

УДК 661.12:658.562:615.07

В.Е. Доброва<sup>1</sup>, Е.С. Колесник<sup>2</sup>, К.Л. Ратушная<sup>1</sup><sup>1</sup>Национальный фармацевтический университет, Харьков<sup>2</sup>Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е. Жуковского «ХАИ», Харьков

## МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В данной работе рассматриваются особенности проведения измерений при клинических исследованиях. Проанализированы факторы, воздействующие на измеряемые параметры в лабораторно-клинических условиях. Предложена модель измерений при клинических исследованиях, учитывающая влияние нелечебных факторов. Выделены и классифицированы причины и источники неопределенностей, возникающих при измерениях критериев оценки свойств новых лекарственных средств.*

**Ключевые слова:** неопределенность измерений, клинические испытания, модель измерений, факторы влияния.

### Введение

Завершающим этапом разработки нового лекарственного средства (ЛС) являются многократные исследования на животных в лабораторных условиях, по результатам которых определяют ряд эффектов их воздействия. Окончательным этапом испытаний ЛС являются клинические испытания (КИ), позволяющие получить исчерпывающие научно обоснованные данные о параметрах безопасности и эффективности препарата, на основании которых регулирующие органы могут одобрить конкретный препарат и разрешить его применение в широкой медицинской практике. Регулирование КИ в Украине осуществляется Государственным экспертным центром Министерства охраны здоровья Украины, который разработал и утвердил правила, регламентирующие порядок проведения КИ и регистрации новых лекарственных препаратов [6]. Эти правила гармонизированы с едиными требованиями к организации, объёму и структуре КИ, которые приняты в Европейском сообществе (Директива 2001/20 ЕС Европейского парламента и Совета) [8]. Согласно правилам Государственного экспертного центра МОЗ Украины, клинические исследования нового перспективного лекарственного препарата проводят с участием отобранных определенным образом групп пациентов – добровольцев в условиях сертифицированных клинических центров в три этапа, называемых фазами: КИ первой фазы, КИ второй фазы, КИ третьей фазы [5]. В процессе выполнения каждой фазы КИ происходит расширение знаний об изучаемом препарате и осторожное включение в исследование все большего числа пациентов. При этом необходимо учитывать вариабельность параметров объектов исследования.

**Цель работы:** провести анализ факторов, влияющих на показатели измерений при КИ, определить

источники неопределенности измерений при КИ. Предложить подходы к моделированию выполнения измерений и разработать модель измерений при КИ.

### Изложение основного материала

При КИ объектом исследования является новое ЛС, эффективность воздействия которого на состояние здоровья человека необходимо проверить. Здоровье, как эта категория определена Всемирной организацией Здоровья, характеризуется состоянием физического, психического, социального и душевного благополучия. При нарушениях здоровья, связанных с различными заболеваниями, действие ЛС может быть оценено с помощью таких прямых критериев эффективности, как выздоровление, снижение вероятности летальных исходов, уменьшение или даже полное устранение осложнений при лечении, сокращение срока госпитализации, улучшение качества жизни. Все эти критерии относятся к конструктивам, которые не могут быть измерены на интервалах времени, выделенных для КИ новых ЛС. Поэтому исследователи вынуждены использовать косвенные критерии в виде перечня наблюдаемых переменных, получаемых в процессе измерений в лабораторных условиях с привлечением биохимических, электрофизиологических и других методик. К измеряемым переменным могут быть отнесены, например, такие количественные показатели как уровни определенных биологических субстанций в крови, моче, выделениях мокрот, физиотерапевтические данные анализа кардиограмм, энцефалограмм, реограмм, томограмм и т.п., а также порядковые показатели, составленные на основе субъективных откликов (жалоб) пациентов-добровольцев и на основе заключений опытных врачей диагностов, полученных при внешних осмотрах тела пациента.

Наблюдаемые при измерениях показатели в жизнедеятельном организме связаны определенным

образом с факторами, воздействующими на него [2]. Учитывая особенности жизнедеятельности пациента в условиях лабораторно-клинических центров можно формализовать перечни возможных переменных (факторов-воздействий и контролируемых откликов), которые следует учитывать при моделировании процесса измерений в условиях экспериментальных исследований ЛС.

Перечень возможных факторов-воздействий на организм пациентов-добровольцев можно условно разбить на две группы: внешние факторы, не связанные с лечением, и лечебные факторы, корректирующие состояние организма.

1. Группа внешних нелечебных факторов может состоять из следующих воздействий: пища (питание); вода и другие приносящие пользу для жизнедеятельности организма жидкости; воздушная среда обитания; психологическое воздействие со стороны окружающих людей; внутренние интеллектуально-поисковые воздействия, вырабатываемые в процессе нервно-мозговой активности (самовнушение); различные физические поля естественного и физического происхождения (электромагнитные, тепловые, магнитные, электрические, тепловые, ядерные, звуковые, ультразвуковые и др.); экстрасенсорные поля биологического происхождения в среде обитания.

2. Группа лечебных корректирующих состояние пациента факторов может быть представлена следующим образом: однократное введение различными способами в организм человека лекарственного средства в заранее нормированном количестве; многократное распределенное во времени дискретное или протяженное введение ЛС в нормированных заранее количествах.

Экспериментальные исследования ЛС в клинических условиях проводятся в течение определенного интервала времени (обычно от 5 до 30 суток). Установленные при планировании интервал времени КИ обычно разбивают на два подинтервала: «отмывочный» и контрольный.

На интервале «отмывки» пациент-доброволец, находясь в течение двух – семи суток дома или в достаточно комфортных условиях клинической базы, обеспечивается калорийным питанием, чистой водой и питательными напитками; при этом в его организм не вводится испытуемое ЛС. Предполагается, что организм пациента за время «отмывки» приходит в устойчивое состояние и измеряемые параметры в некоторой степени стабилизируются. Возможен забор контрольных проб субстанций для лабораторных исследований, а также физиотерапевтические измерения.

На испытательном интервале режим питания, приема воды и напитков не меняется, но в заранее обусловленные моменты или промежутки времени в организм пациента вводится испытуемое ЛС либо плацебо – ЛС в зависимости от выбранного дизайна исследований. Кроме того, в определенные моменты

времени обязательно производится забор проб субстанций для лабораторных исследований, выполняются физиотерапевтические аппаратные измерения и проводится врачом-диагностом осмотр тела пациента с записью в его учетную карту и опрос мнения пациента о состоянии его здоровья с записью в дневник пациента.

На рис. 1. представлена временная диаграмма одного из возможных вариантов распределения процедур, предлагаемых пациентом на интервале времени пребывания на клинической базе. На диаграмме введены следующие обозначения:

$t_{nj}$  – момент времени выполнения измерений в  $j$ -й день контроля;

$t_{ein}$  – момент времени  $i$ -го приема пищи и напитков в  $n$ -й день пребывания на базе;

$t_{bm}$  – момент времени  $m$ -го введения ЛС в организм пациента;

$\tau_{einj}$  – временное запаздывание между моментом  $t_{nj}$  в  $j$ -й день контроля и  $i$ -м моментом времени  $t_{ein}$  приема пищи и напитков пациентом в  $n$ -й день пребывания на базе;

$\tau_{xmnj}$  – временное запаздывание между моментом времени измерений  $t_{nj}$  в  $j$ -й день контроля и моментом  $t_{bm}$   $m$ -го лечебного воздействия в  $n$ -й день пребывания на базе.

В предложенном варианте распределения процедур (рис. 1) моменты времени  $t_{nj}$  и  $t_{bm}$  соответствуют утренним часам пребывания на базе, в день пребывания на базе предлагаются при приеме пищи и напитков в моменты  $t_{e1n}, t_{e2n}, t_{e3n}$ . Интервал «отмывки» соответствует трем суткам с момента  $t_{n1}$  до  $t_{n4}$ , а испытательный интервал – с  $t_{n4}$  до  $t_{ijn}$ . В принципе возможны и другие варианты распределения процедур во времени, эти вопросы согласуются на этапе планирования экспериментальных исследований с учетом выбранного дизайна КИ.

Учитывая представленные выше условия проведения измерений при КИ, зависимость измеряемой величины  $y$  в  $j$ -й день контроля от параметров внешних воздействий  $e$  (прием пищи и напитков) и  $p$  (психологические воздействия связанные в основном с введением ЛС и взятием проб субстанций организма для анализов), а также параметров ЛС  $x$  можно описать с помощью вектор-функционалов влияния для  $a$ -го пациента:

$$Y_{aj} = F[e_{in}(t), p_{kn}(t), x_{mn}(t)], \quad (1)$$

где  $e_{in}$  – вектор-строка нелечебных факторов, объединяющих в себе влияние  $i$ -го распределенного во времени приема пациентами пищи и жидкости в  $n$ -й день пребывания на базе исследований;  $p_{kn}$  – вектор-строка нелечебных факторов, объединяющих в себе влияние распределенного во времени  $k$ -го психологического воздействия и действия физических полей в  $n$ -й день пребывания на базе исследований;  $x_{mn}$  – вектор-строка лечебных факторов

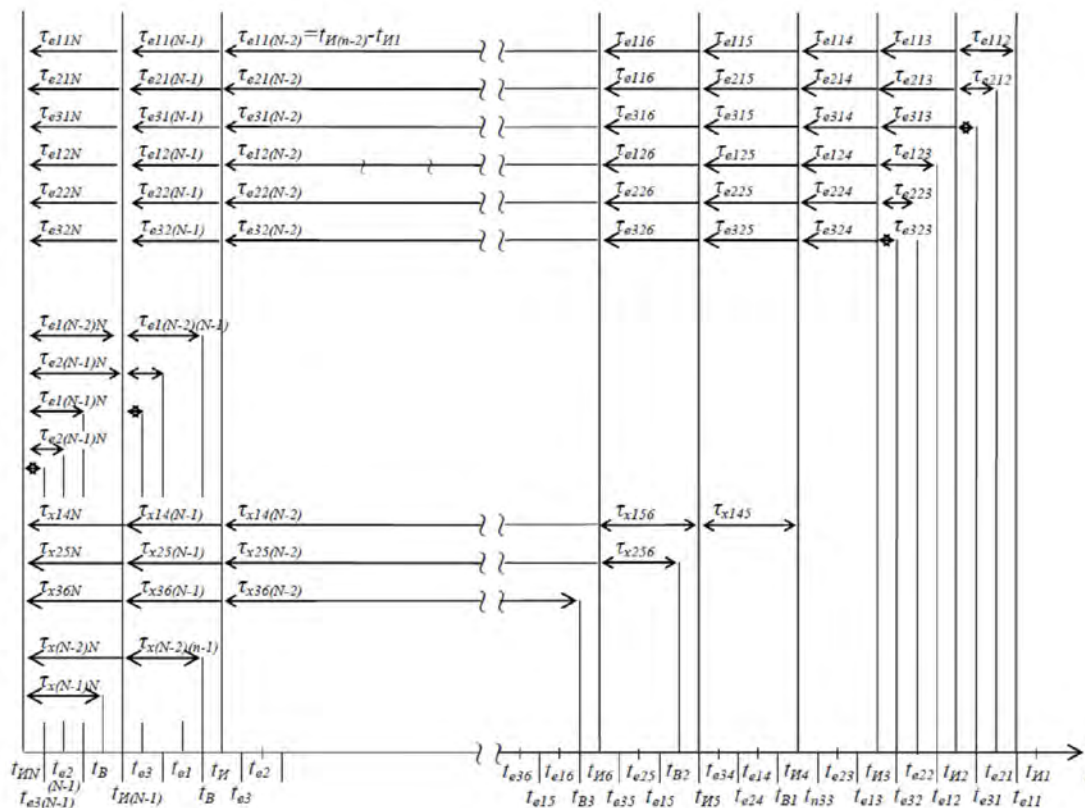


Рис. 1. Временная диаграмма распределения процедур, предлагаемых пациентам на интервале времени пребывания на клинической базе

в виде вводимых распределенно во времени  $m$  раз в организм пациента исследуемых ЛС в определенных планом исследований дозах в  $n$ -й день пребывания на базе исследований.

В линейном приближении измеряемая величина для  $a$ -го пациента в  $j$ -й день контроля может быть представлена следующим образом:

1) в первый день поступления пациента на клиническую базу исследований

$$y_{a1}(t_{n1}) = y_H + \varepsilon_1, \quad (2)$$

где  $y_n$  – начальное значение контролируемого параметра;  $\varepsilon_1$  – неопределенность измерений контролируемого параметра в первый день контроля;

2) на интервале «отмывки» организма пациента в  $j$ -й день контроля

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_H + \sum_{j=2}^{y_{T_0}} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{einj}(t_{nj} - \tau_{einj})e_{in} + \varepsilon_j, \quad (3)$$

где  $y_T$  – текущий день контроля на интервале «отмывки» организма пациента;  $N_e$  – число приемов пищи и питательных жидкостей в один день пребывания на клинической базе исследований;

$\beta_{einj} = \frac{dF}{de_{in}}$  – коэффициент чувствительности орга-

низма пациента в  $j$ -й день контроля к  $i$ -му приему пищи и жидкостей пациентом в  $n$ -й день пребывания на клинической базе;  $\beta_{einj}$  зависит от интервала времени  $\tau_{einj}$ ;  $\tau_{einj}$  – временное запаздывание между моментом времени измерений  $t_{nj}$  в  $j$ -й день контроля

и  $i$ -м моментом времени в  $n$ -й день пребывания на клинической базе;  $\varepsilon_j$  – неопределенность измерений контролируемого параметра в  $j$ -й день контроля; на испытательном интервале

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_{a0} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{einj}(t_{nj} + \tau_{einj})e_{in} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{k=1}^{k=N_e} \beta_{pknj}(t_{nj} + \tau_{pknj})p_{kn} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{M=1}^M \beta_{xmnj}(t_{nj} + \tau_{xmnj})x_{mn} + \varepsilon_j, \quad (4)$$

где  $y_{a0} = y_H + \sum_{j=2}^{y_0} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{einj}(t_n + \tau_{einj})e_{in}$ ;  $y_0$  – по-

следний день контроля после окончания «отмывки» организма пациента; обычно  $y_0$  совпадает с первым днем начала испытательного интервала;  $y_{Tn}$  – текущий день контроля на интервале испытаний ЛС;  $N_p$  – число психологических воздействий и одновременно воздействий физических полей на пациента в  $n$ -й день пребывания на базе;  $\beta_{pknj} = \frac{\partial F}{\partial p_{kn}}$  – коэф-

фициент чувствительности организма пациента в  $j$ -й день контроля к  $k$ -му психологическому воздействию и воздействию физических полей в  $n$ -й день пребывания на клинической базе;  $\tau_{pknj}$  – временное запаздывание между моментом времени измерений  $t_{nj}$  в  $j$ -й день контроля и  $k$ -м психологическим и фи-

зическим воздействием в  $n$ -й день пребывания на клинической базе;  $M$  – число лечебных воздействий путем введения ЛС в организм пациента в  $n$ -й день;

$$\beta_{x_{mnj}} = \frac{\partial F}{\partial x_{mnj}} - \text{коэффициент чувствительности ор-}$$

ганизма пациента в  $j$ -й день контроля к  $m$ -му лечебному воздействию и воздействию в  $n$ -й день пребывания на клинической базе;  $\tau_{x_{mnj}}$  – временное запаздывание между моментом времени измерений  $t_{nj}$  в  $j$ -й день контроля и  $m$ -м лечебным воздействием в  $n$ -й день пребывания на клинической базе.

Как следует из выражений (3) и (4) измеряемые в процессе КИ параметры являются функциями с запаздывающими элементами. Это объясняется тем, что действие влияющих факторов обычно накапливается в сложном комплексе человеческого организма, состоящего из множества взаимодействующих между собой биофизических систем. Накопление действия различных факторов сказывается в дальнейшем на изменениях, контролируемых в процессе диагностики состояния организма человека параметров, значения которых косвенно связывают с определением состояния здоровья.

Рассмотрим далее возможные источники неопределенностей измерений при КИ.

1. Реальным объектом измерений при КИ фактически является такая латентная категория как состояние здоровья человеческого организма. Состояние здоровья практически во многом определяет уровень качества жизни, который обычно оценивают с помощью следующих критериев [5]: физическое состояние; эмоциональное состояние; чувство удовлетворения жизнью; активная интеллектуальная деятельность; социальная активность; сексуально-половая функция; степень удовлетворения социальной активностью; степень тяжести заболевания, если такое есть; воздействие возможного заболевания на семью и общество в целом, включая затраты на госпитализацию и уход за больными, а также стоимость курса лечения и медицинских услуг и т.п.

Большинство из этих критериев не могут быть формализованы в качестве измеряемых величин при проведении КИ новых ЛС. Использование поддающихся измерениям количественных величин, характеризующих уровни физиологических субстанций и физиотерапевтических данных человеческого организма, а также субъективных порядковых суждений пациентов-добровольцев и врачей-диагностов не всегда позволяют сделать достаточно полное и обоснованное заключение о влиянии испытуемого ЛС на состояние здоровья человеческого организма. Это приводит к неопределенности, связанной с неадекватностью моделей измерений в процессе КИ разработанных ЛС.

2. В предложенной модели измерений при КИ ЛС предложено учитывать перечисленную выше группу нелечебных факторов, влияющих на процесс измерений. Кроме того, при формализации модели

измерений прием пищи и напитков объединены в одну подгруппу, а остальные побочные факторы объединены в другую подгруппу, фигурирующую под общим названием «психологическое воздействие». При этом было принято, что действия влияющих факторов привязаны к определенным моментам времени, в то время как они распределены в течение некоторых промежутков времени. Ограничение группы нелечебных факторов, неадекватное укрупнение их действия путем сведения в подгруппы, а также ограничение их действия во времени может послужить причиной возникновения неопределенностей спецификации. В результате возможно появление несоответствий между результатами измерений одной и той же величины, которые выполняются в различных клинических центрах (нарушение единства измерений).

3. Неопределенности измерений параметров, выделенных для диагностики состояния здоровья при проведении экспериментов при КИ разработанных ЛС, как и любые неопределенности измерительного эксперимента, состоят из методических, инструментальных и личных неопределенностей [4]. При расчетах этих неопределенностей следует учитывать тот факт, что воспроизвести одни и те же условия для проведения многократных наблюдений измеряемых величин для одного и того же пациента при КИ ЛС чрезвычайно сложно [3]. Кроме того, проведение многократных экспериментов с одним и тем же пациентом и в одних и тех же условиях недопустимо по правилам медицинской этики [1], поэтому при КИ следует выполнять априорную оценку составляющих неопределенности результатов измерений контролируемых параметров, используя такой параметр как стандартная неопределенность типа В.

## Выводы

Предложенные подходы к моделированию выполнения измерений могут быть использованы на этапах планирования экспериментальных клинических исследований исследуемых ЛС. Рассмотренная в данной работе модель измерений при КИ ЛС в дальнейшем может уточняться и конкретизироваться в зависимости от специфики проводимых исследований.

## Список литературы

1. Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження", 2008 р.
2. Добрава В.Є. Аналіз взаємозв'язку нелікувальних факторів при оцінці клінічних показників у клінічному випробуванні/ В. Є. Добрава, К. Л. Гляпа // Клінічна фармація – 2012. – Том 16, № 3. – С. 10 – 13.
3. Добрава В.Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств // Системы обработки информации. – 2010. – № 4(85). – С. 145-147.
4. Захаров И.П., Кудуш В.Д. Теория неопределенности в измерениях. Учеб. пособие/ И.П. Захаров, В.Д. Кудуш. – Харьков, Консурм, 2002. – 256 с.

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. 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> – Назва з екрану

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

8. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Luxembourg, 4 April 2001. // Official Journal of the European Union. 1.05.2001 pp. 34-44.

Поступила в редколегію 14.02.2013

**Рецензент:** д-р техн. наук, проф. И.П. Захаров, Харьковский национальный университет радиоэлектроники, Харьков.

## МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ВИМІРЮВАНЬ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В.Є. Доброва, Є.С. Колісник, К.Л. Ратушна

У роботі розглядаються особливості проведення вимірювань при клінічних дослідженнях. Проаналізовано фактори, які впливають на параметри, що вимірюються у лабораторно-клінічних умовах. Запропоновано модель вимірювань при клінічних випробуваннях, яка враховує вплив нелікувальних факторів. Виділено та класифіковано причини та джерела невизначеностей, що виникають при вимірюванні критеріїв оцінки властивостей нових лікарських засобів.

**Ключові слова:** невизначеність вимірювань, клінічні випробування, модель вимірювань, фактори впливу.

## THE MODELING OF MEASUREMENT PROCESSES IN CLINICAL DRUG TRIALS

V.E. Dobrova, E.S. Kolesnik, K.L. Ratushna

This paper discusses the features of measurement in clinical trials. Factors that affect the measured parameters in the laboratory and clinical conditions have been analyzed. The measurement model in clinical trials taking into account the non-therapeutic factors impact has been proposed. The causes and sources of uncertainty arising from the measurement of evaluation criteria of new drugs properties have been identified and classified.

**Key words:** measurement uncertainty, clinical trials, measurement model, impact factors.