

Индивидуальные особенности фармакокинетики флударабина фосфата при лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом

Родионов Г. Г.¹, Шантырь И. И.¹, Василюк В. Б.^{2,3}, Колобова Е. А.¹, Светкина Е. В.¹,
Фарапонова М. В.², Верведа А. Б.^{2,5}, Сыраева Г. И.^{2,4}, Захаров К. А.²

¹ — ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова»
Министерства Российской Федерации по делам гражданской обороны, чрезвычайным ситуациям
и ликвидации последствий стихийных бедствий, Санкт-Петербург, Россия

² — Общество с ограниченной ответственностью «Научно-исследовательский центр Эко-безопасность»,
Санкт-Петербург, Россия

³ — ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁴ — ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

⁵ — ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии имени академика С.Н. Голикова
Федерального медико-биологического агентства» Россия, Санкт-Петербург

Аннотация. Флударабин является антиметаболитом из группы пуринов, обладает выраженным иммуносупрессивным эффектом. Ингибирующий эффект флударабина зависит от его концентрации в плазме крови. Кроме того, фенотипические характеристики пациентов оказывают влияние на фармакокинетический и фармакодинамический профиль лекарственного соединения, что обуславливает необходимость персонифицированного подхода к режиму дозирования. Для изучения индивидуальных показателей фармакокинетики у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом с международным непатентованным наименованием (МНН) флударабин был разработан и валидирован в соответствии с международными требованиями хромато-масс-спектрометрический метод количественного определения в плазме крови 2-фтор-ара-А — активного метаболита флударабина фосфата. Установлена значительная индивидуальная вариабельность основных фармакокинетических показателей у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м², так коэффициент вариабельности C_{max} составил 42 %, T_{max} — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. Следует отметить и высокую межиндивидуальную вариабельность флударабина, к примеру, через 24 ч после приёма исследуемого препарата максимальная и минимальная концентрации в плазме крови метаболита флударабина 2-фтор-ара-А у разных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом различались в 9 раз. Индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров, характеризующих всасывание (C_{max}/AUC_{0-t}) и общий клиренс активного метаболита флударабина, статистически значимо связана с сочетанием гендерных и антропометрических факторов.

Ключевые слова: флударабин; В-клеточный хронический лимфолейкоз; терапевтический лекарственный мониторинг; фармакокинетика; персонифицированная медицина

Для цитирования:

Родионов Г.Г., Шантырь И.И., Василюк В.Б., Колобова Е.А., Светкина Е.В., Фарапонова М.В., Верведа А.Б., Сыраева Г.И., Захаров К.А. Индивидуальные особенности фармакокинетики флударабина фосфата при лечении пациентов с хроническим лимфолейкозом. *Качественная клиническая практика*. 2021;(2):67-77. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-67-77>

Individual features of the pharmacokinetics of fludarabine phosphate in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia

Rodionov GG¹, Shantyr' II¹, Vasilyuk VB^{2,3}, Kolobova EA¹, Svetkina EV¹,
Faraponova MV², Verveda AB^{2,5}, Syraeva GI^{2,4}, Zakharov KA²

¹ — The FSBI «The Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine»,
EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

² — The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Peterburg, Russia

³ — North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Peterburg, Russia

⁴ — FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Peterburg, Russia

⁵ — Golikov Research Center of Toxicology, St. Peterburg, Russia

Abstract. Fludarabine is a purine antimetabolite with a pronounced immunosuppressive effect. The inhibitory effect of fludarabine depends on its concentration in blood plasma. In addition, the phenotypic characteristics of patients affect the pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of the drug, which necessitates a personalized approach to the dosage regimen. The chromatography-mass spectrometric method for the quantitative determination of 2-fluorine in blood plasma was developed for studying the individual parameters of pharmacokinetics of the international non-proprietary name (INN) fludarabine in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia during the standard course. Such method for the quantitative determination of 2-fluorine in blood plasma was developed and validated in accordance with international requirements. Significant individual variability of the main pharmacokinetic parameters in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia with a single oral administration of the drug with INN fludarabine at a dose of 40 mg/m² was established, so the coefficient of variability C_{\max} was 42 %, T_{\max} — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. It should be noted that there is a high interindividual variability of fludarabine, for example, 24 hours after taking the study drug, the maximum and minimum plasma concentrations of the fludarabine metabolite 2-fluoro-ara-A in different in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia differed 9 times. Individual variability of pharmacokinetic parameters characterizing absorption (C_{\max}/AUC_{0-t}) and total clearance of the active metabolite of fludarabine is statistically significantly associated with a combination of gender and anthropometric factors.

Keywords: fludarabine; B-cell chronic lymphocytic leukemia; therapeutic drug monitoring; pharmacokinetics; personalized medicine

For citation:

Rodionov GG, Shantyr' II, Vasilyuk VB, Kolobova EA, Svetkina EV, Faraponova MV, Verveda AB, Syraeva GI, Zakharov KA. Individual features of the pharmacokinetics of fludarabin phosphate in the treatment of patients with chronic lymphocytic leukemia. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika = Good Clinical Practice*. 2021;(2):67-77. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-2-67-77>

Введение / Introduction

Универсальный механизм метаболизма лекарственного средства в каждом конкретном случае реализуется в зависимости от функционального статуса организма, который в свою очередь определяется особенностями его гено- и фенотипа.

Несомненно, велико значение генетических полиморфизмов ферментов метаболизма ксенобиотиков в формировании индивидуального ответа на фармакотерапию. Эти генетические факторы представляют собой полиморфные участки генов, которые обуславливают особенности белкового синтеза, определяющего через ферментативную систему фармакодинамику и фармакокинетику [1–5].

Персонализация лекарственной терапии с помощью генотипирования на практике не оправдала надежд [6]. Это обусловлено тем, что в процессе жизни накапливается приобретаемый динамичный детоксикационный потенциал ко всем ксенобиотикам, в том числе лекарственным средствам. На первый план выступает индивидуальный фенотип метаболизма, который в каждый конкретный момент зависит от множества факторов, предсказать и учесть которые практически невозможно. В первую очередь реакция на действие лекарственного препарата зависит от функционального состояния органов, отвечающих за метаболизм и элиминацию — печень, почки, кишечник.

Также широко известно, что фармакологический ответ в ходе применения лекарственных препаратов

у различных больных неодинаков и зависит от антропометрических характеристик, образа жизни, характера питания, сопутствующих заболеваний [7, 8].

Таким образом, индивидуальный фармакодинамический профиль конкретного лекарственного соединения оказывает существенное влияние на эффективность проводимой терапии, что вызывает необходимость персонализированного подхода к режиму его дозирования и введения [9]. Особенно это актуально для лекарственных средств с узким терапевтическим диапазоном и при тех заболеваниях, от эффективности терапии которых зависит жизнь пациента. Прежде всего это касается онкологической патологии.

В последние годы в лечении лимфопролиферативных заболеваний достигнуты определённые успехи благодаря введению в стандарты терапии новых химиопрепаратов. Один из них: флударабин — цитостатик, имеющий благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Флударабин (F-ara-A) представляет собой пуриновый аналог, обычно используемый для лечения В-клеточных злокачественных новообразований, который влияет на различные этапы синтеза ДНК и РНК.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния на модельные параметры фармакокинетики индивидуальных характеристик пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом МНН флударабин.

Материалы и методы / Material and methods

Настоящее исследование проводилось в соответствии с международными стандартами, а также в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинской декларации [10]. В исследование было включено 36 пациентов обоего пола с В-клеточным хроническим лимфолейкозом в возрасте от 45 до 65 лет включительно. Диагноз В-клеточного хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) установлен согласно рекомендациям рабочей группы NCI (*англ.* National Cancer Institute) [11]. Установленный диагноз В-клеточного ХЛЛ был подтверждён результатами биопсии костного мозга и иммунофенотипирования, давностью не более 3 месяцев, на стадии А или В по классификации Binet, требующий лечения. Балл по шкале ECOG составил 0–2. Клинические ковариаты для стандартного пациента были основаны на средней оценке дозы, рассчитанной по площади поверхности тела (ППТ) в соответствии с клиническими рекомендациями. Так как флударабин вводился в виде монофосфатной формы, основанная на модели доза F-ара-А была умножена в 1,28 раза для преобразования в эквивалентные дозы F-ара-АМР (на основе соотношения молекулярных масс) [12].

Все пациенты получали препарат с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² один раз в день перорально в течение 5 дней подряд натошак. Дозы исследуемого препарата были рассчитаны исходя из количества миллиграммов флударабина фосфата на квадратный метр ППТ, измеренной перед назначением исследуемого препарата (мг/м²). ППТ пациента была вычислена согласно методу Mosteller: $ППТ (м^2) = \sqrt{V (рост\ пациента\ (см) \times масса\ тела\ (кг)) / 3600}$. Выбранная доза препарата и продолжительность курса лечения пациентов полностью соответствовали утверждённой инструкции по медицинскому применению [13].

Согласно исследованиям фармакокинетики и фармакодинамики, в организме человека флударабин быстро и полностью дефосфорилируется до активного метаболита — нуклеозида 2-фтор-арабинофуранозиладенин (2-фтор-ара-А). После приёма внутрь флударабина максимальные уровни 2-фтор-ара-А в плазме достигаются через 1–2 часа. Средняя биодоступность 2-фтор-ара-А находится в пределах 50–65 %. Терминальный период полувыведения 2-фтор-ара-А составляет примерно 20 часов [14, 15].

Забор образцов крови для определения концентрации 2-фтор-ара-А (основного метаболита флударабина) в первый день приёма препарата производился непосредственно перед приёмом и спустя 15 мин, 30 мин, 45 мин, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 10 и 24 часа после приёма. Забор образцов крови производился в подписанные 5 мл пробирки с антикоагулянтом (ЭДТА, этилендиаминтетраацетат), предназначенным для получения плазмы крови. Плазму немедленно отделяли центрифугированием при 10 °С, 2500 оборотах в течение 15 минут.

Для изучения индивидуальных показателей фармакокинетики у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при стандартном курсе лечения препаратом с международным непатентованным наименованием (МНН) флударабин был разработан и валидирован в соответствии с требованиями Европейского экономического сообщества (ЕЭС) и Европейского агентства лекарственных средств (*англ.* European Medicines Agency; EMA) хромато-масс-спектрометрический метод количественного определения в плазме крови 2-фтор-ара-А — активного метаболита флударабина фосфата [4, 16]. В качестве основы для разработки метода взяты данные публикаций [17, 18]. Методика реализована на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent 1200» с тройным квадруполом «Agilent 6460», США. Валидация методики включала: линейность метода; установление пределов количественного определения; точность и достоверность внутри аналитической серии; точность и достоверность между аналитическими сериями; селективность; стабильность аналита. Линейный диапазон метода составил — 2,5–500 нг/мл, $R^2 > 0,99$. 2-фтор-ара-А экстрагировали из образцов плазмы крови объёмом 200 мкл путём осаждения белков ацетонитрилом, содержащим 0,1 % муравьиной кислоты. В качестве внутреннего стандарта использовался кладрибин. Разделение осуществлялось на аналитической колонке Zorbax Eclipse Plus C18 Analytical 250 мм × 4,6 мм × 5 мкм в изократическом режиме со скоростью потока 0,5 мл/мин. В качестве элюента использовалась смесь ацетонитрила и воды, содержащей 0,1 % муравьиной кислоты в соотношении 1:3. Использовали систему ионизаций электроспреев в положительной полярности (ESI +) и мониторинг множественных реакций (MRM). Для количественного определения выбраны ионные пары 286,1/154,1 для 2-фтор-ара-А и 286,1/170,0 для внутреннего стандарта. Время удерживания 2-фтор-ара-А составляло 5,03 мин. Общее время анализа — 6,5 минут. Используемый простой способ осаждения белков при приготовлении образцов и быстрое хроматографическое разделение аналита и эндогенных компонентов плазмы крови показал приемлемый результат без каких-либо значимых эффектов наложения. Воспроизводимость, прецизионность и правильность достигалась во всём интервале концентраций. Аналит оставался стабильным как при краткосрочном, так и при долгосрочном хранении. Отклонения результатов анализа образцов, прошедших 3 цикла заморозки и разморозки, от свежеприготовленных образцов не превышали 15 %. Готовые к анализу образцы плазмы с добавлением оставались стабильны после 24 часов хранения в автосамплере при комнатной температуре.

Математико-статистический анализ результатов осуществляли с использованием пакетов Microsoft Excel 2013, STATISTICA 10.0 и программы PKSolver [19].

Фармакокинетические параметры (ФКП) рассчитывали с применением модельно-независимого подхода [20], а также использовали одно- и двухкамерных моделей, построенных с применением программы PKSolver.

Для оценки возможной связи индивидуальных особенностей исследуемых лиц (антропометрических факторов) с ФКП использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (для количественных переменных) и точечно-бисериальный коэффициент корреляции (взаимосвязь дихотомических переменных (гендерной принадлежности) и ФКП).

Эффекты взаимодействия антропометрических факторов и их возможное влияние на ФКП оценивали с использованием модуля GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0

Результаты / Results

Результаты измерения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² представлена на рис. 1.

Отмеченные на рис. 1 значительные стандартные отклонения концентрации 2-фтор-ара-А во всех временных точках забора крови свидетельствуют о его значительной индивидуальной вариабельности. Это подтверждается статистическими показателями, приведёнными в табл. 1.

Приведённые в табл. 1 статистические данные убедительно показывают вариабельность откликов

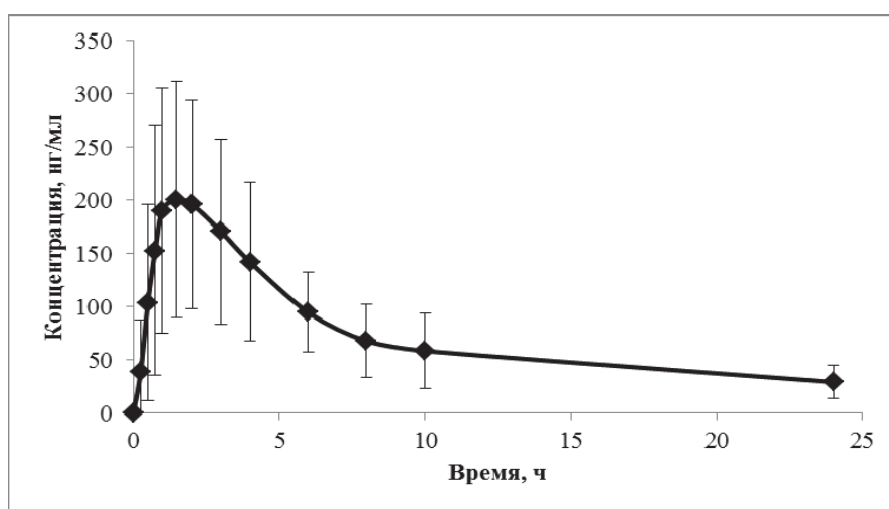


Рис. 1. Усреднённые значения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 1. Mean of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral administration of the drug with INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

Таблица 1

Статистические показатели, характеризующие фармакокинетику и индивидуальные различия концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном пероральном приёме препарата с МНН флударабин

Table 1

Statistics of pharmacokinetics and individual differences concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine

Статистические показатели/ Statistics	Фармакокинетические параметры/ Pharmacokinetics				
	C _{max}	T _{max}	AUC _{0-t}	K _{el}	T _{1/2}
Медиана/ Median	207	1,50	1459	0,059	11,67
Стандартное отклонение/ Standard Deviation	99	1,61	790	0,014	3,14
Коэффициент вариации, % / Coefficient of Variation	42	92	45	23	26
Максимум/ Maximum	493	10,00	3839	0,095	19,58
Минимум/ Minimum	98	0,25	799	0,035	7,30
Макс./ Мин. / Max/Min	5,0	40	4,8	2,7	2,68

Примечания: C_{max} — максимальное значение концентрации; T_{max} — время достижения максимальной концентрации; AUC_{0-t} — площадь под фармакокинетической кривой начиная с момента приёма препарата до последнего забора крови; K_{el} — константа выведения; T_{1/2} — период полувыведения препарата.

Notes: C_{max} — maximum concentration value; T_{max} — time to reach maximum concentration in plasma; AUC_{0-t} — area under the curve from the moment of taking the drug until the last blood sampling; K_{el} — derivation constant; T_{1/2} — elimination half-life.

организма отдельных пациентов на одинаковую дозу принимаемого препарата. Разброс крайних значений, приведённый в последней строке таблицы по всем показателям фармакокинетической кривой и графически отражённый на рис. 2, даёт основание для вывода о необходимости использования индивидуального подбора эффективной дозы.

Обращает на себя внимание, что через 24 ч после однократного приёма препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² максимальная концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови разных пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом составляла 92,9 нг/мл, а минимальная — 10,3 нг/мл, т. е. различалась в 9 раз. С учётом того, что продолжительность курса лечения пациентов составляет 5 дней, последующий приём препарата будет наслаиваться на остаточную его дозировку от предыдущего приёма, а значит, индивидуальные различия в концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов будут только увеличиваться.

Принимая во внимание возможное влияние антропометрических характеристик пациентов на индивидуальный фармакокинетический профиль, проводили анализ их взаимосвязи с применением корреляционного анализа. В качестве основных индивидуальных показателей использовали пол и возраст, т. к. дозирование препарата с учётом площади тела априори учитывало рост и массу тела (МТ) пациентов.

Анализ корреллограммы основных ФКП и гендерно-возрастных переменных (рис. 3) показал, что прямая, статистически значимая ($p \leq 0,05$) корреля-

ционная связь высокой тесноты по шкале Чеддока (r_s равен 0,814) отмечена только между фармакокинетическими показателями C_{\max} и $AUC_{0-\infty}$. Между возрастными данными и C_{\max} , $AUC_{0-\infty}$ также установлены прямые статистически значимые связи ($p \leq 0,05$), однако сила связи по шкале Чеддока отнесена к категории «умеренная» (от 0,3 до 0,5). Между гендерно-возрастными переменными и периодом полувыведения, а также другими ФКП, не представленными на рис. 3, статистически значимых выраженных связей установлено не было.

Приведённые на рис. 3 данные свидетельствовали о том, что анализируемые параметры зависели от фенотипических особенностей организма, включающих антропометрические характеристики пациентов, которые целесообразно учитывать при дозировании. Однако уровень взаимосвязи отдельных признаков выражен незначительно, что требует комплексного учёта влияния гендерно-антропометрических переменных.

Для оценки возможного влияния на ФКП как отдельных показателей (факторов), характеризующих пациентов на организменном уровне, так и их взаимодействия применяли модуль GLM (Общие линейные модели) программы STATISTICA 10.0. Модуль GLM предоставляет различные модели для анализа планов дисперсионного анализа с непрерывными и категориальными предикторами. В качестве зависимых переменных выступали отдельные ФКП, в качестве категориального предиктора — пол, в качестве непрерывных предикторов — возраст и масса тела.

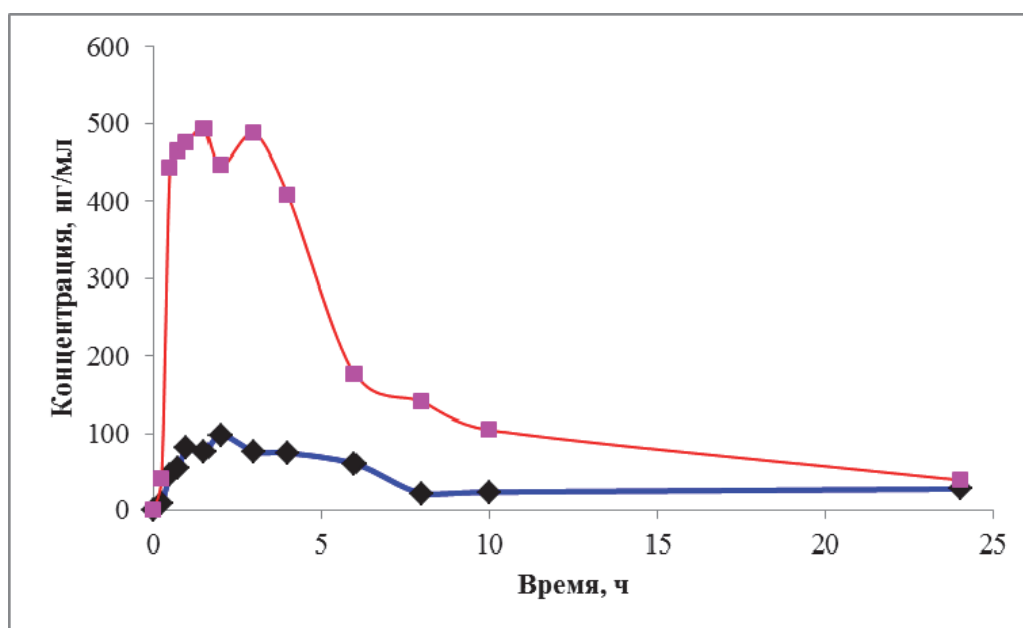


Рис. 2. Крайние значения фармакокинетики концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²
Figure 2. The extreme pharmacokinetics values of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

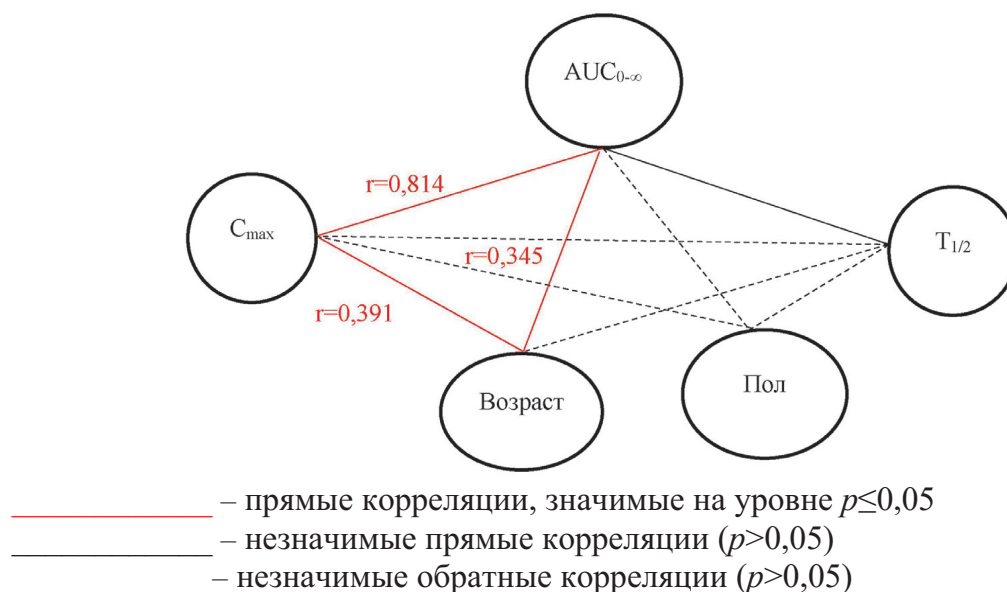


Рис. 3. Коррелограмма ФКП и гендерно-возрастных переменных пациентов при однократном приёме препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 3. Correlogram of pharmacokinetics and gender-age variables of patients with a single dose of the drug with INN fludarabine at dose of 40 mg/m²

Результаты факторного дисперсионного анализа с использованием модуля GLM показали (табл. 2), что ни один из анализируемых факторов, а также их взаимодействие не оказали статистически значимого влияния на уровень $AUC_{0-\infty}$.

Таблица 2

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра $AUC_{0-\infty}$ с использованием модуля GLM

Table 2

The results of the factorial analysis of variance of the values of the pharmacokinetic parameter $AUC_{0-\infty}$ using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	1,982	0,169
МТ/Weight	1,844	0,184
Пол/Gender	0,002	0,964
Возраст*МТ/Age*Weight	0,570	0,456
Возраст*Пол/ Age*Gender	2,703	0,110
МТ*Пол/Weight*Gender	1,933	0,174
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	3,174	0,085

Аналогичные результаты были получены в отношении значительной части изучаемых ФКП — AUC_{0-t} , C_{max} , $T_{1/2}$ и K_{el} .

Однако на часть показателей, рассчитываемых с использованием модельно-независимого метода — MRT (среднее время удержания препарата в крови),

Cl/F (общий клиренс без учёта абсолютной биодоступности (F)), C_{max}/AUC_{0-t} (показатель относительной скорости всасывания) — анализируемые факторы оказали статистически значимое воздействие (табл. 3—5).

Таблица 3

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра MRT с использованием модуля GLM

Table 3

Results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter MRT using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст / Age	0,000	0,984
МТ/Weight	0,977	0,331
Пол/Gender	4,555	0,041*
Возраст*МТ/Age*Weight	0,752	0,393
Возраст*Пол/ Age*Gender	0,043	0,837
МТ*Пол/Weight*Gender	0,272	0,606
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	0,100	0,754

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Таблица 4

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра Cl/F с использованием модуля GLM

Table 4

Results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter Cl/F (total clearance excluding absolute bioavailability) using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	1,173	0,287
МТ/Weight	7,863	0,009*
Пол/Gender	0,456	0,504
Возраст*МТ/Age*Weight	4,521	0,042*
Возраст*Пол/ Age*Gender	1,957	0,172
МТ*Пол/Weight*Gender	7,273	0,012*
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	6,174	0,019*

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Таблица 5

Результаты факторного дисперсионного анализа значений фармакокинетического параметра C_{max}/AUC_{0-t} с использованием модуля GLM

Table 5

The results of the factorial dispersive analysis of the values of the pharmacokinetic parameter C_{max}/AUC_{0-t} using the GLM module

Факторы и их взаимодействие (*) / Factors and their interaction(*)	F-статистика / F-statistic	p-значение / p-value
Возраст/Age	0,566	0,457
МТ/Weight	1,548	0,222
Пол/Gender	0,033	0,858
Возраст*МТ/Age*Weight	6,590	0,015*
Возраст*Пол/ Age*Gender	1,396	0,246
МТ*Пол/Weight*Gender	5,076	0,031*
Возраст*МТ*Пол/ Age* Weight*Gender	4,509	0,042*

Примечание: * — влияние фактора (взаимодействия факторов) на ФКП статистически значимо ($p \leq 0,05$).

Note: * — the influence of the factor (interactions of factors) on the pharmacokinetics is statistically significant ($p \leq 0.05$).

Представленные в таблицах 3—5 данные подтверждали гипотезу, высказанную по результатам проведения корреляционного анализа, о необходимости учёта гендерно-антропометрических признаков пациентов, включая их взаимодействие, при назначении и корректировке дозировки препарата с МНН флударабин.

Целесообразность персонифицированного подхода к режиму дозирования и введения определяет как необходимость проведения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), так и, в качестве альтернативы, применение математического моделирования параметров фармакокинетики.

К известным примерам фармакокинетического моделирования относится применение медицинских калькуляторов [21]. Часто в качестве основы при математическом моделировании лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном используют однокамерную модель [22].

Для решения задач настоящей работы на основе данных о концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов были получены одно- и двухкамерные модели. В качестве показателей качества построенной модели использовали коэффициент детерминации (R^2), представляющий долю дисперсии зависимой переменной (концентрации), объясняемой рассматриваемой моделью, и среднеквадратическую ошибку модели (MSE), которая представляет собой отклонения экспериментальных данных от полученных в ходе оптимизации теоретических кривых. Полученные результаты сравнительной оценки свидетельствовали о более высоком качестве двухкамерной модели как в целом (табл. 6), так и, в частности, на терминальном участке фармакокинетической кривой (рис. 4). Согласно приведённым ранее данным, терминальный период полувыведения 2-фтор-ара-А составляет примерно 20 часов [16, 17]. В настоящем исследовании усреднённые значения представленного показателя составили для бескамерной, одно- и двухкамерных моделей, соответственно, 12,2; 3,5 и 19,0 ч.

Таблица 6

Параметры качества одно- и двухкамерных моделей зависимости концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Table 6

Quality parameters of one- and two-chamber models of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

Модель/ Model	Ошибка модели/ Mean Squared Error (MSE)	Коэффициент детерминации/ Coefficient of determination (R^2)
Однокамерная/ One-chamber model	253,7	0,988
Двухкамерная / Two-chamber model	165,1	0,994

Результаты анализа взаимосвязей индивидуальных ФКП и возможностей их аппроксимации свидетельствовали о том, что для корректировки терапии необходим как учёт клинко-физиологических особенностей пациентов, так и применение мате-

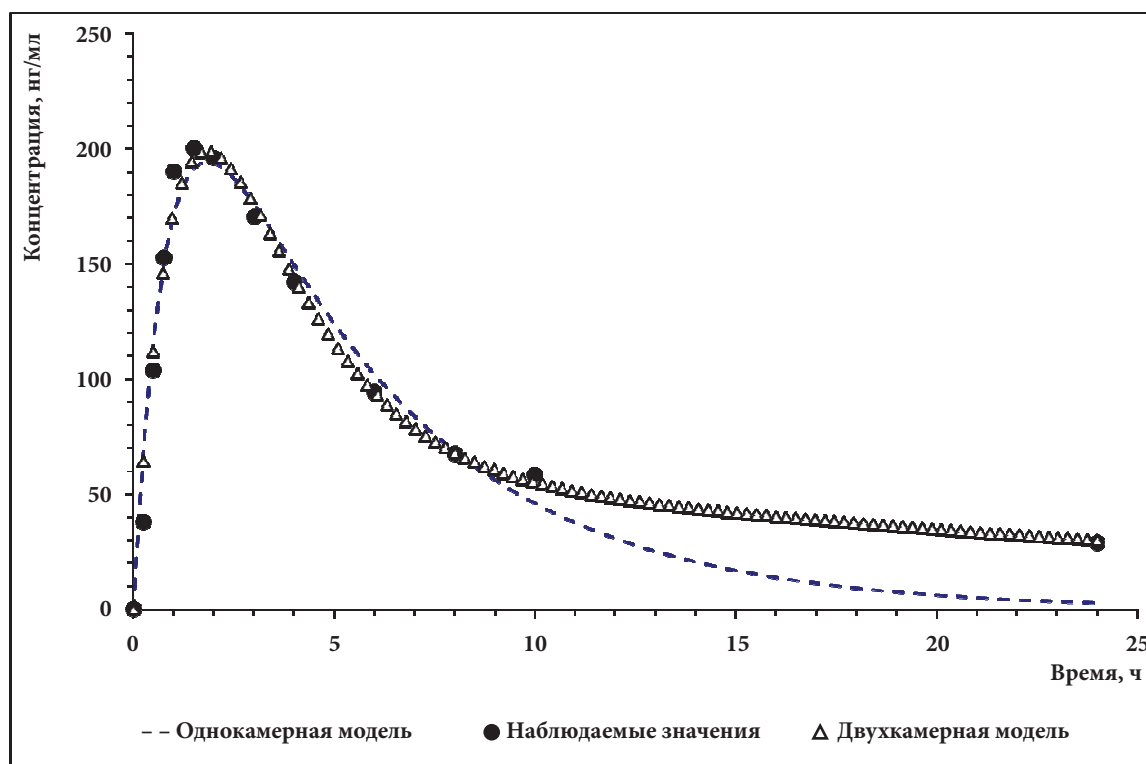


Рис. 4. Модельные (однокамерная и двухкамерная модели) и наблюдаемые усреднённые значения концентрации 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м²

Figure 4. Model (one-chamber and two-chamber models) and observed averaged values of the concentration of 2-fluoro-ara-A in the blood plasma of patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia after a single oral admission of the drug with the INN fludarabine at a dose of 40 mg/m²

матических моделей фармакокинетики. Для случая перорального приёма препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² в качестве основы целесообразно использовать двухкамерную модель.

Обсуждение / Discussion

Как правило, для определённого лекарственного препарата или его активного метаболита имеется субстратная специфичность, которая обусловлена гено- и фенотипом организма пациента, индивидуальную активность которых можно оценить лабораторными методами. В результате на основании оценки в динамике концентрации конкретного метаболита в плазме крови пациента формируется индивидуальная фармакокинетика лекарственного препарата [2].

Сложная система кинетики лекарственного препарата зависит от генотипических и фенотипических особенностей конкретного человека, которые необходимо учитывать при реализации одного из основополагающих принципов персональной медицины: «подходящая доза подходящего лекарства для данного пациента». Внедрение принципов персонализированной медицины естественно направлено на повышение качества лечения [23]. Для приемлемой

клинической аппроксимации с целью индивидуального выбора дозировки целесообразно использование фармакокинетических моделей, позволяющих, в отличие от бескамерного подхода, количественно оценивать все основные этапы метаболизма лекарственного препарата [24].

Проведённое нами исследование, изложенное в данной статье, убедительно показывает необходимость индивидуального подбора эффективной дозы лечения. В нашем случае даже учёт площади поверхности тела пациента при расчёте необходимой дозы препарата не ликвидировал значительные индивидуальные различия метаболического профиля медикаментозной субстанции. Это входит в некоторое противоречие с постулированными стандартными схемами лечения препаратами, особенно с узким терапевтическим диапазоном.

Использованная в исследовании аналитическая технология высокоэффективной жидкостной хроматографии с tandemным масс-спектрометрическим детектированием позволяет адекватно оценить индивидуальный метаболический фенотип и реализовать на практике концепцию фармакометабономики персональной лекарственной терапии, сформулированной авторами [25].

Выводы / Conclusion

1. Разработанная и валидированная методика количественного определения концентрации 2-фтор-ара-А — активного метаболита флударабин фосфата в плазме крови человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием — позволила достичь цели исследования.
2. Установлена значительная индивидуальная вариабельность основных фармакокинетических показателей при однократном приёме перорально препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м², так коэффициент вариабельности C_{\max} составил 42 %, T_{\max} — 92 %, AUC_{0-t} — 45 %, K_{el} — 23 %, $T_{1/2}$ — 26 %. Через 24 ч после приёма исследуемого препарата максимальная и минимальная концентрации в плазме крови метаболита флударабина 2 у пациентов с В-клеточным хроническим лимфолейкозом различалась в 9 раз.
3. Индивидуальная вариабельность отдельных фармакокинетических параметров, в частности, характеризующих всасывание (C_{\max}/AUC_{0-t}) и общий клиренс активного метаболита флударабина, статистически значимо связана с сочетанием гендерно-антропометрических факторов.
4. При пероральном приёме препарата с МНН флударабин в дозе 40 мг/м² концентрация 2-фтор-ара-А в плазме крови пациентов достаточно адекватно аппроксимируется двухкамерной фармакокинетической моделью.
5. Подбор индивидуального курса терапии пациентов с В-клеточным хроническим лимфо-

лейкозом препаратом с МНН флударабин целесообразно осуществлять на основании учёта гендерно-антропометрических характеристик и математического моделирования показателей фармакокинетики активного метаболита флударабин фосфата.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ / ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторский коллектив заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке данной статьи.

Conflict of interest. The author's team declares that there is no conflict of interest in the preparation of this article.

Участие авторов. Родионов Г.Г. — концепция исследования, редактирование статьи; Шантырь И.И., Светкина Е.В., Фарапонова М.В. — обзор литературы, расчёты, написание статьи; Василюк В.Б. — концепция исследования, расчёты, написание статьи; Колобова Е.А. — концепция исследования, написание статьи; Вerveда А.Б. — обзор литературы, расчёты; Сыраева Г.И., Захаров К.А. — обзор литературы, написание статьи.

Participation of authors. Rodionov GG — research concept, article editing; Shantyr II, Svetkina EV, Faraponova MV — literature review, calculations, article writing; Vasilyuk VB — research concept, calculations, article writing; Kolobova EA — research concept, article writing; Verveda AB — literature review, calculations; Syraeva GI, Zakharov KA — literature review, article writing.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ ABOUT THE AUTORS

Родионов Геннадий Георгиевич

e-mail: rodgeorgeor@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6237-7848

SPIN-код: 6471-3933

д. м. н., доцент, заведующий научно-исследовательской лабораторией токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации, в. н. с. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Шантырь Игорь Игнатьевич

e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

ORCID ID: 0000-0003-1840-5770

SPIN-код: 8038-2999

д. м. н., профессор, заведующий научно-исследовательским отделом биоиндикации, г. н. с. ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Rodionov Gennady G.

e-mail: rodgeorgeor@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6237-7848

SPIN code: 6471-3933

Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication, Leading Researcher NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Shantyr Igor I.

e-mail: shantyr@arterm.spb.ru

ORCID ID: 0000-0003-1840-5770

SPIN code: 8038-2999

Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the Research Department of Bioindication, CRO NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Василук Василий Богданович

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

SPIN-код: 1459-5548

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

д. м. н., профессор кафедры токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; управляющий ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Колобова Екатерина Алексеевна

e-mail: Ekatkolobova911@gmail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6369-4511

SPIN-код: 6323-8882

к. х. н., с. н. с. научно-исследовательской лаборатории токсикологии и лекарственного мониторинга научно-исследовательского отдела биоиндикации ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Светкина Екатерина Владимировна

e-mail: moerabo4eemilo@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9540-5980

SPIN-код: 4224-5518

врач клинической лабораторной диагностики лаборатории цитологических, гематологических и общеклинических методов исследования отдела лабораторной диагностики ФГБУ ВЦЭРМ им. А.М. Никитина МЧС России, Санкт-Петербург, Россия

Фарапонова Мария Валерьевна

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

SPIN-код: 9006-2074

заместитель управляющего по научной работе ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Верведа Алексей Борисович

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

к. м. н., в. н. с. лаборатории лекарственной токсикологии ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России, Санкт-Петербург, Россия; с. н. с., научно-исследовательского отдела ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Сыраева Гульнара Ислямовна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

SPIN-код: 9650-5671

заместитель управляющего по качеству ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия; очный аспирант кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Захаров Константин Анатольевич

e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

SPIN-код: 2537-4635

заместитель управляющего ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия

Vasilyuk Vasily B.

e-mail: vasilyuk_vb@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-2503-4402

SPIN code: 1459-5548

Dr. Sci. (Med.), professor of the Department of Toxicology, Extreme and Diving Medicine North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia; Managing The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Kolobova Ekaterina A.

e-mail: Ekatkolobova911@gmail.ru

ORCID ID: 0000-0001-6369-4511

SPIN code: 6323-8882

Cand. Sci. Chemical, Senior Researcher of the Research Laboratory of Toxicology and Drug Monitoring of the Research Department of Bioindication NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Svetkina Ekaterina V.

e-mail: moerabo4eemilo@gmail.com

ORCID ID: 0000-0001-9540-5980

SPIN code: 4224-5518

doctor of clinical laboratory diagnostics of the Laboratory of Cytological, Hematological and general clinical research methods of the Department of Laboratory Diagnostics NRCERM, EMERCOM of Russia, St. Petersburg, Russia

Faraponova Maria V.

e-mail: faraponova_mv@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0003-4212-5453

SPIN code: 9006-2074

deputy Manager for Scientific Work The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Verveda Aleksey B.

e-mail: aleksivan02@rambler.ru

ORCID ID: 0000-0003-4029-3170

Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher, Laboratory of Drug Toxicology, Golikov Research Center of Toxicology St. Petersburg, Russia; Senior Researcher of Scientific Work The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Syraeva Gulnara I.

Corresponding author

e-mail: syraeva_gi@ecosafety.ru

ORCID ID: 0000-0001-6635-9786

SPIN code: 9650-5671

deputy Quality Manager The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia; full-time postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Zakharov Konstantin A.

e-mail: konstantin.zakharov@mail.ru

SPIN code: 2537-4635

deputy Manager The Limited Liability Company «Research center Eco-safety», St. Petersburg, Russia

Литература / References

1. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». Введение в предиктивную медицину. — СПб.: Интермедика; 2000. [Baranov VS, Baranova EV, Ivashchenko TE, Aseev MV. Genom cheloveka i geny «predraspolozhennosti». Vvedenie v prediktivnyuyu meditsinu. Saint Petersburg: Intermedika; 2000. (In Russ).]
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм; 2004. [Kukes VG. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: kliniko-farmakologicheskie aspekty. Moscow: Reafarm; 2004. (In Russ).]
3. Кукес В.Г., Грачев С.В., Сычев Д.А., Раменская Г.В. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины. — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. [Kukes VG, Grachev SV, Sychev DA, Ramenskaya GV. Metabolizm lekarstvennykh sredstv: nauchnye osnovy personalizirovannoi meditsiny. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ).]
4. Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждены Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 85. [The rules for conducting bioequivalence studies of medicinal products within the framework of the Eurasian Economic Union, approved by the Decision of the Council of the Eurasian Economic Commission of November 3, 2016 №. 85] Доступно по: <http://docs.cntd.ru/document/456026107> Ссылка активна на 01.06.2021.
5. Bogni A, Monshouwer M, Moscone A, Hidestrand M, Ingelman-Sundberg M, Hartung T, Coecke S. Substrate specific metabolism by polymorphic cytochrome P450 2D6 alleles. *Toxicol in Vitro*. 2005;19(5):621-9. doi: 10.1016/j.tiv.2005.04.001.
6. Nicholson JK, Wilson ID. Opinion: understanding 'global' systems biology: metabonomics and the continuum of metabolism. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(8):668-76. doi: 10.1038/nrd1157.
7. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика как путь к персонализированной медицине: оправданы ли надежды? *Клиническая фармакология и терапия*. 2005;14(5):77-83. [Sychev DA. Klinicheskaya farmakogenetika kak put' k personalizirovannoi meditsine: opravdany li nadezhdy? *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2005;14(5):77-83. (In Russ).]
8. Карабекова Б.А. Персонализированная медицина. Путь к эффективной и безопасной фармакотерапии. *Наука, техника и образование*. 2018;3(44):66-68. [Karabekova BA. Personalized medicine. The path to effective and safe pharmacotherapy. *Science, technology and education*. 2018;3(44):66-68. (In Russ).]
9. Jain KK. Personalised medicine for cancer: from drug development into clinical practice. *Expert Opin Pharmacother*. 2005;6(9):1463-76. doi: 10.1517/14656566.6.9.1463
10. WHO. Int [Internet]. World Health Organization Available from: [https://www.who.int/bulletin/archives/79\(4\)373.pdf](https://www.who.int/bulletin/archives/79(4)373.pdf)
11. Cancer.gov [Internet]. U.S. National Cancer Institute at the National Institutes of Health Available from: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/nci-supported/nci-match>
12. Ivaturi V, Dvorak CC, Chan D, Liu T, Cowan MJ, Wahlstrom J, Long-Boyle J. Pharmacokinetics and model-based dosing to optimize fludarabine therapy in pediatric hematopoietic cell transplant recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017;23(10):1701-1713. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.06.021.
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Флударабел [Instructions for the medical use of the drug fludarabine] (In Russ).] Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=0a4eb8fc-8b89-40ff-82e9-fb59c9fd90e5&t= Ссылка активна на 01.06.2021.
14. Medicines.org.uk [Internet]. EMA. Arch Intern Med., 15, 868-881 (1915)., Fludara oral 10 mg film-coated tablet. Available from: <https://www.medicines.org.uk/emc/product/1288/smpc>
15. Punt AM, Langenhorst JB, Egas AC, Boelens JJ, van Kesteren C, van Maarseveen EM. Simultaneous quantification of busulfan, clofarabine and F-ARA-A using isotope labelled standards and standard addition in plasma by LC—MS/MS for exposure monitoring in hematopoietic cell transplantation conditioning. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017;1055-1056:81-85. doi: 10.1016/j.jchromb.2017.04.025.
16. Guideline on bioanalytical method validation [Internet]. EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev/1 Corr.2, 21.07.2011. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-bioanalytical-method-validation_en.pdf.
17. Huang L, Lizak P, Dvorak CC, Aweeka F, Long-Boyle J. Simultaneous determination of fludarabine and clofarabine in human plasma by LC—MS/MS. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2014;960:194-9. doi: 10.1016/j.jchromb.2014.04.045.
18. Ng ESM, Kangarloo SB, Daly A. Improved quantitative method for fludarabine in human plasma by liquid chromatography and tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2013;931:103-10. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.05.012.
19. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Xie S. JCM, biomedicine pi PKSolver: An add-in program for pharmacokinetic and pharmacodynamic data analysis in Microsoft Excel. *Comput Methods Programs Biomed*. 2010;99(3):306-14. doi: 10.1016/j.cmpb.2010.01.007.
20. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. — М.: ГЭОТАР-МЕД; 2002. — 192 с. [Miroshnichenko II. Osnovy farmakokinetiki. Moscow: GEOTAR-MED; 2002. (In Russ).]
21. Adane ED, Herald M, Koura F. Pharmacokinetics of Vancomycin in extremely obese patients with suspected or confirmed staphylococcus aureus infections. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):127-39. doi: 10.1002/phar.1531.
22. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Лукина М.В., Андрущишина Т.Б., Чукина М.А., Царев И.Л., Вартанова О.А., Морозова Т.Е. Математическое моделирование параметров фармакокинетики ванкомицина: возможности и сравнение с результатами терапевтического лекарственного мониторинга. *Биомедицина*. 2018;4(4):51-62. [Ramenskaya GV, Shokhin IE, Lukina MV, Andrushchishina TB, Chukina MA, Tsarev IL, Vartanova OA, Morozova TE. Mathematical modeling of vancomycin pharmacokinetics parameters: opportunities and comparison with the results of therapeutic drug monitoring. *Journal Biomed*. 2018;4(4):51-62. (In Russ).]
23. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н. Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств / Материалы Научной сессии Общего собрания членов РАН «Научные основы эффективности и безопасности лекарственных средств»; Декабрь 8, 2015; Москва. [Pal'tsev M. A., Belushkina N.N. Nauchnye osnovy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv / Materialy Nauchnoi sessii Obshchego sobraniya chlenov RAN «Nauchnye osnovy effektivnosti i bezopasnosti lekarstvennykh sredstv»; Dekabrya 8, 2015; Moscow. (In Russ).] Доступно по: <https://istina.msu.ru/collections/155590118/> Ссылка активна на 01.06.2021
24. Бондарева И.Б. Математическое моделирование в фармакокинетике и фармакодинамике: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. — М.: 2001. [Bondareva I.B. Matematicheskoe modelirovanie v farmakokinetike i farmakodinamike: Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Moscow: 2001. (In Russ).] Доступно по: <https://elibrary.ru/item.asp?id=19171468>
25. Clayton TA, Lindon JC, Cloarec O, Antti H, Charuel C, Hanton G, Nicholson JK. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature*. 2006; 440(7087):1073-7. doi: 10.1038/nature04648.

Поступила: 19.06.2021 г.

Принята к публикации: 30.06.2021