

Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований

И. Б. Бондарева,

НИИ физико-химической медицины, г. Москва

Программное обеспечение для анализа данных ФК/ФД исследований можно условно классифицировать в соответствии с решаемыми задачами. При анализе данных ФК/ФД исследований выделяются два основных подхода: модельный или камерный (компаратментный), и некамерный (некомпаратментный). При модельном подходе в общем виде поведение ФК/ФД модели описывается системой дифференциальных уравнений динамики с постоянными коэффициентами или коэффициентами, зависящими, например, от времени (нелинейная зависящая от времени ФК). Таким образом, удается моделировать изменение количества препарата в различных камерах (компаратментах) выбранной модели в любой момент времени после начала введения препарата в организм. Модельный подход также может применяться для объединения ФК и ФД модели путем введения фиктивного компартмента эффекта. Это позволяет генерировать следующую цепочку: введение дозы препарата приводит к созданию ФК профиля в камерах ФК модели, что в свою очередь, приводит к созданию определенного ФД эффекта. Некомпаратментный подход основан на расчетах статистических моментов измеренного ФК профиля, который рассматривается как аналог статистической плотности вероятности. Некомпаратментный подход часто ошибочно называют «немодельным», на самом деле в его основе тоже лежит модель — предполагается, что изучаемая субстанция вводится прямо в и элиминирует прямо из центрального измеряемого пула (ов). На практике такие условия могут часто выполняться лишь приближенно, использование некомпаратментного подхода приводит к той или иной степени ошибки в оценке ФК параметров в зависимости от степени отклонения от данного допущения. Два других общих предположения также ограничивают практическое применение некомпаратментного подхода: система (организм, в который вводится препарат) линейна (принцип суперпозиции) и стационарна, или не зависит от времени (ФК параметры не зависят от момента введения препарата в систему).

С точки зрения математики, в области ФК и ФД можно выделить следующие основные задачи:

- идентификация неизвестных параметров ФК/ФД модели по имеющимся измерениям (parameter identification);
- построение ФК/ФД профилей (изменение концентрации препарата или фармакологического ответа во времени) на основе выбранной модели по имеющимся значениям ФК/ФД параметров (simulation);
- физиологическое моделирование (перфузионные ФК модели, physiologically-based modeling);
- некомпаратментный подход к оценке ФК/ФД параметров на основе метода статистических моментов (noncompartmental analysis based on the theory of statistical moments);
- популяционное моделирование (population modeling);
- расчет индивидуального начального режима дозирования и его корректировка (individualizing dosage regimen);
- обучение (education course).

Некоторые из имеющихся программных продуктов в области ФК/ФД моделирования созданы для решения одной из перечисленных задач, другие представляют собой пакет программ для решения комплекса задач. В каждой категории можно найти несколько программных продуктов, отличающиеся удобством интерфейса, способом задания моделей (задание структуры с последующей генерацией системы модельных дифференциальных уравнений программой автоматически или написание системы уравнений самим пользователем на языке программирования), математическими методами решения и т.п. Кроме того, в настоящее время авторы многих известных пакетов прикладных программ для математического моделирования и статистики включают в их состав новые модули для динамического моделирования, которые могут успешно применяться для ФК/ФД моделирования (например, MATLAB-Simulink, The MathWorks, Inc:

<http://www.mathworks.com/> M LAB, Civilized Software, Inc: <http://www.civilized.com/>). Мы назовем лишь некоторые наиболее известные программы для каждой категории.

Решение задачи идентификации неизвестных параметров ФК/ФД модели по измерениям концентрации зависит от числа имеющихся наблюдений. В области ФК/ФД моделирования большие проблемы возникают из-за этических и физиологических ограничений получения измерительной информации: измерения концентрации препарата, в основном крови, при малом числе проб крови. Традиционные методы идентификации параметров модели применимы ТОЛЬКО, когда число измерений у каждого субъекта не меньше числа имеющихся измерений. Минимальная структура традиционной линейной ФК модели для внутривенного введения предполагает наличие двух ФК параметров: кажущегося объема распределения и константы скорости выведения. Если модель дополняется компартментом абсорбции препарата, добавляется третий параметр — константа скорости всасывания. Значит, для идентификации такой модели потребуется уже три измерения концентрации препарата в разные моменты времени. В случае линейной двухкамерной модели добавятся еще два скоростных параметра обмена между центральной и периферической камерой. Таким образом, традиционные процедуры (например, метод наименьших квадратов) не применимы для крайне ограниченных данных ФК скрининга или данных терапевтического лекарственного мониторинга. В этом случае применимы байесовские методы, позволяющие включать в анализ априорные данные. На применяемые методы идентификации параметров нужно обращать особое внимание при выборе ФК/ФД программы. Так, например, программы Boomer и MultiForte (для Macintosh и IBM PC, цена приблизительно 40 долларов) в основном используют традиционные методы нелинейной регрессии и наименьших квадратов (обычный и взвешенный). Они позволяют решать как первую, так и вторую задачу. В программе MultiForte структура модели (дифференциальные уравнения кинетики препарата) задается с помощью модификации подпрограммы, написанной на языке программирования Fortran, а в программе Boomer — с помощью выбора специфических параметров (константы скорости переноса, константы скорости выведения и абсорбции, объем распределения и т. п.), после чего дифференциальные уравнения кинетики генерируются программой автоматически. Для идентификации параметров могут использоваться также программы SAAM30 и CONSAM, позволяющие выполнять нелинейный регрессионный анализ. Модель специфицируется с помощью задания параметров и написания уравнений произвольной формы.

Программы Pharmacokinetic Simulation (для Apple II computer), Maxsim (IBM PC, 70 фунтов), Mupharm — Human Drug Kinetics (IBM PC, 100 фунтов), MacDope (Mainframe computer) позволяют решать вторую зада-

чу — рассчитывать ФК/ФД профили по выбранной структуре модели, заданному набору значений параметров и режиму дозирования препарата.

Некоторые пакеты программ позволяют решать как первую, так и вторую задачи. К таким программам относятся, например, PharMod (IBM PC, 200 фунтов), PKAnalyst for Windows (требуется Pentium II или эквивалентный процессор, цена 495 долларов), ADAPT II (VAX/VMS, DOS, SUN/UNIX). Так, PKAnalyst for Windows (info@micromath.com) включает порядка 12 встроенных ФК моделей, может вычислять микроконстанты компартментных моделей, анализировать кинетику насыщения Михаэлиса-Ментен, позволяет задавать болюсное введение, а также введение как процесс первого или нулевого порядка для конечных и бесконечных периодов времени. Программа дает возможность включать в анализ ФД зависимости, задаваемые сигмоидной функцией (Emax-модель эффекта). Идентификация параметров, статистический анализ данных, построение графиков осуществляются с помощью удобного пользовательского интерфейса. Пакет ADAPT II (автор David Z. D'Argenio, <http://bmsr.usc.edu/software/Adapt>) включает программы для нелинейного регрессионного анализа (задача идентификации параметров), программа для решения второй задачи позволяет моделировать ФК/ФД профили как без шума, так и с включением в систему случайной составляющей. Модель задается с помощью подпрограммы на языке Fortran. Пакет позволяет получать оценки параметров модели на основе метода максимального правдоподобия, включены также возможности байесовского подхода для работы с ограниченными ФК/ФД измерениями. Важной особенностью этого пакета является наличие программы для расчета оптимального дизайна ФК/ФД исследований (наиболее информативные моменты времени измерения концентрации препарата для получения максимальной информации о процессе с помощью минимального числа проб).

Известны программные продукты, созданные специально для обучения основам фармакокинетики. Среди них программы Kinetics Workshops (цена порядка 50 фунтов), PK Tutor Pharmacokinetic Teaching Software New Pharmacokinetics Tutorial (IBM PC или Macintosh с версией Excel 5.0 и выше, www.SummitPK.com и www.PKTutor.com). Такие программы с помощью пользовательского интерфейса позволяют знакомиться с основными принципами фармакокинетики, положениями и формулами. Задавая различные значения ФК/ФД параметров, изменяя режим дозирования, пользователь может, например, наблюдать на экране изменение формы моделируемого ФК/ФД профиля. Появляется возможность визуально оценить, к чему приводят корректировки режима дозирования у «пациента» (с заданными значениями пола, возраста, массы тела, роста, почечной и печеночной функции и т. п.), а также как особенности пациента влияют на фармакокинетику препарата. Таким образом, базовым

концепциям фармакокинетики пользователь обучается, экспериментируя с соотношением доз — интервал дозирования, варьируя показатели абсорбции (константа скорости абсорбции, биодоступность), распределения (объем распределения, показатели связывания белками) и элиминации (например, клиренс), выбирая структуру ФК модели из имеющейся базы данных, сравнивая получаемые при этих изменениях профили концентрации препарата. Более подробно выбор программы для обучения фармакокинетики обсуждается в статье *Charles BG., Duffull SB. (Pharmacokinetic Software for the Health Sciences: Choosing the Right Package for Teaching Purposes. Clinical Pharmacokinetics 2001; 40: 6: 9: 395-403).*

Среди программ для расчета доз на основе традиционных ФК моделей и известных ФК соотношений для стационарного состояния, так называемых «калькуляторов доз», можно назвать PkCalc2 — Pocket PC Pharmacokinetics (цена порядка 40 долларов, www.RegSoft.com), PharmaCalc (www.pharma.elhz.ch/intitute_groups/biopharmacy/teaching/pharma_calc). Такие программы (calculator-simulators) с использованием встроенных ФК моделей, реализуя стратегию «а что, если», позволяют рассчитывать и корректировать дозы с учетом заданных характеристик пациентов (пол, возраст, масса тела, рост, почечная и печеночная функция и т. п.). Расчет доз может вестись на основе эмпирических соображений и для достижения определенного уровня концентрации (терапевтическая цель). Базы данных обычно включают средние значения ФК параметров для большого списка лекарственных препаратов, требующих индивидуализации дозирования.

Несмотря на относительную простоту однокамерной или двухкамерной модели фармакокинетики, они адекватно описывают всасывание, распределение и выведение достаточно большого числа лекарственных препаратов, что позволяет широко использовать их в практических приложениях. Но эти модели оказываются неприменимыми во многих ситуациях, например, если препарат быстро метаболизируется ферментами в желудочно-кишечном тракте, печени и легких (органы первого прохождения), или в ситуации, когда препарат возвращается в желудочно-кишечный тракт в результате обратной диффузии из крови или билиарной экскреции. Кроме того, простейшие модели не могут применяться для адекватного описания фармакокинетики метаболитов, которые быстро выводятся различными органами. С помощью простейших моделей невозможно также описать физиологические системы со значительными различиями в концентрациях в различных органах и тканях. В этих ситуациях необходимо рассматривать перфузионные модели. Перфузионные, или физиологические, модели являются физиологически обоснованными, при этом организм моделируется в виде совокупности анатомических камер, связанных системой кровообращения. Перфузионные модели основаны на представлении о пропорциональности между скоростью обратимого переноса между кровью

и тканями и интенсивностью кровоснабжения последних. Такой подход позволяет придать камерам реальное физиологическое содержание и ввести параметры, характеризующие процессы распределения препарата в крови и органах на основе физиологической и биохимической информации. События, происходящие в каждом органе, ткани или группе связанных тканей, описываются с помощью таких параметров, как соответствующий объем, показатели перфузии, проницаемости мембран, связывания препарата в крови и тканях и любого процесса выведения. Пакет программ для физиологического моделирования должен решать как первую, так и вторую задачи. Для физиологического моделирования можно использовать следующие пакеты программ, созданные для математического моделирования биологических систем ADAPT II, Biomedical Simulations Resource, USC: <http://bmsr.usc.edu/>; ModelMaker, ModelKinetix: <http://www.modelkinetix.com/>; NONMEM, University of California at San Francisco and Globomax Service Group: <http://www.globomaxservice.com/>; Stella, High Performance Systems Inc: <http://www.hps-inc.com/>; WinNonlin, Pharsight Corp: <http://www.pharsight.com>. Степень, в которой каждая из программ может применяться для физиологического моделирования, определяется ограничениями интерфейса, скоростью вычислений, гибкостью языка моделирования.

Среди пакетов программ для популяционно-го моделирования наиболее известны NONMEM (любой компьютер, на котором может работать программа на языке Fortran77, цена порядка 150 долларов, <http://c255.ucsf.edu>) и USC*PACK (IBM PC, цена 395 долларов, <http://www.lapk.org>). Эти комплексы программ позволяют объединять ФК/ФД данные различных субъектов, имеющих различные характеристики, получавших различные режимы дозирования, с разным числом измерений концентрации (даже с 1-2 измерениями), полученных в разные моменты времени. При выборе программы необходимо обратить внимание на алгоритм расчета популяционной модели. В зависимости от того, задается ли в определении фармакокинетической модели конкретный закон распределения системного шума и параметров модели, подходы к моделированию делятся на параметрический и непараметрический. Так, полный параметрический подход предполагает нормальный закон распределения этих случайных переменных для анализа популяционных ФК данных. В качестве альтернативных распределений также могут рассматриваться t-распределение или линейные комбинации известных (например, нормальных) законов распределения (mixing distribution). Последний тип распределений позволяет описать мультимодальность распределения случайных эффектов. Тем не менее, форма распределения задается до начала анализа данных, о наличии или отсутствии мультимодальности должно быть известно из дополнительных исследований. Непараметрический подход позволяет рассчитывать совместную плотность рас-

пределения параметров модели произвольной формы, зависящей только от имеющихся измерений и максимально правдоподобно их приближающей. Таким образом, появляется возможность более точно оценивать величину межиндивидуальной вариабельности и выявлять подпопуляции пациентов отличающимися значениями ФК/ФД параметров.

NONMEM — нелинейная модель смешанных эффектов (авторы *L. B. Beal, S. L. Sheiner*) — один из наиболее распространенных в настоящее время пакетов программ для популяционного моделирования. Он предоставляет оценки максимального правдоподобия фиксированных эффектов (средние значения популяционных параметров) и случайных эффектов (интраиндивидуальная и межиндивидуальная вариабельность). Кроме того, этот метод позволяет учитывать корреляцию и ковариацию между параметрами, оценивать коэффициенты регрессионных соотношений между популяционными ФК/ФД параметрами и индивидуальными характеристиками пациентов (ковариатами). Достоинством метода смешанных эффектов является возможность анализировать данные рутинного ТЛМ: не требуются стандартизованные схемы дозирования и взятия проб крови, у различных субъектов может быть различное число измерений концентрации, можно обрабатывать данные, содержащие даже одно измерение концентрации препарата у субъекта. Однако этот метод также является параметрическим — предполагает нормальное распределение кинетических параметров в популяции. Программа NONMEM (как и программа USC*PACK) может использоваться, кроме того, для оценки биодоступности препарата по данным ТЛМ у пациентов популяции, получающих препарат внутривенно и/или перорально, для расчета стандартных доз и средних режимов дозирования, для оценки индивидуальных ФК параметров пациента по установленным регрессионным соотношениям. На практике программа NONMEM в основном используется для выявления регрессионных зависимостей ФК параметров от различных ковариат: пол, возраст, почечная функция, масса тела, доза препарата, получаемого вместе с изучаемым, и т. д., и использования в дальнейшем их для оптимизации терапии. Однако обычно с помощью таких соотношений не удается объяснить более 50–60 % наблюдаемой вариации данных.

Непараметрический метод максимизации вероятности — NPEM реализован в программном обеспечении USC*PACK (авторы *R. W. Jelliffe, A. Schumitzky*). Этот метод свободен от предположений о конкретной форме распределения параметров и строит непрерывную совместную плотность распределения параметров, которая становится дискретной после достаточно большого числа итераций. В пределе также стремится к N поддерживаемым точкам, представляющим собой наборы индивидуальных значений параметров для N пациентов популяции, с соответствующими значениями их вероятности. Данный алгоритм позволяет анализировать однородность рассматриваемой популяции

и выделять подгруппы пациентов, например, отличающиеся быстрым и медленным метаболизмом препарата, и также может работать с данными, содержащими по одному измерению концентрации препарата у пациента. Основная идея применяемого в данном случае байесовского подхода основывается на модификации теоремы Байеса для непрерывного случая. Начав с априорной плотности распределения параметров модели (обычно равномерное распределение, если нет дополнительной информации), после последовательности шагов алгоритм сходится к оптимальной плотности распределения параметров, наилучшим образом соответствующей имеющимся наблюдениям. Программа предоставляет пользователю все параметрические и непараметрические статистические характеристики результирующего распределения: среднее значение, асимметрия, эксцесс, медиана, мода, квантили, среднее квадратичное отклонение, вариация, корреляционная и ковариационная матрицы и т. д.. Кроме того, на каждом шаге итераций пользователю предоставляется информация о сходимости алгоритма (% расстояния до точки оптимума), об энтропии рассчитанного распределения (как меры неопределенности) и количестве получаемой информации. Считается, что максимальная неопределенность содержится в обычно выбираемом в качестве априорного равномерном распределении. На каждом последующем шаге неопределенность уменьшается. Вычислительные трудности растут с возрастанием сложности модели, в случае нелинейных моделей, а также с ростом размерности модели или данных необходимо применять специальные методы. Кроме того, точность построения искомым плотностей распределения зависит от выбранного числа узлов в сетке, разбивающей пространство параметров модели, а чем более частая сетка выбрана для расчета, тем точнее получаемое распределение. Понятно, что с ростом размерности самой модели и с ростом размерности сетки, на которой строится плотность распределения параметров, значительно растет объем необходимых вычислений. Разработанный в Суперкомпьютерном центре Сан Диего алгоритм адаптивного выбора размерности сетки пространства параметров модели (NPAG) позволил существенно сократить требуемые вычисления без каких-либо потерь в точности оцениваемого распределения (значении функции максимального правдоподобия). Это позволило рассчитать плотности распределения фармакокинетических параметров достаточно сложных и нелинейных моделей на персональном компьютере. Для получения аналитической формы записи таких кинетических моделей может использоваться программа BOXES, которая автоматически генерирует нужную систему дифференциальных уравнений по заданной с помощью пользовательского интерфейса структуре ФК/ФД модели. После компиляции полученной модельной системы уравнений с программным обеспечением можно рассчитать распределения параметров выбранной популяционной модели. Программа BOXES позволяет не только задавать систему уравне-

ний модели, ее можно также использовать для последующего моделирования ФК/ФД профилей. Проблема идентификации параметров модели решается в пакете USC*PASC как с помощью традиционного метода наименьших квадратов для достаточного числа измерений, так и на основе байесовского подхода для данных ТЛМ. В пакет включена также программа MB для назначения начального режима дозирования и его корректировки по данным ТЛМ. При этом измерения концентрации могут проводиться в произвольный момент времени независимо от достижения стационарного распределения. Моменты времени измерений вместе с соответствующими значениями концентрации, вся «история» получения препарата пациентом (способ введения, величина, время получения каждой дозы) и информация о пациенте (пол, возраст, рост, масса тела, показатели почечной функции и т. п.) используются программой в качестве исходных данных для проведения моделирования, идентификации индивидуальных значений ФК параметров и реконструкции на их основе полного ФК профиля. Программа позволяет учесть возможные изменения массы тела пациента, клиренса креатинина или других показателей в ходе моделируемого периода терапии. Кроме того, программа дает возможность врачу задать терапевтическую цель (желаемую максимальную и/или минимальную концентрацию в крови или периферической камере) индивидуально для каждого пациента. После чего программа рассчитывает значения доз, необходимые для достижения и поддержания выбранного коридора концентрации препарата, и прогнозирует ФК профиль концентраций, создаваемых в случае, если рассчитанный программой или скорректированный врачом режим дозирования будет «дан» этому пациенту. При этом появляется возможность не только рассчитывать различные режимы дозирования для достижения различных терапевтических целей, но и на основе ФК/ФД моделирования сравнивать прогноз возможных результатов назначаемой терапии с фармакокинетической и фармакодинамической точек зрения. Популяционная модель используется в этом процессе как априорная информация. Пакет программ включает набор популяционных моделей для большого числа препаратов с узким терапевтическим диапазоном. Основанный на компартментном подходе, USC*PASC позволяет рассчитывать и обычно используемые некомпартментные показатели.

Многофункциональные программы, например KINETICA (Thermo Electron Corporation) и комплекс программ, разрабатываемых фирмой PHARSIGHT CORPORATION, могут использоваться для решения большинства из перечисленных задач. Так, пакет программ KINETICA (www.thermo.com) позволяет работать в широком диапазоне — от традиционной линейной однокамерной модели до популяционного ФК/ФД анализа высокой сложности. Программы позволяют работать с линейными и нелинейными ФК/ФД моделями, учитывать изменения почечной

функции, показателей абсорбции, степени связывания белками, ферментативной кинетики. Можно использовать данные *in vivo* и *in vitro* исследований, тестов на растворимость. Пакет включает программы для оценки параметров модели по имеющимся измерениям, генерации ФК/ФД профилей, созданию баз ФК/ФД данных, некомпартментного анализа, расчета популяционных моделей, идентификации соотношений между ФК/ФД параметрами и ковариатами, исследований биоэквивалентности. Предусмотрены процедуры для выявления резко отличающихся и восстановления пропущенных измерений. KINETICA — одна из первых программ своего класса, включившая в свой состав модуль для тестирования внутренней и внешней валидности популяционной модели. Программы допускают обмен данными с Microsoft Excel и ASCII файлами, данные также могут извлекаться из Oracle-баз данных. Однако модуль для популяционного моделирования включает параметрический алгоритм для расчетов популяционной модели (the EM algorithm), хотя он и обладает наилучшими характеристиками среди параметрических методов.

Комплекс программ, разрабатываемый фирмой PHARSIGHT CORPORATION (<http://www.pharsight.com>), включает программу для ФК/ФД моделирования WinNonLin (компартментный и некомпартментный подход к анализу данных, регрессионный анализ, моделирование ФК/ФД профилей, анализ данных исследований биоэквивалентности), программу WinNonMix для популяционного моделирования. WinNonMix — программа для реализации нелинейной модели смешанных эффектов (параметрический подход) с удобным Windows-интерфейсом (похожий на интерфейс программы WinNonLin). Пользователь может выбрать ФК/ФД модель из имеющейся библиотеки или задать ее самостоятельно. WinNonMix позволяет работать с данными, состоящими из минимального набора измерений для каждого субъекта. Программа оценивает как фиксированные, так и случайные эффекты, пользователь может также проанализировать влияние фиксированных эффектов, таких как демографические характеристики, факторы среды на распределение модельных параметров. WinNonMix дает возможность проводить полный анализ ФК/ФД данных, включая статистические процедуры и методы визуализации. Pharsight предоставляет пользователю интегрированное решение проблемы анализа, хранения ФК/ФД данных, представления получаемых результатов в области клинической фармакологии.

Здесь представлены лишь некоторые программные продукты, применяемые для анализа данных ФК/ФД исследований. Спектр существующих в этой области программ значительно шире, а мы лишь попытались в общем виде наметить стратегию выбора такой программы пользователем в зависимости от совокупности задач, возникающих в ходе деятельности.