

MetidaNCA - Руководство по эксплуатации

Владимир Арнаутов

2025-07-01

Содержание

1 Введение	3
1.1 Что такое NCA?	3
1.2 MetidaNCA	3
1.3 Преимущества MetidaNCA	3
1.4 Julia	4
2 Требования	5
2.1 Цикл разработки MetidaNCA	5
2.2 Версии	5
2.3 Поддержка	5
3 Установка	7
3.1 Установка Julia	7
3.2 Установка MetidaNCA	7
3.3 Пользовательская валидация	7
3.4 Покрытие	8
3.5 Данные для тестирования	8
4 Описание фармакокинетических параметров	9
5 Основные шаги при работе с пакетом MetidaNCA	10
5.1 Импорт данных	11
5.2 Выполнение вычислений	11
5.3 Построение графиков	13
5.4 Экспорт результатов	15
6 Дополнительные функции	16
6.1 LimitRule	16
6.2 DoseTime	16
6.3 ElimRange	16
7 API	17
8 Методы вычисления параметров фармакокинетики	17
8.1 Основные этапы.	17
8.2 Параметры	17

8.2.1	C _{max}	17
8.2.2	T _{max}	17
8.2.3	AUC / AUMC	18
8.3	Пропущенные значения и интерполяция	18
8.3.1	Правило линейной интерполяции	18
8.3.2	Правило лог-интерполяции	18
8.3.3	MRT _{last}	18
8.3.4	K _{el}	18
8.3.5	HL	18
8.3.6	AUC _{inf}	18
8.3.7	AUMC _{inf}	19
8.3.8	AUC _{pct}	19
9	Валидация	20
10	Типичные ошибки и их устранение	20
11	Глоссарий	20
12	Ссылки	20
13	Обратная связь	21

1 Введение

1.1 Что такое NCA?

Некомпартментный анализ (NCA) — это метод оценки фармакокинетических параметров без предположений о структуре компартментной модели. Он основан на прямом анализе данных концентрации лекарственного препарата во времени, что делает анализ интуитивно понятным простым и быстрым.

1.2 MetidaNCA

MetidaNCA позволяет проводить пакетное вычисление фармакокинетических (ФК) параметров с использованием некомпартментных методов (NCA – Non-Compartmental Analysis). Данный метод обработки данных выполняется в ходе анализа результатов клинических исследований лекарственных средств. MetidaNCA обеспечивает:

- Импорт данных (фармакокинетический профилей);
- Вычисление фармакокинетических параметров: площадь под кривой концентрация-время (AUC), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max}), константа элиминации (K_{el}), период полувыведения (HL), среднее время удержания (MRT) и др.;
- Вычисление фармакокинетических параметров для исследования концентраций в моче: количество выведенного препарата (AR), площадь под кривой концентрация-время (AUC), максимальная концентрация (C_{max}), время достижения максимальной концентрации (T_{max});
- Вычисление фармакодинамических параметров;
- Вывод графиков;
- Вывод данных в табличном виде.

Пакет MetidaNCA может применяться на всех системах, которые поддерживаются языком Julia: x86-64, ARMv8, i686.

Язык программирования: Julia.

Автоматически обновляемая документация доступна по ссылкам:

- Версия в разработке: <https://pharmcat.github.io/MetidaNCA.jl/dev/>
- Стабильный релиз: <https://pharmcat.github.io/MetidaNCA.jl/stable/>

Сборка руководства по эксплуатации выполнена в окружении:

- Julia version: v"1.11.5"
- Current machine: "x86_64-linux-gnu"
- MetidaNCA: ver

1.3 Преимущества MetidaNCA

- Бесплатность и открытый код.

- Наличие документации и примеров использования.
- Интеграция с экосистемой Julia для сложных вычислений.
- Высокая скорость обработки данных благодаря Julia.

1.4 Julia

Julia — высокоуровневый свободный язык программирования с динамической типизацией, созданный для математических вычислений, имеет встроенную поддержку многопоточности и распределённых вычислений, реализованные в том числе в стандартных конструкциях. Julia применяется как язык программирования и среда вычисления на различных платформах, таких как Российская платформа математических вычислений и динамического моделирования Engage и др.

Сайт: <https://julialang.org/>

2 Требования

- Установленная Julia 1.8 (и выше) для Операционной системы/Архитектуры в Тип 1 (Tier 1) списке (см. Supported platforms).

Tier 1: Julia is guaranteed to build from source and pass all tests on these platforms when built with the default options. Official binaries are always available and CI is run on every commit to ensure support is actively maintained.

Для использования MetidaNCA могут потребоваться пакеты для работы с табличными данными (DataFrames), CSV таблицами (CSV) и графиками (Plots). При этом пакеты DataFrames и CSV не являются зависимостями для MetidaNCA. Предполагается, что MetidaNCA работоспособна с пакетами, которые поддерживают интерфейс Tables (для таблиц) и RecipeBase (для графиков).

2.1 Цикл разработки MetidaNCA

Обычный выпуск обновлений выполняется следующим образом:

- Разработка программы (дополнений)
- Разработка тестировочных процедур
- Проверка на локальной машине
- Релиз ветви разработчика
- Pull request в основную ветвь
- Проведение тестировочных процедур при помощи GitHub Actions
- При успешном тестировании слияние с основной ветвью (при необходимости)
- Релиз новой версии (при необходимости)

2.2 Версии

- X.Y.Z - patch release (без критических изменений, нет значимых функциональных изменений если $X \neq 0$)
- X.Y.0 - minor release (возможны критические изменения если $X = 0$)
- X.0.0 - major release (критические изменения, возможны изменения API)
- 0.#.# - данные версии не гарантируют неизменность API
- 1.#.# or higher - стабильный публичный API (переход на следующую версию не гарантирует полное сохранение API, тем не менее стабильность API является приоритетом при разработке последующих релизов)

2.3 Поддержка

Тестировочные процедуры с использованием GitHub Actions выполняются для следующих комбинаций версий Julia/Операционной системы/Архитектуры:

- julia-version: 1.8, 1
- julia-arch: x64
- os: ubuntu-latest, macOS-latest, windows-latest

Где “1” - последняя стабильная версия Julia. Проведение тестирования процедур для версии “1.8” не исключает, что MetidaNCA не будет работоспособна на более ранних версиях. Однако, тестирование MetidaNCA для систем не включенных в список полностью в зоне ответственности пользователя.

3 Установка

3.1 Установка Julia

Установка Julia зависит от операционной системы пользователя согласно руководству: [Install julia](#)

3.2 Установка MetidaNCA

MetidaNCA устанавливается из регистра пакетов Julia путем выполнения следующей команды в REPL:

```
import Pkg; Pkg.add("MetidaNCA")
```

Непосредственно с сайта [GitVerse.ru](https://gitverse.ru):

```
import Pkg; Pkg.add(url="https://gitverse.ru/PharmCat/MetidaNCA.jl.git")
```

Непосредственно с сайта [GitHub.com](https://github.com):

```
import Pkg; Pkg.add(url="https://github.com/PharmCat/MetidaNCA.jl.git")
```

Совет: Убедитесь, что у вас установлены пакеты CSV, DataFrames и Plots для импорта CSV файлов, работы с данными и графиками. Импорт данных может быть выполнен из различных источников, к примеру используя файлы Microsoft EXCEL и пакет XLSX.jl.

Работа с данными может выполняться с использованием любых пакетов, которые поддерживают интерфейс Tables.jl.

3.3 Пользовательская валидация

MetidaNCA поставляется с набором валидационных (тестировочных) процедур, которые направлены на проверку работоспособности программы в конкретном окружении.

При проведении тестирования выполняются стандартные функции пакета MetidaNCA с последующим сравнением с заранее известными значениями (значения вычисленных параметров получены с использованием других программных продуктов предназначенных для вычисления фармакокинетических параметров: Phoenix WinNonlin и др.).

Для запуска валидационных процедур выполнить:

```
import Pkg; Pkg.test("MetidaNCA")
```

3.4 Покрытие

Покрытие кода тестами контролируется с использованием ресурса: [Codecov.io](https://codecov.io)

- Цель: покрытие $\geq 90.0\%$

3.5 Данные для тестирования

Поставляются с пакетом (`./test/csv/*.csv`).

4 Описание фармакокинетических параметров

Следующие фармакокинетические параметры могут быть получены в ходе анализа ФК профилей:

Название	Описание(EN)	Описание(RU)
Cmax	Maximum concentration	Максимальная концентрация
Tmax	Time at Cmax	Время достижения Cmax
Cdose	Concentration at dose time	Концентрация в момент дозирования
Clast	Last non-zero concentration	Последняя ненулевая концентрация
AUClast	AUC to Clast	AUC до Clast
AUMClast	AUMC to Clast	AUMC до Clast
AUCall	AUC with all values	AUC с включением всех концентраций
Rsq	r square	Коэффициент r квадрат
ARsq	Adjusted r square	Коэффициент r квадрат с поправкой
Kel	Terminal elimination constant	Терминальная константа элиминации
HL	Half live or T1/2	Период полувыведения
LZint	Intercept	Intercept (свободный член)
Clast_pred	Predicted Clast	Предсказанная Clast
AUCinf	AUC extrapolated to infinity	AUC экстраполированная до бесконечности
AUCpct	Percentage AUClast from AUCinf	Доля AUClast в AUCinf (%)
MRTlast	Mean Residence Time (last)	Среднее время удержания (Clast)
MRTinf	Mean Residence Time (inf)	Среднее время удержания (inf)
Clinf	Clearance	Клиренс (кажущийся)
Vzinf	Volume of distribution	Объем распределения (кажущийся)
AUCtau	AUC in Tau range	AUC в границах Tau
AUMCtau	AUMC in Tau range	AUMC в границах Tau
MRTtauinf	MRT based on Tau	MRT в границах Tau
Cltau	Clearance in Tau range	Клиренс в границах Tau
Vztau	Volume of distribution in Tau range	Объем распределения Tau

Таблица: Описание параметров

5 Основные шаги при работе с пакетом MetidaNCA

Стандартные сценарии использования пакета MetidaNCA обычно предполагают следующие этапы:

- Импорт данных
- Модификация импортированных данных (при необходимости)
- Получение параметров
- Построение графиков
- Экспорт результатов

Пример загрузки табличных данных:

Загрузка данных

```
pkdata2 = CSV.File(joinpath(dirname(pathof(MetidaNCA)),  
"..", "test", "csv", "pkdata2.csv")) |> DataFrame
```

160×4 DataFrame

Row	Subject Int64	Formulation String1	Time Float64	Concentration Float64
1	1	T	0.0	0.0
2	1	T	0.5	178.949
3	1	T	1.0	190.869
4	1	T	1.5	164.927
5	1	T	2.0	139.962
6	1	T	2.5	129.59
7	1	T	3.0	131.369
8	1	T	4.0	150.854
█	█	█	█	█
154	10	R	6.0	107.557
155	10	R	8.0	120.479
156	10	R	10.0	124.171
157	10	R	12.0	106.476
158	10	R	24.0	116.508
159	10	R	48.0	45.204
160	10	R	72.0	42.191

145 rows omitted

Подробная информация о работе с табличными данными при помощи пакета DataFrames: DataFrames

Пример табличных данных:

```
pkdata2[1:15, :]
```

15×4 DataFrame

Row	Subject Int64	Formulation String1	Time Float64	Concentration Float64

1	1	T	0.0	0.0
2	1	T	0.5	178.949
3	1	T	1.0	190.869
4	1	T	1.5	164.927
5	1	T	2.0	139.962
6	1	T	2.5	129.59
7	1	T	3.0	131.369
8	1	T	4.0	150.854
9	1	T	5.0	121.239
10	1	T	6.0	139.229
11	1	T	8.0	128.52
12	1	T	10.0	143.243
13	1	T	12.0	144.964
14	1	T	24.0	133.16
15	1	T	48.0	137.271

5.1 Импорт данных

Для пакетного импорта данных таблица должна содержать следующие поля:

- Время (Float64) - уникальное в пределах SubjectID;
- Концентрация (Float64);
- Уникальный идентификатор субъекта (SubjectID) (если субъектов > 1) - одно или несколько полей.

Импорт данных

```
ds = pkimport(pkdata2, :Time, :Concentration, [:Subject, :Formulation];
dosetime = DoseTime(dose = 100, time = 0))
```

```
DataSet: Pharmacokinetics subject
Length: 10
Subject 1: Subject => 2, Formulation => R,
Subject 2: Subject => 10, Formulation => R,
Subject 3: Subject => 9, Formulation => T,
Subject 4: Subject => 8, Formulation => R,
Subject 5: Subject => 3, Formulation => R,
Subject 6: Subject => 1, Formulation => T,
Subject 7: Subject => 5, Formulation => T,
Subject 8: Subject => 4, Formulation => R,
Subject 9: Subject => 6, Formulation => T,
Subject 10: Subject => 7, Formulation => R,
```

5.2 Выполнение вычислений

Для одного субъекта:

```
dsnca1 = nca!(ds[1], adm = :ev, calcm = :lint, verbose = 1)
```

Non-compartmental Pharmacokinetic Analysis

Subject: Subject => 2; Formulation => R;
 Settings:
 Method: lint; Dose: 100; Dose time: 0

Time	Conc.	AUC	AUC (cum.)	AUMC	AUMC (cum.)	Info
0	0	0	0	0	0	D
0.5	62.22	15.56	15.56	7.778	7.778	
1	261.2	80.85	96.41	73.07	80.85	
1.5	234.1	123.8	220.2	153.1	233.9	
2	234.1	117	337.3	204.8	438.7	
2.5	222.9	114.2	451.5	256.3	695.1	
3	213.9	109.2	560.7	299.7	994.8	
4	196	205	765.7	712.9	1708	
5	199.6	197.8	963.5	891.1	2599	
6	196	197.8	1161	1087	3686	
8	213.4	409.4	1571	2883	6569	
10	200.1	413.4	1984	3708	1.028e+04	E
12	196	396.1	2380	4353	1.463e+04	E
24	160.3	2138	4519	3.72e+04	5.183e+04	E
48	110.3	3247	7766	1.097e+05	1.615e+05	E
72	85.24	2346	1.011e+04	1.372e+05	2.987e+05	E

Cdose: 0.0, Dose time: 0
 Kel start: 10.0; end: 72.0

PK/PD subject NCA result

Parameter	Value
Rsqn	3.0
Vzlast	0.701038
Tmax	1.0
AUMCinf_pred	1.13476e6
MRTinf_pred	71.0858
ARsq	0.990351
AUClast	10112.2
MRTinf	71.9379
AUCinf_pred	15963.2
LZ	-0.0141063
LZint	5.4289
Obsnum	16.0
Clast	85.241
Dose	100.0
Tlag	0.0
Cdose	0.0
□	□

17 rows omitted

Для всего набора данных:

```
dsnca = nca!(ds, adm = :ev, calcm = :lint)
```

```
dsnca[3:4]
```

DataSet: PK/PD NCA result

Length: 2

Subject 1: Subject => 9, Formulation => T,

Subject 2: Subject => 8, Formulation => R,

Основные ключевые слова для функции 'nca!' определяют свойства анализа:

- adm - тип приема лекарственного препарата: :ev - экстравазкулярный, :iv - внутрисосудисто болюсно;
- calcm - метод вычисления трапеций: :lint - линейные трапеции, :luld - линейные трапеции для восходящих и лог-трапеции для нисходящих отрезков, :luldt - линейные трапеции для восходящих и лог-трапеции для нисходящих отрезков после Tmax, :logt - лог-трапеции после Tmax;
- intpm - метод интерполяции: :lint - линейный, :luld - линейный для восходящих и логарифмический для нисходящих отрезков, :luldt - линейный для восходящих и логарифмический для нисходящих отрезков после Tmax, :logt - логарифмический после Tmax, :calcm - тот же что указан для метод вычисления трапеций;

5.3 Построение графиков

Построение графиков выполняется с использованием пакета RecipesBase. Это значит, что для построения могут быть использованы пакеты совместимые с RecipesBase.jl (на данный момент - Plots.jl).

Для субъекта:

```
pkplot(ds[1])
```

Для набора данных:

```
pkplot(ds; typesort = :Subject, pagesort = MetidaNCA.NoPageSort(),  
sort = Dict(:Formulation => "R"))
```

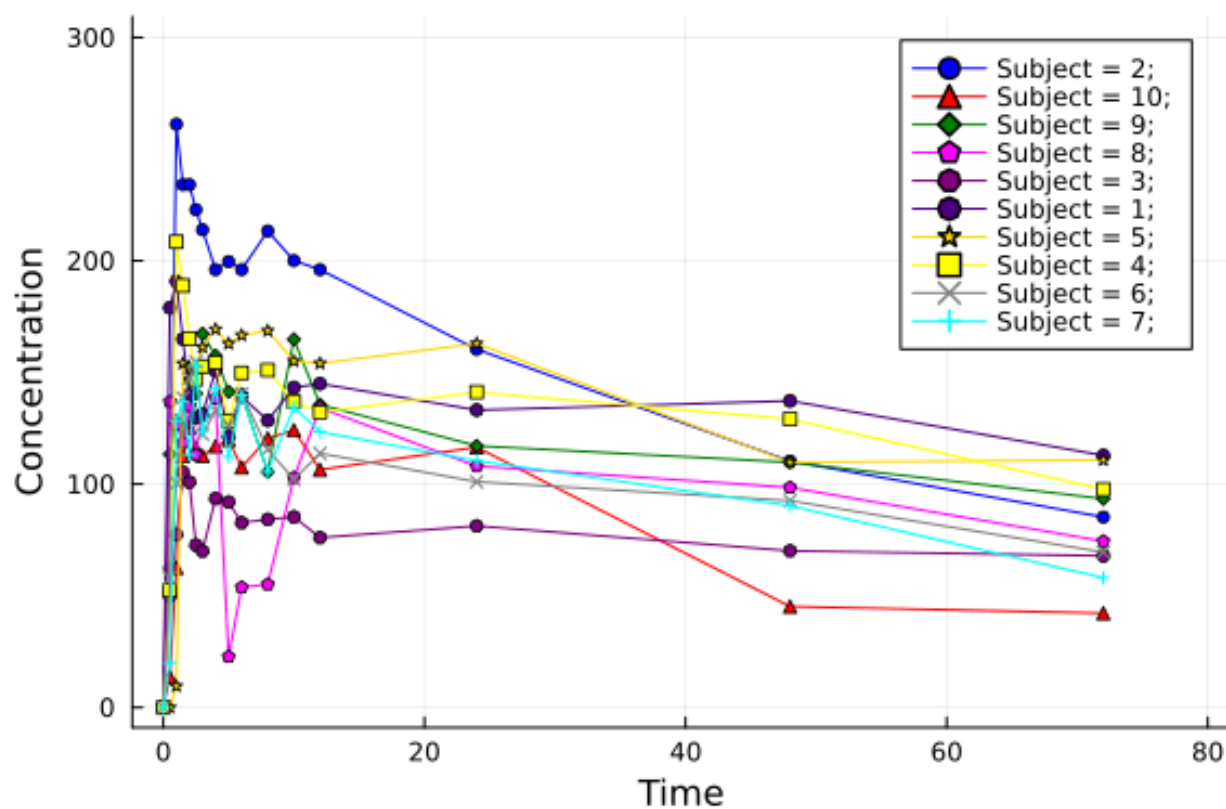


Рис. 1: Один субъект

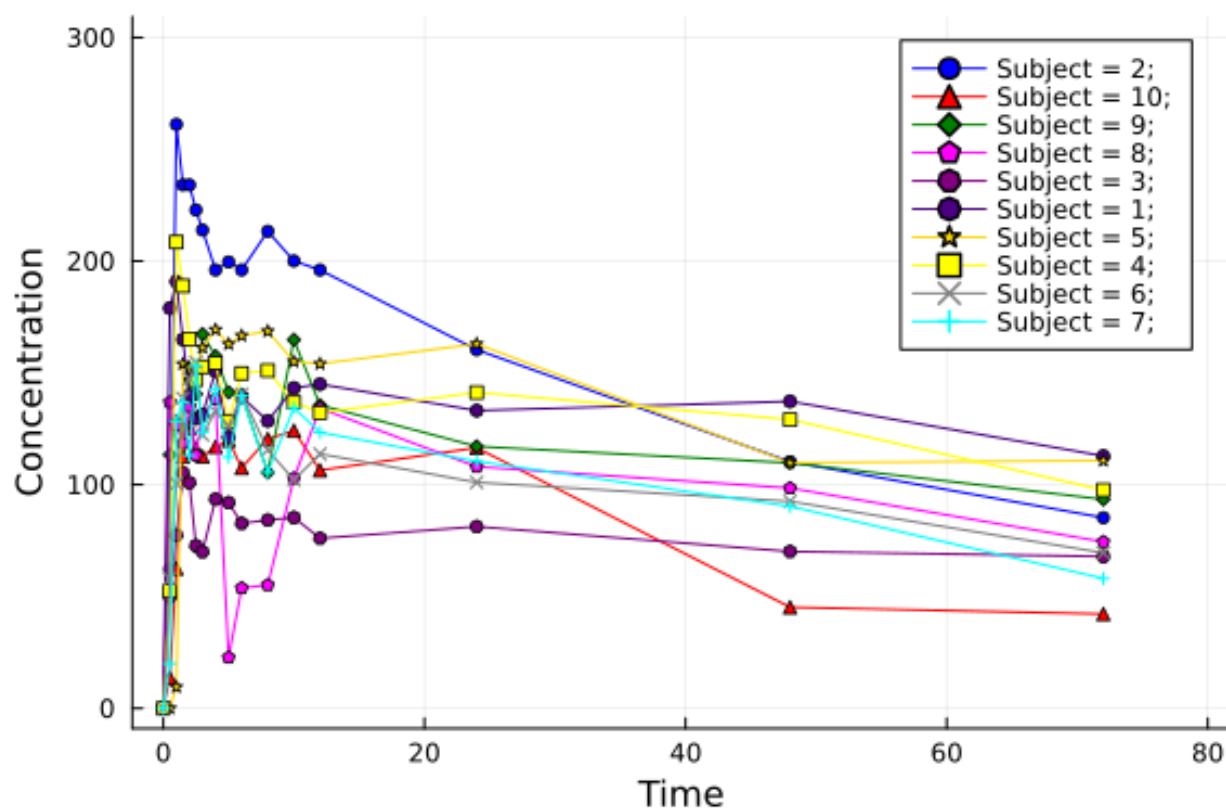


Рис. 2: Набор субъектов

5.4 Экспорт результатов

Для экспорта таблиц может быть использован пакет DataFrames.jl:

```
dsnca = DataFrame(dsnca)
dsnca[1:5, 1:7]
```

5×7 DataFrame

Row	Subject	Formulation	Tmax	MRTinf_pred	ARsq	AUClast	LZint	...
	Int64	String1	Float64	Float64	Float64	Float64	Float64	...
1	2	R	1.0	71.0858	0.990351	10112.2	5.4289	...
2	10	R	2.0	56.9637	0.863912	5620.89	4.89636	...
3	9	T	3.0	177.143	0.921307	8315.08	4.94726	...
4	8	R	4.0	115.437	0.921954	7110.67	4.96848	...
5	3	R	1.5	304.23	0.776307	5396.55	4.44065	...

С последующим сохранением в виде CSV или XLSX файла (CSV.jl, XLSX.jl)

```
CSV.write("nca_export.csv", dsnca)
```

6 Дополнительные функции

6.1 LimitRule

Правила для замены наблюдений ниже LLOQ и неопределенных значений (NaN).

```
lr = LimitRule(;lloq = 0.5, btmx = 0.0, atmx = NaN,  
nan = NaN, rm = true)  
  
applylimitrule!(ds, lr)
```

6.2 DoseTime

Установка дозы и времени дозирования.

```
dt = DoseTime(dose = 110, time = 2.1, tau = 10)  
  
setdosetime!(ds[1], dt)
```

6.3 ElimRange

Установка границ для расчета константы элиминации:

```
kr = ElimRange(kelstart = 4, kelend = 12)  
  
setkelrange!(ds, kr; kelauto = true)
```


7 API

Подробное описание API составляется автоматически при релизе новой версии и доступно по адресу: API.

8 Методы вычисления параметров фармакокинетики

8.1 Основные этапы.

Если не указано другое, то по умолчанию при вычислении ФК параметров используется последняя доза в списке событий дозирования. При этом не учитываются все данные наблюдений, которые были получены до момента этого события. При помощи ключевого слова `usedose` можно указать номер события дозирования, которое будет использоваться для вычислений.

Вычисление ФК параметров выполняется в несколько этапов:

1. Игнорируются все события до указанного события дозирования, игнорируются NaN или `missing` наблюдения.
2. Вычисляются C_{max} и T_{max} , интерполируются NaN и `missing` значения.
3. Вычисляются параметры элиминации.
4. Выполняется сдвиг времени таким образом чтобы время дозирования считалось “нулевой” точкой.
5. Вычисляется C_{dose} .
6. Вычисляются площади (AUC и AUMC).
7. Вычисляются параметры “равновесной” ФК (в случае если указано `tau`).

8.2 Параметры

8.2.1 C_{max}

Максимальная концентрация измеренная после дозирования, используется первое значение после времени дозирования.

8.2.2 T_{max}

Время достижения максимальной концентрации, используется первое значение после времени дозирования.

8.2.3 AUC / AUMC

Area under Curve / Area under the Moment Curve:

$$AUC = \sum_{n=1}^N AUC_n$$

$$AUMC = \sum_{n=1}^N AUMC_n$$

8.2.3.1 Правило линейных трапеций $AUC \Big|_{t_1}^{t_2} = \delta t \times \frac{C_1 + C_2}{2}$

$$AUMC \Big|_{t_1}^{t_2} = \delta t \times \frac{t_1 \times C_1 + t_2 \times C_2}{2}$$

8.2.3.2 Правило лог-трапеций $AUC \Big|_{t_1}^{t_2} = \delta t \times \frac{C_2 - C_1}{\ln(C_2/C_1)}$

$$AUMC \Big|_{t_1}^{t_2} = \delta t \times \frac{t_2 \times C_2 - t_1 \times C_1}{\ln(C_2/C_1)} - \delta t^2 \times \frac{C_2 - C_1}{\ln(C_2/C_1)^2}$$

8.3 Пропущенные значения и интерполяция

8.3.1 Правило линейной интерполяции

$$C_x = C_1 + \frac{(t_x - t_1) \times (C_2 - C_1)}{t_2 - t_1}$$

8.3.2 Правило лог-интерполяции

$$C_x = \exp \left(\ln(C_1) + \frac{(t_x - t_1) \times (\ln(C_2) - \ln(C_1))}{t_2 - t_1} \right)$$

8.3.3 MRTlast

Среднее время удержания:

$$MRT_{last} = AUMC_{last} / AUC_{last}$$

8.3.4 Kel

λ_z - константа элиминации. Для расчета используется линейная регрессия для логарифмированных данных на терминальном участке.

8.3.5 HL

Время полувыведения; $T_{1/2}$

$$HL = \ln(2) / \lambda_z$$

8.3.6 AUCinf

$$AUC_{\infty} = AUC_{last} + \frac{C_{last}}{\lambda_z}$$

8.3.7 AUMCinf

$$AUMC_{\infty} = AUMC_{last} + \frac{t_{last} \times C_{last}}{\lambda_z} + \frac{C_{last}}{\lambda_z^2}$$

8.3.8 AUCpct

$$AUC_{pct} = (AUC_{\infty} - AUC_{last}) / AUC_{\infty} * 100\%$$

9 Валидация

Информация о валидации программного обеспечения представлена в отчете: MetidaNCA Validation Report.

10 Типичные ошибки и их устранение

- Неверный формат данных Проверьте, что столбцы Time и Concentration имеют тип Float64. Убедитесь, что данные не содержат текстовых значений. В некоторых случаях возможен автоматический парсинг строк, но желательно не допускать таких событий, т.к. возможен некорректный или неполный парсинг значений.
- Проблемы с графиками

Убедитесь, что пакет Plots установлен (`import Pkg; Pkg.add("Plots")`). Проверьте правильность параметров `typesort` и `pagesort`. Работа MetidaNCA с другими пакетами для построения графиков не гарантируется.

11 Глоссарий

- Repository - GitHub repository: <https://github.com/PharmCat/MetidaNCA.jl>
- Master branch - main branch on GitHub (link).
- Current machine - pc that used for validation report generating.
- AUC - площадь под фармакокинетической кривой — кривой «концентрация—время».
- AUMC - площадь под кривой «произведение времени на концентрацию препарата tC».
- C_{max} - Максимальная концентрация препарата в крови.
- HL - период полувыведения (время, за которое концентрация препарата уменьшается вдвое).
- K_{el} - Константа элиминации (характеризует скорость выведения препарата).
- LLOQ - Нижний предел количественного определения (Lower Limit of Quantification).
- REPL (от англ. read-eval-print loop — «цикл “чтение — вычисление — вывод”») — форма организации простой интерактивной среды программирования в рамках средств интерфейса командной строки.
- Tau - интервал дозирования (время).
- T_{max} - Время достижения максимальной концентрации.
- тестовое покрытие (test coverage): Степень, с которой данный тест проверяет требования для программного продукта

12 Ссылки

- Gabrielsson J, Weiner D. Non-compartmental analysis. Methods Mol Biol. 2012;929:377-89. doi: 10.1007/978-1-62703-050-2_16. PMID: 23007438.

- ГОСТ Р ИСО/МЭК 12207-2010
- MetidaNCA Documentation EN
- MetidaNCA Validation Report

13 Обратная связь

Сообщения об ошибках, а также сообщения для улучшения программного обеспечения может быть направлена:

- по адресу mail@pharmcat.net
- В разделе Issues на сайте github.com
- Форум Julia: <https://discourse.julialang.org>