

С. И. Осокин, В. А. Куркачева, Р. Н. Гайнуллин

ЛОГАРИФМИЧЕСКОЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЕ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ В СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКЕ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

Ключевые слова: Ключевые слова: биоэквивалентность, логарифмическое преобразование.

При оценке биоэквивалентности в исследованиях дженериков большинство статистических моделей часто используется в предположении о нормальности распределения и аддитивности случайных величин. Исходя из этого, большинство руководств требуют логарифмического преобразования данных до начала статистической обработки. Утверждается, что такое преобразование улучшает статистику распределения данных, приближая его к нормальному виду. Данная работа показывает, что логарифмическое преобразование не дает ожидаемого результата на приближение распределения к нормальному виду, поэтому подобный подход должен применяться крайне осторожно.

Keywords: bioequivalence, logarithmtransform.

Assumptionsofnormality, additivityoftheusedstatistical model and the homogeneity of the variance are of pivotal importance to most statistical procedures used in the assessment of bioequivalence (BE).With regard to the normality assumption, most international guidelines require that such data be transformed to its natural logarithm prior to any statistical treatment. It is claimed that transformation would either improves or restores the distribution of the random subject and random error terms to normal. This study clearly demonstrate that LnT has invariably failed to achieve the desirable impact on the normality distribution of BE data, thus it should be undertaken with extreme caution and adequate justification.

Введение

Исследование биоэквивалентности является основным методом оценки терапевтической взаимозаменяемости препарата-дженерика и оригинального синтезированного лекарственного препарата. Оригинальным препаратом является лекарственное средство, впервые синтезированное или использованное разработчиком препарата для целей медикаментозного лечения или профилактики определенных заболеваний. Перед выводом на рынок препарат обязан пройти клинические испытания и проверку на эффективность. Право на производство оригинального препарата защищается соответствующим патентом, который имеет конечный срок действия – обычно около 20 лет. По истечении срока патента становится разрешенным производство препаратов-аналогов, называемых дженериками. Соответственно, другие производители получают возможность выпуска препаратов аналогичного состава, но по более низкой стоимости по сравнению с оригиналом.

Требования к препаратам-дженерикам, оговоренные в правилах регистрации таких препаратов, значительно менее строгие. Для допуска на рынок дженерика не требуется проведение полноценных клинических испытаний. Необходимо лишь доказательство фармацевтической и фармакокинетической эквивалентности оригинальному препарату – так называемая биоэквивалентность [1].

Для оценки биоэквивалентности используется сравнительное испытание фармакокинетических параметров оригинального препарата и дженерика [2]. В качестве параметров оценки используется максимальная концентрация препарата в крови пациента (C_{max}) и время ее достижения (T_{max}), а также площадь под графиком зависимости концентрации препарата от времени (AUC). Биоэквивалентность считается доказанной, если границы 90% доверительного интервала для показателей отношения значений параметров ис-

следуемого препарата к значениям оригинального препарата находятся в пределах 80–120% [3].

Для применения дисперсионного анализа (ANOVA) и расчета доверительных интервалов используется логарифмическое преобразование исходных параметров [4]. Полученные значения логарифмов считаются случайной величиной с нормальным законом распределения вероятности [5]. Строго обоснования справедливости подобного подхода нет. Есть ряд правдоподобных предположений, указывающих на то, что подобное преобразование приближает характер распределения случайных величин к нормальному, при условии, что стандартные отклонения не пропорциональны самим значениям случайных величин [6]. Однако, если эти предположения неверны, то неверным будет и следствие. Цель данной работы – изучить, как при определенных условиях логарифмирование значений измеряемых параметров может влиять на достоверность статистической оценки в зависимости от начального распределения случайной величины.

Методы исследования

С помощью программы MatLab были сгенерированы случайные последовательности данных с одинаковым значением математического ожидания ($\mu = 100$) и разными значениями стандартного отклонения ($\sigma = 5, 10, 20, 30$ и 40). Для генерации случайных последовательностей использовалось восемь различных моделей распределения вероятностей: нормальное, равномерное, Вейбулла, Гамма-распределение, логнормальное, Бета-распределение, распределение Стьюдента и распределение Фишера. Математическое описание функций плотности вероятности для данных распределений даны ниже:

Нормальное распределение

$$\frac{1}{\sigma \cdot \sqrt{2\pi}} \exp\left[-0.5 \cdot \left(\frac{x - \mu}{\sigma}\right)^2\right],$$

где μ – математическое ожидание, а σ – стандартное отклонение.

Логнормальное распределение

$$\frac{1}{x \cdot \sigma \cdot \sqrt{2\pi}} \exp\left[-0.5 \cdot \left(\frac{\ln(x) - \mu}{\sigma}\right)^2\right],$$

где μ – натуральный логарифм от математического ожидания, σ – натуральный логарифм от стандартного отклонения и $x > 0$.

Бета-распределение

$$\frac{\Gamma(s_1 + s_2)}{\Gamma(s_1) \cdot \Gamma(s_2)} \cdot x^{s_1-1} \cdot (1-x)^{s_2-1},$$

где $(s_1, s_2) > 0$ и $0 < x < 1$.

Равномерное распределение

$$\frac{1}{b - a},$$

где b и a – границы интервала, при условии $a < b$ и $a \leq x \leq b$.

Распределение Вейбулла

$$s x^{s-1} \exp(-x^s),$$

где $s > 0$ и $x > 0$.

Гамма-распределение

$$\frac{x^{s-1} \cdot e^{-x}}{\Gamma(s)},$$

где $s > 0$ и $x > 0$.

Распределение Стьюдента

$$\frac{\Gamma\left(\frac{d+1}{2}\right)}{\Gamma\left(\frac{d}{2}\right) \cdot \sqrt{\pi \cdot d}} \cdot \left(1 + \frac{x^2}{d}\right)^{-0.5 \cdot (d+1)},$$

где d – количество степеней свободы, x – вещественное число.

Распределение Фишера

$$\frac{d_1^{0.5 \cdot d_1} \cdot d_2^{0.5 \cdot d_2} \cdot \Gamma\left(\frac{d_1 + d_2}{2}\right)}{\Gamma(0.5 \cdot d_1) \cdot \Gamma(0.5 \cdot d_2)} \cdot \frac{x^{0.5 \cdot (d_1-2)}}{(d_2 + d_1)^{0.5 \cdot (d_1+d_2)}},$$

где $d_1, d_2 > 0$ – количество степеней свободы, x – вещественное число.

Значения стандартных энтальпий образования и свободных энергий Гиббса в газовой фазе ($T=298,15$ К, $p=1$ атм) рассчитаны с учетом энергии нулевых колебаний, а также соответствующих термических поправок к электронной энергии.

Сравнение данных

Показатели нормальности определялись как для линейной, так и для логарифмической шкалы значений. Дифференциальные показатели нормальности (DNI) вычислялись согласно следующей формуле:

$$DNI = (NI - Lag) - (NI - Ltm)$$

Положительные значения дифференциальных показателей нормальности свидетельствуют о распределении, более близком к нормальному, а отрицательные значения – наоборот – показывают отклонение от нормального характера распределения.

Другим характерным показателем для сравнения распределений является ширина наиболее узкого доверительного интервала (WCI), которая определяется как разность между верхней и нижней границей диапазона изменения параметров для обеих шкал. Соответственно, дифференциальная ширина доверительного интервала (DWCI) получается следующим образом:

$$DWCI = (WCI - Lag) - (WCI - Ltm)$$

Положительные значения данного показателя свидетельствуют в пользу решения о неэквивалентности препарата, что связано с повышением рисков для производителя вследствие неверной оценки. Отрицательные значения увеличивают вероятность ошибочного решения о биоэквивалентности, что ведет к повышению рисков для пациента.

Результаты соответствующих измерений представлены на рис. 1 и рис. 2.

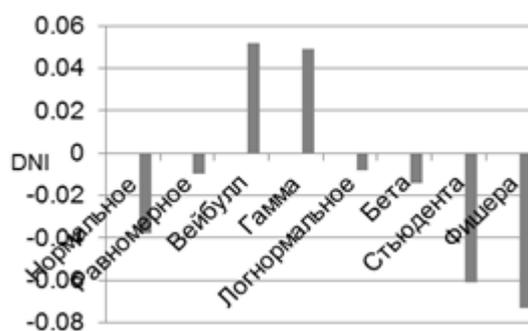


Рис. 1 - Дифференциальный показатель нормальности для последовательностей с различным распределением случайной величины

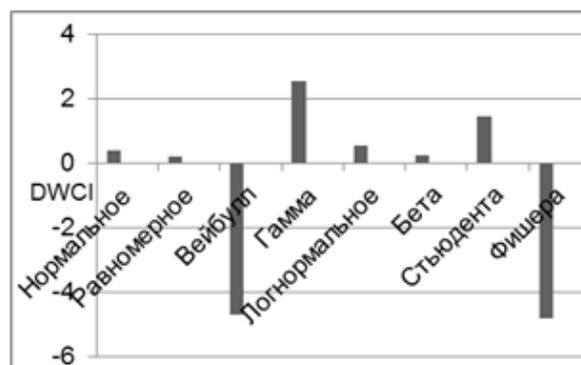


Рис. 2 - Дифференциальная ширина доверительного интервала для последовательностей с различным распределением случайной величины

Литература

1. D. J. Schuirmann, J. Pharmacokinet / Biopharm. – 1987. – Vol. 15, № 6. – С. 657–680
2. М. И. Евгеньев, С. Ю. Гармонов, Н. С. Шитова В. И. Погорельцев / Вестник Казанского технологического университета. – 2004. – №1-2. – С. 74-81.
3. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Оценка биоэквивалентности лекарственных средств: Методические указания. Москва: ФГУ «Научный центр

- экспертизы средств медицинского применения». – 2008. – 33 С.
4. Г. Г. Исламова, Т. З. Лыгина, А. М. Губайдуллина / Вестник Казанского технологического университета. – 2010. - №8. – С. 257-262
5. В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин, Прикладная медицинская статистика: Учебное пособие. Спб.: ФОЛИАНТ, 2003, 432 С.
6. J. P. Lui and C. S. Weng / Commun Stat-Theor M. – 1994. – Vol. 23. – С. 421-434

© **С. И. Осокин** - к.ф.-м.н., научный сотрудник кафедры технической физики и энергетики К(П)ФУ; **В. А. Куркачева** – магистр КНИТУ; **Р. Н. Гайнуллин** – д.т.н., проф., зав. каф. автоматизированных систем сбора и обработки информации КНИТУ, gainullin@kstu.ru.