

УДК 615:519.076

В. Є. ДОБРОВА

*Національний фармацевтичний університет*

## ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЛАНУВАННЯ ВИМІРЮВАЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

*У роботі проведено аналіз і визначено теоретичні підходи до планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів. На основі запропонованих теоретичних підходів розроблено математичну модель процесу оцінки клінічного дослідження. Обґрунтовано прийнятні показники для оцінки окремих вимірювальних експериментів, урахувавши теоретичні моделі та базуючись на системному підході. Розглянуто причини виникнення невизначеностей при проведенні клінічних випробувань. Отримані результати дозволять належним чином забезпечити якість клінічних досліджень.*

**Ключові слова:** планування вимірювального експерименту, статистична модель, клінічні дослідження, невизначеність вимірювань, факторний аналіз.

### ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Розробка й упровадження у виробництво сучасних лікарських засобів (ЛЗ) є неможливими без проведення клінічних досліджень. Клінічне дослідження (КД) — це один із етапів створення ЛЗ, який характеризується тим, що для вивчення нового ЛЗ як об'єкта дослідження (ОД) використовується людина. Тому клінічне дослідження є найбільш тривалим і відповідальним етапом розробки ЛЗ, який вимагає особливих підходів до планування та забезпечення якості при проведенні вимірювальних експериментів [4].

Сучасні нормативні положення, відповідно до яких повинні плануватися й проходити КД, представлені в переважній більшості міжнародними документами, комплексами вимог і рекомендаціями [5; 11].

Відповідно до уніфікованих вимог ІСН (International Conference on Harmonization) КД повинні базуватися на правилах Належної клінічної практики (GCP) [5; 7; 9], які обумовлюють спільні положення системи планування, проведення вимірів і обробки результатів досліджень.

Сьогодні фармацевтична промисловість України прагне активно гармонізувати свої виробничі регламенти, нормативно-технічну документацію, системи забезпечення якості тощо відповідно до міжнародних рекомендацій і норм.

Прийнято ряд нормативних базових документів, які належним чином регламентують організаційні і етичні аспекти проведення КД. Так, в Україні КД регламентуються наказом МОЗ України № 690 від 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», де розглянуто загальні положення організації КД, визначено терміни, основні принципи, ключові етичні питання, а також представлено типові документи, необхідні для планування КД [6].

### АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Одним із ключових питань організації КД є вибір вимірювальних процедур, планування вимірювальних експериментів, обробка та аналіз отриманих під час дослідження даних [4–7; 9]. При цьому необхідно забезпечити точність отриманих інформаційних оцінок про стан ОД, а також екстраполювати отримані метрологічні й статистичні показники в спеціалізовані медичні висновки щодо ефективності та безпечності ЛЗ, що вивчається [4; 7].

Огляд літературних джерел показав, що найбільшу увагу науковці приділяють обробці результатів та вивченню найбільш актуальних методів статистичного аналізу медичних показників [1; 7; 8; 10].

© В. Є. Добрава, 2010

### ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Найвні методичні рекомендації щодо вибору статистичних методів для оцінки параметрів КД надають загальні принципи проведення цих процедур [7]. У той же час проблема узагальнення цих оцінок в один інтегральний показник залишається актуальною.

Одним із способів вирішення цієї проблеми є розробка математичної моделі КД у цілому, а також його окремих вимірювальних процедур зокрема [2]. Моделювання окремих систем, що входять до комплексу КД, дозволить обрати адекватні статистичні методи оцінки даних та забезпечити якість обробки результатів КД.

### ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Визначити теоретичні підходи до завдань планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень ЛЗ. На базі запропонованих підходів розробити узагальнені моделі щодо оцінки ефективності та переноси-

мости/безпеки ЛЗ, а також провести аналіз причин виникнення невизначеностей результатів КД.

### ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дія досліджуваного ЛЗ впливає на ряд систем ОД (організму людини), які безпосередньо беруть участь у метаболізмі та елімінації ЛЗ, тому при плануванні КД необхідно провести їх оцінку, за якою далі здійснюють загальні висновки щодо впливу ЛЗ на ОД (рис. 1).

Введення в ОД ЛЗ призводить як до позитивного впливу на певну систему ОД – основна дія ЛЗ, так і до негативного (на деякі або навіть усі системи ОД) – побічна дія ЛЗ. При плануванні КД потрібно забезпечити оцінку основної та побічної дії ліків, тому, по-перше, потрібно визначити орган-мішень (ОМ), який є об'єктом фармакологічного впливу ЛЗ, а по-друге, визначити системи, за діагностикою яких буде визначатися побічна дія ліків.

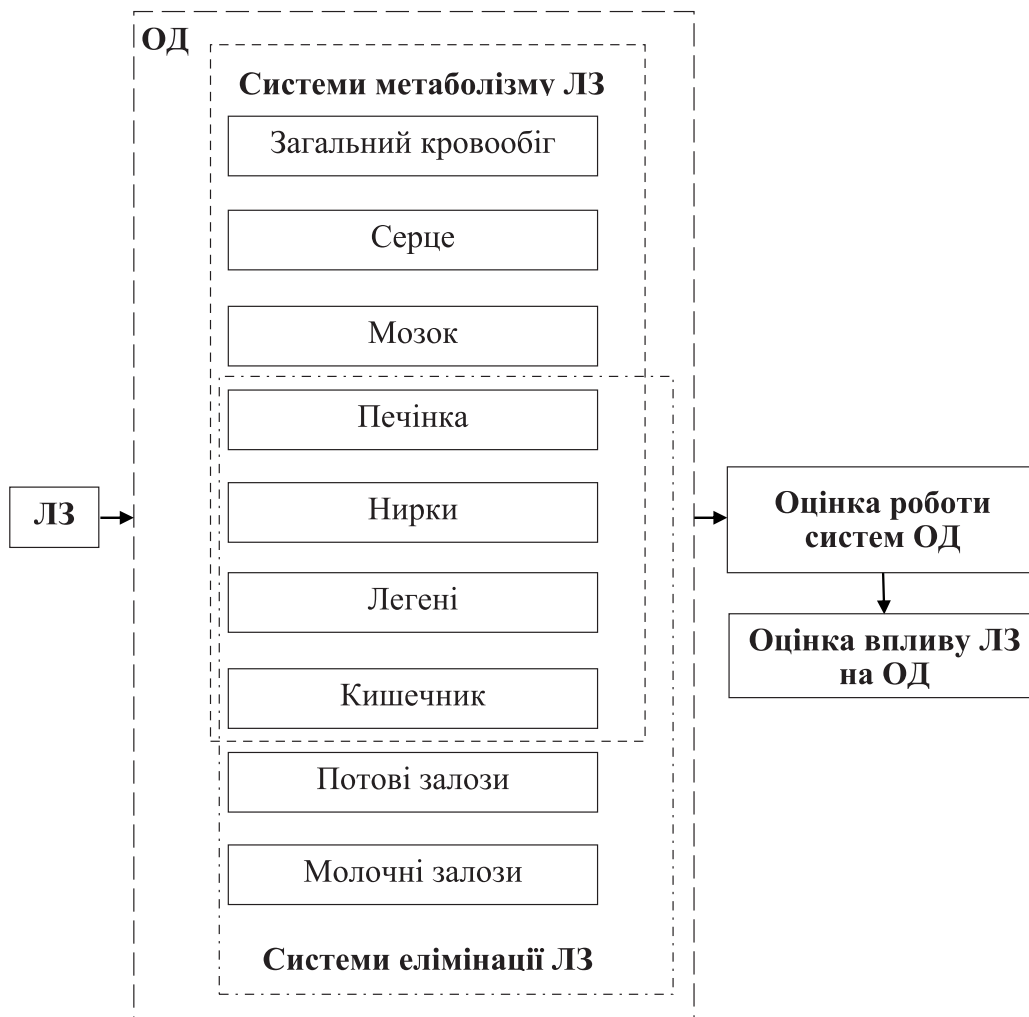


Рис. 1 Загальна структурна схема вивчення впливу ЛЗ на ОД

Загальна модель процесу планування КД містить такі процедури: визначення об'єкту впливу ЛЗ (ОМ) та найбільш чутливих до побічного впливу систем ОД, яке проводиться на базі попередніх доклінічних досліджень; організація вимірювального процесу (ВП); оцінка ефективності ЛЗ та його переносимості/безпечності

(рис. 2). ВП складається з вимірювання кількісних параметрів ОМ та систем ОД, а також оцінки їхніх якісних показників. Результати ВП є складовими характеристиками при визначенні позитивного впливу ЛЗ – ефективності, а також побічного впливу – оцінка переносимості/безпечності ЛЗ.

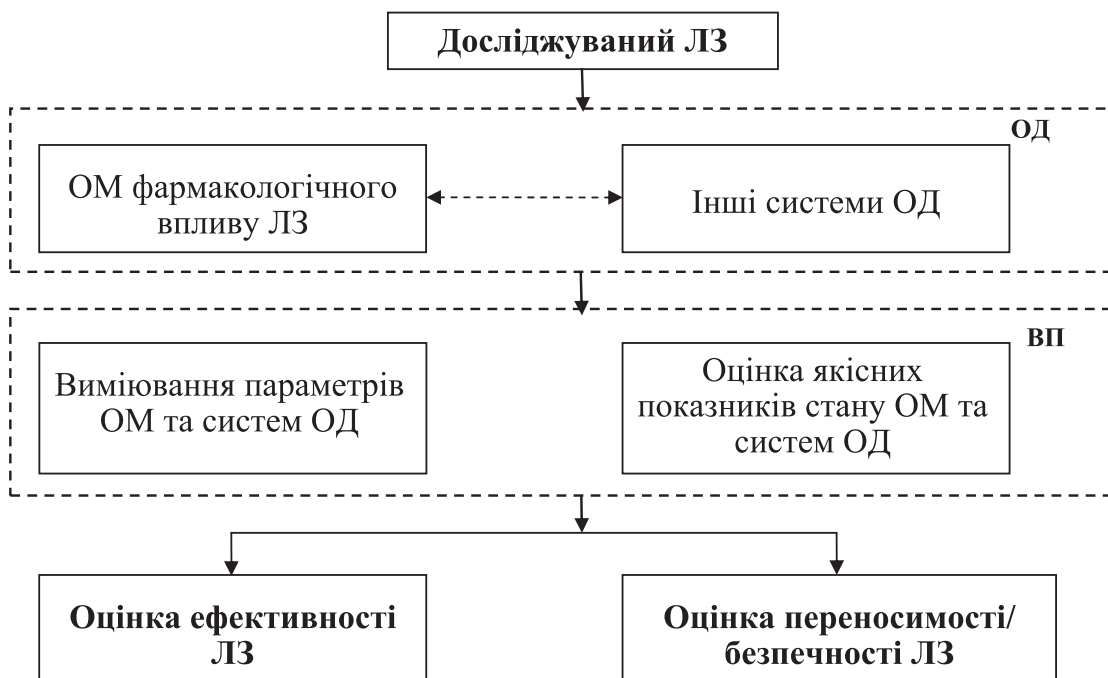


Рис. 2 Концептуальна модель процесу планування вимірювань при проведенні КД ЛЗ

КД у цілому можна представити як поетапний процес, в якому введення ЛЗ починається з початкової дози (С) і здійснюється дискретно в заздалегідь визначені моменти часу:  $n=0, 1, N$  (рази в день, дні, тижні і т. ін.). Стан усього об'єкту дослідження оцінюється за допомогою комплексу ВП в окремих його системах (рис. 1, 2). При цьому контролюються та вимірюються показники в окремих системах:  $\{x_{ij}\}_{n+1}$ . При КД проводиться не лише контроль кількісних параметрів, а також суб'єктивна якісна оцінка стану ОД фахівцем (лікарем-дослідником, лікарем-лаборантом тощо) і самооцінка свого стану самим ОД. Крім того, необхідно відзначити те, що системи ОД мають взаємний вплив і виміряні показники, корельовані між собою.

При проведенні КД нового ЛЗ необхідно вирішити два завдання:

- 1) довести ефективність його дії;
- 2) оцінити побічний вплив ЛЗ на певні системи ОД.

Модель оцінки дії ЛЗ на ОД визначимо як мультикомпаратментну модель, яка може бути задана системою рівнянь

$$\begin{aligned} X_{n+1} &= AX_n + Y_n + \varepsilon_n, \\ X(0) &= C, \end{aligned} \quad (1)$$

де  $A$  – матриця коефіцієнтів стану системи;  
 $X_n, X_{n+1}$  – вектор-стовпець стану ОД в  $n$ -й і  $(n+1)$ -й моменти часу;

$Y_n$  – вектор-стовпець, що характеризує лікарську дію, наприклад доза або тип ЛЗ;

$C$  – початкова концентрація ЛЗ (доза);

$\varepsilon_n$  – вектор-стовпець, який характеризує випадкові зміни, що призводять до виникнення невизначеностей.

Проблема визначення ефективності та переносимості/безпечності досліджуваного ЛЗ безпосередньо пов'язана із завданням забезпечення якості вимірювань і зменшення невизначеності при проведенні КД. Можна виділити такі основні причини появи невизначеностей при оцінці ЛЗ:

- при дослідженні нового ЛЗ обсяг апріорної інформації про його ефективність і безпеку обмежений;

- до моделі експерименту неможливо включити всі змінні, що впливають на результат, частина з яких є випадковими величинами;

- вимірювання параметрів, які проводяться під час цього процесу, характеризуються власною невизначеністю.

Можливий побічний ефект від дії ЛЗ будемо моделювати за допомогою такої квадратичної функції:

$$J(X, Y) = \sum_{n=0}^N [(X_n - b), B(x_n - b) + \lambda(Y_n, CY_n)], (2)$$

де  $b$  – бажаний рівень  $X_n$ ;

$\lambda > 0$  – параметр, який характеризує порівняльну оцінку ефективності ЛЗ і його побічного впливу;

$B$  – матриця коефіцієнтів, що характеризують взаємний вплив складових систем ОД.

При цьому необхідно мінімізувати побічну дію від ЛЗ, зберігаючи оцінку ефекту на бажаному рівні. Уважаючи, що

$$f_N(C) = \min_{\{Y_n\}} J(X_n, Y_n), (3)$$

можна отримати таке функціональне рівняння

$$f_N(C) = \min_{\{Y_n\}} [(C - b), B(C - b) + \lambda(Y_n, Y_n) + f_{N-1}(AC + Y_N)], (4)$$

яке дозволяє оцінити безпеку дії ЛЗ.

На базі розробленої теоретичної моделі запропоновано структурну схему моделі планування вимірювального експерименту з оцінки переносимості/безпеки ЛЗ, яка наведена на рисунку 3. Побічна дія ЛЗ визначається за моніторингом стану шести систем ОД, при цьому вимірюються кількісні та якісні параметри. Аналіз динаміки цих параметрів може проводитися за допомогою відомих статистичних методів: дисперсійного аналізу, непараметричних методів порівняння якісних оцінок тощо [2; 3]. Далі відповідно до математичних виразів (1) та (4) розраховується інтегрований показник переносимості, за яким встановлюється ступінь побічної дії досліджуваного ЛЗ.

### ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДК

Проведений аналіз проблем, що виникають при плануванні КД і обробці отриманих результатів, показав необхідність створення теоретичної моделі оцінки дії ЛЗ на людину.

Визначено основні процедури планування КД та запропоновано математичну модель оцінки дії ЛЗ, яка дозволила розробити структурну схему процесу визначення переносимості/безпеки ЛЗ.

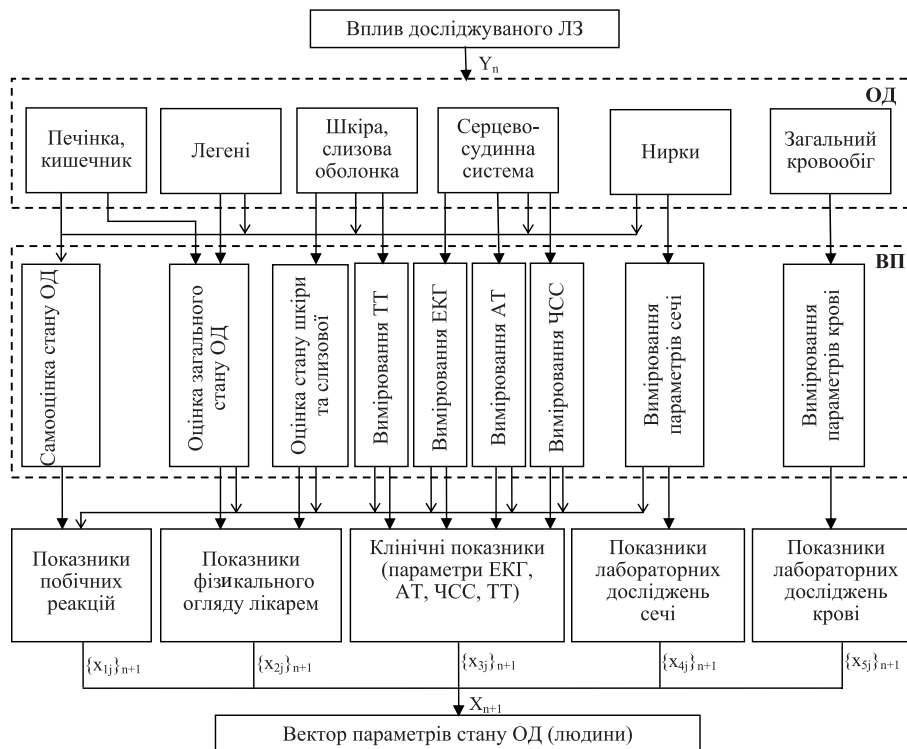


Рис. 3. Структурна схема процесу визначення переносимості/безпеки ЛЗ при проведенні клінічного дослідження ЛЗ

Отримані результати можуть бути використані для моделювання окремих вимірювальних процесів, розрахунку їх невизначеностей та обґрунтування методичних підходів щодо оцінки клінічних досліджень, що дозволить забезпечити необхідну якість випробувань ЛЗ.

#### СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – М. : Практика, 1998. – 459 с.

Доброва В. Є. Використання методів дисперсійного аналізу при клінічному дослідженні препарату «Альтабор» // Комп'ютерні та інформаційні технології. – 2009. – Т. 5, №6. – С. 75–80.

Доброва В. Є. Статистичне забезпечення клінічного дослідження переносимості препарату «Альтабор» / М. Г. Старченко, Т. В. Саєнко / / Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 31–34.

Клинические испытания лекарств / В. И. Мальцев, Т. К. Ефимцева, Ю. Б. Белоусов, В. Н. Коваленко и др.; под ред. В. И. Мальцева – 2-е изд., перераб. и доп. – К. : МОРИОН, 2006. – 456 с.

Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К. : ВИДАВНИЦТВО ЗАЗНАЧИТИ, 2009. – 67 с.

Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики. – Наказ МОЗ України № 690 від 23.09.2009. НЕ ЗАЗНАЧЕНО ДЖЕРЕЛО, ЗВІДКИ ВЗЯТО ДОКУМЕНТ

Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств : Методические рекомендации / А. В. Чубенко и др. – К. : Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.

Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : Медиа Сфера, 2006. – 312 с.

Руководство 42-7.1:2005 «Руководства по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности». – Приказ МОЗ Украины от 25.04.2005 г. № 191. НЕ ЗАЗНАЧЕНО ДЖЕРЕЛО, ЗВІДКИ ВЗЯТО ДОКУМЕНТ

Чубенко А. В. Статистические методы медико-биологических исследований с использованием EXCEL / А. В. Чубенко, С. Н. Лапач, П. Н. Бабич. – К. : МОРИОН, 2000. – 320 с.

Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) // International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2001. – London, 2008. – 60 p.

**УДК 615:519.076**

**Доброва В. Е.**

**ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ**

В работе проведен анализ и определены теоретические подходы к планированию измерительных экспериментов при проведении клинических исследований лекарственных средств. На основе предложенных теоретических подходов разработана математическая модель процесса оценки клинического исследования. С учетом теоретических моделей и базируясь на системном подходе обоснованные приемлемые показатели для оценки отдельных измерительных экспериментов. Рассмотрены причины возникновения неопределенности при проведении клинических исследований, что позволит должным образом обеспечить качество клинических исследований.

**Ключевые слова:** планирование измерительного эксперимента, статистическая модель, клинические исследования, неопределенность измерений, факторный анализ.

**UDC 615:519.076**

**Dobrova V. E.**

**THEORETICAL ASPECTS OF PLANNING OF MEASURING EXPERIMENTS DURING REALIZATION OF CLINICAL RESEARCHES OF MEDICATIONS**

In this paper the theoretical approaches to the problem of planning of experiments measuring the conduct of clinical trials of drugs was identified. Based on the proposed theoretical approaches the mathematical models for measuring individual experiments were developed. Taking into account theoretical models being based on approach of the systems, the acceptable indexes for the estimation of separate measuring experiments. The of origin of the uncertainties are considered during the lead through of clinical researches, that will allow properly to provide quality of clinical researches.

**Key words:** planning of the measuring experiment, the statistical model, clinical trials, the uncertainty of measurement, factor analysis.

*Адреса для листування:*  
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4.  
Каф. Управління якістю.  
Тел. (057) 755-70-82.

*Надійшла до редакції:* 21.05.2010