

УДК 615:519.076

В. Є. Добрава, І. А. Зупанець

Національний фармацевтичний університет

РОЗРОБКА МЕТОДИКИ СТАТИСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ПЕРЕНОСИМОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

У роботі проведено аналіз завдань, що ставляться при плануванні обробки результатів клінічних досліджень, який показав необхідність створення комплексної методики статистичної оцінки переносимості ЛЗ. Розроблено три статистичні моделі оцінки стану пацієнта (добровольця) при визначенні переносимості/безпеки ЛЗ, які можуть використовуватися залежно від цілей та завдань клінічних досліджень. На базі цих моделей створені алгоритми оцінки параметрів, показників, а також алгоритми розрахунку оцінок критеріїв переносимості ЛЗ та інтегрального показника — коефіцієнта переносимості.

Ключові слова: клінічні дослідження; статистична модель; алгоритми оцінки параметрів; показники клінічного стану; коефіцієнт переносимості

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Сьогодні випуск нового лікарського засобу (ЛЗ) на фармацевтичний ринок неможливий без проведення клінічних досліджень (КД), основною метою яких є отримання доказових даних щодо ефективності та безпеки створеного препарату.

Слід зазначити, що для забезпечення достовірності та якості КД перш за все необхідно їх ретельно спланувати відповідно до принципів доказової медицини та сучасних міжнародних уніфікованих вимог ІСН (International Conference on Harmonization) [5, 6, 13]. При цьому велика увага приділяється вибору та обґрунтуванню належного плану (дизайну) випробування, вимірювальних процедур, а також системи обробки результатів КД.

З точки зору теорії вимірювань та математичної статистики КД ЛЗ є вибірковыми випробуваннями, тобто використання статистичного аналізу при їх обробці є цілком доречним [8]. Більше того, статистичні методи необхідно застосовувати та обговорювати ще на початку планування КД, що дозволить забезпечити вибір адекватної статистичної моделі відповідно до запланованих експериментів, а також достовірність екстраполяції отриманих статистичних показників у медичні висновки щодо ефективності та безпеки ЛЗ [5, 6, 8].

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Сучасні вітчизняні нормативні положення та регуляторні документи, згідно з якими повинні плануватися і проходити КД, базуються на правилах Належної клінічної практики (GCP) [5–8, 13], що обумовлюють спільні положення системи планування, проведення вимірювань і обробки результатів досліджень.

Огляд літературних джерел показав, що у теперішній час досить широко досліджені найбільш актуальні методи статистичного аналізу медичних показників [1, 10, 11]. У деяких джерелах надані рекомендації щодо питань обґрунтування розмірів вибірок; аналізу відповідності цілей КД обраним дизайнам та моделям; вибору критеріїв оцінки, рівнів значущості та потужності випробування тощо [5, 9, 14]. Інші роботи описують дизайни та результати проведених КД із зазначенням статистичних методик, які при цьому використовувалися [2, 12, 15].

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Фази КД відрізняються метою, дизайном плану експерименту, вибором досліджуваної сукупності пацієнтів або здорових добровольців, обґрунтуванням цільової змінної, що обумовлює актуальність створення методик і алгоритмів обробки результатів випробувань з урахуванням особливостей КД.

© В. Є. Добрава, І. А. Зупанець, 2010

Раніше авторами було обґрунтовано та створено концептуальну теоретичну модель процесу планування КД, на базі якої розроблено структурну схему процесу визначення переносимості/безпеки ЛЗ [4]. Було запропоновано загальний алгоритм планування I фази клінічних випробувань за участю здорових добровольців, основним завданням якого є визначення переносимості [3]. Отже, наступним кроком цілком логічно стає завдання створення статистичної методики оцінки переносимості ЛЗ при проведенні КД та розробки алгоритмів її об'єктної реалізації.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

Розробити комплексну методику статистичної оцінки переносимості/безпеки ЛЗ при аналізі результатів КД. Для цього обґрунтувати статистичні моделі оцінки переносимості ЛЗ та на базі запропонованих підходів розробити узагальнені алгоритми розрахунку оцінки клінічних показників критеріїв та коефіцієнтів переносимості.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

Слід відзначити, що переносимість/безпеку як цільову функцію (ЦФ) входить до аналізу результатів на всіх фазах КД. При проведенні I фази КД та оцінці біоеквівалентності переносимість/безпеку є головною ЦФ, а на інших

фазах — другорядною або однією з другорядних. При цьому може вивчатися переносимість однієї дози ЛЗ, декількох доз ЛЗ або курсової дози прийому ЛЗ.

На підставі вищезазначеного була розроблена методика комплексної статистичної обробки результатів випробувань для оцінки переносимості ЛЗ при проведенні КД. Блок-схема загального алгоритму запропонованої методики наведена на рис. 1.

На першому етапі визначається, яка кількість доз ЛЗ буде випробовуватися у КД та тривалість їх прийому (одноразова/курсва).

При оцінці переносимості враховується максимальна кількість показників, що характеризують стан здоров'я пацієнта (добровольця), та відстежується динаміка їх зміни до, під час і після прийому тестового ЛЗ. Пропонуємо згрупувати їх у відповідні критерії переносимості, кожен з яких може включати один або об'єднувати декілька показників клінічного стану пацієнта (добровольця):

- критерій «побічні реакції/побічні явища» включає будь-які скарги добровольців на самопочуття, головний біль, запаморочення, слабкість, нездужання, алергічні реакції, нудоту, блювоту, діарею, запор, прискорене сечовипускання, сухість у роті, підвищення температури тіла тощо;

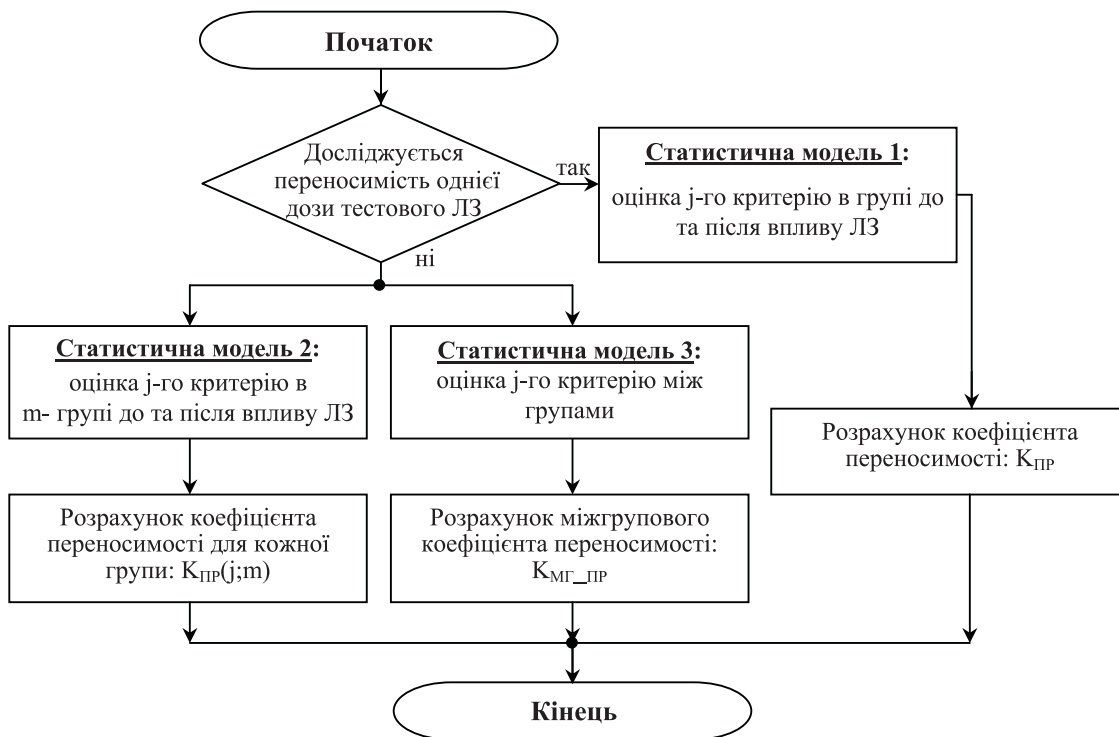


Рис. 1. Блок-схема загального алгоритму комплексної статистичної обробки результатів досліджень для оцінки переносимості ЛЗ при проведенні КД

- критерій «фізикальний огляд»;
- критерій «клінічний стан» включає такі показники, як артеріальний тиск (АТ), частота серцевих скорочень (ЧСС), електрокардіограма (ЕКГ), термометрія тощо;
- критерій «загальний аналіз сечі»;
- критерій «лабораторні дослідження крові» включає такі показники, як загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма.

На другому етапі обирається статистична модель оцінки відповідного критерію переносимості або їхня комбінація.

Перша статистична модель описує порівняння значень параметрів стану пацієнта до та після впливу ЛЗ. Кожен з показників, які характеризують цей параметр, є випадковою величиною. Таким чином, маємо систему випадкових величин X_1, X_2, \dots, X_M , яка характеризує параметр стану пацієнта до впливу ЛЗ. Вплив ЛЗ можна представити як систему деяких не випадкових функцій, які впливають на випадкові величини, тоді значення показників, що характеризують параметр стану пацієнта після впливу ЛЗ, Y_1, Y_2, \dots, Y_M , визначається як

$$\left. \begin{aligned} Y_1 &= \psi_1(X_1, X_2, \dots, X_M) \\ Y_2 &= \psi_2(X_1, X_2, \dots, X_M) \\ &\dots\dots\dots \\ Y_3 &= \psi_3(X_1, X_2, \dots, X_M) \end{aligned} \right\} \quad (1)$$

Вичерпними характеристиками випадкової величини є закони її розподілу. Однак, при системі більше трьох випадкових величин практично складно визначити її закони розподілу, тому пропонується використовувати їх числові характеристики, які в певній мірі можуть дати уяву про закон розподілу. Тоді для практичної реалізації цієї математичної моделі використовується метод перевірки статистичних гіпотез щодо еквівалентності числових характеристик розподілів випадкових величин. Враховуючи те, що системи випадкових величин пов'язані між собою (формула 1), проводиться порівняння зв'язаних вибірок.

Друга статистична модель також передбачає порівняння значень параметрів стану пацієнта до та після впливу ЛЗ, але для різних доз, тому реалізація першої статистичної моделі буде проводитися для декількох груп. Крім того, можливе використання моделей дисперсійного аналізу (ДА).

Третя статистична модель описує порівняння значень параметрів стану пацієнта після впливу різних ЛЗ або одного ЛЗ у різних дозах на різних групах людей (між різними вибірками). Тоді параметр стану пацієнта (добровольця) після впливу ЛЗ характеризується двома системами випадкових величин: $Y_{j1}, Y_{j2}, \dots, Y_{jm}$ — в одній групі та $Y_{k1}, Y_{k2}, \dots, Y_{km}$ — в іншій. Практична реалізація цієї математичної моделі здійснюється за допомогою методу перевірки статистичних гіпотез щодо еквівалентності числових характеристик незалежних випадкових величин. Якщо виникає необхідність визначити вплив деяких факторів на результати КД, оцінити співвідношення доза-ефект за показником «переносимість» тощо, тоді використовується ДА, регресійний (РА) або коваріаційний аналіз (КА). Загальна математична модель для цих методів:

$$y_i = x_{1,i} \cdot \beta_1 + x_{2,i} \cdot \beta_2 + \dots + x_{p,i} \cdot \beta_p + e_i^* \quad (2)$$

де: $\{y_{i,i}\}$ — результат спостереження; $\{x_{i,i}\}$ — відомі коефіцієнти, для ДА — фактори $\{0;1\}$, РА — детерміновані змінні, КА — фактори та детерміновані змінні; $\{\beta_i\}$ — невідомі сталі, які характеризують вплив цих факторів, $\{e_i^*\}$ — випадкові помилки.

Розглянемо способи впровадження цих моделей у практичну оцінку переносимості ЛЗ.

При реалізації першої та другої статистичних моделей оцінки критеріїв переносимості необхідно провести статистичне порівняння значень параметрів, за якими вимірюються показники клінічного стану пацієнта (добровольця) до $\{x_i\}$ та після впливу ЛЗ у кожній групі. Для цього було розроблено алгоритм оцінки i -го параметра для порівняння n -го показника в групі, блок-схема якого наведена на рис. 2. При реалізації цього алгоритму використовуються параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу зв'язаних вибірок кількісних та якісних випадкових величин. Результатом такої оцінки є вихідна змінна X_i :

$$X_i = \begin{cases} 1, & x_i = \tilde{x}_i; \\ 0, & x_i \neq \tilde{x}_i. \end{cases} \quad (3)$$

Для проведення статистичного порівняння між групами значень $\{x_i\}$ і $\{y_i\}$ параметрів, що характеризують стан пацієнта (добровольця) в кожній групі, було розроблено алгоритм оцінки i -го параметра n -го показника для міжгрупового порівняння (рис. 3), в якому використовуються методи.

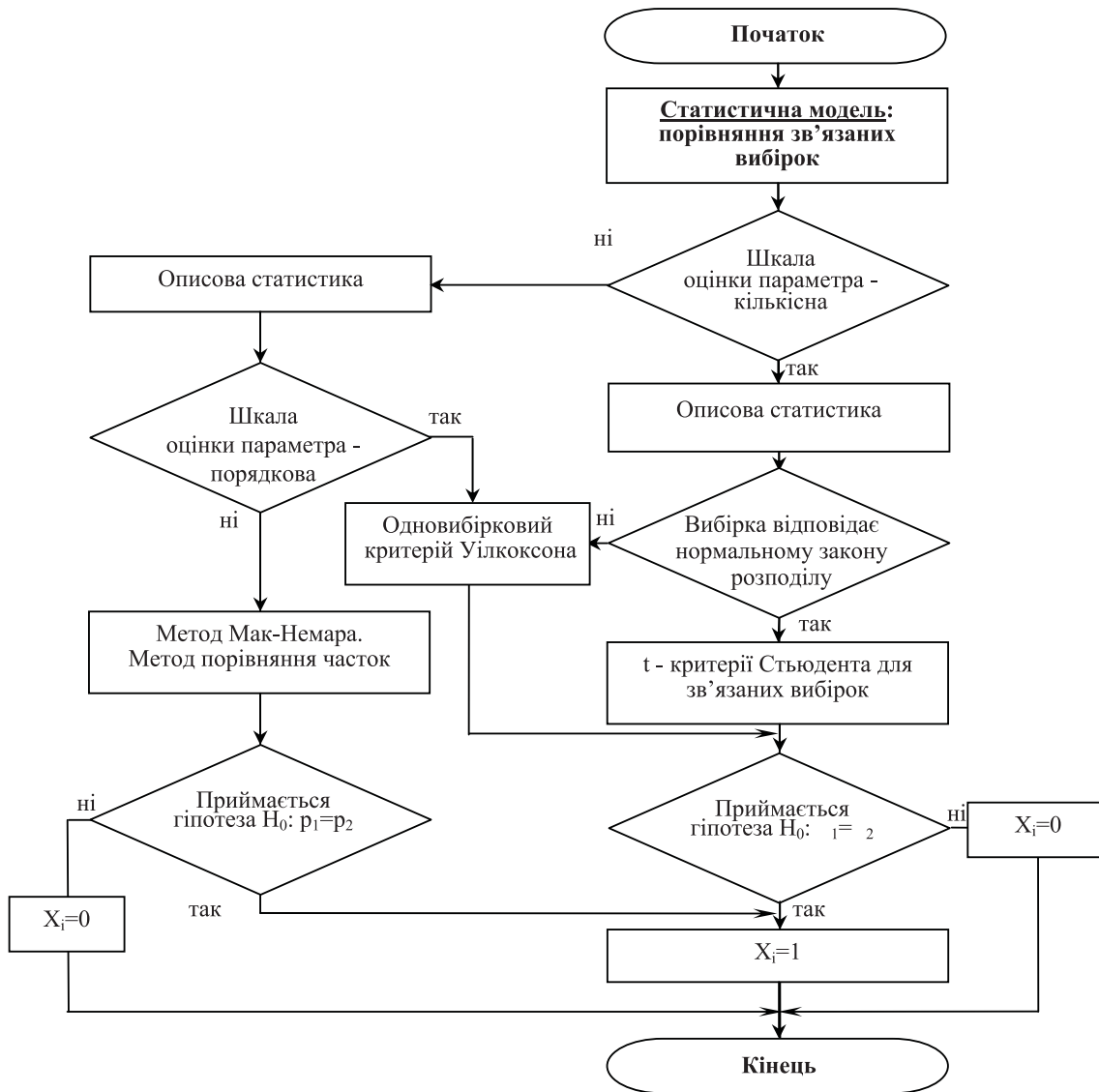


Рис. 2. Алгоритм оцінки *i*-го параметра для порівняння *n*-го показника в групі до та після впливу ЛЗ

Вихідна змінна даного алгоритму визначається як

$$X_i = \begin{cases} 1, & X_i = y_i; \\ 0, & X_i \neq y_i. \end{cases} \quad (4)$$

Після проведення статистичного порівняння усіх параметрів для кожного показника, що характеризує *j*-ий критерій переносимості, проводиться розрахунок оцінки цього критерію. Блок-схема обчислювального алгоритму наведена на рис. 4. Раніше зазначалося, що критерій переносимості може задаватися одним показником клінічного стану пацієнта (добровольця), в цьому випадку розрахунок його оцінки проводиться за спрощеною блок-схемою (рис. 4, а).

У випадку, коли критерій переносимості об'єднує декілька показників клінічного стану пацієнта (добровольця), потрібно спочатку зробити оцінку за кожним із показників, потім розрахувати оцінку критерію (рис. 4, б).

Оцінка *j*-го критерію переносимості розраховується за формулою:

$$k_j = \prod_{i=1}^N \tilde{X}_{i,j}, \quad (5)$$

$$\text{де } \tilde{X}_{i,j} = \prod_{m=1}^M X_{i,j,m}$$

Враховуючи вирази (3) і (4), можна визначити, що оцінка критерію переносимості є бінарною змінною, тобто $k_j \in \{0;1\}$.

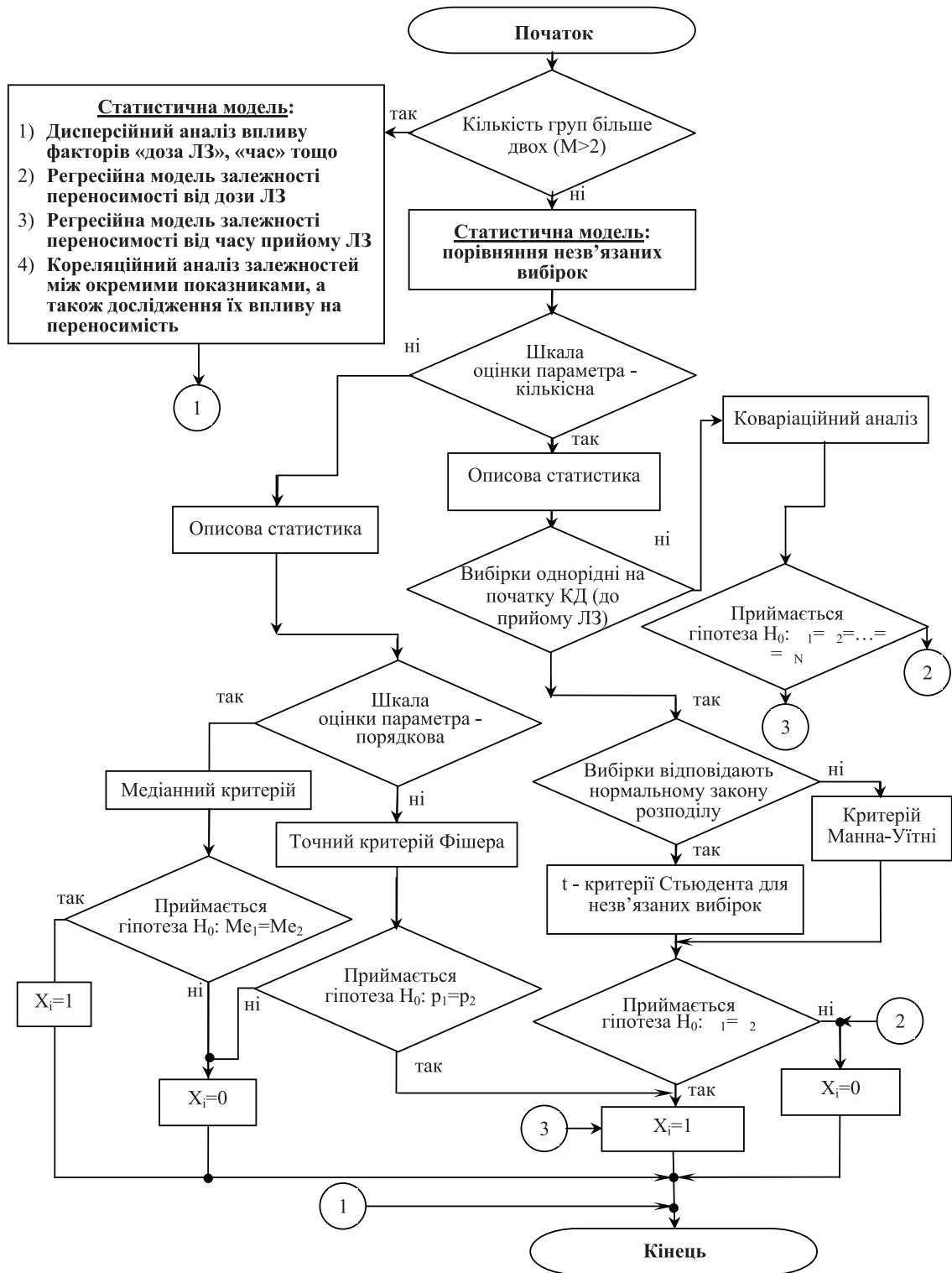


Рис. 3. Алгоритм оцінки i-го параметра n-го показника при порівнянні між групами

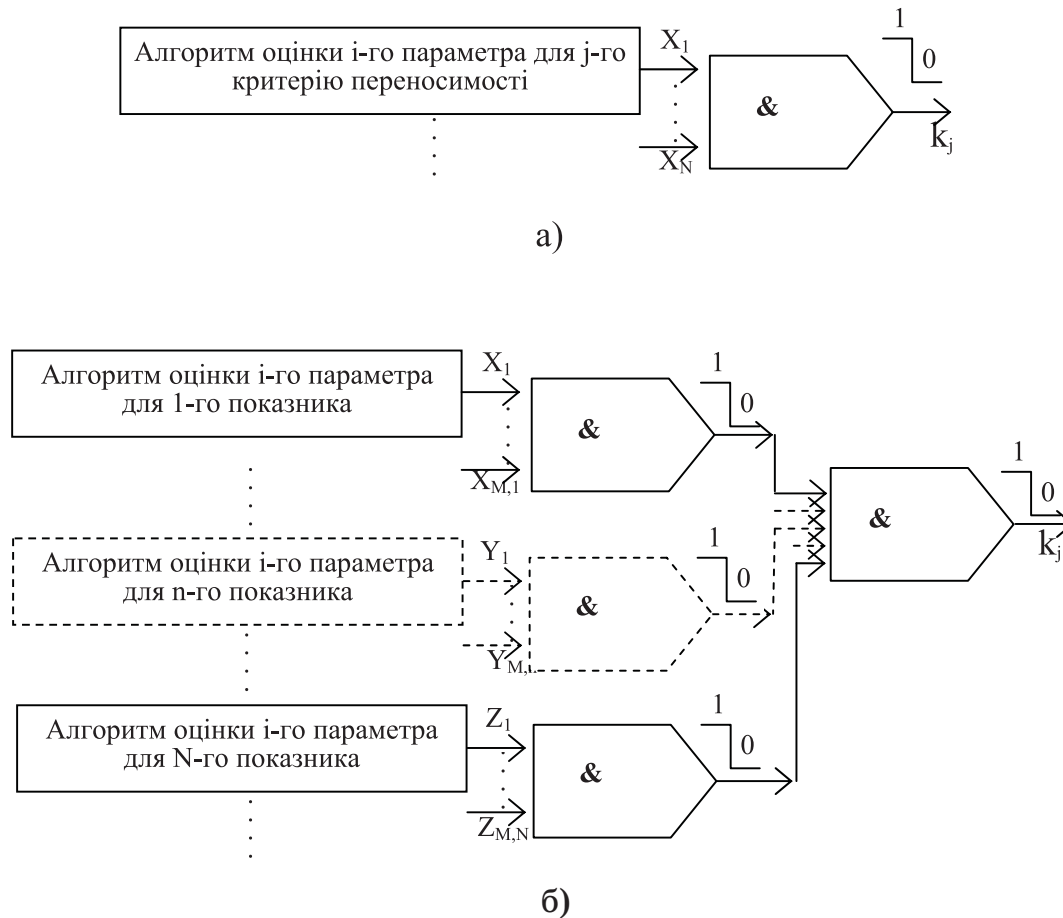


Рис. 4. Алгоритм розрахунку оцінки j -го критерію переносимості (k_j): а) алгоритм розрахунку оцінки при одному показникові; б) алгоритм при N показниках

На третьому етапі проводиться розрахунок коефіцієнта переносимості ($K_{пр}$) ЛЗ, наприклад, у випадку дослідження однократного прийому однієї дози, матриці коефіцієнтів переносимості ЛЗ $\{K_{пр}(j; m)\}$, у випадку дослідження однократного прийому декількох доз або міжгрупового коефіцієнта переносимості ($K_{мг_пр}$), у випадку дослідження курсового прийому. Ці коефіцієнти обчислюються за таким математичним виразом:

$$K_{пр} = \frac{5 \cdot \sum_{i=1}^N a_i \cdot k_i}{N} \quad (6)$$

У результаті був отриманий інтегральний показник, за допомогою якого можна зробити висновки про переносимість ЛЗ, що досліджується. Блок-схема алгоритму розрахунку інтегрального показника наведена на рис. 5.

Причому при плануванні обчислень результатів КД однократного прийому декількох доз

або курсового прийому ЛЗ можна використовувати як другу, так і третю статистичну моделі та розраховувати декілька показників, що уніфікує запропоновану методику та дозволяє використовувати її не тільки при оцінці I фази КД, а й на подальших стадіях випробування ЛЗ і при визначенні біоеквівалентності.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

1. Проведений аналіз питань та завдань, що ставляться при плануванні дизайну обробки результатів КД, показав необхідність створення комплексної методики статистичної оцінки переносимості ЛЗ.
2. У залежності від цілей та завдань КД запропоновано використовувати три статистичні моделі оцінки стану пацієнта (добровольця) при визначенні переносимості/безпеки ЛЗ.

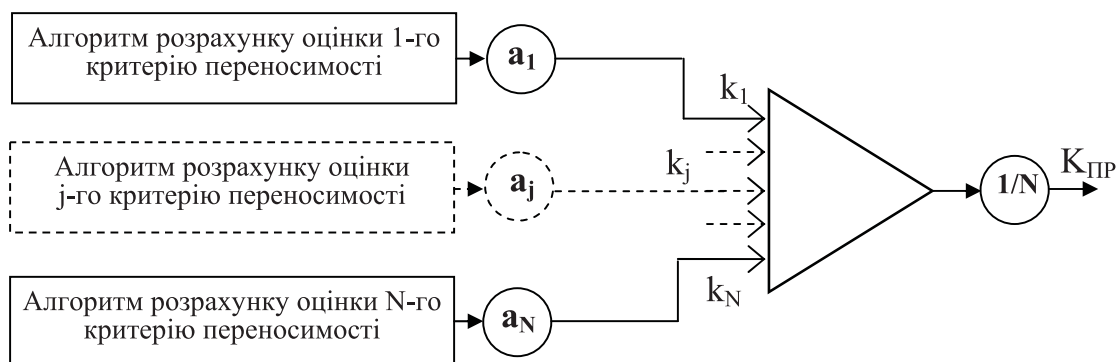


Рис. 5. Алгоритм обчислення коефіцієнта переносимості

3. На базі цих моделей розроблено алгоритми оцінки параметрів показників, які вичерпно характеризують стан пацієнта (добровольця), а також алгоритми розрахунку оцінок критеріїв переносимості та інтегрального показника — коефіцієнта переносимості.
4. Запропонована методика дозволяє уніфікувати процес статистичної оцінки переносимості ЛЗ при проведенні різних фаз КД та при визначенні біоеквівалентності.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. С. Гланц. — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Добрава В.Є. Використання методів дисперсійного аналізу при клінічному дослідженні препарату «Альтабор» / В.Є. Добрава // Комп'ютерні та інформаційні технології. — 2009. — Т. 5. — № 6. — С. 75–80.
3. Добрава В.Є. Обґрунтування методичних підходів до планування, організації та оцінки I фази клінічних досліджень у відповідності з вимогами належної клінічної практики / В.Є. Добрава, І.А. Зупанець // Клінічна фармація. — 2010. — Т. 14. — № 3. — С. 11–14.
4. Добрава В.Є. Теоретичні аспекти планування вимірювальних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів / В.Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості у фармації. — 2010. — № 3 (11). — С. 6–11.
5. 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.
6. Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42–7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: вид-во ТОВ «Моріон», 2009. — 38 с.
7. Лікарські засоби. Дослідження біодоступності та біоеквівалентності: Настанова 42–7.1:2005 / Міністерство охорони здоров'я України. — Офіц. вид. — К.: вид-во ТОВ «Моріон», 2005. — 27 с.
8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 690 від 23.09.2009 «Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань». — [Електронний ресурс]. — Режим доступу до законодавчо-нормативного документа: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
9. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: [метод. рекоменд.] / А.В. Чубенко — К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. — 60 с.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2006. — 312 с.
11. 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.
12. Bethel M. Angelyn. Determining the most appropriate components for a composite clinical trial outcome/[M. Angelyn Bethel, Rury Holman, Steven M. Haffner, Robert M. Califf et al.]. — 2008. — Vol. 156, № 4. — P. 633–640.
13. Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1)/International Conference on Harmonization of Technical Requirements for

- Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2001. — London, 2008. — 60 p.
14. Guideline on The Choice of The Non-Inferiority Margin//Committee for Medical Products for Human Use. — London, 2005. — 11 p.
15. Singh Jeffrey M. Better infrastructure for critical care trials: Nomenclature, etymology, and informatics//Jeffrey M. Singh, D. Ferguson//Crit Care Med. — 2009. — Vol. 37, No. 1 (Suppl.) — P. S173–S177.

УДК 615:519.076

В. Е. Доброва, И. А. Зупанец

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИКИ СТАТИСТИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ПЕРЕНОСИМОСТИ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ**

В работе проведен анализ задач, стоящих при планировании обработки результатов клинических исследований, который показал необходимость создания комплексной методики статистической оценки переносимости ЛС. Разработаны три статистические модели оценки состояния пациента (добровольца) при определении переносимости/безопасности ЛС, которые могут использоваться в зависимости от целей и задач клинических исследований. На базе этих моделей созданы алгоритмы оценки параметров, показателей, а также алгоритмы расчета оценок критериев переносимости ЛС и интегрального показателя — коэффициента переносимости.

Ключевые слова: клинические исследования; статистическая модель; алгоритмы оценки параметров; показатели клинического состояния; коэффициент переносимости

UDC 615:519.076

V. E. Dobrova, I. A. Zupanec

**DEVELOPMENT OF STATISTICAL METHODS FOR EVALUATION
TOLERABILITY OF DRUGS IN CLINICAL TRIALS**

In this paper the problems arising in the planning process of clinical trial results, which showed the need for a complex method of statistical evaluation of drug tolerability were analyzed. Three statistical models for assessing the patient (volunteer) in determining the tolerability/safety of drugs were developed. The statistical models can be used depending on the goals and objectives of clinical research. In this way the algorithms estimate the parameters, indicators, and the algorithms for calculating estimates of drug tolerability criteria and an integral parameter — the coefficient of portability were created.

Key words: clinical trials; statistical models; algorithms of parameters estimation; indices of clinical state, the coefficient of tolerability

Адреса для листування:
61168, м. Харків, вул. Блюхера, 4
каф. управління якістю
Тел: (057) 755-70-82
e-mail: dobrova_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:
12.11.2010 р.