конференциях ФГБУ «НЦПЗ» РАМН и ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России от 29.07.2014 г и 20.09.2020 г, а также научно-практической конференции сотрудников ФГБНУ НЦПЗ от 19.09.2022 г.

**Публикации по теме диссертации.** По теме исследования опубликовано 15 печатных работ, в том числе: научных статей отражающих основные результаты диссертации – 13 статей, из них: в изданиях из Перечня Университета/Перечня ВАК при Минобрнауки России – 5 статей (из них 4 статьи в журналах, включенных в международные базы данных Scopus, Web of Science), в иных изданиях – 3 статьи, в материалах конференций – 5 работ; обзорных статей – 2.-

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 210 страницах, включает введение, главы: «Обзор литературы», «Материалы и методы» и «Результаты и обсуждение», заключение и выводы. Работа содержит список литературы из 288 наименований, список сокращений, список иллюстративного материала (50 рисунков и 49 таблиц), а также приложений А, В, С, D и E.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

**Клиническая часть исследований.** Исследования БЭ проводили по стандартному открытому, рандомизированному, двухпериодному, перекрестному дизайну (2x2). Исследования БЭ для РИС и анастрозола выполнялись на базе ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» г. Москвы, летрозолола – на базе ГАУЗ МО «ЦГКБ г. Реутов». В исследовании БЭ анастрозола приняли участие 18 женщин в возрасте от 45 до 55 лет в состоянии постменопаузы. В исследование БЭ летрозолола были включены 32 женщины в возрасте от 45 до 55 лет в постклимактерическом периоде. 18 здоровых мужчин и женщин в возрасте от 18 до 45 лет ( $29,8 \pm 8,9$  лет) составили популяцию для изучения ФК РИС. Время забора крови для определения анастрозола: до приема препарата (в дозе 1 мг) и далее через 0,5; 1,0; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144 и 168 часов после приема. Забор крови для определения летрозолола проводили до приема препарата (в дозе 2,5 мг) и через: 0,33; 0,66; 1; 1,5; 2; 3; 4; 6; 8; 12; 24; 48; 72; 96; 120; 144; 168 и 216 часов после приема. Отбор крови в

исследовании БЭ РИС проводили до приема (в дозе 2 мг) и через 0,25; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5; 3,0; 4,0; 5,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0; 72,0 и 96,0 часов после. Отмывочный период во всех исследованиях составлял 14 суток.

В ТЛМ на базе ФГБНУ НЦПЗ включали пациентов, госпитализированных с шизофренией или другими психическими расстройствами при назначении АП-терапии, включающей РИС. Средняя доза РИС составляла  $6,4 \pm 1,7$  мг/сут. ТЛМ был выполнен у 56 пациентов мужского пола (получено 68 образцов). Из анализа исключили 1 наблюдение из-за некомплаентности, и число включенных в ФК-анализ наблюдений составило 67 (от 56 пациентов).

В ТЛМ на базе ПКБ №1 ДЗМ включали пациентов обоего пола в возрасте 23 – 60 лет, госпитализированных с диагнозом приступообразно-прогредиентной шизофрении в стадии обострения и преобладанием позитивной симптоматики при назначении не более 2 антипсихотиков при условии, что второй назначался в дозе не выше 200 мг в хлорпромазиновом эквиваленте. Средние дозы РИС составили  $4,8 \pm 1,5$  мг/сут. ТЛМ был выполнен у 16 пациентов (40 образцов). Два наблюдения были исключены из анализа из-за некомплаентности, и в ФК-анализ были включены данные 14 пациентов и 38 наблюдений.

В ТЛМ на базе ПКБ №1 ДЗМ пробы крови отбирали 2 раза: на 7-10-й день (окончание периода титрации дозы) и на 26–30-й день (2-я клиническая оценка), в ТЛМ на базе НЦПЗ заборы крови проводили по истечении 5 периодов полувыведения ( $T_{1/2}$ ) РИС и его активного метаболита.

На скрининге в исследованиях БЭ регистрировали возраст, массу, рост, выполняли общий (гемоглобин, эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и биохимический анализ крови (креатинин, глюкоза, билирубин, аспартатаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), щелочная фосфатаза (ЩФ), эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ). В исследовании летрозол и РИС дополнительно измеряли общий белок, лактатдегидрогеназу (ЛДГ) и холестерин. В ТЛМ на базе ФГБНУ НЦПЗ регистрировали возраст, вес, билирубин крови, побочные явления и сопутствующую терапию. В ТЛМ на базе ПКБ №1 ДЗМ регистрировали возраст и вес.

**Количественное измерение.** Проводили методом ВЭЖХ/МС-МС на жидкостном хроматографе Agilent 1200 Series LC, совмещенном с масс-спектрометром Agilent 6410-2K Triple Quad LC-MS(QQQ), США. Сбор и обработку хроматографических данных выполняли в программе MassHunter. ТФЭ проводили с помощью вакуумного коллектора (Манифолд 12-портовый, Agilent, США).

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

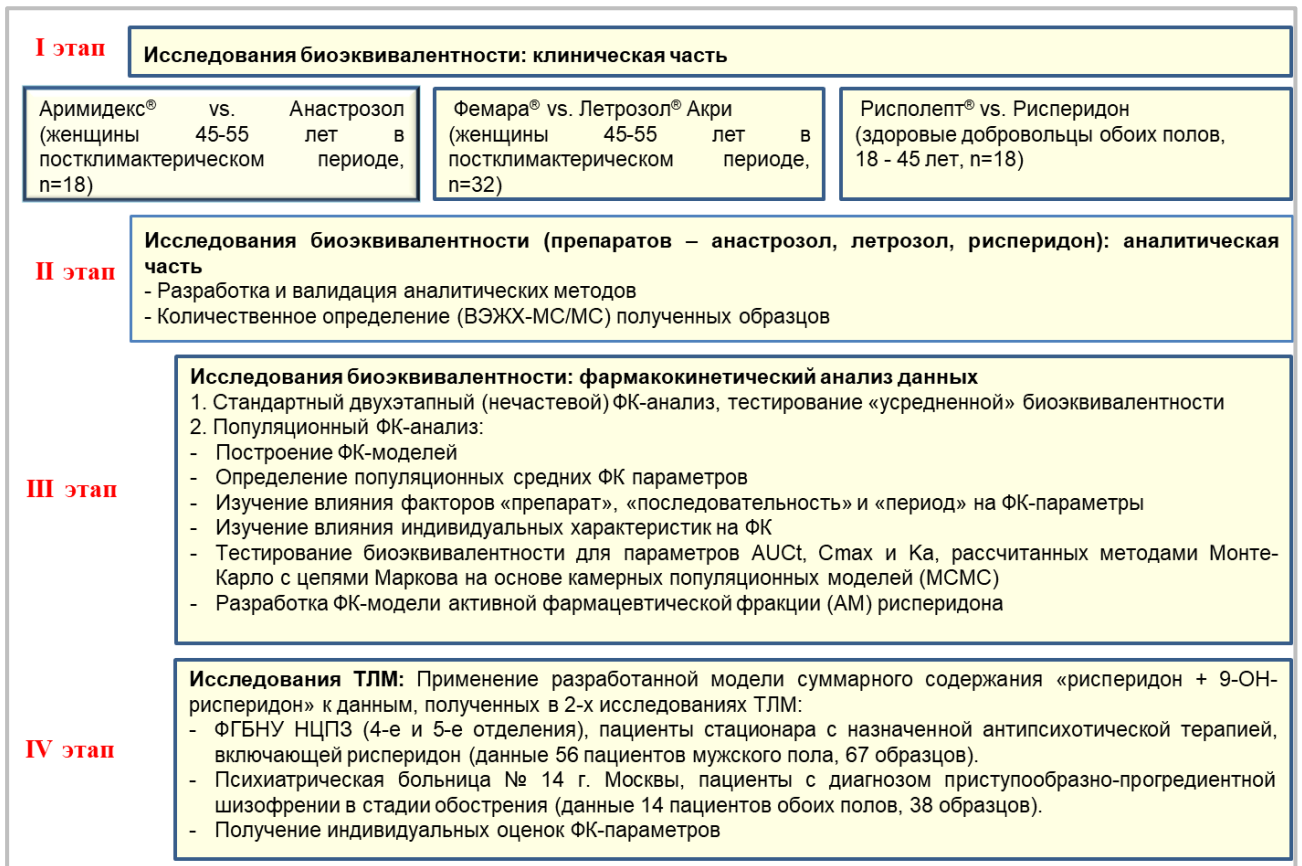


Рисунок 1 – Дизайн исследования

**Фармакокинетический анализ.** НКА выполняли на данных профиля «концентрация-время» с определением индивидуальных параметров: **Cmax** - максимальная концентрация лекарственного средства (ЛС); **Tmax** - время достижения Cmax; **λz** - константа элиминации в терминальной фазе; **AUCt** - площадь под кривой «концентрация - время» в интервале времени от приема препарата до времени отбора последней пробы с измеренной концентрацией; **AUCinf** - площадь под кривой «концентрация - время», в интервале времени от приема препарата до бесконечности; **T<sub>1/2</sub>** – период полувыведения. Для сравнения биодоступности определяли величины: **f'** - относительная степень всасывания ЛС, определяемая отношением AUCt (T)/AUCt (R) и **f''** - отношение Cmax (T)/Cmax (R).

ПФК-модели разрабатывали по данным исследований БЭ в следующей последовательности: 1) выбор структуры модели; 2) установление типа распределения остатков; 3) определение популяционных и индивидуальных ФК-параметров; 4) изучение зависимости ФК-параметров от ковариат. Оптимальную структурную ФК-модель устанавливали на основе функции правдоподобия по информационным критериям. Распределение остатков определяли визуально пошаговым сравнением разных распределений, а также с помощью теста отношения правдоподобия (LRT), где в качестве нулевой гипотезы H<sub>0</sub> принимали тип распределения остатков, принятый на предыдущем шаге тестирования.

Популяционные ФК-параметры оценивали с помощью функции правдоподобия и итеративного алгоритма SAEM (метод максимизации математического ожидания со стохастической аппроксимацией), что включало оценку фиксированных эффектов – популяционных средних  $\theta$  и их стандартных ошибок, случайных эффектов  $\omega$  и их стандартных ошибок, остатков  $\varepsilon$  и их стандартных ошибок. Влияние предикторов на ФК-параметры оценивали пошаговым алгоритмом с помощью LRT: сначала при добавлении ковариат (при  $p < 0,05$ ), затем при их удалении (при  $p < 0,01$ ). Тестирование отличия от нуля коэффициентов значимых ковариат выполняли с помощью теста Вальда. Индивидуальные ФК-параметры получали на основе популяционных оценок без учёта параметров распределения (в режиме «Conditional mode») или с учетом этих параметров – с помощью методов Монте-Карло с цепями Маркова (MCMC). Построение моделей выполнялось без какого-либо изначального предположения о популяционных средних (без байесовского функционала). При этом для устранения лишних факторов – для исключения связанных (повторных) наблюдений для построения популяционной модели использовали данные после приема референсного препарата.

Тестирование БЭ проводили тестом Шуирманна для ФК-параметров, рассчитанных стандартным методом (некамерным расчетом); а также рассчитанных камерным подходом с использованием алгоритма SAEM и методом Монте-Карло. В последнем случае индивидуальные величины AUC<sub>t</sub> и C<sub>max</sub> получали путем анализа функции «концентрация-время», формализующей камерную кинетическую модель. Для этого в статистическую структуру модели внутрииндивидуальную вариацию (IOV) включали только для константы абсорбции K<sub>a</sub>, так как остальные параметры не должны варьировать в пределах одного субъекта в исследованиях БЭ.

**Применение модели кинетики АМ РИС к данным ТЛМ.** Индивидуальные параметры кинетики АМ РИС у пациентов определяли с помощью байесовского функционала. В структуру интраиндивидуальной вариации (IOV) включали оценку параметров K<sub>a</sub> и C<sub>l</sub>. Объемы распределения и константу межкамерного клиренса (Q) признавали постоянными у одного индивида. Оценивали влияние веса и возраста на межиндивидуальную вариацию параметров кинетики. Факторы «комедикация» и «суточная доза» различались, как между пациентами, так и между визитами, поэтому учитывали их вклад как в межиндивидуальную, так и внутрииндивидуальную вариацию. В качестве возможных предикторов для параметров K<sub>a</sub> и C<sub>l</sub> для АМ РИС рассматривали пол, возраст, MPR, комедикацию и суточную дозу.

### **Результаты исследований и их обсуждение**

#### **1. Разработка и оптимизация методов количественного определения изучаемых лекарственных средств в плазме крови человека**

Хроматографические и масс-спектрометрические условия, калибровочные зависимости и параметры валидации методов количественного определения приведены в таблице 1.

Таблица 1 – ВЭЖХ-МС/МС-методы количественного определения изучаемых веществ

Условия метода	Анастрозол	Летрозол	Антипсихотики
Пробоподготовка			
ВС	Арипипразол (100 нг/мл)	Оланзапин (100 нг/мл)	Анастрозол (500 нг/мл)
Картридж	AccuBond SPE ODS-C18	SOLA-RP (Thermo Fisher Scientific Inc, США)	
Кондиционирование	3 р по 1 мл этанола	500 мкл MeOH	
Уравновешивание	3р. по 1 мл воды	500 мкл воды	
Загрузка			
Промывка	3x1 мл 5%-ного раствора этанола в воде	500 мкл 5%-ного MeOH в воде	500 мкл 5%-ного MeOH в воде
Элюирование	1 мин 1 мл этанола	1 мин 500 мкл MeOH	1 мин 0,5 мл 0,2%-ной муравьиной кислоты в MeOH
Выпаривание	под током азота при 50°C		под током азота при 40°C
Восстановление на вибровстряхивателе в течение 10 сек	250 мкл MeOH	200 мкл ацетонитрила (MeCN)	200 мкл MeOH
Условия хроматографического анализа			
Подвижная фаза (ПФ)	А (30%): 0,2%-ная муравьиная кис-та в воде; В (70%): MeOH	А (30%): 0,2 %-ная муравьиная кис-та в воде; В (70%): MeCN	А: 0,2 %-ная муравьиная кис-та в воде, В: 0,2 %-ная муравьиная кис-та в MeOH
Скорость подвижной фазы (ПФ)	0,2 мл/мин	0,3 мл/мин	0,9 мл/мин, градиент по фазе А: 0–7 мин – 40%, 8 мин – 60%, 10 мин – 40%, 11–13 мин – 0%.
Стационарная фаза (колонка)	Zorbax Bonus-RP, 3,5 мкм, 100 x 2,1 мм (Agilent, США)		Zorbax C18, 5 мкм, 150 x 4,6 мм (Agilent, США)
Температура колонки	25°C	20°C	20°C
Объем инъекции	5 мкл		
Время анализа	3 мин		13 мин
Время удерживания, мин	2,05 ± 0,03 1,31±0,04 (BC)	2,10 ± 0,02 1,31 ± 0,02 (BC)	4,5(РИС), 4,2(9-ОН-РИС), 8,8 (BC)
Условия масс-спектрометрического анализа			
Метод ионизации	APCI	ESI	ESI
Режим ионизации	Положительный (Positive)		
Тип сканирования	Режим множественного мониторинга масс (MRM)		
Расход газа	6 л/мин	8 л/мин	6 л/мин
Температура газа	350 °С,	350 °С,	250 °С
Температура испарителя	250°C,	250°C,	250 °С
Коронный разряд	4 мкА	-	-
Напряжение капилляра	2000 В	4000 В	2000 В
Давление небулайзера	25 psi.	25 psi.	60 psi,
Напряжение зоны фрагментации (Fr)	90 В 100 В (BC)	95 В 95 В (BC)	100 (BC), 135 (9-ОН-РИС), 135 (РИС)
Напряжение ячейки соударений (CE)	Анастрозол: 30 В BC: 30 В	Летрозол: 25 В BC: 25 В	30 (BC), 30 (9-ОН-РИС), 35 (РИС)
MRM-переходы (m/z)	294,2→225,1 448,2→285,1 (BC)	286,1→217,1 313,0→256,0(BC)	411,3→191,1 (РИС), 427,3→207,2 (9-ОН-РИС), 237,0→194,0 (BC)
Калибровочные зависимости и параметры валидации			
Уравнение регрессии **	Y=-0,0089+0,1317·X	Y=0,0515+0,012·X	Y=2,3543+0,1702·X (РИС), Y=1,5660+0,0933·X(9-ОН-РИС)
R <sup>2</sup>	0,997	0,999	0,998(РИС), 0,998(9-ОН-РИС)
Диапазон, нг/мл	0,25÷50	0,25 ÷ 100	0,5 ÷ 500
Отношение S/N	9,21	11,72	> 5

Продолжение таблицы 1

Точность*, %	-4,00	8,00	7,9 (РИС), – 8,7 (9-ОН-РИС)
Прецизионность*, RSD%	15,77	12,43	10,6 (РИС), 11,6 (9-ОН-РИС)
Матричный фактор	98,1 ± 1,2%	97,2 ± 1,4%	83,4 – 92,8%

Примечания: \* – междневные валидационные характеристики, установленные для НПКО; \*\* Y – отношение площади под хроматографическим пиком аналита к площади под хроматографическим пиком ВС; X – концентрация аналита, нг/мл.

## 2. Изучение фармакокинетики некамерным подходом и стандартным двухэтапным методом у здоровых добровольцев

Период полувыведения  $T_{1/2}$  анастрозола у женщин в постклимактерическом периоде в нашем исследовании был больше и вариабельнее, чем в других странах [IPAR. CRN 2145478, 2014; PAR.MHRA. UK/H/911/001/DC, 2007; PAR.NL/H/836/01/DC, 2011]. С другой стороны,  $T_{1/2}$  летрозолола  $35,1 \pm 18,5 \text{ ч}^{-1}$  в нашем исследовании был значительно меньше, чем в Канаде  $62,8 \pm 29,7 \text{ ч}^{-1}$  [Final report, Cinfa, 2008] и Китае ( $62,0 \pm 25,8 \text{ ч}^{-1}$ ) [Liu Y. et al., 2013 b]. Возможно, это обусловлено различиями в частотном распределении аллелей, ответственных за активность цитохромов 2A6 и 3A4 [Tanii H. et al. 2011; Oscarson M., 2001]. Величины  $T_{1/2}$  РИС в нашем и другом российском исследовании [Писарев В. В. и др., 2013] больше по сравнению с другими странами, что возможно отражает большую частоту медленных метаболизаторов по цитохрому 2D6 в среднерусской популяции. Величины  $T_{1/2}$ ,  $C_{max}$  и  $AUC_{inf}$  у 9-ОН-РИС в нашем исследовании значительно превосходили эти параметры в корейской популяции:  $26,6 \pm 5,9 \text{ ч}^{-1}$  и  $17,9 \pm 5,0 \text{ ч}^{-1}$ ,  $10,0 \pm 3,6 \text{ нг/мл}$  и  $5,6 \pm 2,5 \text{ нг/мл}$ ,  $272 \pm 81 \text{ нг} \cdot \text{ч/мл}$  и  $138 \pm 32 \text{ нг} \cdot \text{ч/мл}$ , соответственно [Cho H-Y., Lee Y-B, 2006]. Вышеуказанные отличия подтверждают важность использования данных отечественных исследований БЭ для ПФК-моделирования. ФК-параметры изучаемых препаратов приведены в таблице 2.

Таблица 2 – ФК-параметры, полученные некамерным анализом

Препарат		$C_{max}$ (нг/мл)	$AUC_t$ (нг*мл/ч)	$T_{max}$	$\lambda_z$ ( $\text{ч}^{-1}$ )	$T_{1/2}$ (ч)
Анастрозол	R	14,34±3,75 (12,47÷16,2)	701,0±245,0 (578,9÷823,2)	1,5 (1,0÷4,0)	0,014 (0,011 ÷ 0,016)	63,5 (44,5 ÷ 82,4)
	T	13,95±4,2 (11,86 ÷ 16,04)	743,4±286,1 (601,1÷885,7)	1,5 (0,5÷12)	0,014 (0,010 ÷ 0,018)	58,6 (47,9 ÷ 69,4)
Летрозол	R	41,3±8,5 (38,2÷44,3)	1701,4±598,5 (1485,6÷1917,1)	1,5 (0,66÷4,00)	0,027 (0,021 ÷ 0,034)	35,1 (28,3 ÷ 41,8)
	T	46,4±8,6 (43,3÷49,5)	1678,6±545,6 (1481,9÷1875,3)	1,5 (1,00÷4,00)	0,025 (0,021 ÷ 0,030)	34,3 (28,1 ÷ 40,4)
РИС	R	16,6± 4,1 (14,5÷18,6)	111,6± 43,6 (90,0÷133,3)	1 (0,66÷4,00)	0,048 (0,043 ÷ 0,052)	15,3 (12,9 ÷ 17,8)
	T	15,8±4,9 (13,4÷18,3)	109,4±49,0 (85,0÷133,7)	1,5 (0,33÷1,5)	0,050 (0,043 ÷ 0,056)	19,0 (7,4 ÷ 30,5)



Продолжение таблицы 2

9-ОН-РИС	R	10,0 (8,2 ÷ 11,8)	240,2 (199,7 ÷ 280,7)	4,0 (1,5 – 6,0)	0,027 (0,024 ÷ 0,030)	26,6 (23,7 ÷ 29,5)
	T	9,4 (7,9 ÷ 10,8)	229,3 (189,1 ÷ 269,4)	4,0 (1,5 – 8,0)	0,029 (0,025 ÷ 0,033)	25,4 (21,9 ÷ 28,8)

Примечание: в скобках приведены 95%-ные доверительные интервалы (ДИ) средних, кроме величины Tmax, охарактеризованной как «медиана (минимум÷максимум)».

### 3. Разработка ПФК-моделей на основе данных исследований биоэквивалентности

Для изучаемых лекарственных средств по данным исследований БЭ был выполнен ПФК-анализ в терминах камерной кинетики. Кинетика 9-ОН-РИС хорошо описывалась 1-камерной моделью, кинетика других веществ хорошо формализовалась 2-частевыми моделями, что соответствовало минимальным значениям информационного критерия Байеса (ВИС). Распределение остатков для анастрозола выражалось зависимостью:  $y = f \cdot \exp(a \cdot e)$ , для летрозолола и РИС:  $y = f + a \cdot e + b \cdot f \cdot e$ , а для 9-ОН-РИС и АМ РИС зависимостью пропорционального вида:  $y = f + b \cdot f \cdot e$ ; где  $e$  – случайная нормально распределенная величина,  $f$  – модельное предсказание концентрации,  $a$  и  $b$  – константы.

Популяционные оценки ФК-параметров изучаемых веществ характеризуются большой межиндивидуальной вариацией. Сравнение этих оценок, полученных независимым моделированием по данным после приема оригинального (R) и тестируемого (T) препаратов, демонстрируют стабильность разработанных моделей (таблица 3).

Таблица 3 – Популяционные характеристики изучаемых препаратов

ФК-параметр	Анастрозол		Летрозол		Рисперидон		9-ОН-рисперидон	
	(R)	(T)	(R)	(T)	(R)	(T)	(R)	(T)
Фиксированные эффекты								
Ка, ч-1	2,03 ± 0,52	1,69 ± 0,55	0,82 ± 0,27	0,77 ± 0,32	3,03 ± 0,60	3,31 ± 0,41	0,029±0,000	0,029±0,001
Cl, л/ч	1,30 ± 0,11	1,19±0,12	1,20 ± 0,12	1,36±0,11	18,5 ± 1,7	20,4 ± 2,8	7,5±0,6	7,9 ± 0,6
V1*, л	71,0 ± 11,0	82,3 ± 18,0	36,5 ± 11,0	33,5 ± 14,0	108,0 ± 4,8	120,0±12,0	2,3 ± 0,9	2,7 ± 0,8
Q, л/ч	13,4 ± 6,2	13,9±12,0	20,3 ± 2,8	18,8 ± 3,1	17,0 ± 2,3	16,5 ± 1,9	–	–
V2, л	44,9 ± 9,8	38,8 ± 17,0	110,0±14,0	91,1 ± 14,0	270,0±34,0	286,0±42,0	–	–
Случайные эффекты (относительные стандартные отклонения фиксированных эффектов)								
ω Ка	0,49±0,16	0,52±0,17	0,50±0,12	0,45±0,12	0,72±0,15	0,28±0,15	0,072±0,029	0,180±0,039
ω Cl	0,34±0,06	0,41±0,07	0,52±0,08	0,41±0,06	0,4±0,1	0,6±0,1	0,3±0,1	0,3±0,1
ω V1*	0,3±0,1	0,3±0,1	0,1±0,3	0,1±0,3	0,1±0,1	0,3±0,1	1,3±0,3	1,0±0,3
ω Q	0,4±0,5	0,2±1,9	0,3±0,1	0,1±0,3	0,5±0,1	0,4±0,1		
ω V2	0,3±0,2	0,2±0,4	0,4±0,1	0,2±0,1	0,5±0,1	0,5±0,12		
Параметры модели остаточной ошибки								
a	0,25±0,012	0,33±0,02	1,22 ± 0,22	0,37±0,13	0,05±0,01	0,06 ± 0,01	–	–
b	–	–	0,31 ± 0,02	0,38 ± 0,02	0,23±0,01	0,25 ± 0,01	0,23 ± 0,01	0,24±0,01

Примечания: данные представлены как популяционное среднее ± линеаризованная стандартная ошибка (s.e.); \* – для однокамерной модели под параметром V1 понимают V; ω – отражает вариацию ФК-параметра в анализируемой выборке и выражается в долях от единицы; a и b – коэффициенты модели остаточной ошибки для предсказания концентрации.

Популяционное моделирование кинетики летрозола и анастрозола было проведено в целевой популяции, составляющей группу риска заболеванием ГПРМЖ – у женщин постклимактерического периода. Для обоих лекарств выявлена корреляция  $V_1$  (объема распределения в центральной камере) с ИМТ. Это важный для эффективности терапии предиктор. Известно, что пациентки с ГПРМЖ и повышенным ИМТ имеют более высокий исходный уровень эстрогенов [Folkerd E. J. et al., 2012] и как следствие худший прогноз [Kwan M. L. et al., 2012]. Плохой прогноз терапии анастрозолом у этой категории пациенток отмечен в ряде исследований [Sestak I. E. et al., 2010; Pfeiler G. et al., 2013. Gnant M. et al., 2013], что по мнению ряда авторов требует увеличения дозировок препарата в этой популяции [Plourde P. V. et al., 1995; Kelly C. M., Vuzdar A.U., 2010]. Таким образом, зависимость от ИМТ центрального объема распределения, косвенно отражающего концентрацию анастрозола в эффекторной камере, может объяснять меньшую эффективность лечения этим препаратом ГПРМЖ у женщин с повышенным ИМТ.

Ранее была обнаружена связь объемов распределения летрозола с весом ( $V_1$ ) и массой жировой ткани ( $V_2$ ) в популяции корейских мужчин [Jin S. J. et al., 2012], это также согласуется с результатами масштабного исследования влияния разных предикторов на плазменный уровень летрозола у пациенток с ГПРМЖ [Desta Z. et al., 2011]. При этом летрозол одинаково эффективно снижает плазменные эстрогены в достаточно широком интервале доз 0,5–2,5 мг/сут и, соответственно, равновесных концентраций (12–143 нг/мл) [FDA. NDA 20–726, Femara]. Поэтому эффективность терапии ИА у пациенток с большим ИМТ можно увеличить, отдав предпочтение летрозолу вместо анастрозола.

У анастрозола обратное влияние возраста на клиренс ( $p=0,0049$ ) и прямое влияние ИМТ ( $p=0,00016$ ) на  $V_1$  описано формулами:

$V_{1i} = 2 * \exp(0,154 * \text{ИМТ}) * \exp(\eta_i V_1)$  и  $Cl_i = 14,8 * \exp(-0,048 * \text{возраст}) * \exp(\eta_i Cl)$ , где  $V_{1i}$  и  $Cl_i$  - соответствующие ФК-параметры индивида  $i$ , а  $\eta_i V_1$  и  $\eta_i Cl$  - отклонения ФК- параметров индивида  $i$  от популяционного среднего.

У летрозола результирующая популяционная модель описывается формулами:

$$Ka_i = 1,67 * \exp(-0,03 * \text{АЛТ}) * \exp(\eta_i Ka) \quad (p = 0,034);$$

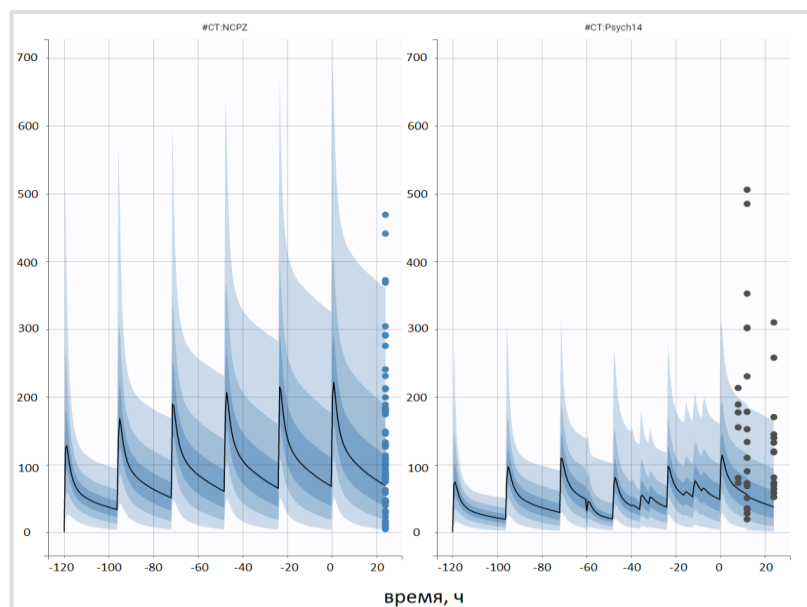
$$Q_i = 0,086 * \exp(0,075 * \text{общ. белок}) * \exp(\eta_i Q) \quad (p = 0,038);$$

$V_{1i} = 9,8 * \exp(0,05 * \text{ИМТ}) * \exp(\eta_i V_1)$  ( $p = 0,014$ ); где  $Ka_i$ ,  $V_{1i}$  и  $Q_i$  - соответствующие ФК-параметры индивида  $i$ , а  $\eta_i Ka$ ,  $\eta_i V_1$  и  $\eta_i Q$  - отклонение соответствующего ФК-параметра индивида  $i$  от популяционного среднего.

Отрицательная корреляция возраста с клиренсом у анастрозола, а также отрицательная связь константы абсорбции с уровнем аланинаминотрансферазы крови и прямая корреляция

межкамерного клиренса с общим белком крови у летрозолола, могут иметь теоретическое значение для понимания кинетики ИА после валидации этих взаимосвязей на внешних данных из ТЛМ. Для РИС зависимости ФК от каких-либо ковариат выявлено не было.

Моделирование многократного дозирования. Смоделированный для летрозолола диапазон равновесных концентраций 75 – 110 нг/мл был ниже его измеренных уровней [FDA, NDA 20–726, Femara; Pfister C.U. et al., 2001], что говорит о насыщаемом характере кинетики летрозолола. Данные моделирования многократного приема анастрозолола ( $C_{ss\_max}=41,0\pm 16,2$  нг/мл,  $C_{ss\_min}=31,2\pm 13,5$  нг/мл,  $C_{ss\_avg}=35,8\pm 14,8$  нг/мл) совпадали с фактически полученными данными других исследований [FDA, Arimidex, электронная база данных]. Смоделированные для многократного приема РИС концентрации его АМ (при нормировании на суточную дозу) были сопоставимы с данными ТЛМ на базе ФГБНУ НЦПЗ, но были ниже данных из ПКБ №1 ДЗМ ( $p=0,002$ , ANOVA), что, возможно, означает насыщаемый характер элиминации АМ РИС (Рисунок 2).



Примечание: слева: ТЛМ на базе ФГБНУ НЦПЗ, справа: ТЛМ на базе ПКБ № 1 ДЗМ. Модельные предсказания выделены заливкой, измеренные концентрации – маркерами.

Рисунок 2 – Смоделированные по данным однократного приема и измеренные в ТЛМ уровни АМ РИС (в пмоль/мл)

#### 4. Сравнение ФК оригинальных и воспроизведенных препаратов

Стандартным «усредненным» методом была установлена БЭ для препаратов: Анастрозол и Аримидекс® (анастрозол), Летрозол® Акри и Фемара® (летрозол), Рисперидон и Рисполепт® (рисперидон). Повторение теста Шуирманна для параметров AUCt и Стах, рассчитанных на основе камерных популяционных моделей методами МСМС, подтвердило БЭ сравниваемых препаратов (таблица 4). Установленное соответствие результатов тестирования БЭ на основе стандартного НКА и ПФК-анализа определяет возможность применения последнего для

проверки взаимозаменяемости препаратов при наличии разреженных данных, например в ТЛМ, особенно у детей, для препаратов с нелинейной ФК или узким терапевтическим индексом. Кроме того, тестирование БЭ на основе ПФК-моделирования позволяет объединять и анализировать данные разных исследований.

Таблица 4 – Результаты теста БЭ для параметров, оцененных некамерным и камерным методами

ЛС	ФК-параметр	Отношения геометрических средних [T/R] и их 90%-ные ДИ, %	
		Тест БЭ (камерный анализ с МСМС)	Стандартный тест БЭ
Анастрозол	C <sub>max</sub>	95,89 (93,26 ÷ 98,59)	96,34 (90,27 ÷ 102,82)
	AUC <sub>t</sub>	100,50 (99,09 ÷ 101,93)	105,42 (95,44 ÷ 116,45)
Летрозол	C <sub>max</sub>	102,35 (99,33 ÷ 105,45)	112,99(104,11 ÷ 122,62)
	AUC <sub>t</sub>	99,29 (96,19 ÷ 102,49)	100,01 (89,52 ÷ 111,72)
РИС	C <sub>max</sub>	97,67 (93,64 ÷ 101,88)	93,05 (81,75 ÷ 105,82)
	AUC <sub>t</sub>	99,64 (96,78 ÷ 102,59)	93,32 (81,58 ÷ 106,74)
9-ОН-РИС	C <sub>max</sub>	97,20 (91,87 ÷ 102,84)	95,07 (88,97 ÷ 101,6)
	AUC <sub>t</sub>	97,05 (92,21 ÷ 102,14)	95,2 (88,50 ÷ 103,08)

В проведенных исследованиях у более половины добровольцев индивидуальное отношение [T/R] как минимум для одного из параметров биодоступности, C<sub>max</sub> или AUC<sub>t</sub>, пересекало границы установленного для БЭ диапазона [0,8; 1,25]. Очевидно, что подтверждение «усредненной» БЭ не гарантирует ФК-эквивалентность в рамках отдельного пациента.

### 5. Моделирование кинетики активной АМ РИС у пациентов в ТЛМ

Оптимизация лечения РИС требует индивидуальных предсказаний профиля равновесной концентрации (C<sub>ss</sub>) его активной антипсихотической фракции (АМ), сильная вариация которой обосновывает важность ТЛМ. По данным из исследования БЭ были определены основные характеристики кинетики АМ РИС (Таблица 5).

Таблица 5 – Популяционные характеристики кинетики АМ РИС после однократного приема здоровыми добровольцами

Параметры модели	Фиксированные эффекты			Случайные эффекты		
	Θ	s.e.	RSE (%)	ω	s.e.	RSE (%)
К <sub>a</sub> , ч <sup>-1</sup>	0,278	0,032	11,5	0,07	0,136	194
С <sub>l</sub> , л/ч	4,92	0,495	10,1	0,312	0,070	22,3
V <sub>1</sub> , л	7,44	1,84	24,7	0,805	0,154	19,1
Q, л/ч	16,4	1,65	10,1	0,169	0,058	34,4
V <sub>2</sub> , л	167	17,6	10,5	0,2	0,086	43,2
Параметры модели остаточной ошибки						
b	0,174	0,009	5,3	–	–	–

Примечания: ω – отражает вариацию ФК-параметра в анализируемой выборке и выражается в долях от единицы; b – коэффициент пропорциональной модели распределения остатков для предсказания концентрации.

Тип комедикации значимо влиял на Cl и Ka ( $p < 10^{-15}$  в каждом случае, тест Фишера, ANOVA). Однако достоверно подтвердить влияние какой-либо комбинации сопутствующих препаратов не удалось из-за большого набора категорий и недостаточности наблюдений в каждой из них.

Влияния на кинетику АМ РИС факторов «суточная доза», MPR, возраст и вес не выявлено.

Более низкий клиренс АМ РИС у пациентов при многократном приеме РИС по сравнению с данными после однократного приема здоровыми добровольцами может быть связан с комедикацией или насыщаемой элиминацией АМ РИС. Также установлено сильное влияние пола на клиренс ( $p = 0,006$ , тест Вальда), выражаемое формулами:

$$Cl_i = 2,55 \cdot \exp(\eta_{Cl}) \cdot \exp(\eta_{\text{Визит} \cdot Cl}), \text{ если пол женский,}$$

и  $Cl_i = 2,55 \cdot \exp(0,497) \cdot \exp(\eta_{Cl}) \cdot \exp(\eta_{\text{Визит} \cdot Cl})$ , если пол мужской, где  $Cl_i$  – индивидуальный клиренс субъекта  $i$ , а  $\eta_{Cl}$  и  $\eta_{\text{Визит} \cdot Cl}$  – векторы межиндивидуальных и внутрииндивидуальных остатков, центрированные в нуле с дисперсиями  $\omega^2$  и  $\gamma^2$ , соответственно:

$$\eta_{Cl} \sim N(0; 0,094^2) \equiv \eta_{Cl} \sim N(0; 0,0088); \eta_{\text{Визит} \cdot Cl} \sim N(0; 0,630^2) \equiv \eta_{Cl} \sim N(0; 0,3969).$$

Популяционные характеристики кинетики АМ РИС у пациентов приведены в таблице 6. Учет влияния пола на клиренс существенно снижал необъясненную часть вариации этого параметра и улучшал предсказательную ценность модели (снижение BIC до 1183,50). Обнаруженная зависимость клиренса АМ РИС от пола согласуется с данными большого ( $n = 3255$ ) исследования ТЛМ, где у женщин были установлены более высокие уровни нормированной на дозу концентрации [Jönsson A. K. et al, 2019]. Большая межиндивидуальная вариация параметров Ka и V1 может быть связана с малым числом измерений концентрации для оценки одного ФК-профиля, а также влиянием комедикации или иных неучтенных факторов (таблица 6).

Таблица 6 – Популяционные характеристики кинетики АМ РИС у пациентов

ФК-параметры модели	Фиксированные эффекты		Случайные эффекты		
	$\Theta$ (s. e.)	RSE (%)	$\omega$ (s. e.)	RSE (%)	$\gamma$ (s. e.)
Ka, ч <sup>-1</sup>	0,288 (1,28)	444	1,73 (10,6)	616	0,817 (26,1)
Cl, л/ч	2,55 (0,809)	31,7	0,094 (0,801)	853	0,630 (0,141)
Beta_Cl_(m)	0,497 (0,182)	36,6	–	–	–
V1, л	37,2 (89,6)	241	2,06 (1,86)	90,2	–
Q, л/ч	18,2 (40,2)	221	0,547 (4,99)	912	–
V2, л	151 (93,5)	62,1	0,364 (1,3)	358	–
Параметры модели остаточной ошибки					
a (s. e.)	3,34 (25,5)	762	–		

Примечания:  $\omega$  и  $\gamma$  – отражают меж- и внутрииндивидуальную вариацию ФК-параметра и выражаются в долях от единицы; a – оценка равномерного распределения остатков; Beta\_Cl\_(m) – дополнительный коэффициент, включаемый в популяционную модель для клиренса для мужского пола.

Индивидуальные оценки параметров кинетики АМ РИС у пациентов из 2-х исследований ТЛМ характеризовались большим разбросом величин параметров: Ка, Сl и V1, что подтверждает важность дальнейшего изучения их связи с индивидуальными характеристиками пациентов (таблица 7).

Таблица 7 – Индивидуальные оценки параметров кинетики АМ РИС у пациентов

ФК-параметр	Минимум	1-й квартиль	Медиана	3-й квартиль	Максимум
Ка, ч-1	0,12	0,24	0,30	0,38	0,72
Сl, л/ч	0,96	2,44	3,82	5,76	14
V1, л	11,0	24,7	30,8	41,5	194
Q, л/ч	12,9	17,4	18,1	18,8	19,7
V2, л	91,9	146	149	151	165

## ВЫВОДЫ

1) Популяционный фармакокинетический анализ на основе данных исследований биоэквивалентности позволяет более детально изучать кинетику препарата и ее межиндивидуальную вариацию.

2) Разработаны и валидированы высокочувствительные ВЭЖХ-МС/МС-методики количественного определения анастрозола и летрозолола в плазме крови, которые применялись в исследованиях биоэквивалентности. Разработана и валидирована высокочувствительная ВЭЖХ-МС/МС-методика для одновременного количественного определения 5 антипсихотических препаратов и их 3-х метаболитов, показавшая эффективность в ТЛМ и исследовании БЭ препаратов рисперидона.

3) Некамерным методом для анастрозола, летрозолола, рисперидона и 9-ОН-рисперидона рассчитаны ФК-параметры: АUCt, Cmax, Tmax, λz, T<sub>1/2</sub>. Стандартное тестирование «усредненной» биоэквивалентности (с применением ANOVA и теста Шуирманна) для параметров АUCt и Cmax, полученных модель-независимым расчетом, установило ФК-эквивалентность для препаратов: Анастрозол и Аримидекс® (анастрозол), Летрозол® Акри и Фемара® (летрозол), Рисперидон и Рисполепт® (по уровню как рисперидона, так и его активного метаболита). В проведенных исследованиях у большинства добровольцев как минимум один из индивидуальных параметров относительной биодоступности f' или f'′ находился за пределами интервала 80–125%.

4) Выполнено моделирование ФК ингибиторов ароматазы (анастрозолола и летрозолола) в среднерусской популяции женщин в постменопаузе. Для обоих препаратов выявлена зависимость объема распределения в центральной камере от индекса массы тела. Обратные корреляции обнаружены для клиренса анастрозолола с возрастом и константы абсорбции летрозолола с уровнем аланинаминотрансферазы крови, выявлена прямая корреляция межкамерного клиренса летрозолола с общим белком крови.

5) Тест Шуирманна для параметров AUC<sub>t</sub> и C<sub>max</sub>, рассчитанных методами Монте-Карло с цепями Маркова на основе камерных популяционных моделей, показал биоэквивалентность сравниваемых препаратов.

6) В среднерусской популяции здоровых добровольцев после однократного приема рисперидона выполнено моделирование кинетики активной антипсихотической фракции рисперидона. Эта модель успешно применена для анализа данных пациентов из ТЛМ: были получены популяционные и индивидуальные оценки кинетики АМ рисперидона; обнаружено влияние комедикации на абсорбцию и клиренс, а также пола на клиренс АМ рисперидона.

### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Мирошниченко, И. И. Количественное определение анастрозола методом тандемной хроматомасс-спектрометрии / И. И. Мирошниченко, Н. И. Юрченко, **А. И. Платова** // **Химико-фармацевтический журнал**. - 2013. - № 2 (47). - С. 122–125 [Scopus, Web of Science].
2. Мирошниченко, И. И. Определение анастрозола и летрозолола в биологических образцах с использованием хроматомасс-спектрометрии / И. И. Мирошниченко, Л. М. Красных, **А. И. Платова**, А. Н. Симонов, Н. И. Юрченко // Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, – 2013. – С. 386.
3. Мирошниченко, И. И. Клиническая фармакокинетика летрозолола / И. И. Мирошниченко, **А. И. Платова**, А. Н. Симонов, Н. И. Юрченко // Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, – 2013. – С. 386.
4. **Платова, А. И.** Моделирование фармакокинетики анастрозола на целевой популяции женщин в постменопаузе / А. И. Платова, И. И. Мирошниченко // Сборник материалов I Международного Форума «Молекулярная медицина – новая модель здравоохранения XXI века: экономика, технология, образование». – Санкт-Петербург, – 2013. – С. 153–155.
5. **Платова, А. И.** Популяционная фармакокинетика: состояние и перспективы / А. И. Платова, С. А. Сергеева, И. И. Мирошниченко // **Ремедиум**. – 2014. – № 1–2. – С. 18–20.
6. **Платова, А. И.** Популяционный анализ фармакокинетики летрозолола / А. И. Платова, И. И. Мирошниченко // **Интер-медикал**. -2014. - № 4. – С. 32–37.
7. **Платова, А. И.** Популяционный подход к изучению фармакокинетики рисперидона / А. И. Платова, А. Г. Соколович // **Евразийский Союз Ученых (ЕСУ)**. – 2014. - № 7 (часть 3 С). – С. 114–118.
8. **Платова, А. И.** Одновременное определение содержания нейролептиков в крови / А. И. Платова, Е. В. Бондаренко, И. И. Мирошниченко // Сборник материалов XXI Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – Москва, – 2014. – С. 308.
9. **Платова, А. И.** Быстрый и чувствительный хроматомасс-спектрометрический метод количественного определения летрозолола с использованием твердофазной экстракции из плазмы

- крови человека и его применение в фармакокинетических исследованиях / А. И. Платова, И. И. Мирошниченко, С. Н. Птицина, Н. И. Юрченко // **Химико-фармацевтический журнал**. – 2014. - № 4 (48). - С. 47–52 [RSCI, Scopus, Web of Science].
10. Мирошниченко И. И. Проблемы персонализации психофармакотерапии / И. И. Мирошниченко, **А. И. Платова** // Психиатрия. – 2015. – № 3 (67). - С. 85–94 [Scopus, RSCI].
11. Мирошниченко, И. И. Мониторинг антипсихотических средств при шизофрении / И. И. Мирошниченко, Н. В. Баймеева, **А. И. Платова**, В. Г. Каледа, Д. В. Тихонов // Сборник материалов XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, – 2017. – С. 13–14.
12. Потанин, С. С. Широкая индивидуальная вариабельность концентрации антипсихотиков у пациентов с обострением шизофрении в условиях рутинной практики / С. С. Потанин, Д. С. Бурминский, М. А. Морозова, **А. И. Платова**, Н. В. Баймеева, И. И. Мирошниченко // **Социальная и клиническая психиатрия**. – 2017. – Т. 27. – №. 3.– С. 73-80 [RSCI, Web of Science].
13. Баймеева, Н. В. Терапевтический лекарственный мониторинг рисперидона и его метаболита 9-оксирисперидона при терапии шизофрении / Н. В. Баймеева, **А. И. Платова**, В. Г. Каледа, И. И. Мирошниченко // **Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова**. – 2019. – Т. 119. - С.12-16 [Scopus, RSCI, Web of Science].
14. Мирошниченко, И. И. Терапевтический лекарственный мониторинг антипсихотических средств (методические рекомендации) / И. И. Мирошниченко, Н. В. Баймеева, **А. И. Платова**, Д. В. Тихонов, И. И. Кузьмин, А. Н. Симонов, В. Г.Каледа – М.:Типография «Копирка», 2020.– 23 с.
15. **Платова А. И.** Популяционный фармакокинетический анализ в программе Lixoft Monolix //Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2021. – №. 3. – С. 36-51.