

DOI:

ПОИСК ГЕНДЕРНЫХ РАЗЛИЧИЙ ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ РОЗУВАСТАТИНА В ИССЛЕДОВАНИЯХ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ ВОСПРОИЗВЕДЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Д. П. Ромодановский¹, А. Л. Хохлов², Д. В. Горячев¹, А. Е. Мирошников²

Представлены результаты анализа влияния фактора принадлежности к определенному полу на вариабельность $C_{\max}$ и AUC розувастатина и на результаты исследований биоэквивалентности розувастатина, в которых приняли участие в сумме 495 здоровых добровольцев (234 мужчины и 261 женщины). С учетом приема 2 лекарственных препаратов каждым субъектом были проанализированы 1980 наборов данных (для параметров $C_{\max}$ и AUC). Полученные данные демонстрируют, что в исследованиях биоэквивалентности розувастатина отсутствуют статистически значимые гендерные различия вариабельности показателей $C_{\max}$ и AUC . Связь между фактором половой принадлежности и частотой выявления высокой вариабельности не установлена. В 28 % исследований у мужчин и женщин выявлены различия между фармакокинетическими показателями воспроизведенных и референтных препаратов (более 20 % разница между отношениями геометрических средних T/R параметров $C_{\max}$ и AUC). Различия были статистически незначимы. Симуляционный анализ результатов исследований биоэквивалентности розувастатина в отдельных популяциях субъектов мужского и женского пола показал, что частота неэквивалентных результатов у мужчин составила 39 %, у женщин — 28 %. Связь между фактором половой принадлежности и частотой выявления неэквивалентных результатов не установлена ($\chi^2 = 0,125$; $p > 0,05$).

Ключевые слова: биоэквивалентность; розувастатин; гендерные различия; вариабельность фармакокинетических показателей.

ВВЕДЕНИЕ

Анатомические и физиологические гендерные особенности человека к настоящему времени изучены в достаточной степени. Известно, что имеются определённые анатомические и функциональные отличия органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), а также систем биотрансформации и выведения лекарственных средств (ЛС) у мужчин и женщин. Например, объем желудка и кишечника, количество и кислотность желудочно-кишечного сока, моторика органов ЖКТ, могут оказать влияние на биодоступность ЛС. Не меньшее влияние могут оказать гендерные особенности деятельности печени и поджелудочной железы, которые в значительной степени влияют как на состав желудочно-кишечного сока, так и на ауторегуляцию секреции и моторики органов ЖКТ. Также гендерные различия оказывают значительное влияние на метаболизм и выведение ЛС [2, 12 – 13]. Известно, что клиренс креатинина у здоровых людей определяется полом и возрастом и, согласно известной формуле расчета клиренса креатинина для мужчин и женщин, вво-

дятся разные коэффициенты [1]. Таким образом, фармакокинетика (ФК) ЛС может отличаться у лиц мужского и женского пола. Данные отличия могут быть выражены в разной степени и влиять на результаты исследований биоэквивалентности. В ряде зарубежных работ это нашло подтверждение [5, 8 – 11, 13].

Согласно актуальным регуляторным подходам к регистрации воспроизведённых ЛС требуется проведение фармакокинетического исследования биоэквивалентности в сравнении с референтным препаратом. Как правило, это двухпериодные исследования с перекрестным дизайном, в которых исследуемое (Т) и референтное (R) ЛС, назначаемое последовательно каждому субъекту исследования (СИ). При изучении биоэквивалентности оценивают различия между ЛС в 2 лекарственных формах для приема внутрь, чтобы сделать вывод об отсутствии значимых различий по скорости и степени всасывания сравниваемых ЛС. Для того чтобы оценить вклад в наблюдаемые различия, присущие для оцениваемых ЛС, выполняют дисперсионный анализ, который позволяет вычислить остаточную вариабельность (средний квадрат ошибки (MSE)) фармакокинетических параметров, за вычетом влияния прочих источников вариабельности (таких как влияние эффектов последовательности, периода исследования, межсубъектных различий). Остаточная вариабельность демонстрирует различия в скорости и

¹ ФГБУ “Научный центр экспертизы средств медицинского применения” Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2.

² ФГБОУ ВО “Ярославский государственный медицинский университет” Минздрава России, Россия, 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5.

степени всасывания лекарственного вещества у одного и того же СИ при приеме Т и R в одинаковой дозе и при одинаковом пути введения в разных периодах исследований с перекрестным дизайном. В 2 периодных перекрестных исследованиях принято считать, что значения остаточной вариабельности одинаковы для Т и R. Более широко в литературе применяется термин внутрииндивидуальная вариабельность, а числовое значение данной вариабельности называется коэффициентом внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) и выражается в процентах. Определить CV_{intra} для Т и R возможно только в исследованиях с полуповторным (3-периодные перекрестные исследования) или с полным повторным дизайном (4-периодные перекрестные исследования).

Оценивают биоэквивалентность по 2 основным параметрам ФК — максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой “концентрация-время” (AUC).

Учитывая наличие анатомо-физиологических отличий, потенциально влияющих на ФК ЛС, некорректно включать в исследование СИ только одного пола или преимущественно одного пола и экстраполировать результаты на всю популяцию в целом [8]. Если в исследовании принимали участие только лица мужского пола или преимущественно мужского пола и биоэквивалентность была подтверждена, то в условиях изучения ЛС у женской популяции могут быть получены иные результаты ввиду наличия гендерных особенностей ФК [5]. При недостаточности опубликованных данных об отсутствии влияния половых различий на ФК ЛС не следует экстраполировать результаты изучения биоэквивалентности, полученные на выборке, представляющей собой СИ только одного пола, на СИ другого пола, пока не доказано обратное.

Принято, что в случае высокой вариабельности ФК показателей, обусловленной взаимосвязью между субъектами и лекарственными формами (в зарубежной литературе обозначается как “subject-by-formulation”) Т- и R-препаратов, существует определенный риск того, что различные СИ будут по-разному отвечать на эти ЛС. С учетом данных опасений в свое время была разработана концепция популяционной оценки биоэквивалентности ЛС, учитывающая оценку такого компонента вариабельности как связь между субъектами и лекарственными формами [6, 7].

Взаимосвязь “subject-by-formulation” не может быть оценена в исследованиях биоэквивалентности со стандартным перекрестным дизайном с 2 периодами приема Т- и R-препаратов, так как в таких исследованиях оценивается только общая, внутрииндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность и выделить дисперсию для оценки “subject-by-formulation” не представляется возможным. Косвенно о взаимосвязи “subject-by-formulation” можно судить по межиндивидуальной вариабельности. Межиндивидуальная (межсубъектная) вариабельность как показатель взаимодействия между субъектами и лекарственной формой

в исследованиях биоэквивалентности может быть выражена разницей отношений между средними значениями (как правило средними геометрическими) Т- и R-препаратов для каждого из оцениваемых фармакокинетических параметров ($T/R C_{\text{max}}$ и $T/R AUC$) [7]. Соответственно, в случае расчета отношения между средними значениями $T/R C_{\text{max}}$ и AUC отдельно для каждого пола можно говорить о взаимосвязи “sex-by-formulation” (взаимосвязь “пол — лекарственная форма”) [8]. Поэтому далее в качестве оценки взаимосвязи между субъектами мужского или женского пола и лекарственной формой будет идти речь о разнице отношений геометрических средних T/R фармакокинетических параметров C_{max} и AUC [8].

Так как исследования влияния половых особенностей на ФК ЛС ограничены, целесообразным является проведение ретроспективного обобщающего анализа результатов исследований биоэквивалентности. Исследования биоэквивалентности преобладают в частоте среди проводимых в настоящее время фармакокинетических исследований, поэтому в своей работе мы использовали результаты завершенных исследований, экспертиза которых проводилась в ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России. В настоящем исследовании использованы результаты исследований розувастатина [3, 4].

Цель работы — оценка наличия или отсутствия различий фармакокинетических параметров розувастатина у мужчин и женщин и их возможное влияние на результаты исследований биоэквивалентности розувастатина. Для выполнения поставленной цели сформулированы следующие задачи:

- 1) сравнить вариабельность параметров C_{max} и AUC у мужчин и женщин;
- 2) сравнить отношение геометрических средних $T/R C_{\text{max}}$ и AUC у мужчин и женщин;
- 3) выполнить симуляционные расчеты 90 % доверительных интервалов для величины T/R параметров C_{max} и AUC отдельно для СИ каждого пола и сформулировать выводы о наличии или об отсутствии влияния гендерного фактора на результаты исследований биоэквивалентности розувастатина.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В анализ включены результаты 18 исследований биоэквивалентности розувастатина, поступавших в ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России с целью регистрации за период 2010 – 2017 гг. Все исследования были с простым перекрестным дизайном в 2 периодах с 2 режимами назначений в 2 последовательностях (так называемые $2 \times 2 \times 2$ исследования) при однократном приеме Т- и R-препаратов, выполненных с участием не менее чем 5 СИ каждого пола. Рандомизированные схемы приема Т- и R-препаратов были индивидуальны в каждом исследовании, но во всех исследованиях СИ получал и Т-, и R-препарат с периодом “отмывания” между приемами в 7 дней. В 12 ис-

следованиях изучали розувастатин в дозе 20 мг розувастатина и в 6 — в дозе 40 мг. В общей совокупности в исследования были включены 495 здоровых добровольцев (234 мужчины и 261 женщины). Таким образом, были проанализированы 1980 наборов данных (по 990 для параметра $C_{\max}$ и для параметра AUC).

В рамках ретроспективного анализа проводили расчет $C_{\max}$ и AUC для мужчин и женщин. AUC рассчитывали методом трапеций. ФК-параметры были логарифмически преобразованы и подвергнуты дисперсионному анализу (Analysis of variance — ANOVA). В дисперсионный анализ были включены следующие факторы, вносящие вклад в наблюдаемую вариацию данных: последовательность приема препаратов, различия между СИ, периоды исследования, различия между препаратами. На основании полученных значений остаточной вариации MSE были рассчитаны значения CV_{intra} для СИ каждого пола по формуле:

$$CV_{\text{intra}} = \sqrt{[\exp(MSE) - 1] \cdot 100}.$$

Полученные значения геометрических средних параметров $C_{\max}$ и AUC Т- и R-препаратов у мужчин и женщин использовали для расчета отношения геометрических средних Т/Р. Наличие разницы отношений геометрических средних Т/Р у мужчин и женщин более 20 % по данным M. L. Chen, et al. [5] косвенно служит сигналом о наличии взаимосвязи “пол — лекарственная форма” у мужчин и женщин.

Также были выполнены расчеты 90 % доверительных интервалов биоэквивалентности для мужчин и женщин с учетом полученных значений CV_{intra} и отношения геометрических средних Т/Р для каждого пола.

Расчет симуляционных 90 % доверительных интервалов у мужчин и у женщин:

1. Для логарифмированных значений $C_{\max}$ и AUC рассчитали разницу геометрических средних (эквивалентно отношению геометрических средних для не логарифмированных значений) для Т- и R-препаратов у мужчин и женщин.

2. Для каждого из параметров $C_{\max}$ и AUC рассчитали симуляционные доверительные интервалы согласно следующим уравнениям:

$$L = \exp \left(\ln GmeanT - \ln GmeanR - t_{df}^{1-\alpha} \cdot \left[\sqrt{MSE} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right),$$

$$U = \exp \left[\ln GMeanT - \ln GmeanR + t_{df}^{1-\alpha} \cdot \left[\sqrt{MSE} \cdot \sqrt{\frac{2}{n}} \right] \right],$$

где L и U — нижняя и верхняя граница доверительных интервалов; $\exp$ — функция экспонирования значения; $\ln$ — функция логарифмирования значения; Т — исследуемый препарат; R — референтный препарат; $t_{df}^{1-\alpha}$ — значение квантиля распределения Стюдента, соответствующее степени свободы ($df = n - 2$) и $\alpha = 0,05$;

MSE — остаточная вариация (среднеквадратичная ошибка); n — количество субъектов (для расчетов — количество субъектов масштабировано к исходному значению размера выборки; $n = n_M + n_J$).

Расчеты фармакокинетических параметров, CV_{intra} , отношения геометрических средних (Т/Р) и 90 % доверительных интервалов были проведены с использованием программ SSPS Statistics v. 25. и Microsoft Office Excel 2016. Разницу между группами по параметрам CV_{intra} и отношению геометрических средних Т/Р фармакокинетических параметров $C_{\max}$ и AUC у мужчин и женщин оценивали с помощью критерия Стюдента для независимых выборок. Оценку ассоциации между принадлежностью к определенному полу и диапазоном вариабельности фармакокинетических параметров и неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина выполняли, используя критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса. Различия считали значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В рамках проведения научно-исследовательской работы ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России по выявлению высоковариабельных ЛС ранее был проведен ретроспективный анализ 17 отчетов исследований биоэквивалентности воспроизведенных препаратов розувастатина. Результаты анализа показали, что розувастатин и препараты розувастатина не являются высоковариабельными [3, 4].

В настоящей работе проведен анализ 18 исследований по оценке возможного наличия половых различий ФК и их возможного влияния на результаты исследований биоэквивалентности розувастатина.

Гендерный профиль исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина. Количество субъектов женского и мужского пола во всех исследованиях розувастатина оказалось примерно одинаковым (53 и 47 %, соответственно). Таким образом, на примере розувастатина можно судить о том, что в исследования биоэквивалентности в России включают субъектов обоего пола. Однако количества мужчин и женщин не пропорциональны между собой, что снижает значимость результатов исследований биоэквивалентности [8]. При наличии значимой взаимосвязи “пол — лекарственная форма” разница в отношениях геометрических средних Т/Р фармакокинетических параметров для всей совокупности выборки в исследовании с участием субъектов обоего пола не будет репрезентативной, т.е. не отражает истинное значение отношения средних за счет дисбаланса количества СИ каждого пола.

Гендерные различия вариабельности $C_{\max}$ и AUC . Препараты розувастатина преимущественно не обладали высокой вариабельностью. Однако по параметру $C_{\max}$ высокая вариабельность наблюдалась в 6 из 17

исследований (35 %), по *AUC* — в 3 из 17 исследований (18 %).

В результате преобразования данных 18 исследований розувастатина отдельно для мужчин и женщин были рассчитаны соответствующие значения CV_{intra} для C_{max} и *AUC*. Частота значений вариабельности, превышающей 30 % у мужчин и женщин, оказалась достаточно высокой (50 % исследований) — 9 из 18 исследований (табл. 1).

Превышение границы высокой вариабельности (30 %) по параметру C_{max} наблюдали в 5 случаях в исследованиях у мужчин и в 5 случаях — у женщин, однако средние значения вариабельности были выше у женщин ($21,94 \pm 12,28$ и $24,37 \pm 13,01$, соответственно). Значения отношений вариабельности между женщинами и мужчинами во всех исследованиях составило 1,19, что говорит о незначительно большей вариабельности у женщин. Анализ сравнения вариабельности параметров C_{max} у мужчин и женщин не выявил

статистически значимых различий ($t = -0,560$; $p = 0,579$).

В отношении параметра *AUC* была обнаружена аналогичная тенденция — 2 случая превышения вариабельности у мужчин и 3 случая у женщин ($20,74 \pm 9,24$ и $22,64 \pm 11,87$, соответственно). Отношение значений вариабельности между женщинами и мужчинами составило 1,13. Сравнительный анализ не выявил статистически значимых различий ($t = -0,522$; $p = 0,605$).

В 28 % исследований у мужчин и 33 % у женщин наблюдали высокие значения вариабельности C_{max} и *AUC*. Изучение ассоциации между принадлежностью к определённому полу и выявлением высокой частоты вариабельности параметров ФК, изученных в исследованиях биоэквивалентности розувастатина, мы выполнили, используя критерий χ^2 . Анализ влияния фактора половой принадлежности на частоту выявления высокой вариабельности не выявил статистически значимых различий ($\chi^2 = 0,261$; $p > 0,05$).

Таким образом, вариабельность параметров ФК розувастатина у женщин незначительно выше, чем у мужчин, однако различия статистически не значимы ($p > 0,05$). Данные литературы говорят о более высокой вариабельности ФК ЛС у женщин [11, 13].

Стоит отметить, что выявленные высокие значения вариабельности у мужчин или женщин, в целом коррелировали с данными о вариабельности на общей популяции (включающей СИ обоего пола) в ранее рассмотренных исследованиях [3].

В табл. 2 приведены значения CV_{intra} для параметров C_{max} и *AUC* 15 из 17, ранее проанализированных исследований биоэквивалентности [4], так как в одном исследовании использовался неполный повторный дизайн исследования, в другом — участвовали только

Таблица 1. Данные о вариабельности фармакокинетики розувастатина у мужчин и женщин

Исследование	М		Ж		Ж/М	Ж/М
	C_{max} , %	<i>AUC</i> , %	C_{max} , %	<i>AUC</i> , %		
1	18,02	13,79	21,65	15,75	1,20	1,14
2	11,51	9,71	11,24	10,72	0,98	1,10
3	12,16	11,45	15,10	14,31	1,24	1,25
4	13,99	15,20	24,76	33,08 [#]	1,77	2,18
5	5,73	15,61	2,88	6,96	0,50	0,45
6	14,73	26,27	23,88	25,85	1,62	0,98
7	26,17	18,42	53,12 [#]	22,83	2,03	1,24
8	3,72	10,13	3,40	4,66	0,91	0,46
9	17,39	13,64	20,17	11,57	1,16	0,85
10	31,30 [#]	16,28	33,25 [#]	26,93	1,06	1,65
11	27,04	25,17	25,59	28,86	0,95	1,15
12	44,24 [#]	43,81 [#]	22,70	24,04	0,51	0,55
13	10,73	20,31	18,99	27,70	1,77	1,36
14	26,84	25,86	31,92 [#]	29,65	1,19	1,15
15	46,69 [#]	39,72 [#]	52,34 [#]	53,04 [#]	1,12	1,34
16	15,43	17,28	32,83 [#]	39,79 [#]	2,13	2,30
17	32,27 [#]	22,85	21,07	12,50	0,65	0,55
18	36,90 [#]	27,74	23,71	19,29	0,64	0,70
СРЗНАЧ	21,94	20,74	24,37	22,64	1,19 ^{##}	1,13 ^{##}
СРГЕОМ	18,17	18,95	19,85	19,30		
МАКС	46,69	43,81	53,12	53,04		
МИН	3,72	9,71	2,88	4,66		
СО	12,28	9,24	13,01	11,87		

Примечание: C_{max} — максимальная концентрация в плазме крови; *AUC* — площадь под кривой “концентрация — время”; М — мужчины; Ж — женщины; Ж/М — отношение значений вариабельности фармакокинетического параметра у женщин к соответствующему значению у мужчин; СРЗНАЧ — среднее арифметическое значение; СРГЕОМ — среднее геометрическое значение; МАКС — максимальное значение; МИН — минимальное значение; СО — стандартное отклонение; [#] — значения, превышающие 30 % (высокая вариабельность); ^{##} — значения демонстрируют превышение вариабельности у женщин в сравнении с мужчинами.

Таблица 2. Значения вариабельности фармакокинетики в совокупной выборке субъектов обоего пола и отдельных выборках мужчин и женщин исследований биоэквивалентности розувастатина

Исследования	М + Ж		М		Ж	
	C_{max} , %	<i>AUC</i> , %	C_{max} , %	<i>AUC</i> , %	C_{max} , %	<i>AUC</i> , %
1	18,85	14,44	18,02	13,79	21,65	15,75
2	12,53	10,21	11,51	9,71	11,24	10,72
3	14,69	14,41	12,16	11,45	15,10	14,31
4	21,57	26,31	13,99	15,20	24,76	33,08 [#]
5	3,43	11,48	5,73	15,61	2,88	6,96
6	19,69	26,16	14,73	26,27	23,88	25,85
7	42,86 [#]	20,81	26,17	18,42	53,12 [#]	22,83
8	3,16	7,65	3,72	10,13	3,40	4,66
9	18,82	12,00	17,39	13,64	20,17	11,57
10	31,57 [#]	23,33	31,30 [#]	16,28	33,25 [#]	26,93
11	27,72	26,92	27,04	25,17	25,59	28,86
12	34,43 [#]	34,20 [#]	44,24 [#]	43,81 [#]	22,70	24,04
13	23,33	14,88	10,73	20,31	18,99	27,70
14	28,67	27,34	26,84	25,86	31,92 [#]	29,65
15	51,23 [#]	46,91 [#]	46,69 [#]	39,72 [#]	52,34 [#]	53,04 [#]

лица мужского пола, что не позволило учитывать эти данные в нашей работе.

В ряде исследований (под номерами 4 и 14, табл. 2) по результатам настоящего анализа были выявлены высокие значения вариабельности $C_{\max}$ и AUC у женщин. В общей популяции мужчин и женщин значения вариабельности были менее 30 %, но выше 25 %, т.е. их можно считать пограничными. Таким образом, можно предположить, что вариабельность у субъектов женского пола была выше.

После преобразования исходных данных отдельно для каждого пола рассчитали отношения геометрических средних значений фармакокинетических параметров воспроизведенных и референтных препаратов (T/R для AUC и $C_{\max}$) у мужчин и женщин.

Разницу отношений геометрических средних T/R у мужчин и женщин сравнивали с использованием порогового значения в 20 %. Используя данный критерий, обнаружили 7 случаев (2 — для $C_{\max}$ и 5 — для AUC) превышения порогового значения в 5 из 18 исследований (28 %) для AUC и для $C_{\max}$ розувастатина.

В табл. 3 приведены значения разницы средних T/R для мужчин и женщин в исследованиях биоэквивалентности. Анализ данных не выявил статистически значимых различий для $C_{\max}$ ($t = -1,675$; $p = 0,103$) и для AUC ($t = -0,282$; $p = 0,780$) у мужчин и женщин.

Таблица 3. Разница показателей отношений геометрических средних $C_{\max}$ и AUC воспроизведенного и референтного препарата у мужчин и женщин в исследованиях биоэквивалентности розувастатина

Исследования	М		Ж		Разница М – Ж	
	T/R $C_{\max}$	T/R AUC	T/R $C_{\max}$	T/R AUC	$C_{\max}$	AUC
1	1,00	1,05	0,96	0,97	0,04	0,08
2	0,88	0,90	0,96	0,94	-0,08	-0,04
3	1,07	1,04	0,95	0,88	0,13	0,16
4	0,96	0,90	0,99	0,98	-0,03	-0,08
5	1,00	1,06	1,01	1,00	-0,01	0,05
6	0,99	1,06	1,00	0,86	-0,01	0,20 [#]
7	1,14	1,11	1,14	1,04	0,00	0,07
8	1,01	1,01	1,02	0,98	-0,01	0,03
9	0,83	0,93	0,93	0,86	-0,10	0,07
10	0,97	0,91	1,00	1,07	-0,03	-0,16
11	0,81	0,84	1,06	1,06	-0,26 [#]	-0,22 [#]
12	0,95	1,10	1,03	0,99	-0,08	0,11
13	1,04	1,00	1,05	0,96	-0,01	0,03
14	0,94	0,91	1,12	1,11	-0,18	-0,20 [#]
15	0,87	0,89	1,30	1,18	-0,43 [#]	-0,29 [#]
16	1,00	1,06	0,90	0,88	0,11	0,18
17	1,13	1,03	0,94	0,97	0,19	0,06
18	0,84	0,84	1,02	1,06	-0,18	-0,23 [#]

Примечание: $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; AUC — площадь под кривой “концентрация — время”; М — мужчины; Ж — женщины; М – Ж — разница значений T/R у мужчин и женщин; T/R — отношение средних фармакокинетических параметров исследуемого (Т) и референтного препарата (R); [#] значения, превышающие порог ± 20 %.

В литературе наличие взаимосвязи “пол — лекарственная форма” в исследованиях биоэквивалентности ЛС выявляют с частотами 36 % (4 из 11 исследований) [8] и 46 % (12 из 26 исследований) [5], однако в этих работах анализ проводили для разных ЛС. Наблюдаемая частота обнаружения взаимосвязи “пол — лекарственная форма” в нашей работе и по данным литературы позволяет судить о целесообразности данной оценки в исследованиях биоэквивалентности воспроизведенных препаратов в целом и, в частности, препаратов розувастатина, с целью выявления препаратов, демонстрирующих наличие данной взаимосвязи.

Более точно оценить различия параметров ФК Т- и R-препаратов у мужчин и женщин возможно в исследованиях с полным повторным дизайном (исследования в 4 периодах).

Влияние гендерных различий на выводы о биоэквивалентности. С помощью полученных в результате нашего анализа значений вариабельности и отношений геометрических средних T/R $C_{\max}$ и AUC , по аналогии с работой М. Ibarra, et al. [8], рассчитали симуляционные 90% доверительные интервалы для 18 исследований воспроизведенных препаратов розувастатина при допущении, что количество субъектов мужского и женского пола будет приравнено к значению общей исходной выборки. Как видно из табл. 4, в результате проведенных расчетов в 10 из 18 случаев получены

Таблица 4. 90 % доверительные интервалы для отношения геометрических средних $C_{\max}$ и AUC исследуемого и референтного препарата у мужчин и женщин в исследованиях биоэквивалентности розувастатина

Исследования	N	$C_{\max}$ М		AUC М		$C_{\max}$ Ж		AUC Ж	
		L	U	L	U	L	U	L	U
1	39	0,94	1,08	1,00	1,11	0,89	1,04	0,91	1,03
2	18	0,82	0,94	0,85	0,96	0,89	1,02	0,88	1,00
3	18	1,00	1,15	0,97	1,11	0,87	1,04	0,80	0,95
4	24	0,89	1,03	0,84	0,98	0,88	1,12	0,84	1,15
5	24	0,97	1,03	0,98	1,14	1,00	1,02	0,97	1,04
6	24	0,92	1,06	0,93	1,20	0,89	1,12	0,76 [#]	0,97
7	40	1,04	1,26 [#]	1,04	1,19	0,95	1,38 [#]	0,95	1,13
8	18	0,99	1,03	0,95	1,07	1,00	1,04	0,95	1,00
9	24	0,76 [#]	0,90	0,87	1,00	0,85	1,04	0,84	0,94
10	24	0,83	1,13	0,84	0,98	0,85	1,18	0,94	1,22
11	34	0,72 [#]	0,90	0,76 [#]	0,93	0,96	1,18	0,94	1,19
12	28	0,78 [#]	1,15	0,91	1,33 [#]	0,93	1,14	0,88	1,10
13	28	0,99	1,09	0,91	1,09	0,96	1,14	0,85	1,09
14	28	0,83	1,06	0,81	1,02	0,97	1,29 [#]	0,97	1,27 [#]
15	36	0,73 [#]	1,04	0,76 [#]	1,04	1,07	1,58 [#]	0,96	1,43 [#]
16	28	0,94	1,08	0,98	1,15	0,77 [#]	1,04	0,74 [#]	1,05
17	36	0,99	1,28 [#]	0,94	1,13	0,86	1,02	0,93	1,02
18	24	0,71 [#]	1,01	0,73 [#]	0,96	0,91	1,15	0,97	1,17

Примечание: $C_{\max}$ — максимальная концентрация в плазме крови; AUC — площадь под кривой “концентрация — время”; М — мужчины; Ж — женщины; L — нижняя граница 90 % доверительного интервала; U — верхняя граница 90 % доверительного интервала; [#] значения, не укладываемые в диапазон 80,00 – 125,00 %.

доверительные интервалы, не укладывающиеся в допустимый диапазон 80,00 – 125,00 %.

У мужчин симуляционные 90 % доверительные интервалы, не укладывающиеся в диапазон 80,00 – 125,00 %, были получены в 7 исследованиях (39 %), у женщин в 5 исследованиях (28 %). Анализ ассоциации между принадлежностью СИ к определённому полу и выявлением неэквивалентных результатов исследований биоэквивалентности розувастатина (не укладывающихся в диапазон 80,00 – 125,00 %) с использованием критерия χ^2 показал отсутствие статистически значимой взаимосвязи ($\chi^2 = 0,125$; $p > 0,05$).

Проведенные теоретические расчеты 90 % доверительных интервалов лишь косвенно отражают влияние половых различий взаимодействия “пол — лекарственная форма” и вариабельности, так как для получения точных оценок требуется, чтобы полученные значения отношений средних (T/R), CV_{intra} и доверительные интервалы коррелировали с количеством субъектов, включенных в анализ. В нашем анализе количество субъектов было искусственно масштабировано. Различия вариабельности параметров C_{max} и AUC розувастатина у мужчин и женщин статистически не значимы. Однако в 28 % исследований была обнаружена разница более, чем 20 % между T- и R-ЛС у мужчин и женщин. Частота выявления небиоэквивалентных результатов при проведении симуляционных расчетов для мужчин и женщин составила 55 %. По данным литературы, вспомогательные вещества могут оказывать разное влияние на фармакокинетику ЛС у мужчин и женщин. В связи с этим при различиях состава вспомогательных веществ между T- и R-ЛС, можно рекомендовать планировать исследования с участием и мужчин, и женщин (по возможности в равной пропорции), и проводить дополнительную гендерную оценку вариабельности параметров ФК в рамках оценки результатов исследований биоэквивалентности с целью повышения репрезентативности результатов.

ВЫВОДЫ

1. В результате проведенного ретроспективного анализа вариабельности фармакокинетических параметров розувастатина (C_{max} и AUC) у женщин высокие значения (CV_{intra} более 30 %) были выявлены в 6, а у мужчин — в 5 из 18 исследований. Сравнительный анализ CV_{intra} , C_{max} и CV_{intra} , AUC у мужчин и женщин не выявил статистически значимых различий ($p \geq 0,05$).

2. Анализ разности отношений геометрических средних фармакокинетических параметров C_{max} и AUC исследуемого и референтного ЛС у мужчин и женщин продемонстрировал наличие более чем 20 % различий в 28 % исследований розувастатина.

3. Симуляционный анализ результатов исследований биоэквивалентности розувастатина у субъектов мужского и женского пола показал, что частота неэк-

вивалентных результатов у мужчин составила 39 %, у женщин — 28 %. Влияние гендерного фактора на частоту выявления не эквивалентных результатов в исследованиях биоэквивалентности не установлено ($\chi^2 = 0,125$; $p > 0,05$).

Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ “НЦЭСМП” Минздрава России № 056-00023-18-02 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР ААА-А18-118021590046-9).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич, *Клин. фармакокинетика, Практика дозирования лекарств*, Литтерра, Москва (2005).
2. О. В. Решетько, К. А. Луцевич, *Фармакогенет. и фармакогеном.*, № 1, 4 – 11 (2015).
3. Д. П. Ромодановский, Д. В. Горячев, *Ведомости НЦЭСМП*, 7(3), 142 – 149 (2017).
4. Д. П. Ромодановский, М. А. Драницына, Д. В. Горячев, и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, 78(6), 19 – 25 (2015); doi: 10.30906 / 0869-2092-2015-78-6-19-25.
5. M. L. Chen, S. C. Lee, M. J. Ng, et al., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 68(5), 510 – 521 (2000); doi:10.1067 / mcp. 2000.111184.
6. L. Endrenyi, L. Tothfalusi, *Pharm. Res.*, 16, 186 – 188 (1999); doi: 10.1023 / A:1018899504711.
7. W. W. Hauck, T. Hyslop, M. L. Chen, et al., *Pharm. Res.*, 17(4), 375 – 380 (2000); doi: 10.1023 / A:1007508516231.
8. M. Ibarra, M. Va'zquez, P. Fagiolino, *Clin. Ther.*, 39, 23 – 33 (2017); doi: 10.1016 / j.clinthera.2016.11.024.
9. G. Koren, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, 20(3), 358 – 361 (2013).
10. G. Koren, H. Nordeng, S. MacLeod, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 93(3), 260 – 262 (2013); doi:10.1038 / clpt.2012.233.
11. D. R. Mattison, *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, 20(3), 340 – 349 (2013).
12. J. M. Nicolas, P. Espie, M. Molimard, *Drug Metab. Rev.*, 41(3), 408 – 421 (2009); doi: 10.1080 / 10837450902891485.
13. O. P. Soldin, S. H. Chung, D. R. Mattison, *J. Biomed. Biotechnol.*, 2011, 187103, Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3051160/pdf/JBB2011-187103.pdf>; doi:10.1155 / 2011 / 187103.

Поступила ???

SEARCH FOR GENDER DIFFERENCES OF PHARMACOKINETICS IN BIOEQUIVALENCE STUDIES OF GENERIC DRUGS ON THE EXAMPLE OF ROSUVASTATIN

D. P. Romodanovsky 1, A. L. Khokhlov 2, D. V. Goryachev1, A. E. Miroshnikov 2

1 Scientific Center for Expert Evaluation of Medicinal Products, Petrovsky Blvd 8/2, Moscow 127051, Russian Federation.

2 Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of Russia, st. Revolutionary, 5, Yaroslavl 150000, Russian Federation.

It is presented the results of the analysis of the influence of the factor “gender” on the variability of the pharmacokinetic parameters C_{max} and AUC of rosuvastatin and on the results of bioequivalence studies.

The analysis includes the results of 18 bioequivalence studies of rosuvastatin, in which 495 healthy volunteers

(234 men and 261 women) took part. Given the administration of two drugs by each subject, 1980 data sets were analyzed (for $C_{\max}$ and AUC parameters).

The data obtained demonstrate that in the bioequivalence studies of rosuvastatin, there are no statistically significant gender differences in the intraindividual variability of $C_{\max}$ and AUC . The relationship between the factor of gender and the frequency of detection of high intraindividual variability has not been established.

In 28 % of studies in men and women, differences were found between the formulations of the generic and reference drugs, due to more than 20 % of the difference

between the ratios of geometric mean T/R parameters $C_{\max}$ and AUC . The analysis did not reveal statistically significant differences.

Simulation analysis of the influence of the factor “gender” on the results of bioequivalence studies of rosuvastatin showed that frequency of non-equivalent results in men was 39 %, in women — 28 %. The relationship between the factor of gender and the frequency of detection of non-equivalent results has not been established.

Key words: bioequivalence; rosuvastatin; gender differences; intra-subject variability.