

УДК 661.12:658.562:615.07

В.Е. Доброва

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

## ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПЛАНИРОВАНИЯ ИЗМЕРИТЕЛЬНЫХ ЭКСПЕРИМЕНТОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В работе проведен анализ и определены теоретические подходы к задаче планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств. На базе предложенных теоретических подходов разработаны математические модели отдельных измерительных экспериментов, входящих в клинические испытания, с учетом этого выбраны и обоснованы приемлемые для оценки показатели. Рассмотрены причины возникновения неопределенностей при проведении клинических испытаний.*

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

### Введение

Разработка и продвижение на фармацевтический рынок современных лекарственных средств (ЛС) не возможны без проведения клинических испытаний. Клиническое испытание – это один из этапов создания ЛС, который характерен тем, что в качестве объекта исследования (ОИ) для изучения нового ЛС выступают люди. Поэтому клиническое испытание (КИ) является наиболее продолжительным и ответственным этапом разработки ЛС, требующим особых подходов к планированию измерительных экспериментов [1].

Современные нормативные положения, в соответствии с которыми должны планироваться и проходить КИ, представлены в большинстве своем международными документами, комплексами требований и рекомендациями [11].

В соответствии с унифицированными требованиями ICH (International Conference on Harmonization) КИ должны базироваться на правилах Надлежащей клинической практики (GCP) [2, 4], которые оговаривают общие положения системы планирования, проведения измерений и обработки результатов исследований.

Сегодня фармацевтическая промышленность Украины стремится активно гармонизировать свои производственные регламенты, нормативно-техническую документацию, системы обеспечения качества и т.д. в соответствии с международными рекомендациями и нормами. Принято ряд нормативных базовых документов, которые хорошо регламентируют организационные и этические аспекты прове-

дения КИ. Так, на Украине КИ регламентируются приказом МЗО Украины № 690 от 23.09.2009 «Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики», где представлены общие положения, определены термины, общие принципы, ключевые этические вопросы организации КИ, а также представлены типовые документы, необходимые для планирования КИ [3].

Одним из ключевых вопросов организации КИ является выбор измерительных процедур, планирование измерительных экспериментов, обработка и анализ полученных в ходе исследования данных [1, 2]. При этом необходимо обеспечить точность получения информационных оценок о состоянии ОИ, а также экстраполировать полученные метрологические и статистические показатели в специализированные медицинские выводы.

Существующие методические рекомендации по выбору статистических методов для оценки параметров КИ рассматривают общие принципы проведения этих процедур [5]. Обзор литературных источников показал, что широко рассмотрены частные вопросы проведения статистического анализа результатов измерений отдельных показателей, характеризующих состояние ОИ [5 – 8]. В то же время задача обобщения этих оценок в один интегральный показатель остается актуальной.

Одним из способов решения этой проблемы является разработка математической модели КИ в целом, а также его отдельных измерительных процедур [9]. Моделирование отдельных систем, вхо-

дящих в комплекс КИ позволит выбрать адекватные статистические методики оценки данных и установить неопределенность измерений.

**Цель работы.** Определить теоретические подходы к задаче планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний ЛС. На базе предложенных подходов провести анализ причин возникновения неопределенностей и разработать математические модели отдельных измерительных экспериментов, входящих в КИ.

**Изложение основного материала**

Процесс КИ в общем случае можно представить как пошаговый процесс, в котором введение ЛС начинается с начальной дозы (С) и проводится

дискретно в заранее определенные моменты времени  $n = 0, 1, \dots, N$  (разы в день, дни, недели и т.д.). Данное лекарственное воздействие влияет на ряд систем: сердечно-сосудистую, иммунную, выделительную и систему крови (рис.1). Состояние всего объекта исследования можно осуществить с помощью комплекса измерительных процессов (ИП) в отдельных системах, определив при этом показатели состояния отдельных систем  $\{x_{ij}\}_{n+1}$ . При этом проводится не только контроль количественных параметров, а также субъективная качественная самооценка состояния ОИ. Кроме того, необходимо отметить то, что системы оказывают взаимное влияние и измеренные показатели коррелированы между собой.

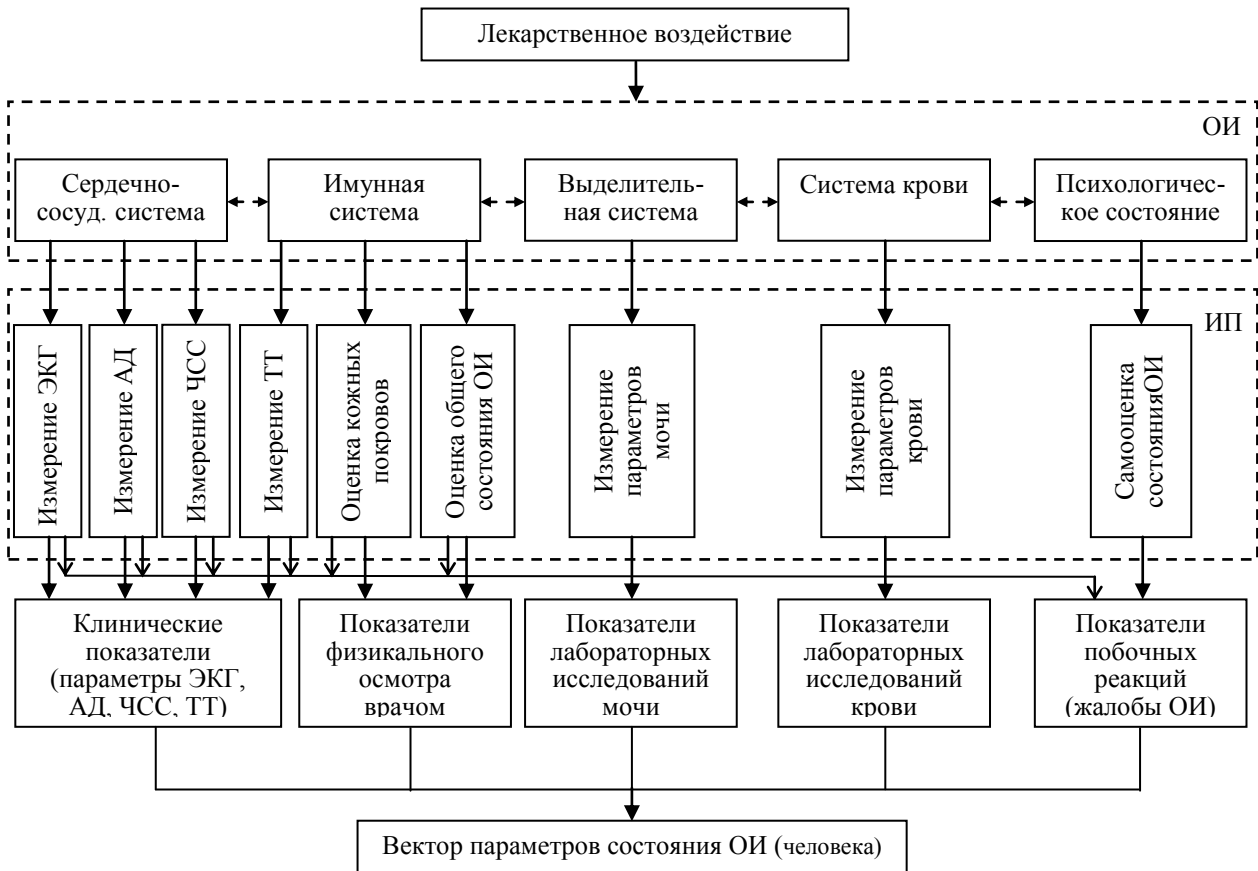


Рис. 1. Структурная схема информационной оценки ОИ (человека) при проведении клинического испытания ЛС

При проведении КИ нового ЛС необходимо решить две задачи: первая – доказать эффективность его действия, вторая – оценить побочное влияние ЛС на основные системы ОИ (человека).

Модель оценки воздействия ЛС на ОИ представим как мультикомпарментную модель, которая может быть задана системой уравнений

$$X_{n+1} = AX_n + Y_n + \epsilon_n; \quad X(0) = C, \quad (1)$$

где  $A$  – матрица коэффициентов состояния системы;  $X_n, X_{n+1}$  – вектор-столбец состояния ОИ в  $n$ -й и  $(n+1)$ -й моменты времени;  $Y_n$  – вектор-столбец, характеризующий лекарственное воздействие, напри-

мер доза или вид ЛС;  $C$  – начальная концентрация ЛС (доза);  $\epsilon_n$  – вектор-столбец, характеризующий случайные изменения, приводящие к возникновению неопределенностей.

Возможный побочный эффект от воздействия ЛС будем моделировать с помощью следующей квадратичной функции

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

где  $b$  – желаемый уровень  $X_n$ ;  $\lambda > 0$  – параметр соизмеряющий стоимость эффективности ЛС и его побочного влияния;  $V$  – матрица коэффициентов, ха-

рактирують взаємне вплив систем ОІ.

При цьому необхідно мінімізувати побочне вплив від препарату, зберігши оцінку ефекта на бажаному рівні. Полагаючи

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

можна наступне функціональне рівняння

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

дозволяють оцінити безпеку впливу ЛС. Частним випадком загальної теоретичної моделі оцінки впливу ЛС є оцінка впливу ЛС на параметри системи крові з допомогою однофакторного дисперсійного аналізу [10]. Доза лікарського впливу контролюється на декількох рівнях.

Проблема визначення ефективності та безпеки досліджуваного ЛС безпосередньо пов'язана з задачею оцінки неопределенності. Основні причини появи неопределенності:

- при дослідженні нового ЛС об'єм апріорної інформації про його ефективність та безпеку обмежений;

- в модель експерименту неможливо включити всі впливаючі змінні, частину з яких будуть випадковими величинами;

- вимірювані в цьому процесі параметри характеризуються своєю неопределенністю.

### Висновки

Проведений аналіз проблем, що виникають при плануванні КІ та обробці отриманих результатів, показав необхідність створення теоретичної моделі оцінки впливу ЛС на людину. Представлено математичну модель оцінки побочного ефекту впливу ЛС. Отримані результати можуть бути використані для моделювання окремих вимірних процесів та оцінки їх неопределенностей, що дозволить забезпечити необхідну точність клінічних випробувань ЛС.

### ТЕОРЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПЛАНУВАННЯ ВИМІРЮВАЛЬНИХ ЕКСПЕРИМЕНТІВ ПРИ ПРОВЕДЕННІ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

В.Є. Добрава

Проведено аналіз і визначені теоретичні підходи до завдання планування вимірних експериментів при проведенні клінічних досліджень лікарських засобів. На основі запропонованих теоретичних підходів розроблено математичні моделі окремих вимірних експериментів, які проводяться при клінічному дослідженні, з урахуванням цього визначені та обґрунтовані прийнятні для оцінки показники. Розглянуто причини виникнення невизначеностей при проведенні клінічних випробувань.

**Ключові слова:** планування вимірних експериментів, статистична модель, клінічні дослідження, невизначеність вимірювань, факторний аналіз.

### THEORETICAL ASPECTS OF PLANNING MEASURING EXPERIMENT IN CLINICAL TRIALS OF DRUGS

V.E. Dobrova

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. The suitable for assessing parameters of clinical trial was based, chosen and proved. The causes of uncertainty in clinical trials were shown.

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

### Список литературы

1. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И. Мальцева, Т.К. Ефимцевой, Ю.Б. Белоусова, В.Н. Коваленко. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
2. Руководство 42-7.1:2005 «Руководства по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности». – Приказ МЗ Украины от 25.04.2005 г. № 191.
3. 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.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
5. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Методические рекомендации / А.В. Чубенко и др. – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.
6. Гланц С. Медико-биологическая статистика. пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998 – 459 с.
7. 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.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
9. Добрава В.Є. Статистичне забезпечення клінічного дослідження переносимості препарату «Альтабор» / В.Є. Добрава, М.Г. Старченко, Т.В. Саєнко // Клінічна фармація. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 31-34.
10. 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.
10. 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.

Поступила в редколлегию 3.04.2010

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