

Лекарственные средства и медицинские технологии

Научная статья

УДК 615.03: 615.28

doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-194-198

Оценка фармакокинетики и безопасности в исследовании биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата Празиквантел

Гэлия Нязыфовна Гильдеева¹, Александр Андреевич Чапленко²,
Елена Сергеевна Степанова³✉

^{1,2}Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

^{1,3}ООО «Медикал Девелопмент Эдженси», Москва, Российская Федерация

¹gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

²chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

³es@mda-cro.com, <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

Введение. Около четверти населения мира страдают от глистных инвазий. Празиквантел — препарат для лечения гельминтных инвазий, вызванных цестодами и трематодами. Актуальной представляется разработка дженериковых лекарственных препаратов для борьбы с гельминтозами в России.

Цель исследования: сравнение фармакокинетических профилей и профилей безопасности препаратов исследуемого препарата Празиквантел и референтного препарата Бильтрицид в рамках исследования их биоэквивалентности.

Материалы и методы. Проведено открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование биоэквивалентности в четырех периодах с репликативным дизайном на 32 здоровых добровольцах мужского пола.

Результаты. При исследовании биоэквивалентности препаратов Празиквантел и Бильтрицид установлены схожие фармакокинетические профили празиквантела. Согласно дисперсионному анализу, факторы «Добровольцы» и «Последовательность приема препаратов» вносили основной вклад в вариабельность данных исследования. 90% доверительный интервал отношений AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} исследуемого препарата к референтному укладывался в диапазон 80—125%. Установлено, что препараты празиквантела имеют удовлетворительный профиль безопасности.

Ключевые слова: фармакокинетика, безопасность, биоэквивалентность, празиквантел

Для цитирования: Гильдеева Г. Н., Чапленко А. А., Степанова Е. С. Оценка фармакокинетики и безопасности в исследовании биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата Празиквантел // Ремедиум. 2022. Т. 26, № 3. С. 194—198. doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-194-198.

Medicines and medical technologies

Original article

Pharmacokinetics and safety of the generic Praziquantel during its bioequivalence study

Geliya N. Gildeeva¹, Alexander A. Chaplenko², Elena S. Stepanova³✉

^{1,2}I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

^{1,3}Medical Development Agency LLC, Moscow, Russian Federation

¹gildeeva_g_n@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2537-2850>

²chaplenko_a_a@staff.sechenov.ru, <https://orcid.org/0000-0003-1176-4658>

³es@mda-cro.com, <https://orcid.org/0000-0003-2622-0434>

Annotation. Introduction. About a quarter of the world's population suffers from helminthic invasion. Praziquantel is a drug for the treatment of helminthiasis caused by cestodes and trematodes. The development of generic drugs for the fight against helminthiasis in Russia seems to be relevant.

The aim of the study was to compare the pharmacokinetics profiles of generic Praziquantel and Biltricid® (reference drug), to assess their safety during their bioequivalence study.

Materials and methods. An open, randomized, crossover, four-period, replicative design study was conducted on 32 male healthy volunteers.

Results. Similar pharmacokinetic profiles of praziquantel were found when volunteers took Praziquantel and Biltricid®. According to the analysis of variance, the main factors that make a significant contribution to the observed variability of the data were interindividual dif-

ferences in volunteers and the sequence of taking drugs. 90% CI of the ratios of AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$, and C_{max} of the tested drug to the reference one were in the range of 80—125%. Praziquantel preparations have been found to have a satisfactory safety profile.

Key words: pharmacokinetics, safety, bioequivalence, praziquantel

For citation: Gildeeva G. N., Chaplenko A. A., Stepanova E. S. Pharmacokinetics and safety of the generic Praziquantel during its bioequivalence study. *Remedium*. 2022;26(3):194–198. (In Russ.). doi:10.32687/1561-5936-2022-26-3-194-198.

Введение

По оценкам ВОЗ, около 1,5 млрд человек во всем мире заражены гельминтами, передающимися через почву¹. Распространение гельминтных инвазий по миру неоднородно. Больше число гельминтозов регистрируется в тропических и субтропических регионах: Африке, Южной Америке, Восточной Азии. В России гельминтозные инвазии также достаточно распространены. По разным оценкам, в России ежегодно регистрируется 1,5—2,0 млн случаев гельминтозов [1, 2]. Постановлением Правительства РФ от 01.12.2004 № 715 гельминтозы включены в «Перечень заболеваний, представляющих опасность для окружающих». Наиболее распространены кишечные гельминтные инвазии, распространяющиеся алиментарным путём: через пищу, воду или грязные руки. Особенное внимание уделяется гельминтным инвазиям у детей. В результате кишечных гельминтозов нарушаются обмен веществ и физическое развитие в целом, страдают иммунная и пищеварительная система, особенно остро такие состояния проявляются у детей. Распространению гельминтозов способствует низкая осведомлённость населения и зачастую смазанная, неспецифичная клиническая картина заболевания. У взрослых людей преобладают бессимптомные гельминтные заболевания.

Возбудителями гельминтозов человека в основном являются представители класса нематод (круглые черви), цестод (ленточные черви), и трематод (сосальщики) [3]. Дегельминтизация пациентов должна проводиться строго под контролем врача с использованием современных лекарственных препаратов.

Празиквантел (ПК) — антигельминтное средство широкого спектра действия. ПК высоко активен в отношении трематодозов и цестодозов человека: шистосомозов, клонорхоза, парагонимоза, описторхоза, бычьего и свиного цепня, карликового цепня и др. ПК повышает проницаемость мембран клеток гельминтов для ионов кальция, что вызывает генерализованное сокращение мускулатуры паразитов. Также вызывает повреждение тегумента и нарушает всасывание глюкозы клетками гельминтов².

Учитывая приведённые выше данные, разработка дженериковых препаратов ПК актуальна с точки зрения социально-экономических факторов.

Цель исследования — сравнение профилей фармакокинетики и безопасности в рамках проведения исследования биоэквивалентности воспроизведён-

ного и референтного препаратов ПК в лекарственной форме «таблетки, покрытые пленочной оболочкой», содержащих ПК в равных дозах (600 мг): Празиквантел (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия) и Бильтрицид («Bayer AG», Германия). Исследование проводили у здоровых добровольцев мужского пола.

Материалы и методы

Клиническую часть исследования проводили в ГБУЗ ЯО «Ярославская областная клиническая наркологическая больница» и ООО «ЦКП «Аналитическая спектрометрия». В Министерстве здравоохранения РФ было получено разрешение на проведение клинических исследований № 467 от 18.08.2021. Работа проводилась в рамках: международной системы GCP и этических принципов WMA (Хельсинкская декларация).

Дизайн исследования

Исследование было спланировано как открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование биоэквивалентности в четырех периодах с репликативным дизайном, в рамках которого сравнивали профили фармакокинетики и безопасности исследуемого препарата Празиквантел и препарата сравнения (референтного) Бильтрицид у здоровых добровольцев мужского пола. Перед включением в исследование все добровольцы ($n = 32$) ознакомились и подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Требования к добровольцам: возраст 19—41 год, индекс массы тела 18,5—30,0 кг/м², масса тела выше 45, но не более 100 кг. В размер выборки было включено дополнительное количество добровольцев на случай выбывания (4 добровольца).

Периоды исследования

Исследование состояло из периода скрининга (≤ 10 дней) и 4 периодов исследования (I, II, III и IV). Между периодами исследования I, II, III и IV период «отмывки» составлял 7 дней, что согласуется с данными о периоде полуэлиминации ($T_{1/2}$) ПК около 3 ч³ и требованием 5 $T_{1/2}$ в Правилах проведения исследований биоэквивалентности ЕЭС⁴.

На этапе скрининга оценивали соответствие добровольца критериям включения/невключения, регистрировали возраст, пол, рост, вес, индекс массы

¹ Информационный бюллетень ВОЗ от 10.01.2022 г URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections> (дата обращения 26.04.2022).

² Информационный бюллетень ВОЗ от 10.01.2022 г URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/soil-transmitted-helminth-infections> (дата обращения 26.04.2022).

³ Guidance document, WHO/PQT medicines, Notes on the Design of Bioequivalence Study: Praziquantel, 2005, https://extranet.who.int/pqweb/sites/default/files/documents/BE_praziquantel_May2021.pdf (дата обращения: 26.04.2022).

⁴ Правила проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках Евразийского экономического союза, утверждённые Решением Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 г. № 85.

тела. Собирали медицинский анамнез, данные физикального осмотра, оценивали сопутствующую терапию. Оценивали ЧСС, ЧДД, АД, температуру тела добровольцев; проводили анализ крови (общеклинический, биохимический), анализ мочи, ЭКГ. Добровольцы включались в исследование при отсутствии отклонений от нормальных значений исследуемых параметров. Добровольцы должны были иметь отрицательные тесты на ВИЧ, сифилис, маркеры гепатита В и С, алкотестер, отрицательный тест на наличие психотропных и наркотических веществ, психоактивных лекарственных препаратов в моче.

Каждому добровольцу присваивался трёхзначный рандомизационный номер методом генерации случайных чисел с использованием программы NCSS 11.0. Рандомизационный номер определял последовательность приёма исследуемого препарата (Т) и препарата сравнения (R) (TRTR или RTRT). Приём препаратов осуществлялся строго после еды. После приёма препарата в течение 24 ч добровольцы оставались под наблюдением врачей в клиническом центре.

Отбор проб крови

Сбор биоматериала осуществлялся в пробирки, содержащие КЗ-этилендиаминтетрауксусную кислоту. Точка 0 ч отбиралась до приёма препаратов и до приёма пищи. Затем доброволец принимал пищу и один из препаратов ПК (Т или R). Добровольцу устанавливали венозный катетер и проводили отбор проб крови через 15, 30, 45 мин и далее через 1, 1,25, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5, 4, 5, 6, 7, 8, 10 и 12 ч после приёма препаратов. Каждая однократная (разовая) порция крови составляла 5 мл. Не более чем через 20 мин от забора крови плазму отделяли центрифугированием (10 мин; 3500 об/мин; +4°C), режим хранения биоматериала — при -70°C.

Аналитический метод

Концентрации ПК в биоматериале определяли с помощью метода ВЭЖХ-МС/МС на системах «Shimadzu Prominence» (Япония) и «AB Sciex QTRAP 4000» (США). В качестве внутреннего стандарта использовали дейтерированный стандарт ПК-d11. Передел количественного определения ПК при помощи данной методики составил 1,5 нг/мл, линейный диапазон 1,5—900 нг/мл. Валидация методики включала исследование селективности, эффекта переноса, прецизионности и правильности в трех сериях (2 дня), допустимости разведения, степени извлечения, матричного эффекта, стабильности аналитов в растворах и биоматериале. Методика удовлетворяла всем критериям приемлемости валидации, согласно Приложению 6 Решения Совета ЕАЭК⁵.

Оценка безопасности

Оценку безопасности исследуемого препарата и препарата сравнения проводили на основании фи-

зикального осмотра, показателей АД, ЧСС, ЧДД и температуры тела, параметров ЭКГ и лабораторных анализов: клинический и биохимический анализы крови, общий анализ мочи. На основании регистрируемых показателей, а также по результатам опроса добровольцев делали заключение о возникновении нежелательных явлений (НЯ).

Фармакокинетический и статистический анализ

ПК можно отнести к высоковариабельным препаратам, т. к. коэффициенты внутрииндивидуальной вариабельности (CV_{intra}) фармакокинетических параметров AUC_{0-t} и C_{max} ПК составляют 35 и 50—60% соответственно. Согласно результатам исследования⁶, величина CV_{intra} для C_{max} ПК составила 52%, что учитывалось при расчете объема выборки. Для препаратов, имеющих высокую внутрииндивидуальную вариабельность по параметру C_{max} (более 30%), границы признания биоэквивалентности 90% доверительных интервалов (ДИ) для отношения средних значений C_{max} могут быть расширены. Расширение границ признания биоэквивалентности для параметров биодоступности (площадь под кривой — AUC) при высокой внутрииндивидуальной вариабельности не допускается. Исследования высоковариабельных препаратов можно проводить с повторным (репликативным) перекрестным дизайном. Данные факторы учитывали при планировании исследования и расчете объема выборки. Расчеты (R v. 3.5.0, модуль PowerTOST v. 1.4-7) показали значение необходимого числа добровольцев не менее 28 человек для перекрестной четырехэтапной схемы.

Фармакокинетический анализ проводили при помощи «Phoenix™ WinNonlin® v. 8.3» («Pharsight Corp.»), статистический анализ — в программе «SAS v. 9.4» в соответствии с подходами, изложенными в методических рекомендациях [4, 5]. Осуществляли многофакторный дисперсионный анализ для логарифмически преобразованных показателей C_{max} , AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ наиболее критических и надёжно оцениваемых параметров: «Добровольцы» (межиндивидуальные различия), «Последовательность приёма», «Препарат» и «Этап исследования».

Оценка биоэквивалентности

Для оценки биоэквивалентности исследуемого препарата и препарата сравнения вычисляли 90% ДИ для отношений средних значений AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} .

Результаты

Фармакокинетические данные

Фармакокинетические кривые (концентрация— время) по средним значениям концентраций ПК в плазме крови добровольцев ($n = 32$), полученные в рамках нашего исследования биоэквивалентности, представлены на рисунке.

⁶ Протокол исследований биоэквивалентности препарата Праксиквантел. URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/47/NCT03437447/Prot_000.pdf (дата обращения 26.04.2022).

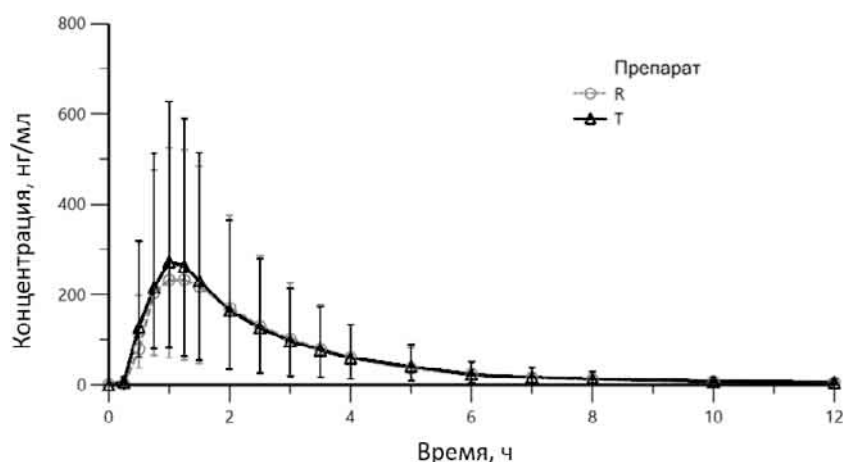
⁵ См. сноску 4.

Установлены близкие значения усреднённых концентраций ПК в плазме крови добровольцев ($n = 32$) после однократного приёма исследуемого препарата и препарата сравнения. Основные фармакокинетические параметры представлены в табл. 1. Сравнение фармакокинетических профилей исследуемого и референтного препаратов продемонстрировало близкие значения биодоступности (AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$), значения максимальных концентраций ПК (C_{max}), времени достижения максимальной концентрации (T_{max}). Различия между препаратами по параметру T_{max} являются статистически значимыми ($Z = -2,337$; $p = 0,019$ по критерию знаковых рангов Вилкоксона). Для исследуемого и референтного препаратов получены близкие показатели: $T_{1/2}$ ($2,951 \pm 1,384$ и $2,771 \pm 1,211$ ч соответственно) и константа элиминации (K_{el}) — $0,275 \pm 0,104$ и $0,292 \pm 0,114$ ч⁻¹ соответственно.

Оценка биоэквивалентности

В анализ биоэквивалентности были включены все 32 добровольца, отобранные на этапе скрининга. Проведён статистический анализ полученных фармакокинетических данных препаратов Празиквантел и Бильтрицид®. Рассчитанные значения 90% ДИ для отношений средних значений $\ln(AUC_{0-t})$, $\ln(AUC_{0-\infty})$ и $\ln(C_{max})$ сравниваемых препаратов представлены в табл. 2. 90% ДИ отношений параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} исследуемого препарата и препарата сравнения не выходили за пределы верхней и нижней границ (80—125%), что свидетельствует о биоэквивалентности препаратов.

Результаты оценки вариации данных с использованием дисперсионного анализа $\ln(AUC_{0-t})$, $\ln(AUC_{0-\infty})$ и $\ln(C_{max})$ ПК после однократного при-



Усреднённые графики зависимости концентрации ПК в плазме крови от времени у добровольцев после приёма препаратов Празиквантел (Т) и Бильтрицид (R).

ма препаратов Празиквантел и Бильтрицид® представлены в табл. 3.

На основании дисперсионного анализа (ANOVA) выявлено, что к факторам, вносящим значимый вклад в наблюдаемую вариабельность данных, полученных в нашем исследовании, относились факторы «Добровольцы» и «Последовательность приёма препаратов». Вклад таких факторов, как «Препарат исследования» и «Этап исследования», был статистически незначим. Значения остаточной дисперсии использовались при расчёте 90% ДИ для отношений средних значений параметров AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ и C_{max} .

Оценка безопасности

Ни один из рандомизированных в исследование добровольцев не покинул исследование по причине НЯ. За период проведения исследования было зарегистрировано 3 случая НЯ у 3 (9,4%) добровольцев в IV периоде в группе RTRT. Группы по количеству НЯ значимо не различались ($p = 0,238$). Все 3 случая НЯ заключались в возникновении у добровольцев эритропении лёгкой степени тяжести и не требова-

Таблица 1

Фармакокинетические параметры ПК после приёма исследуемого (Празиквантел) и референтного (Бильтрицид®) препаратов, M ± SD

Показатель	Празиквантел	Бильтрицид®
$AUC_{0-\infty}$	734,215 ± 661,833	703,178 ± 542,429
AUC_{0-t}	708,083 ± 644,296	671,717 ± 523,520
C_{max}	334,159 ± 336,447	332,681 ± 260,458
T_{max}	1,207 ± 0,519	1,559 ± 1,031
$T_{1/2}$	2,951 ± 1,384	2,771 ± 1,211
K_{el}	0,275 ± 0,104	0,292 ± 0,114

Таблица 2

90% ДИ отношений средних значений $\ln(AUC_{0-t})$, $\ln(AUC_{0-\infty})$ и $\ln(C_{max})$

Показатель	Отношение средних значений	90% ДИ		Биоэквивалентность	CV _{intra} , %
		нижняя граница	верхняя граница		
AUC_{0-t}	102,04	87,47	119,04	Да	56,26
$AUC_{0-\infty}$	101,39	86,92	118,28	Да	55,91
C_{max}	98,82	80,50	121,29	Да	79,21

Таблица 3

ANOVA $\ln(AUC_{0-t})$, $\ln(AUC_{0-\infty})$ и $\ln(C_{max})$

Зависимость	Влияние факторов	DF	SS	MS	F	p
$\ln(AUC_{0-t})$	Последовательность приема препаратов	1	6,914	6,914	25,123	< 0,0001
	Препарат исследования	1	0,013	0,013	0,048	0,8277
	Этап исследования	3	0,59	0,197	0,715	0,5456
	Добровольцы	30	70,853	2,362	8,582	< 0,0001
	Остаточная дисперсия	92	25,318	0,275	—	—
$\ln(AUC_{0-\infty})$	Последовательность приема препаратов	1	6,757	6,757	24,84	< 0,0001
	Препарат исследования	1	0,006	0,006	0,022	0,882
	Этап исследования	3	0,562	0,187	0,689	0,5609
	Добровольцы	30	69,735	2,324	8,546	< 0,0001
	Остаточная дисперсия	91	24,753	0,272	—	—
$\ln(C_{max})$	Последовательность приема препаратов	1	4,245	4,245	8,719	0,004
	Препарат исследования	1	0,005	0,005	0,009	0,9233
	Этап исследования	3	0,918	0,306	0,628	0,5986
	Добровольцы	30	82,554	2,752	5,653	< 0,0001
	Остаточная дисперсия	92	44,787	0,487	—	—

Примечание. DF — степень свободы; SS — дисперсия; MS — средняя дисперсия (SS/DF); F — статистика Фишера; F = MS/Error.

ли последующего наблюдения. Все случаи НЯ имели сомнительную связь с приёмом исследуемого препарата.

Обсуждение

Размер выборки ($n = 32$) был достаточным для подтверждения биоэквивалентности препаратов, благодаря четырехпериодному репликативному дизайну. Сравнение фармакокинетики ПК при приёме исследуемого и референтного препаратов показало, что их фармакокинетические показатели (AUC_{0-12} , $AUC_{0-\infty}$, C_{max} , $T_{1/2}$, K_{el}) существенно не различаются. Дисперсионный анализ выявил значимое влияние фактора «Доброволец», что указывает на высокую внутрииндивидуальную вариабельность препаратов ПК и согласуется с данными литературы⁷. Тем не менее для признания исследуемого и референтного препаратов биоэквивалентными не потребовалось расширения границ признания биоэквивалентности для параметра C_{max} , как это предложено в Правилах проведения исследования биоэквивалентности лекарственных препаратов в рамках ЕАЭС. 90% ДИ параметров отношений средних значений C_{max} и АУС укладывались в допустимый диапазон 80—125%.

Для ПК отмечаются дозозависимые НЯ, которые снижаются при приёме препарата вместе с пищей. НЯ в основном представлены в двух категориях: различные нарушения со стороны пищеварения (дискомфорт и боль в животе, рвота и диарея) и неврологические проявления (головная боль и сонливость) [6]. В настоящем исследовании биоэквивалентности при наблюдении за добровольцами не было зарегистрировано НЯ со стороны пищеварительной или нервной систем. Все НЯ были выявлены в последнем, IV периоде при приёме исследуемого препарата в группе добровольцев рандомизированных RTRT. Зарегистрированные НЯ выражались в эритропении лёгкой степени и не требовали наблюдения за состоянием добровольцев.

Заключение

Проведено открытое, рандомизированное, перекрёстное исследование биоэквивалентности в 4 периодах с репликативным дизайном, в рамках кото-

рого сравнивали профили фармакокинетики и безопасности исследуемого препарата Празиквантел (ЗАО «Обнинская химико-фармацевтическая компания», Россия) и препарата сравнения Бильтрицид («Bayer AG», Германия), содержащих ПК в равных дозах (600 мг), у здоровых добровольцев мужского пола. Установлены схожие фармакокинетические профили ПК при приёме добровольцами исследуемого и референтного препаратов. Исследуемый препарат и препарат сравнения были признаны биоэквивалентными и имеющими схожий, удовлетворительный профиль безопасности.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Давыдова И. В. Гельминтозы, регистрируемые на территории Российской Федерации: эпидемиологическая ситуация, особенности биологии паразитов, патогенез, клиника, диагностика, этиотропная терапия // *Consilium Medicum*. 2017. Т. 19, № 8. С. 32—40.
2. Сергиев В. П., Успенский А. В., Романенко Н. А. и др. «Новые и возвращающиеся» гельминтозы как потенциальный фактор социально-эпидемиологических осложнений в России // *Медицинская паразитология и паразитарные болезни*. 2005. № 4. С. 6—8.
3. Байекеева К. Т., Садыкова А. М., Сейдулаева Л. Б. и др. Повсеместно распространенные гельминтозы // *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017. № 1. С. 101—108.
4. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. Киев; 2002. 160 с.
5. Сергиенко В. И., Бондарева И. Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.; 2006. 304 с.
6. Hong S. T. Albendazole and praziquantel: review and safety monitoring in Korea // *Infect. Chemother.* 2018. Vol. 50, N 1. P. 1—10. DOI: 10.3947/ic.2018.50.1.1

REFERENCES

1. Davydova IV. Helminthiases registered on the territory of the Russian Federation: epidemiological situation, parasite biology, pathogenesis, clinic, diagnostics, etiotropic therapy. *Consilium Medicum*. 2017;19(8):32—40. (In Russ.)
2. Sergiev VP, Uspensky AV, Romanenko NA et al. "New and returning" helminthiases as a potential factor of socio-epidemiological complications in Russia. *Medical parasitology and parasitic diseases*. 2005;(4):6—8. (In Russ.)
3. Bayeekееva KT, Sadykova AM, Seidulayeva LB et al. Placidly distributed helminthiases. *Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;(1):101—108. (In Russ.)
4. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Basic Principles for the Application of Statistical Methods in Clinical Trials. Kiev; 2002. 160 p. (In Russ.)
5. Sergienko VI, Bondareva IB. Mathematical statistics in clinical research. Moscow; 2006. 304 p. (In Russ.)
6. Hong ST. Albendazole and praziquantel: review and safety monitoring in Korea. *Infect. Chemother.* 2018;50(1):1—10. DOI: 10.3947/ic.2018.50.1.1

⁷ Протокол исследований биоэквивалентности препарата Празиквантел URL: https://clinicaltrials.gov/ProvidedDocs/47/NCT03437447/Prot_000.pdf (дата обращения 26.04.2022).

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article. The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 10.05.2022; одобрена после рецензирования 07.07.2022; принята к публикации 03.08.2022. The article was submitted 10.05.2022; approved after reviewing 07.07.2022; accepted for publication 03.08.2022.