



В.Є. Добрава, М.Г. Старченко, І.А. Зупанець, О.М. Котенко

## АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ДИСКОМФОРТУ З УРАХУВАННЯМ ВИМОГ ДО НАЛЕЖНОГО ПЛАНУВАННЯ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ ЗА УЧАСТЮ ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

**Ключові слова:** здорові добровольці, дискомфорт, компенсація, клінічне випробування, експерт.

**Ключевые слова:** здоровые добровольцы, дискомфорт, компенсация, клиническое испытание, эксперт

**Key words:** healthy volunteers, discomfort, compensation, clinical research, expert.

Клінічні випробування I фази інноваційного лікарського засобу та дослідження біоеквівалентності референтного та генеричного лікарського засобу – дослідження, де суб'єктом є здоровий доброволець (за винятком деяких груп лікарських засобів). Вони не є терапевтичними дослідженнями, тому здорові добровольці отримують грошову компенсацію за незручності. Опитано фахівців у сфері клінічних випробувань з метою визначення факторів дискомфорту при проведенні досліджень за участю здорових добровольців. Проведено аналіз результатів, визначено фактори дискомфорту та їх групи для оцінки незручностей участі добровольців у клінічних випробуваннях I фази та біоеквівалентності.

Клинические испытания I фазы инновационного лекарственного средства и исследования биоэквивалентности референтного и генерического лекарственного средства – исследования, где субъектом является здоровый доброволец (за исключением некоторых групп лекарственных средств). Они не являются терапевтическими исследованиями, поэтому здоровые добровольцы получают денежную компенсацию за неудобства. Опрошены специалисты в сфере клинических испытаний с целью определения факторов дискомфорта при проведении исследований при участии здоровых добровольцев. Проведен анализ результатов, определены показатели дискомфорта и их группы для оценки неудобств участия здоровых добровольцев в клинических испытаниях I фазы и биоэквивалентности.

Clinical research (CR) phase I of innovative medicinal product innovative original medicinal product; and research of bioequivalence of comparator and generic medicinal product are researches, where subject is healthy volunteer (except for some groups of medicinal products). They are not therapeutic researches, therefore healthy volunteers get money adjustment for inconveniences. Authors are poll specialists in the field of CR with the purpose of determination of discomfort factors during the researches with participation of healthy volunteers. The analysis of results is conducted, the indexes of discomfort and their group are certain for the estimation of inconveniences of participation of healthy volunteers in CR of the phase I and bioequivalence.

Для вивчення фармакокінетики й оцінки безпеки нового інноваційного лікарського засобу (ЛЗ) проводяться клінічні дослідження I фази, для генеричного ЛЗ – дослідження біоеквівалентності (БЕ). За визначенням, дискомфортом є умови перебування, що не забезпечують зручності та спокою, а також відчуття незручності, тривоги, занепокоєння. Здорові добровольці, які беруть участь у клінічних випробуваннях (КВ) I фази та БЕ, відчувають дискомфорт і витрачають певний час.

Проведення КВ ЛЗ за участю здорових добровольців виконується згідно вимог, зазначених у законодавчо-нормативних документах, настановах, методичних рекомендаціях ВООЗ, ЄС, України [4,7–9,11,12,14–17] і з дотриманням принципів етичного стандарту – Хельсінської Декларації Всесвітньої медичної асоціації [1].

Оскільки КВ за участю здорових добровольців є нетерапевтичними дослідженнями, має бути передбачена компенсація за витрачений час і спричинений дискомфорт. Зазвичай компенсація незручностей участі здорових добровольців у КВ I фази і дослідженнях БЕ здійснюється на основі двобічної домовленості між спонсором дослідження або його представником – контрактною дослідницькою організацією – та здоровим добровольцем, з встановленням певної грошової суми компенсації. До сьогодні аналізу факторів (критеріїв) дискомфорту участі здорових добровольців у КВ не проведено, а також відсутні обґрунтовані підходи та методики для розрахунку сум компенсації здоровим добровольцям.

### МЕТА РОБОТИ

За допомогою методу експертних оцінок провести аналіз даних, отриманих при проведенні анкетування фахівців у сфері КВ, за якими визначити важливість факторів дискомфорту та створити критерії дискомфорту для оцінки незручностей участі добровольців у КВ I фази та БЕ.

### МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети проведено анкетування 193 фахівців у сфері КВ. Методами експертних оцінок і парних порівнянь проведено аналіз результатів, визначено фактори (критерії) дискомфорту та їх групи для обґрунтування розрахунку компенсації здоровим добровольцям.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для аналізу важливості для добровольців впливу тих чи інших факторів і формування переліку «критеріїв дискомфорту» використано метод групового експертного оцінювання.

На першому етапі оцінювання розроблено анкету, що композиційно мала наступну структуру: вступ, паспортна та основна частина. У вступі надано інформацію стосовно організаторів і мети анкетування, а також зазначено, що отримані дані використовуватимуться тільки з поставленою метою та анонімно. Паспортна частина анкети містила питання про стать, вік, освіту, фах, стаж роботи в сфері клінічних випробувань, кількість клінічних досліджень, у тому числі I фази або БЕ, у яких брали участь анкетовані, і функції, що при цьому виконували, а також наявність пропозицій щодо організаційних і



фінансових питань таких досліджень.

В основній частині анкети опитуваним фахівцям пропонували 32 запитання, що стосувались оцінки значущості для добровольця виду дослідження, фармакологічної групи досліджуваного ЛЗ (ДЛЗ), його лікарської форми, кількості ЛЗ, яку треба приймати під час дослідження, а також ряду певних особливих аспектів такого типу КВ (загальна тривалість дослідження; кількість днів госпіталізації; періоду «відмивання»; об'єму однієї відібраної проби крові; загального об'єму відібраної крові при дослідженні; кількості проб крові тощо). Запитання розробленої анкети не перевищували можливості пам'яті та компетенції респондентів, не викликали негативних емоцій, не були обтяжені варіантами відповідей, не нав'язували думку авторів.

Далі ці запитання, що повною мірою характеризували умови, обмеження та особливості проведення КВ, що є дискомфортом для добровольця, оцінювали за 4-бальною шкалою.

Основним критерієм відбору експертів було визначення їх компетентності з урахуванням минулого досвіду у сфері КВ. Кількість експертів залежить від багатьох чинників і умов, тому для визначення мінімальної кількості експертів використовували формулу [10]:

$$N_{e.min} = 0,5 * \left( \frac{3}{\alpha} + 5 \right), \quad (1)$$

де  $N_{e.min}$  – мінімальна кількість експертів;  $\alpha$  – припущена похибка результатів експертизи.

Достовірність дослідження встановлено на рівні 97,5% ( $\alpha=0,025$ ), тому мінімальна кількість експертів дорівнює

$$N_{e.min} = 63.$$

Кількість респондентів склала 193 фахівця, які тою чи іншою мірою залучались до планування, організації, проведення або контролю КВ: 27 осіб мали досвід роботи у КВ понад 10 років; 34 особи – досвід роботи у КВ від 5 до 10 років; 34 особи – від 3 до 5 років; 28 осіб – 2–3 роки; 70 осіб мали мінімальний досвід (менше 2 років).

Для дотримання принципу конфіденційності ідентифікацію опитаних проводили за ініціалами. Після анкетування кожного респондента проводили перевірку анкети на точність і повноту заповнення. В кінці анкет висловлювалась подяка респондентам за співпрацю, прохання надіслати пропозиції, якщо такі є, телефони та адреса авторів.

Враховуючи специфічні особливості питань з планування, організації та проведення КВ I фази або БЕ, у процесі аналізу загальну групу експертів розділили на 4 групи: перша – особи, які мали досвід участі у більш ніж 6 таких дослідженнях (14 осіб), друга – особи, які брали участь у 3–5 КВ I фази та БЕ (17 осіб), третя – особи, які брали участь у 1–2 таких дослідженнях (39 осіб), четверта – 123 особи, які не мали такого досвіду.

Результати анкетування оброблювали за допомогою методу попарних порівнянь [3]. Проведено зіставлення кожного об'єкту послідовно з іншими й сформовано матрицю парних порівнянь  $A=[a_{ij}]$ , де

$$a_{ij} = \begin{cases} 0, & A_i < A_j \\ 1, & A_i = A_j \\ 2, & A_i > A_j \end{cases}, \quad (2)$$

де  $A_i, A_j$  – оцінки запитань експертами.

При використанні методу попарних порівнянь можна отримати найбільш точне відображення суб'єктивних переваг, оскільки вибір проводиться зі значно меншими обмеженнями, ніж при інших видах експертного оцінювання. Обсяг інформації  $n(n-1)/2$ , що витрачається в процесі проведення попарного порівняння, перевищує рівень невизначеності  $\log_2(n!)$  методу «простого ранжування», який є традиційним для фармацевтичних досліджень.

Для кожного з експертів за допомогою ітераційної процедури розраховано вектор вагових коефіцієнтів за формулами:

$$p^t = \frac{1}{\lambda^t} A p^{t-1}, \quad (3)$$

$$\lambda^t = \sum_i p_i^t. \quad (4)$$

Розрахунки вектору вагових коефіцієнтів ведуться до

досягнення заданої точності  $\max_i |p_i^t - p_i^{t-1}| < \varepsilon$ , де  $\varepsilon$  – достатньо мале додатне число.

У таблиці 1 наведено результати такої оцінки запропонованих питань першою групою експертів.

Результати опитування кожної групи експертів узагальнювали за допомогою процедури ітераційного уточнення групової оцінки. Групова оцінка значущості об'єктів розраховується як характеристичний вектор  $p$  для матриці  $PP'$ , де  $P$  і  $P'$  – звичайна та транспонована матриця експертних оцінок у групі, відповідно:

$$p^t = \frac{1}{\lambda^t} P P' p^{t-1}. \quad (5)$$

Ця методика дозволяє також здійснити оцінку компетентності експертів у вигляді розрахунку вектору коефіцієнтів компетентності  $v$ :

$$v^t = \frac{1}{\lambda^t} P' P v^{t-1}. \quad (6)$$

У таблиці 2 наведено ранжовані у порядку зростання результати узагальненої групової оцінки запропонованих питань для кожної з чотирьох груп експертів. Найвищий ранг відповідає найбільшій значущості питання на думку відповідної групи експертів.

Поверховий аналіз цієї таблиці показує, що оцінки експертів щодо значущості ряду запитань збігаються



Матриця рангів оцінки запитань першою групою експертів

| Питання | Е 1  | Е 2   | Е 3   | Е 4  | Е 5  | Е 6   | Е 7  | Е 8  | Е 9   | Е 10 | Е 11  | Е 12  | Е 13 | Е 14 |
|---------|------|-------|-------|------|------|-------|------|------|-------|------|-------|-------|------|------|
| 1       | 7,59 | 1,22  | 0,22  | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 0    |
| 2       | 7,59 | 1,22  | 0,22  | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 6,87 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 9,88 |
| 3       | 0,69 | 1,22  | 0,22  | 5,45 | 5,95 | 10,45 | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 6,87 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 9,88 |
| 4       | 0,69 | 1,22  | 4,6   | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 10,56 | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 9,88 |
| 5       | 0,69 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 6       | 0,69 | 1,22  | 4,6   | 5,45 | 0,63 | 0     | 0,06 | 0,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 2,9  |
| 7       | 7,59 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 5,95 | 10,45 | 4,62 | 7,95 | 10,56 | 6,87 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 8       | 7,59 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 5,95 | 10,45 | 10,3 | 7,95 | 10,56 | 6,87 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 9       | 7,59 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 10,56 | 6,87 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 9,88 |
| 10      | 0,00 | 5,84  | 4,6   | 0    | 5,95 | 3,87  | 0,06 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 0    |
| 11      | 7,59 | 10,45 | 10,83 | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 7,95 | 10,56 | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 12      | 7,59 | 10,45 | 10,83 | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 4,62 | 7,95 | 10,56 | 2,56 | 10,43 | 10,43 | 4,33 | 2,9  |
| 13      | 0,69 | 5,84  | 10,83 | 5,45 | 0,63 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 0,02 |
| 14      | 0,69 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 0,63 | 10,45 | 0,06 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 0,02 |
| 15      | 0,69 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 0,02  | 0,06 | 0,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 2,9  |
| 16      | 0,00 | 0,00  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 0,02  | 0,06 | 0,01 | 0     | 2,56 | 0     | 0     | 4,33 | 0,02 |
| 17      | 7,59 | 1,22  | 4,6   | 5,45 | 0,63 | 0     | 4,62 | 3,01 | 0     | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 2,9  |
| 18      | 7,59 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 0,63 | 0     | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 19      | 7,59 | 5,84  | 4,6   | 5,45 | 0,63 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 6,87 | 6,15  | 6,15  | 4,33 | 2,9  |
| 20      | 7,59 | 1,22  | 4,6   | 5,45 | 5,95 | 3,87  | 10,3 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 9,04 | 9,88 |
| 21      | 7,59 | 1,22  | 0,22  | 5,45 | 5,95 | 0,02  | 0,06 | 3,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 0,02 |
| 22      | 0,69 | 0,00  | 0,00  | 5,45 | 0,63 | 0     | 0,06 | 0,01 | 0,1   | 2,56 | 0     | 0     | 0,02 | 2,9  |
| 23      | 0,00 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 0     | 0,06 | 0,01 | 0     | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0    | 0    |
| 24      | 0,69 | 5,84  | 4,6   | 0,15 | 0,63 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 6,15  | 6,15  | 0    | 0,02 |
| 25      | 0,69 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 3,87  | 0,06 | 3,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 2,9  |
| 26      | 0,69 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 3,87  | 4,62 | 3,01 | 0,1   | 0    | 1,22  | 1,22  | 4,33 | 0,02 |
| 27      | 0,00 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 0,02  | 0,06 | 0,01 | 0,1   | 0    | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 0,02 |
| 28      | 0,69 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 3,87  | 0,06 | 3,01 | 0,1   | 0    | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 0,02 |
| 29      | 0,00 | 1,22  | 0,22  | 0,15 | 5,95 | 0,02  | 0,06 | 3,01 | 2,96  | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 2,9  |
| 30      | 0,00 | 0,00  | 0,22  | 0,15 | 0,63 | 0,02  | 0,06 | 0,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 2,9  |
| 31      | 0,69 | 1,22  | 4,6   | 0,15 | 0,63 | 0,02  | 4,62 | 3,01 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0,02 | 9,88 |
| 32      | 0,00 | 5,84  | 4,6   | 0,15 | 5,95 | 0,02  | 4,62 | 7,95 | 0,1   | 2,56 | 1,22  | 1,22  | 0    | 0    |

або дуже близькі, тобто ті самі об'єкти включені до 15 з найбільшим рангом у всіх експертних групах.

Для оцінки узгодженості думок експертів у кожній групі визначено дисперсійний коефіцієнт конкордації за формулою:

$$W = \frac{12 S}{m^2(n^3 - n) - m \sum_{j=1}^m T_j} \quad (7)$$

$$S = \sum_{i=1}^n \left( \sum_{j=1}^m p_{ij} - p \right)^2,$$

$T_j$  – показник зв'язаних рангів у  $i$ -тій ранжировці,

$m$  – кількість експертів,

$n$  – кількість об'єктів, що оцінюються.

Для оцінки значущості коефіцієнта конкордації використовували критерій Пірсона ( $\chi^2$  – критерій):

$$\chi^2 = \frac{12 S}{m(n+1) - (n-1) \sum_{j=1}^m T_j} \quad (8)$$

значення якого порівнювали з табличним  $\chi_{\text{табл}}^2 = \chi^2(\alpha, n-1)$

У таблиці 3 наведено розраховані для чотирьох груп коефіцієнти конкордації, їх відповідні оцінки значущості та висновки щодо узгодженості оцінок експертів у групах. Видно, що рівень узгодженості в усіх чотирьох групах не є

досить високим, але табличні значення  $\chi^2$ -критерію менші відповідних розрахованих, що свідчить про статистично значущу не випадкову узгодженість оцінок експертів у групах.

Аналіз узгодженості оцінок експертів між групами показав, що думки експертів з різних груп стосовно значущості тих чи

інших показників розділяються ( $W=0,16$ ;  $\chi^2=19,95$ ).

Об'єктивність оцінки запропонованих питань, на думку авторів, залежить від досвіду участі саме у КВ I фази та БЕ, тому далі узагальнено розраховані ранги показників за об'єднаною оцінкою трьох груп експертів, що мали досвід участі у таких випробуваннях (табл. 4). Розрахований коефіцієнт конкордації показав достатню узгодженість цих оцінок ( $W=0,17$ ) та їх статистичну значущість:

$$(\chi^2=364,1 > 44,98 = \chi_{\text{табл}}^2).$$

Перевірка коефіцієнтів парної кореляції між показниками оцінки дискомфорту та порівняння їх з критичним значенням, що характеризує дуже високий зв'язок між ними (0,8 за шкалою Чедока), дозволила відібрати 12 показників для



Таблиця 2

## Результати оцінки опитування чотирьох груп експертів

| Перша група експертів<br>Кількість участі у КВ I фази та<br>БЕ 6 і більше |                    | Друга група експертів<br>Кількість участі у КВ I фази та БЕ<br>3–5 |                    | Третя група експертів<br>Кількість участі у КВ I фази<br>та БЕ 1–2 |                    | Четверта група експертів<br>Кількість участі у КВ I фази<br>та БЕ 0 |                    |
|---|--------------------|--|--------------------|--|--------------------|---|--------------------|
| Коефіцієнти<br>групової<br>оцінки   | Номер<br>запитання | Коефіцієнти<br>групової<br>оцінки                                  | Номер<br>запитання | Коефіцієнти<br>групової<br>оцінки                                  | Номер<br>запитання | Коефіцієнти<br>групової<br>оцінки                                   | Номер<br>запитання |
| 15,3440   | 12                 | 16,5901  | 7                  | 16,1859  | 8                  | 16,2138   | 8                  |
| 15,2799   | 8                  | 16,0601  | 8                  | 16,1562  | 7                  | 16,1069   | 7                  |
| 14,6149   | 7                  | 13,5279  | 11                 | 13,6741  | 4                  | 13,4489   | 9                  |
| 14,3678   | 11                 | 12,8911  | 9                  | 13,5870  | 5                  | 13,3178   | 2                  |
| 13,0552   | 20                 | 12,1745  | 12                 | 12,9939  | 2                  | 12,9426   | 20                 |
| 11,7161   | 19                 | 12,1340  | 5                  | 12,7361  | 9                  | 12,5456   | 4                  |
| 10,9908   | 5                  | 12,0677  | 13                 | 12,5081  | 1                  | 12,1712   | 11                 |
| 10,3886   | 13                 | 11,8330  | 2                  | 11,3080  | 11                 | 12,0525   | 5                  |
| 10,2862   | 18                 | 10,7042  | 18                 | 11,2293  | 20                 | 11,8039   | 12                 |
| 10,2490   | 2                  | 10,7042  | 19                 | 11,0602  | 12                 | 11,6547   | 1                  |
| 10,2157   | 9                  | 10,6450  | 1                  | 9,3355   | 13                 | 10,4825   | 3                  |
| 10,1663   | 4                  | 10,5745  | 20                 | 9,1568   | 6                  | 9,5953  | 13                 |
| 10,1519   | 3                  | 8,8028   | 24                 | 9,0388   | 3                  | 8,7826  | 19                 |
| 9,7520  | 14                 | 8,7028   | 3                  | 8,5999   | 17                 | 8,3119  | 10                 |
| 8,4687  | 10                 | 8,6895   | 4                  | 8,5108   | 14                 | 7,3908  | 32                 |
| 8,3206  | 1                  | 8,2869   | 14                 | 8,4852   | 19                 | 7,2335  | 18                 |
| 8,2545  | 24                 | 7,8538   | 17                 | 8,1308   | 18                 | 7,1830  | 24                 |
| 7,3334  | 17                 | 7,1486   | 10                 | 6,7292   | 26                 | 6,9525  | 14                 |
| 6,6106  | 32                 | 6,4453   | 32                 | 6,6422   | 32                 | 6,8647  | 17                 |
| 6,0723  | 31                 | 5,7653   | 25                 | 6,5147   | 10                 | 6,0735  | 6                  |
| 5,8528  | 21                 | 5,7653   | 26                 | 5,7942   | 24                 | 5,6455  | 26                 |
| 5,4593  | 6                  | 5,3973   | 28                 | 5,6574   | 29                 | 5,3462  | 25                 |
| 5,3481  | 25                 | 4,9759   | 21                 | 5,4951   | 31                 | 4,8082  | 31                 |
| 5,1070  | 26                 | 4,9670   | 31                 | 5,3171   | 15                 | 4,6605  | 23                 |
| 5,0539  | 29                 | 4,6867   | 6                  | 5,3118   | 21                 | 4,6030  | 15                 |
| 4,1783  | 15                 | 4,1384   | 22                 | 5,0491   | 25                 | 4,5305  | 22                 |
| 3,7299  | 28                 | 4,0539   | 15                 | 4,9120   | 27                 | 4,5200  | 27                 |
| 2,9998  | 22                 | 4,0285   | 29                 | 4,9097   | 28                 | 4,4287  | 21                 |
| 2,8608  | 30                 | 3,7102   | 23                 | 3,8520   | 23                 | 4,3851  | 28                 |
| 2,2505  | 16                 | 3,6335   | 30                 | 3,7086   | 22                 | 3,9060  | 29                 |
| 2,2354  | 27                 | 3,5055   | 27                 | 3,6118   | 30                 | 3,7570  | 30                 |
| 2,1996  | 23                 | 1,6945   | 16                 | 3,3502   | 16                 | 2,7473  | 16                 |

Таблиця 3

## Результати оцінки узгодженості оцінок експертів у групах та їх статистична значущість

| Група експертів | Коефіцієнт конкордації<br>(W) | Розрахований критерій Пірсона<br>( $\chi^2$ -критерій) | Табличне значення<br>критерію Пірсона<br>$\alpha=0,05$ | Висновок щодо<br>узгодженості оцінок<br>експертів |
|-----------------|-------------------------------|--|--|---|
| Перша           | 0,21                          | 91,22  | 44,98  | Узгоджені   |
| Друга           | 0,19                          | 102,97   |  | Узгоджені   |
| Третя           | 0,17                          | 208,79   |  | Узгоджені   |
| Четверта        | 0,18                          | 695,88   |  | Узгоджені   |

визначення дискомфорту добровольців (рис. 1).

**ВИСНОВКИ**

З метою визначення факторів дискомфорту при проведенні

досліджень за участю здорових добровольців розроблено анкети та проведено опитування фахівців у сфері КВ.

За допомогою методу експертних оціновок проведено



## Результати експертної оцінки факторів (критеріїв) дискомфорту добровольця при участі у КВ I фази та БЕ

| №  | Показник  | Ітераційний груповий ранг |
|----|---|---------------------------|
| 1  | Чи є важливим фактором вид клінічного випробування (дослідження біоеквівалентності, переносимості, фармакокінетики)   | 4,5283                    |
| 2  | Чи є важливим фактором фармакологічна група досліджуваного препарату  | 4,9180                    |
| 3  | Чи є важливим фактором лікарська форма досліджуваного препарату (таблетки, капсули, розчин для внутрішньовенного введення тощо)   | 3,7318                    |
| 4  | Чи є важливим фактором доза досліджуваного препарату, що застосовується в дослідженні   | 4,7432                    |
| 5  | Чи є важливим фактором однократний прийом або курсове застосування досліджуваного препарату в клінічному випробуванні   | 5,1310                    |
| 6  | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання правил перебування на клінічній базі   | 2,9388                    |
| 7  | Чи є важливим фактором можливі побічні явища досліджуваного препарату у вигляді алергічних реакцій  | 6,4577                    |
| 8  | Чи є важливим фактором можливі побічні явища досліджуваного препарату з боку серцево-судинної системи, центральної нервової системи, шлунково-кишкового тракту  | 6,4674                    |
| 9  | Чи є дискомфортом для добровольця можливість появи запаморочення та сонливості після прийому досліджуваного препарату, що може вплинути на здатність керувати автотранспортом або роботу з іншими механізмами                         | 4,9707                    |
| 10 | Чи є дискомфортом для добровольця обмеження в прийомі ліків протягом певної кількості днів до скринінгу, на скринінгу та в період дослідження до повного його завершення  | 2,8629                    |
| 11 | Чи важлива загальна тривалість дослідження  | 5,0601                    |
| 12 | Чи важлива кількість днів госпіталізації  | 4,9489                    |
| 13 | Чи важлива кількість днів періоду «відмивання»  | 4,1423                    |
| 14 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність застосовувати надійні бар'єрні методи контрацепції протягом всього дослідження   | 3,5193                    |
| 15 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність здавати аналізи на скринінгу та в період дослідження (аналізи крові на ВІЛ, сифіліс, вірусні гепатити В і С, дихальний тест на алкоголь, для жінок – тести на вагітність)              | 1,9327                    |
| 16 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність багатократного вимірювання артеріального тиску та пульсу при проведенні дослідження, огляди лікаря   | 1,0979                    |
| 17 | Чи важливий об'єм 1 відібраної проби крові  | 3,3057                    |
| 18 | Чи важливий загальний об'єм відібраної крові за дослідження   | 3,7295                    |
| 19 | Чи важлива кількість відібраних проб крові за дослідження   | 3,9283                    |
| 20 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність відбору проб крові в нічний час  | 4,6431                    |
| 21 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність збору проб сечі (в контейнер за певний проміжок часу)  | 2,1659                    |
| 22 | Чи важлива кількість проб сечі  | 1,4890                    |
| 23 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання режиму сна та неспання, нормального фізичного навантаження та психоемоційного стану протягом всього дослідження  | 1,4040                    |
| 24 | Чи є дискомфортом для добровольця заборона вживання алкоголю та заборона паління  | 2,8469                    |
| 25 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання загальних обмежень у харчуванні за декілька діб до прийому препарату та протягом всього періоду дослідження (не вживати шоколад, продукти з насінням маку, гостру, жирну та смажену їжу) | 2,1456                    |
| 26 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання спеціальних обмежень у харчуванні (наприклад, овочі, фрукти, крупи, ягоди)   | 2,4918                    |
| 27 | Чи є дискомфортом для добровольця дієтичне харчування в період госпіталізації   | 1,6257                    |
| 28 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання обмежень у типі напоїв (не вживати чай, каву, напої типу «Кока-кола», «Фанта», концентровані соки)   | 1,9391                    |
| 29 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання обмежень в об'ємі рідини в дні госпіталізації (наприклад, не більше 1500 мл на день)   | 2,0767                    |
| 30 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання певного графіку прийому їжі в дні госпіталізації   | 1,4004                    |
| 31 | Чи є дискомфортом для добровольця дотримання вимог режиму та обмежень у період «відмивання»   | 2,2230                    |
| 32 | Чи є дискомфортом для добровольця необхідність участі в дослідженні у вихідні або святкові дні  | 2,6656                    |

аналіз результатів анкетування, розраховано ітераційні ранги об'єктів опитування та встановлено ступінь узгодженості груп експертів стосовно винесених на обговорення питань.

Результати експертної оцінки дозволили визначити критерії дискомфорту та систему з 12 показників для оцінки незручностей участі добровольців у КВ I фази та БЕ.

На підставі запропонованих критеріїв дискомфорту та сформованої системи показників для оцінки ступеня дис-

комфорту добровольця при участі у КВ I фази в подальшому буде розроблено модель визначення грошової компенсації та методику її розрахунку.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження», 2008 р.
2. *Грошовий Т.А.* Математичне планування експерименту при проведенні наукових досліджень в фармації / *Грошовий Т.А.*

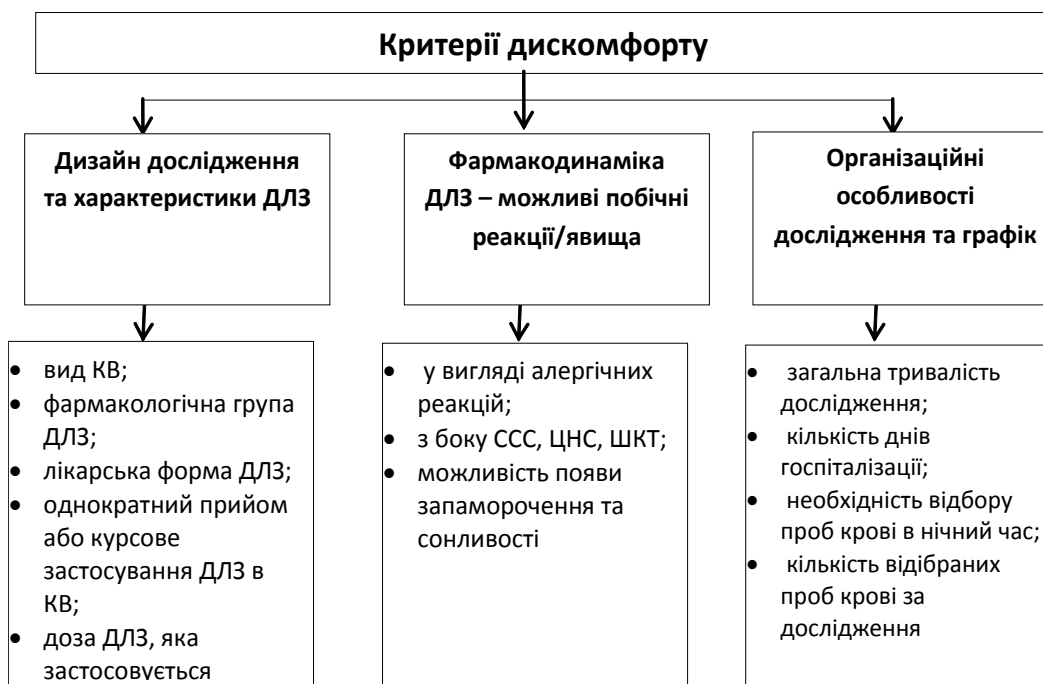


Рис. 1. Система показників, відібраних для оцінки ступеня дискомфорту добровольця при участі у КВ I фази та біоеквівалентності.

- та ін. – Тернопіль: ТДМУ, 2008. – 368 с.
3. Давнис В.В. Прогнозные модели экспертных предпочтений: монография / В.В. Давнис, В.И. Тинякова – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. – 248 с.
  4. Закон України «Про лікарські засоби» (1996), зі змінами і доповненнями [Електронний ресурс]. – Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=123%2F96-%E2%F0>
  5. Зупанець І.А. Актуальные вопросы организации и проведения фармакокинетических исследований в Украине / Зупанець І.А. // Материалы Третьей научно-практической конференции «Клинические испытания лекарственных средств в Украине». – К., 2010.
  6. Зупанець І.А. Методологічні та організаційні аспекти проведення клінічних випробувань за участю здорових добровольців / І.А. Зупанець, М.Г. Старченко, В.Є. Добрава // Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевті. – 2010. – №4. – С. 4–10.
  7. 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.
  8. 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.
  9. Методологія проведення клінічних досліджень // Укр. мед. часопис. – 2001. – №5 (25). – IX/X. – С. 49–65.
  10. Мишин В.М. Исследование систем управления / Мишин В.М. – М.: Юнити, 2003.
  11. Надлежащие клинические исследования биоэквивалентности лекарственных средств: Метод. реком. / Государственный фармакологический центр Министерства здравоохранения Украины. – К., 2003. – 39 с.
  12. 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 документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
  13. Управління трудовим потенціалом фармацевтичних підприємств в умовах менеджменту якості: монографія / О.В. Посилкіна, О.В. Боровський, Ю.С. Братішко, М.І. Сидоренко; за ред. проф. О.В. Посилкіної. – Х.: НФаУ, 2010. – 416 с.
  14. Additional guidance for organization performing in vivo bioequivalence studies // WHO TRS № 937 – 2006. – Annex 9. – Режим доступу: [http://apps.who.int/prequal/info\\_general/documents/TRS937/WHO\\_TRS\\_937\\_annex9\\_eng.pdf](http://apps.who.int/prequal/info_general/documents/TRS937/WHO_TRS_937_annex9_eng.pdf)
  15. Guidelines for Phase 1 Clinical Trials. Association of the British Pharmaceutical Industry, 2007 – Режим доступу: <http://www.abpi.org.uk/%2Fpublications%2Fpdfs%2Fphase1guidelines.pdf>
  16. Guideline on the Investigation of Bioequivalence Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1. London, 20 January 2010. – Режим доступу: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/01/WC500070039.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/01/WC500070039.pdf)
  17. Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, CPMP/EWP/QWP/1401/98, 2001. Режим доступу - [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003519.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf)

#### Відомості про авторів:

Добрава В.Є., к. техн. н., доцент, учений секретар наукового відділу НФаУ.  
 Зупанець І.А., д. мед. н., професор, зав. каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.  
 Старченко М.Г., аспірант каф. клінічної фармакології з фармацевтичною опікою НФаУ.  
 Котенко О.М., д. фарм. н., професор каф. технології ліків НФаУ.

#### Адреса для листування:

Добрава Вікторія Євгенівна. 61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.  
 Тел.: (057) 706 30 71.  
 E-mail [dobrova\\_vika@mail.ru](mailto:dobrova_vika@mail.ru)