

Таблица 3

Коэффициент CER (руб./ед. эффективности) для различных подходов к мониторингу эффективности базисной терапии

Единица эффективности	1-я группа (Мониторинг Fe <sub>NO</sub> )	2-я группа (Критерии GINA)
Достижение 1 контролируемого течения (12 недель терапии)	2734,69	6191,77
Достижение 1 контролируемого течения (24 недели терапии)	6533,29	9191,50
Достижение 1 постоянного контроля в течение 12 недель (24 недели терапии)	11433,26	18382,99
1 бессимптомный день (24 недели терапии)	46,99	51,21

рованного подбора базисной терапии у детей с неконтролируемой атопической бронхиальной астмой не приводит к увеличению расходов на терапию БА в течение 24 недель, но позволяет снизить расходы на достижение единицы эффективности лечения и является экономически целесообразным.

**Конфликт интересов** не заявляется

#### References (Литература)

1. The national program "Children bronchial asthma: strategy of treatment and prevention". Moscow: Original-maket, 2008; 184 p. (Национальная программа «Бронхиальная астма у детей: стратегия лечения и профилактика». М: Оригинал-макет, 2008; 184 с.)
2. Thomas M, Gruffydd-Jones K, Stonham C, et al. Assessing asthma control in routine clinical practice: use of the Royal College of Physicians '3 questions'. Prim Care Respir J 2009; 18 (2): 83–8.
3. Malinovschi A, Fonseca JA, Jacinto T, et al. Exhaled nitric oxide levels and blood eosinophil counts independently associate with wheeze and asthma events in National Health and Nutrition Examination Survey subjects. J Allergy Clin Immunol 2013; 132 (4): 821–7.
4. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA) 2011. www.ginaasthma.com
5. Stanley J, Szefer, Herman Mitchell, Christine A. Sorkness, et al. Adding Exhaled Nitric Oxide to Guideline-based Asthma

Treatment in Inner-City Adolescents and Young Adults: a randomized controlled trial. Lancet 2008; 372 (9643): 1065–1072

6. George W. Rodway, JiYeon Choi, Leslie A. Hoffman, et al. Exhaled nitric oxide in the diagnosis and management of asthma: clinical implications. Chron Respir 2009; 6 (1): 19–29.

7. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, et al. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. Thorax 2006; 61 (9): 817–27.

8. Petsky HL, Cates CJ, Lasserson TJ, et al. A systematic review and meta-analysis: tailoring asthma treatment on eosinophilic markers (exhaled nitric oxide or sputum eosinophils). Thorax 2012; 67 (3): 199–208.

9. Martha Scott, Abid Raza, Wilfried Karmaus, et al. Influence of atopy and asthma on exhaled nitric oxide in an unselected birth cohort study. Thorax 2010; 65 (3): 258–262.

10. Katayoun Bahadori, Mary M Doyle-Waters, Carlo Marra, et al. Economic burden of asthma: a systematic review. BMC Pulm Med 2009; 9: 24.

11. Горбунов ВА, Magnitskaya OV, Ponomareva JuV, et al. Pharmacoeconomic justification for the choice of initial therapy of uncontrolled bronchial asthma in young children. Journal of Volgograd State Medical University 2013; 4 (48): 110–112. Russian (Горбунов В.А., Магницкая О.В., Пономарева Ю.В. и др. Фармакоэкономическое обоснование выбора стартовой терапии неконтролируемой бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета 2013; 4 (48): 110–112.)

УДК 615.033

Обзор

### ФАРМАКОМЕТРИКА КАК ИНСТРУМЕНТ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ РЕЖИМА ДОЗИРОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ОБЗОР)

**О.В. Решетько** — ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, заведующий кафедрой фармакологии, профессор, доктор медицинских наук **К.А. Луцевич** — ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры фармакологии, кандидат медицинских наук

#### PHARMACOMETRICS AS AN INSTRUMENT OF CLINICAL PHARMACOLOGY FOR OPTIMIZATION OF DRUGS DOSING REGIMENS DURING PREGNANCY (REVIEW)

**O. V. Reshetko** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Head of Department of Pharmacology, Professor, Doctor of Medical Science; **K. A. Lutsevich** — Saratov State Medical University n.a. V. I. Razumovsky, Assistant Professor, Candidate of Medical Science

Дата поступления — 3.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

**Решетько О.В., Луцевич К.А.** Фармакометрия как инструмент клинической фармакологии для оптимизации режима дозирования лекарственных средств во время беременности (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10 (1): 199–203.

Изменения физиологических и метаболических процессов во время беременности оказывает влияние на фармакокинетику лекарственных средств, иллюстрируя возможность некорректности стандартного режима до-

зирования во время беременности. Различные фармакометрические подходы доступны для дизайнера и анализа клинических исследований во время беременности. Физиологически обоснованная фармакокинетическая (physiology-based pharmacokinetic, PBPK) модель может быть использована для оценки различных режимов дозирования ЛС у беременных женщин и полезна в предсказании лекарственного воздействия и ответа на него на индивидуальном уровне.

**Ключевые слова:** фармакокинетика, фармакометрика, беременность.

**Reshetko OV, Lutsevich KA. Pharmacometrics as an instrument of clinical pharmacology for optimization of drugs dosing regimens during pregnancy (review). Saratov Journal of Medical Scientific Research 2014; 10 (1): 199–203.**

Changes in maternal physiology and metabolic during pregnancy influence pharmacokinetics and illustrate that standard adult dosing is likely to be incorrect during pregnancy. Different pharmacometric approaches are available for design and analysis of clinical studies during pregnancy. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) model could be used to evaluate different dosing regimens for pregnant women and serves in predicting drug exposure and response at the personal level.

**Key words:** pharmacokinetics, pharmacometric, pregnancy.

Изменение физиологических и метаболических процессов во время беременности модифицирует распределение и эффекты лекарственных средств (ЛС), трансформируя их эффективность и, возможно, оптимальное использование, часто не позволяя назначением стандартных доз достичь терапевтического уровня. В связи с этим в клинической практике наблюдается неопределенность относительно рисков для плода и матери, что требует индивидуального подбора режимов дозирования ЛС. Однако вследствие этических и регуляторных ограничений проведения фармакологических исследований имеется относительно мало данных о фармакокинетике (ФК) и фармакодинамике (ФД) ЛС во время беременности, большинство которых были получены в небольших исследованиях, в последующем дополненные для ряда препаратов применением популяционного моделирования ФК (PopPK). Однако в последние годы благодаря методам клинической фармакологии, в частности фармакометрическим подходам, которые могут быть применены как *in silico*, так и *in vivo*, стало возможным предсказывать распределение ЛС в организме матери в различные сроки гестации [1, 2].

В начале текущего столетия стало очевидно, что основной причиной неэффективности разработок новых препаратов является отсутствие инновационных методов доклинического и клинического тестирования ЛС, когда «часто разработчики вынуждены использовать инструменты прошлого века» [3]. При этом в качестве провайдера исследовательских технологий для трансляционной медицины (translational medicine), предлагающей решение клинических проблем экспериментальным путем (bedside-to-bench), рекомендуется клиническая фармакология, парадигма которой включает континуум процессов открытия, разработки, регулирования и использования (discovery/development/regulatory/utilization, DDRU) ЛС, что требует интеграции экспериментальных и клинических исследований [4, 5]. Между тем многочисленные научные публикации последних лет акцентируют внимание на критический момент современного состояния развития клинической фармакологии, когда в проведении исследований необходимо от упрощенного подхода перейти к качественно другому системному уровню [6, 7, 8].

С этим тесно связано появление нового активно развивающегося научного направления — количественной (численной) системной фармакологии (Quantitative and Systems Pharmacology), определяемой как подход к трансляционной медицине, который

применяется в процессе разработки и тестирования действия лекарственных препаратов [9]. Следует отметить, что специалистами в научном сообществе и индустрии в понятие «системная фармакология» вкладывается разный смысл. В академической среде дисциплину в общем определяют как дальнейшее развитие классической фармакологии и область применения системной биологии, часто со ссылкой на инжиниринг (engineering), т.е. организационную технологию, обеспечивающую выполнение ряда этапов инновационной деятельности, и принципы фармакологии. Это «количественный анализ динамических взаимодействий между ЛС и биологической системой... цели [которого] понять поведение системы как целого в противоположность поведению ее индивидуальных компонентов» [10]. Напротив, в индустрии термин «системная фармакология» в большей степени связан с моделированием ФК и ФД [11], в котором сложные физиологические процессы, вовлеченные в распределение и действие ЛС, являются крупно-модульными и моделируются как ряд связанных между собой «черных ящиков» или «компарментов».

Таким образом, системная фармакология определяется по-разному, основываясь на фундаментальном различии между моделями на уровне клетки и организма. Представляя многодисциплинарный подход, который интегрирует взаимосвязи между болезнью, характеристикой лекарственного препарата и индивидуальной вариабельностью (правильное лекарство правильному пациенту в правильной дозе в правильное время), системная фармакология позволяет принять рациональное решение в доклинической и клинической разработке ЛС. При этом, исходя из опыта и методов базовых дисциплин: системной биологии, ФК и ФД, вычислительной физиологии, она фокусируется в первую очередь на моделировании взаимодействий систем разного уровня организации, в частности влияния процессов, происходящих на клеточном уровне, на физиологические эффекты или клинически-измеряемые показатели. Без учета такого межуровневого взаимодействия невозможно построение модели заболевания, модели лечения и модели системы органов, которые позволяют количественно предсказать, как изменение в метаболизме того или иного типа клеток повлияет на течение заболевания или лечение. Другой характерной особенностью системной фармакологии является предельная детализация и механистичность, что, в частности, отличает этот подход от компартментного моделирования ФК/ФД [8].

Вместе с тем системная фармакология рекомендована в качестве интерфейса между фармакометрикой и системной биологией, что предполагает наличие областей пересечения между системной

**Ответственный автор** — Решетько Ольга Вилоровна  
Тел: (8452) 669839  
E-mail: reshetko@yandex.ru

фармакологией и фармакометрикой, независимых друг от друга дисциплин [7, 10]. Фармакометрия (pharmacometrics) как самостоятельная дисциплина возникла в рамках клинической фармакологии более 30 лет назад, заняв нишу между фармакологией и математической статистикой [12, 13]. При этом используется набор междисциплинарных количественных инструментов и методологий (ФК, ФД и моделирование заболевания). К фармакометрическим инструментам, наиболее применимым в такой специфической популяции, как беременные женщины, относят фармакокинетический анализ, как без использования камерной модели (некомпарментный), так и камерный (индивидуальный и популяционный), а также симуляцию и оптимальный дизайн клинического исследования. Концептуально ФК препарата может сочетаться с выявлением сигнала, продуцирующего фармакодинамический эффект или ответ на него, а затем быть смоделированной в контексте имеющих место во время беременности физиологических изменений. Основанные на моделях, аналитическом моделировании и симуляции, эти подходы, могут быть использованы для количественного определения эффектов беременности в фармакологических исследованиях и связи измеряемого воздействия с терапевтическим ответом. Более того, компьютерная симуляция при беременности может интегрировать данные из нескольких источников, максимизируя доступную информацию с целью оптимизации терапии матери и/или фетоплацентарной единицы. При этом физиологически обоснованное моделирование фармакокинетики (physiology-based pharmacokinetic, PBPK), инкорпорируя физиологические параметры (например, кровотока и объем тканей) со специфическими для ЛС параметрами (физико-химические свойства и данные метаболизма *in vitro*), позволяет расширить камерное моделирование. Это помогает предсказать концентрацию препарата в различных тканях [1]. Такие модели применительно к беременным исторически использовались в токсикологии без реализации учета влияния изменений, связанных с белками, участвующими в метаболизме или транспорте ЛС [14].

Несмотря на призывы в последние годы включать беременных женщин в клинические испытания ЛС, прогресс в этом направлении почти отсутствует. Используемые при беременности ЛС часто разрабатываются неофициально, т.е. они применяются для лечения матери, плода и плацентарной дисфункции после того, как прошли клинические испытания в общей популяции без участия беременных женщин [15]. В результате, хотя ЛС рутинно назначаются во время беременности, тем не менее они используются off-label (вне инструкции), т.е. без необходимых клинических данных о дозе и режиме дозирования, ФК, безопасности или эффективности этих препаратов у беременных женщин. Исследованиями, сфокусированными на системное понимание ФК и ФД ЛС, продемонстрирован возросший клиренс во время беременности атенолола, амоксициллина, сертралина, лабеталлола и некоторых противомикробных средств, за исключением азитромицина [16–19].

К примеру, беременным и кормящим женщинам, подвергшихся воздействию бацилл антрацис (*B. anthracis*), с целью профилактики инфицирования сибирской язвой наряду с ципрофлоксацином рекомендован амоксициллин (500 мг перорально 3 раза в день в течение 60 дней). В небольшом исследовании у беременных, получавших однократную дозу (500 мг

перорально) амоксициллина, элиминируемого главным образом неизмененным с мочой, PopPK моделирование и симуляция позволили изучить оптимизированный режим дозирования. Показано, что препарат должен назначаться каждые 4 ч для поддержания минимальной концентрации в крови ( $C_{min}$ ) выше 0,12 мкг/мл, минимальной ингибирующей концентрации препарата. Сделан вывод, что из-за очень частого дозирования амоксициллин не может являться у беременных подходящим профилактическим препаратом в случае биотеррористической атаки [16].

Другим примером служит модификация ФК противогликемического препарата глибенкламида вследствие имеющего место во время беременности изменения активности участвующих в его метаболизме таких ферментов, как CYP2C9, CYP3A и CYP2C19, возможно оказывающих влияние на оптимальное его дозирование во время беременности. Использование камерной фармакокинетической модели, основанной на стохастических симуляциях, показало необходимость повышения максимальной дозы более чем вдвое, чтобы получить те же самые концентрации препарата в крови во время беременности, какие наблюдались у небеременных женщин. При этом глибенкламид подвержен трансплацентарному переходу, и, следовательно, любая оценка альтернативных режимов дозирования, превышающих используемый в настоящее время диапазон (до 10 мг дважды в день), должна быть рассмотрена с позиции фетальной и неонатальной безопасности. Кроме того, физиологические изменения, имеющие место даже в ходе нормальной беременности, ведут к состоянию инсулиновой резистентности и гиперинсулинемии, оказывая влияние на фармакодинамический ответ глибенкламида [20]. Причем продолжают накапливаться факты влияния беременности на ФК ЛС.

Так, в случае ФК такролимуса во время беременности обнаружено увеличение среднего значения перорального клиренса препарата на 39% в середине и конце гестации по сравнению с таковым у женщин после родов [21]. Следовательно, результаты такого рода исследований нуждаются в дальнейшем изучении с целью понимания взаимосвязи ФК/ФД препаратов, используемых для лечения гестационного диабета, преэклампсии, агентов, изменяющих маточную активность, и широкого спектра используемых во время беременности ЛС (антидепрессантов, антибиотиков и т.д.). При этом главным следует рассматривать multidisciplinary подход, чтобы повысить наше понимание сложного взаимодействия средовых и генетических факторов, влияющих на ФК и ФД ЛС во время беременности.

Определение вызываемой гестацией величины фармакокинетического изменения важно с целью оптимизации режима дозирования ЛС беременным женщинам. Однако в действительности из-за риска для плода не представляется возможным провести обстоятельные исследования ФК у беременных женщин всех ЛС, потребляемых этой уязвимой популяцией [2]. Следовательно, требуются альтернативные подходы, в частности проведение целенаправленных исследований, позволяющих понять механизмы, каким образом на различных стадиях гестации изменяются процессы абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции (ADME; absorption, distribution, metabolism and excretion) ЛС в организме матери и фетоплацентарном комплексе. На сегодня большинство исследований ФК ЛС у беременных женщин были проведены с интенсивным отбором проб, и

полученные данные проанализированы с привлечением некомпартментной модели. Такой подход позволил сделать прогресс в понимании ФК антивирусных препаратов, назначаемых с целью предотвращения трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери к ребенку во время беременности и после рождения.

Почти во всех исследованиях оценивали фармакокинетический профиль при достижении равновесных концентраций в течение 24 ч во время третьего триместра и/или второго триместра и после родов. При назначении стандартных доз все изученные препараты ингибиторы протеазы демонстрируют уменьшенную экспозицию во время гестации по сравнению с таковой у небеременных женщин. Для большинства препаратов установлена взаимосвязь между площадью под кривой «концентрация — время» (AUC) или  $C_{min}$  и вирусологическим ответом. Следовательно, достижение равноценных величин AUC и/или  $C_{min}$  ингибиторов протеазы у беременных женщин должно представлять главную цель программ терапевтического лекарственного мониторинга у этой популяции [22]. Вместе с тем профили «концентрация — время» ЛС также могут быть описаны с использованием камерных моделей, которые позволяют одновременно оценить фармакокинетические параметры, используя метод наименьших квадратов или процедуру наибольшего правдоподобия. Эти модели основаны на линейных или нелинейных дифференциальных уравнениях и принципах баланса массы [23]. В противоположность некомпартментным подходам, модели PopPK способны оперировать гетерогенной и разреженной выборкой данных и могут, следовательно, особенно подходить для анализа данных клинических исследований, например при беременности, где данные часто могут иметь разреженный характер. Исследования также могут быть спланированы с целью максимизировать вероятность извлечения из полученных данных полезной информации, могут быть использованы стохастические симуляционные подходы, чтобы ответить на вопросы, связанные с необходимостью и широтой потенциальных корректировок режимов дозирования во время различных периодов гестации. После того как структура PopPK модели определена, в нее могут быть инкорпорированы ковариации с целью понять влияние демографических и клинических факторов на фармакокинетические параметры [24]. В литературе подход PopPK широко использовался при исследовании противомаларийных и иногда противовирусных препаратов [25, 26]. Однако, несмотря на то что указанные два метода позволяют провести анализ фармакокинетических данных, полученных в исследованиях с участием беременных или небеременных женщин, они не могут эффективно прогнозировать во время беременности подходящий режим дозирования препарата.

Принимая во внимание этическое и логистическое препятствие для включения беременных женщин в клинические испытания, наиболее привлекательны в качестве многообещающего подхода для предсказания распределения ЛС в этой популяции РВРК моделирование и симуляция [27, 28]. Так как модели РВРК несут механистический характер, они рассматриваются как наиболее подходящие для экстраполяции на новых популяциях и могут быть использованы с прогностическими целями или для поддержки дизайна исследования. Одним из преимуществ РВРК моделирования является возможность включать в численную прогнозирующую модель как

важные для процессов ADME физиологические критерии, так и специфические характеристики ЛС [27, 29]. Причем данное моделирование активно используется при разработке новых препаратов и при их рассмотрении принимается во внимание регуляторными органами [30].

Кроме того, являясь динамическим подходом, РВРК моделирование позволяет изучать препараты с нелинейной кинетикой (например, индинавир) или количественно предсказать  $C_{max}$  и концентрацию препарата перед следующим его приемом ( $C_{min}$ ), параметры, которые иногда могут коррелировать с фармакодинамическими эффектами (безопасностью и эффективностью) ЛС [31]. В последнее время также разработаны РВРК модели для специально выбранных препаратов, таких, как мидазолам и кофеин [28]. Вследствие сложности РВРК моделей для них требуются многочисленные экспериментальные данные, и часто, чтобы получить требуемые физико-химические характеристики ЛС или параметры процессов ADME, они *in silico* полагаются на прогностические инструменты. Так как специфические параметры для ЛС не всегда могут быть доступны, часто делаются допущения, основываясь на базовых знаниях. В связи с этим представляется важным верификация или валидация модели с привлечением доступных данных, а также оценка чувствительности к ее ключевым параметрам.

Большинство существующих РВРК моделей, разработанных с целью моделирования распределения ЛС между матерью и плодом, типично сфокусированы на токсикокинетике и оценке риска химических веществ в окружающей среде. В литературе имеется систематизированный обзор существующих РВРК моделей применительно к человеку или животным, в которых в основном рассматриваются динамические изменения физиологических параметров, включающие объем тканей, скорость кровотока в организме матери и рост фетоплацентарной единицы. Гораздо меньше моделирование коснулось индуцированных беременностью изменений в процессах ADME ЛС [32].

**Конфликт интересов** не заявляется

## References (Литература)

- Hasselt JGC van, Andrew MA, Hebert MF, et al. The status of pharmacometrics in pregnancy: highlights from the 3rd American conference on pharmacometrics. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 74: 932–939.
- Ke AB, Rostami-Hodjegan A, Zhao P, Unadkat JD. Pharmacometrics in pregnancy: an unmet need. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2014; 54: 53–69.
- Woosley RL, Cossman J. Drug development and the FDA's Critical Path Initiative. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 129–133.
- Waldman SA, Christensen NB, Moore JE, Terzic A. Clinical pharmacology: the science of therapeutics. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 3–6.
- Waldman SA, Hohl RJ, Kearns GL, Swan SJ, Terzic A. Clinical pharmacology as a foundation for translational science. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 10–13.
- Waldman SA, Graaf PH van der, Terzic A. Systems approaches evolve clinical pharmacology. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 2013; 2: e68.
- Graaf PH van der. CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology. *CPT: Pharmacometrics & Systems Pharmacology* 2012; 1: e8.
- Vicini P, Graaf PH van der. Systems pharmacology for drug discovery and development: paradigm shift or flash in the pan? *Clin Pharmacol Ther* 2013; 93: 379–381.
- Sorger PK, Allerheiligen SRB, Abernethy DR, et al. Quantitative and Systems Pharmacology in the Post-genomic Era: New Approaches to Discovering Drugs and Understanding Therapeutic Mechanisms. An NIH White Paper, QSP Workshop

Group (2011). <http://isp.hms.harvard.edu/wordpress/wpcontent/uploads/2011/10/NIH-Systems-Pharma-Whitepaper-Sorger-et-al-2011.pdf>

10. Graaf PH van der, Benson N. Systems pharmacology: bridging systems biology and pharmacokinetics-pharmacodynamics (PKPD) in drug discovery and development. *Pharm Res* 2011; 28: 1460–1464.

11. Derendorf H, Meibohm B. Modeling of pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) relationships: concepts and perspectives. *Pharm Res* 1999; 16: 176–85.

12. Pfister M, D'Argenio DZ. The emerging scientific discipline of pharmacometrics. *J Clin Pharmacol* 2010; 50 (9 Suppl): 6S.

13. Smith BP, Vincent J. Biostatistics and pharmacometrics: quantitative sciences to propel drug development forward. *Clin Pharmacol Ther* 2010; 88: 141–144.

14. Corley RA, Mast TJ, Carney EW, et al. Evaluation of physiologically based models of pregnancy and lactation for their application in children's health risk assessments. *Crit Rev Toxicol* 2003; 33: 137–211.

15. Anger GJ, Piquette-Miller M. Pharmacokinetic studies in pregnant women. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83: 184–187.

16. Andrew MA, Easterling TR, Carr DB, et al. Amoxicillin pharmacokinetics in pregnant women: Modeling and simulations of dosage strategies. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81: 547–556.

17. Freeman MP, Nolan PE Jr, Davis MF, et al. Pharmacokinetics of sertraline across pregnancy and postpartum. *J Clin Psychopharmacol* 2008; 28: 646–653.

18. Haas DM, Gallaresi B, Shields K, et al. Pharmacotherapy and pregnancy: highlights from the Third International Conference for Individualized Pharmacotherapy in Pregnancy. *Clin Transl Sci* 2011; 4: 204–209.

19. Hebert MF, Carr DB, Anderson GD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atenolol during pregnancy and postpartum. *J Clin Pharmacol* 2005; 45: 25–33.

20. Hebert MF, Ma X, Narahariseti SB, et al. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85: 607–614.

21. Zheng S, Easterling TR, Umans JG, et al. Pharmacokinetics of tacrolimus during pregnancy. *Ther Drug Monit* 2012; 34: 660–670.

22. Mirochnick M, Best BM, Clarke DF. Antiretroviral pharmacology: special issues regarding pregnant women and neonates. *Clin Perinatol* 2010; 37: 907–927.

23. Sheiner L, Wakefield J. Population modelling in drug development. *Stat Methods Med Res* 1999; 8: 183–193.

24. Fischer JH, Sarto GE, Habibi M, et al. Influence of body weight, ethnicity, oral contraceptives, and pregnancy on the pharmacokinetics of azithromycin in women of childbearing age. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 715–724.

25. Tarning J, McGready R, Lindegardh N, et al. Population pharmacokinetics of lumefantrine in pregnant women treated with artemether-lumefantrine for uncomplicated *Plasmodium falciparum* malaria. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53: 3837–3846.

26. Benaboud S, Hirt D, Launay O, et al. Pregnancy-related effects on tenofovir pharmacokinetics: a population study with 186 women. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 857–862.

27. Rowland M, Peck C, Tucker G. Physiologically-based pharmacokinetics in drug development and regulatory science. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2011; 51: 45–73.

28. Andrew MA, Hebert MF, Vicini P. Physiologically based pharmacokinetic model of midazolam disposition during pregnancy. *Annual International Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008; 2008: 5454–5457.

29. Jamei M, Dickinson GL, Rostami-Hodjegan A. A framework for assessing inter-individual variability in pharmacokinetics using virtual human populations and integrating general knowledge of physical chemistry, biology, anatomy, physiology and genetics: A tale of 'bottom-up' vs 'top-down' recognition of covariates. *Drug Metab Pharmacokinet* 2009; 24: 53–75.

30. Zhao P, Zhang L, Grillo JA, et al. Applications of physiologically based pharmacokinetic (PBPK) modeling and simulation during regulatory review. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 259–267.

31. Ke AB, Nallani SC, Zhao P, et al. A PBPK model to predict disposition of CYP3A-metabolized drugs in pregnant women: Verification and discerning the site of CYP3A induction. *CPT: Pharmacometrics Systems Pharmacology* 2012; 1: e<sup>3</sup>.

32. Gaohua L, Abduljalil K, Jamei M, et al. Physiologically-based pharmacokinetic (PBPK) models for assessing the kinetics of xenobiotics during pregnancy: achievements and shortcomings. *Curr Drug Metab* 2012; 13: 695–720.

УДК 615.038

Оригинальная статья

## ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЙ БИОЭКВИВАЛЕНТНОСТИ

**А. Л. Хохлов** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», заведующий кафедрой клинической фармакологии с курсом института последипломного образования, профессор, доктор медицинских наук; **И. Н. Каграманян** — заместитель министра здравоохранения Российской Федерации, кандидат медицинских наук; **Е. Г. Лилеева** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», ассистент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **О. А. Сеницина** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», доцент кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **А. Е. Мирошников** — ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия», лаборант кафедры клинической фармакологии, кандидат медицинских наук; **Л. Н. Шитов** — ГУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница», заведующий лабораторией, кандидат биологических наук.

## ORGANIZATIONAL ASPECTS OF CONDUCTING BIOEQUIVALENCE STUDY

**A. L. Khokhlov** — Yaroslavl State Medical Academy, Head of Department of clinical pharmacology with the course of Institute of postgraduate education, Professor, Doctor of medical sciences; **I. N. Kagramanyan** — Deputy Minister of health of the Russian Federation, PhD; **E. G. Lileyeva** — Yaroslavl State Medical Academy, assistant Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences; **O. A. Sinitina** — Yaroslavl State Medical Academy, associate Professor of clinical pharmacology, Candidate of medical sciences; **A. E. Miroshnikov** — Yaroslavl State Medical Academy, Department of clinical pharmacology assistant, Candidate of medical sciences; **L. N. Shitov** — Yaroslavl regional clinical narcological hospital, head of laboratory, Candidate of medical sciences.

Дата поступления — 1.03.2014 г.

Дата принятия в печать — 14.03.2014 г.

**Хохлов А.Л., Каграманян И.Н., Лилеева Е.Г., Сеницина О.А., Мирошников А.Е., Шитов Л.Н.** Организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности. Саратовский научно-медицинский журнал 2014; 10(1): 203–210.

**Цель:** оценить организационные аспекты проведения исследований биоэквивалентности в России на примере работы одного из клинических центров г. Ярославля. **Материал и методы.** На базе ГАУЗ Ярославской области «Клиническая больница № 2» (клиническая база кафедры клинической фармакологии ЯГМА) проведено 93