

УДК 615.036.2: 519.244.2

Використання методів дисперсійного аналізу при клінічному дослідженні 1-ої фази препарату «Альтабор»

В. Є. Добрава¹, М. Г. Старченко², Т. В. Саєнко²¹Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна²ЗАТ НВЦ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна

Резюме

У роботі представлено методику використання однофакторного дисперсійного аналізу для оцінки переносимості трьох доз препарату «Альтабор». Проведено порівняння параметрів загального та біохімічного аналізів крові, показників коагулограми для трьох груп. Встановлено, що збільшення однократної дози не вплинуло на показники загального аналізу крові. Статистично значущі відмінності спостерігалися для двох з десяти параметрів біохімічного аналізу крові та трьох з чотирьох параметрів коагулограми. Використання однофакторного дисперсійного аналізу при дослідженні препарату «Альтабор» дозволило виявити тенденції впливу фактору збільшення дози, які були враховані при оцінці переносимості одноразової дози препарату та у подальших дослідженнях переносимості курсової дози.

Ключові слова: клінічні дослідження, переносимість, препарат «Альтабор», дисперсійний аналіз.

Клин. информат. и Телемед.
2009. Т.5. Вып.6. с.75–80

Вступ

На сьогоднішній день в Україні встановлені загальні рекомендації щодо організації та проведення першої фази клінічних досліджень з дотриманням вимог Належної клінічної практики (GCP). При цьому увага приділяється аналізу результатів експерименту та вибору ефективних методів обробки даних [1–7].

При проведенні першої фази клінічних досліджень нового препарату головною змінною є переносимість препарату, що відповідає меті таких досліджень [4]. Її розрахунок включає оцінку суб'єктивних показників стану добровольців і розрахунок результатів клінічного та лабораторного обстеження, до яких входять загальний та біохімічний аналізи крові, параметри коагулограми. При цьому потрібно виконувати порівняння показників між групами пацієнтів, які приймали різні дози препарату. Цю оцінку можна робити за допомогою парних повторних порівнянь, з урахуванням їх особливостей [3, 8, 9]. Використання дисперсійного аналізу є більш ефективним, ніж повторні порівняння між групами, а враховуючи те, що аналізуються вибірки невеликого обсягу, також і більш інформативним [8, 9].

Мета роботи

Розробити методику використання дисперсійного аналізу для оцінки переносимості препарату в I фазі клінічних досліджень. За допомогою однофактор-

ного дисперсійного аналізу з'ясувати, чи мають три дози препарату «Альтабор» (по 40, 80 та 240 мг) однакову переносимість.

Методи дослідження

Вплив нового препарату вивчався на здорових добровольцях. За допомогою простої рандомізації було сформовано три групи, кількість осіб в кожній дорівнювала 8. Перша група приймала однократно дозу препарату 40 мг, друга – 80 мг, третя – 240 мг.

Для того щоб визначити, чи мають при однократному прийомі три дози препарату «Альтабор» однакову переносимість, необхідно було провести порівняння параметрів загального та біохімічного аналізів крові, а також показників коагулограми, визначених на другий день дослідження.

Порівняння результатів проводилося за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу [8,9]. Фактор «доза препарату» розглядався як незалежна контрольована змінна. Параметри загального та біохімічного аналізів крові, а також коагулограми використовувалися як залежна змінна або результативна ознака. Для кожного параметра перевірялася нульова гіпотеза щодо приналежності усіх трьох вибірок одній генеральній сукупності ($H_0: \mu_1 = \mu_2 = \mu_3$, де μ_1, μ_2, μ_3 – середні значення відповідної залежної змінної у трьох групах), а різниця між ними може пояснюватися

Табл. 1. Результати дисперсійного аналізу параметрів загального аналізу крові.

Параметр		Сума квадратів	df	Середній квадрат	F	Рівень знач.
Гемоглобін	Між групами	505,75	2	252,875	1,499	0,246
	З середини групи	3542,875	21	168,708		
	Загальне	4048,625	23			
Еритроцити	Між групами	0,124	2	0,062	0,341	0,715
	З середини групи	3,819	21	0,182		
	Загальне	3,943	23			
Кольоровий показник	Між групами	0,018	2	0,009	4,17	0,03
	З середини групи	0,044	21	0,002		
	Загальне	0,062	23			
Лейкоцити	Між групами	2,432	2	1,216	0,691	0,512
	З середини групи	36,974	21	1,761		
	Загальне	39,406	23			
Паличко - ядерні	Між групами	1,083	2	0,542	0,118	0,889
	З середини групи	96,156	21	4,579		
	Загальне	97,24	23			
Сегменто - ядерні	Між групами	130,75	2	65,375	1,7	0,207
	З середини групи	807,375	21	38,446		
	Загальне	938,125	23			
Моноцити	Між групами	14,312	2	7,156	1,314	0,29
	З середини групи	114,344	21	5,445		
	Загальне	128,656	23			
Еозинофіли	Між групами	10,396	2	5,198	1,445	0,258
	З середини групи	75,562	21	3,598		
	Загальне	85,958	23			
Базофіли	Між групами	0,896	2	0,448	1,61	0,224
	З середини групи	5,844	21	0,278		
	Загальне	6,74	23			
Лімфоцити	Між групами	129,646	2	64,823	2,372	0,118
	З середини групи	573,812	21	27,324		
	Загальне	703,458	23			
Тромбоцити	Між групами	3155,583	2	1577,79	0,583	0,567
	З середини групи	56841,375	21	2706,73		
	Загальне	59996,958	23			
ШОЕ	Між групами	21,583	2	10,792	0,71	0,503
	З середини групи	319,375	21	15,208		
	Загальне	340,958	23			

випадковими обставинами або впливом неврахованого фактора. Розраховувався вибірковий рівень значущості p і порівнювався із заданим критичним $\alpha=0,05$. Нульова гіпотеза відхиляється, коли виконується умова $p < \alpha$, тоді вплив зміни дози препарату вважається суттєвим.

Для перевірки апіорного припущення про рівність дисперсій в різних гру-

пах використовувався тест Левена [9]. Однак, враховуючи, що три вибірки мають рівний обсяг, однофакторний дисперсійний аналіз є робастним до відхилення дисперсій у різних групах.

Для випадків, коли нульова гіпотеза була відхилена, зроблено оцінку впливу факторів, тобто дози прийому препарату на відповідну залежну змінну за допомогою апостеріорного тесту Тьюкі [9].

Результати та їх обговорення

Дисперсійний аналіз значень параметрів загального аналізу крові показав, що для всіх параметрів за винятком «ко-

Табл. 2. Результати дисперсійного аналізу параметрів біохімічного аналізу крові.

Параметр		Сума квадратів	df	Середній квадрат	F	Рівень знач.
Калій, ммоль/л	Між групами	1,043	2	0,522	6,721	0,006
	З середини групи	1,63	21	0,078		
	Загальне	2,673	23			
Натрій, ммоль/л	Між групами	767,228	2	383,614	10,823	0,001
	З середини групи	744,309	21	35,443		
	Загальне	1511,536	23			
Глюкоза, ммоль/л	Між групами	1,938	2	0,969	3,245	0,059
	З середини групи	6,269	21	0,299		
	Загальне	8,206	23			
Загал. білок, г/л	Між групами	119,281	2	59,64	2,765	0,086
	З середини групи	452,899	21	21,567		
	Загальне	572,18	23			
Білірубін, мкмоль/л	Між групами	31,293	2	15,647	1,847	0,182
	З середини групи	177,925	21	8,473		
	Загальне	209,218	23			
АлАТ, Од/л	Між групами	11,256	2	5,628	0,254	0,778
	З середини групи	464,654	21	22,126		
	Загальне	475,91	23			
АсАТ, Од/л	Між групами	44,666	2	22,333	1,099	0,352
	З середини групи	426,607	21	20,315		
	Загальне	471,273	23			
Креатин, мкмоль/л	Між групами	564,583	2	282,292	2,369	0,118
	З середини групи	2502,375	21	119,161		
	Загальне	3066,958	23			
Сечовина, ммоль/л	Між групами	0,186	2	0,093	0,067	0,935
	З середини групи	28,954	21	1,379		
	Загальне	29,14	23			
Холестерин, ммоль/л	Між групами	0,543	2	0,271	0,857	0,439
	З середини групи	6,644	21	0,316		
	Загальне	7,186	23			

Табл. 3. Результати дисперсійного аналізу параметрів коагулограми.

Параметр		Сума квадратів	df	Середній квадрат	F	Рівень значим.
Протромбіновий час	Між групами	0	2	0	0	1
	З середини групи	14,5	21	0,69		
	Загальне	14,5	23			
АЧТВ	Між групами	85,583	2	42,792	4,53	0,023
	З середини групи	198,375	21	9,446		
	Загальне	283,958	23			
INR	Між групами	0,048	2	0,024	4,286	0,027
	З середини групи	0,118	21	0,006		
	Загальне	0,166	23			
Фібриноген	Між групами	1,718	2	0,859	10,876	0,001
	З середини групи	1,659	21	0,079		
	Загальне	3,378	23			

Табл. 4. Апостеріорне порівняння середніх значень параметрів загального та біохімічного аналізів крові між групами за допомогою критерію Тьюкі.

Параметри	(I)	(J)	Різниця між середніми (I-J)	СКВ	Рівень знач.
Загальний аналіз крові					
Кольоровий показник	1	2	0,04375	0,02296	0,162
		3	0,065	0,02296	0,026
	2	1	-0,04375	0,02296	0,162
		3	0,02125	0,02296	0,631
	3	1	-0,065	0,02296	0,026
		2	-0,02125	0,02296	0,631
Біохімічний аналіз крові					
Калій, ммоль/л	1	2	0,475	0,1393	0,007
		3	0,4	0,1393	0,024
	2	1	-0,475	0,1393	0,007
		3	-0,075	0,1393	0,853
	3	1	-0,4	0,1393	0,024
		2	0,075	0,1393	0,853
Натрій, ммоль/л	1	2	-11,6625	2,9767	0,002
		3	-12,3	2,9767	0,001
	2	1	11,6625	2,9767	0,002
		3	-0,6375	2,9767	0,975
	3	1	12,3	2,9767	0,001
		2	0,6375	2,9767	0,975

Табл. 5. Апостеріорне порівняння середніх значень параметрів коагулограми між групами за допомогою критерію Тьюкі.

Параметри	(I)	(J)	Різниця між середніми (I-J)	СКВ	Рівень знач.
АЧТВ	1	2	4,625	1,537	0,018
		3	2,375	1,537	0,291
	2	1	-4,625	1,537	0,018
		3	-2,25	1,537	0,328
	3	1	-2,375	1,537	0,291
		2	2,25	1,537	0,328
INR	1	2	-0,0938	0,0375	0,052
		3	-0,0962	0,0375	0,045
	2	1	0,0938	0,0375	0,052
		3	-0,0025	0,0375	0,998
	3	1	0,0962	0,0375	0,045
		2	0,0025	0,0375	0,998
Фібриноген	1	2	0,64000	0,14054	<u>0</u>
		3	0,1975	0,14054	0,356
	2	1	-0,64000	0,14054	<u>0</u>
		3	-0,44250	0,14054	0,013
	3	1	-0,1975	0,14054	0,356
		2	0,44250	0,14054	0,013

льорового показника», розрахований рівень значущості перевищує заданий $\alpha=0,05$ (табл.1). Це свідчить про те, що між трьома групами добровольців, які приймали одноразово дозу препарату 40, 80, 240 мг, не спостерігається значущих відмінностей за цими параметрами. Досить близько до цього висновку була вибірка «кольоровий показник» ($p=0,03$ при $\alpha=0,05$). Виконані для неї попарні множинні порівняння показали (табл. 4), що суттєво відрізняються перша і третя групи ($p=0,026$ при $\alpha=0,05$), тоді як між другою і третьою групами, а також між першою і другою групами різниця між значеннями цього параметра є статистично не суттєвою і може пояснюватися випадковим чинником.

Результати, подані у табл. 2 свідчать про те, що для двох з десяти параметрів біохімічного аналізу крові «калій» ($p=0,006$ при $\alpha=0,05$) і «натрій» ($p=0,014$ при $\alpha=0,05$), спостережуваний рівень значущості менше заданого рівня значущості $\alpha=0,05$, а для всіх інших – перевищує його. Таким чином, значущі відмінності між середніми значеннями параметрів біохімічного аналізу крові між трьома групами спостерігаються

лише за «калієм» і «натрієм». Попарні множинні порівняння, виконані для цих параметрів, показали, що за середніми значеннями перша група відрізняється як від другої групи ($p=0,031$ при $\alpha=0,05$, табл. 4), так і від третьої групи ($p=0,025$ при $\alpha=0,05$, табл. 4). Порівняння середніх між другою і третьою групами підтвердило їх збіг за цими параметрами.

Дисперсійний аналіз значень параметрів коагулограми показав (табл. 3), що для трьох з чотирьох параметрів «АЧТВ» ($p=0,023$ при $\alpha=0,05$), «INR» ($p=0,027$ при $\alpha=0,05$) і «фібриноген» ($p=0,001$ при $\alpha=0,05$) розрахований рівень значущості значно менше заданого рівня значущості. Тільки для одного параметра коагулограми «протромбіновий час», для якого $p=1,00$ при $\alpha=0,05$, немає статистично значущих відмінностей.

Попарні множинні порівняння для параметра «АЧТВ» показали (табл. 5), що за середніми значеннями цього показника у групах відрізняються лише друга і перша групи ($p=0,018$ при $\alpha=0,05$). Різниця між іншими парами груп може пояснюватися випадковим чинником. За середніми значеннями параметра «INR» відрізняються перша і третя групи

($p=0,045$ при $\alpha=0,05$), різниця між ними для другої та третьої, а також першої та другої груп є статистично не значущою. За середнім значенням параметра «фібриноген» друга група відрізняється як від першої ($p=0,000$ при $\alpha=0,05$), так і від третьої груп ($p=0,013$ при $\alpha=0,05$), тоді як між першою і третьою групами спостерігається збіг середніх цього параметра.

Висновки

При збільшенні одноразової дози препарату «Альтабор» не спостерігається значущих відмінностей за усіма параметрами загального аналізу крові, крім вибірки «кольоровий показник». Попарна оцінка різниці між значеннями цього параметра показала, що ці відмінності можна пояснити випадковим чинником. Збільшення одноразової дози прийому препарату понад 40 мг призводить до зміни показників біо-

хімічного аналізу крові «натрій» і «калій», крім того, спостерігаються значущі відмінності між середніми значеннями параметрів коагулограми «АЧТВ», «INR» і «фібриноген».

Таким чином, використання однофакторного дисперсійного аналізу при дослідженні препарату «Альтабор» дозволило виявити тенденції впливу фактора збільшення дози, які були враховані при оцінці переносимості одноразової дози препарату та у подальших дослідженнях переносимості курсової дози.

Література

1. Клинические испытания лекарственных/ Под ред. В. И. Мальцева, Т. К. Ефимцевой, Ю. Б. Білоусова, В. Н. Коваленко. – 2-е Изд., перераб и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 450 с.
2. Мохов О. И. Объективизация достоверности при планировании и оценке результатов клинических исследований/ О. И. Мохов // Качественная клиническая практика – 2001. – № 2. – Режим доступа до журн. <http://journals.medi.ru/99102.htm>
3. Чубенко А. В., Бабич П. Н., Лапач С. Н., Ефимцева Т. К., Мальцев В. И. и др. — Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации. — К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. — 60 с.
4. Доброва В. Є. Статистичне забезпечення клінічних досліджень на першій фазі// Клінічна фармація в Україні: Матеріали VIII Всеукр. наук.-практ. конф. за участю міжнар. спеціалістів, Харків 6–7 листоп. 2008 р./ М-во охорони здоров'я України; Нац. фармац. ун-т. – Х., 2008. – С. 133.
5. D'Agostino R. V. Sr., Massaro J., Sullivan L. – Noninferiority trials: design concepts and issues: the encounters of academic consultants in statistics// Stat Med 2003 – 2003. – P. 169–186.
6. Chan A. W., Hrobjartsson A., Naahr M. T., Gytzsche P. C., Altman D. G. – Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials comparison of protocol published articles //JAMA 2004. № 291 – 2004. – P. 2457–2465.
7. Pidal J., Chan A. W., Hrobjartsson A., Forfang E., Altman D. G., Gytzsche P. C. – Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: cohort study// BMJ 2005; № 330. – 2005. – P. 1049–1052.
8. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
9. Соло Р., Джонсон Х., Бил К. Экспериментальная психология: практический курс. – СПб.: ПРАЙМ-ЕВРОЗНАК, 2002. – 528 с.

The use analysis of variance methods at clinical research phase 1-st of the «Altabor»

V. E. Dobrova, M. G. Starchenko, T. V. Saienko

¹National University of Pharmacy, Kharkov Ukraine

²SIC «Borshchahivskiy Chemical-Pharmaceutical Plant» CJSC, Kiev, Ukraine

Abstract

In work the analysis of variance method used for estimation of three doses tolerability of the «Altabor» is presented. Comparison of parameters of general and biochemical blood tests, indexes of koagulogramm for three groups is conducted. It was shown, that the increase of single dose did not affect the indexes of general blood test. Statistically meaningful differences were observed for the two from ten parameters of biochemical blood test and three from four parameters of koagulogramm. The use of analysis of variance at research of the «Altabor» allowed to expose the tendencies of influencing of factor of increase of dose, which were taken into account at estimation of non-permanent dose tolerability and in subsequent researches of course dose tolerability.

Keywords: clinical trials, tolerability, medicine «Altabor», analysis of variance.

Использование методов дисперсионного анализа при клиническом исследовании 1-ой фазы препарата «Альтабор»

V. E. Dobrova¹, M. G. Starchenko², T. V. Saienko²

¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина

²ЗАО НВЦ «Борщаговский химико-фармацевтический завод», Украина

Резюме

В работе представлена методика использования однофакторного дисперсионного анализа для оценки переносимости трех доз препарата «Альтабор». Проведено сравнение параметров общего и биохимического анализов крови, показателей коагулограммы для трех групп. Установлено, что увеличение однократной дозы не повлияло на показатели общего анализа крови. Статистически значимые отличия наблюдались для двух из десяти параметров биохимического анализа крови и трех из четырех параметров коагулограммы. Использование однофакторного дисперсионного анализа при исследовании препарата «Альтабор» позволило выявить тенденции влияния фактора увеличения дозы, которые были учтены при оценке переносимости одноразовой дозы препарата и в последующих исследованиях переносимости курсовой дозы.

Ключевые слова: клинические исследования, переносимость, препарат «Альтабор», дисперсионный анализ.

Листування

к.техн.н., доцент **В. Є. Доброва**
Національний фармацевтичний
університет
вул. Пушкінська 53, Харків
61002, Україна
тел./факс. + 380 (57) 706 30 71
ел. пошта: dobrova_vika@mail.ru,
nauka@ukrfa.kharkov.ua