



## Методика оценки отношения средних геометрических и коэффициента внутрииндивидуальной вариации по известным двусторонним доверительным интервалам при перекрестном дизайне

профессор Васильев С.В.

### Постановка задачи:

По результатам проведенного исследования биоэквивалентности известны: дизайн исследования, количество участвовавших добровольцев, уровень значимости и границы оцененного двустороннего доверительного интервала для отношения средних геометрических анализируемого параметра фармакокинетики.

Требуется оценить применительно к этим данным: отношение средних геометрических и коэффициент остаточной (внутрииндивидуальной) вариации.

### Решение:

Границы классического двустороннего доверительного интервала (ДИ) для разницы средних значений нормально распределенной случайной величины (в рассматриваемой ситуации – логарифмически преобразованного исследуемого параметра фармакокинетики) рассчитываются по формулам:

$$\begin{aligned}\overline{CI}_L &= \overline{\mu}_T - \overline{\mu}_R - SE \cdot t_{v,1-\frac{\alpha}{2}} \\ \overline{CI}_U &= \overline{\mu}_T - \overline{\mu}_R + SE \cdot t_{v,1-\frac{\alpha}{2}}\end{aligned}\tag{1}$$

где

$\overline{CI}_L$  – нижняя граница ДИ в логарифмической шкале;

$\overline{CI}_U$  – верхняя граница ДИ в логарифмической шкале;

$\overline{\mu}_T$  – среднее значение для логарифмически преобразованных значений исследуемого параметра фармакокинетики препарата Т;

$\overline{\mu}_R$  – среднее значение для логарифмически преобразованных значений исследуемого параметра фармакокинетики препарата R;

**Методика оценки отношения средних геометрических и коэффициента  
внутрииндивидуальной вариации по известным двусторонним доверительным интервалам  
при перекрестном дизайне**

---

$SE$  – стандартная ошибка среднего, рассчитываемая по формуле:

$$SE = \sigma \cdot \sqrt{\frac{2}{N}}$$

$t_{\nu, 1-\frac{\alpha}{2}}$  - квантиль распределения Стьюдента с  $\nu$  степенями свободы для уровня значимости  $\alpha$ ;

$\alpha$  – уровень значимости двустороннего теста (при расчете 90% ДИ  $\alpha=0,1$ );

$N$  – объем выборки;

$\sigma$  – стандартное отклонение остаточной (внутрииндивидуальной) ошибки логарифмически преобразованных значений исследуемого параметра фармакокинетики, равное корню квадратному от остаточной (внутрииндивидуальной) вариации, полученной по результатам ANOVA.

Число степеней свободы  $\nu$  зависит не только от объема выборки  $N$ , но и от дизайна исследования:

Вариант перекрестного дизайна	$\nu$
Standard 2x2x2 cross over design	$N-2$
3x3 Latin Squares	$2N-4$
6 sequence Williams' design	$2N-4$
4x4 Latin Squares, Williams' design	$3N-6$
2x2x3 fully replicated design	$2N-3$
2x2x4 fully replicated design	$3N-4$
2x4x4 fully replicated design	$3N-4$
2x3x3 partial replicate design	$2N-3$

Для исходной шкалы исследуемого параметра фармакокинетики (т.е. до логарифмического преобразования) границы двустороннего доверительного интервала  $CI_L$  и  $CI_U$  рассчитывают по формулам:

$$CI_L = e^{\overline{CI}_L}$$

$$CI_U = e^{\overline{CI}_U}$$

По определению отношение средних геометрических для исследуемого параметра фармакокинетики в исходной шкале равно:

$$\frac{\mu_T}{\mu_R} = \frac{\sqrt[N]{\prod_{i=1}^N (\mu_{T,i})}}{\sqrt[N]{\prod_{i=1}^N (\mu_{R,i})}} \quad (2)$$

где

$\mu_{T,i}$  – индивидуальное значение исследуемого параметра фармакокинетики (в исходной шкале) для  $i$  –го добровольца после приема препарата Т;

$\mu_{R,i}$  – индивидуальное значение исследуемого параметра фармакокинетики (в исходной шкале) для  $i$  –го добровольца после приема препарата R;

$\sqrt[N]{\phantom{x}}$  – корень N-й степени.

Прологарифмировав левую и правую части формулы (2), получаем:

$$\ln \frac{\mu_T}{\mu_R} = \ln \left( \sqrt[N]{\prod_{i=1}^N (\mu_{T,i})} \right) - \ln \left( \sqrt[N]{\prod_{i=1}^N (\mu_{R,i})} \right) = \overline{\mu_T} - \overline{\mu_R}$$

Отсюда с учетом формулы (1) имеем:

$$\ln \frac{\mu_T}{\mu_R} = \frac{(\overline{CI_L} + \overline{CI_U})}{2} \quad (3)$$

Проведя обратное логарифму преобразование (экспонирование) левой и правой части (3), можно получить искомую формулу для оценки отношения средних геометрических:

$$\frac{\mu_T}{\mu_R} = e^{\frac{(\overline{CI_L} + \overline{CI_U})}{2}} = \sqrt{\overline{CI_L} \cdot \overline{CI_U}} \quad (4)$$

где

$\overline{CI_L}$  - нижняя граница доверительного интервала в исходной шкале;

$\overline{CI_U}$  - верхняя граница доверительного интервала в исходной шкале.

Оценка значения стандартного отклонения  $\sigma$  определяется из формулы (1):

$$\sigma = \sqrt{\frac{N}{2}} \cdot \frac{(\overline{CI_U} - \overline{CI_L})}{2 \cdot t_{v,1-\frac{\alpha}{2}}} = \sqrt{\frac{N}{2}} \cdot \frac{\ln\left(\frac{CI_U}{CI_L}\right)}{2 \cdot t_{v,1-\frac{\alpha}{2}}} \quad (5)$$

Коэффициент остаточной (внутрииндивидуальной) вариации исследуемого параметра фармакокинетики, имеющего лог-нормальное распределение с параметром  $\sigma$ , по определению равен:

$$CV_{INTRA} = \sqrt{e^{\sigma^2} - 1} \quad (6)$$

Таким образом, по известным значениям границ двустороннего доверительного интервала в исходной шкале, объему выборки, дизайну исследования и уровню значимости можно с использованием формул (4) и (6) рассчитать соответственно отношение средних геометрических и коэффициент остаточной (внутрииндивидуальной) вариации исследуемого параметра фармакокинетики, имеющего лог-нормальное распределение.