

УДК 661.12:658.562:615.07

В.Є. Доброва, І.А. Зупанець

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

## МЕТОДИКА СТАТИСТИЧНОЇ ОЦІНКИ ПЕРЕНОСИМОСТІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ З УРАХУВАННЯМ НЕВИЗНАЧЕНОСТІ ВИМІРЮВАНЬ

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

**Ключові слова:** алгоритми оцінки параметрів; статистична модель; невизначеність, показники клінічного стану; коефіцієнт переносимості.

### Вступ

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.

З точки зору теорії вимірювань КД ЛЗ є вибірковими випробуваннями, до складу яких входять вимірювання кількісних та визначення якісних показників. При цьому виникає завдання оцінити достовірність отриманих результатів, з урахуванням можливих невизначеностей. На початку планування КД важливо обговорити вимірювальні експерименти, статистичні методи які будуть використовуватися для обробки їх результатів, а також визначити складові невизначеностей вимірювань та методики їх оцінки.

У теперішній час досить широко досліджені найбільш актуальні методи статистичного аналізу медичних показників [1, 4 – 6]. 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; надано дизайни та результати проведених КД з зазначенням статистичних методик, які при цьому використовувалися тощо [4, 6, 7].

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 та оцінки їх невизначеності з урахуванням особливостей КД.

Раніше авторами було обґрунтовано та створено концептуальну теоретичну модель процесу планування КД та розроблено структурну схему проце-

су визначення переносимості/ безпеки ЛЗ [2, 3]. Отже, цілком логічним є створення статистичної методики визначення переносимості ЛЗ при проведенні КД та розробки алгоритмів її об'єктної реалізації з урахуванням питань оцінки невизначеності.

**Мета роботи.** Розробити комплексну методику статистичної оцінки переносимості/безпеки ЛЗ при аналізі результатів КД. Для цього обґрунтувати статистичні моделі оцінки переносимості ЛЗ та невизначеності вимірювань. На базі запропонованих підходів розробити узагальнені алгоритми розрахунку оцінки клінічних показників, критеріїв та коефіцієнтів переносимості.

### Виклад основного матеріалу

Слід відзначити, що переносимість/безпеку як цільова функція (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.

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/курсова).

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. Невизначеність вимірювань показників обумовлюється методиками та обладнанням, що для цього використовуються. При цьому проводиться кількісна або якісна їх оцінка, та створюються

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;

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.

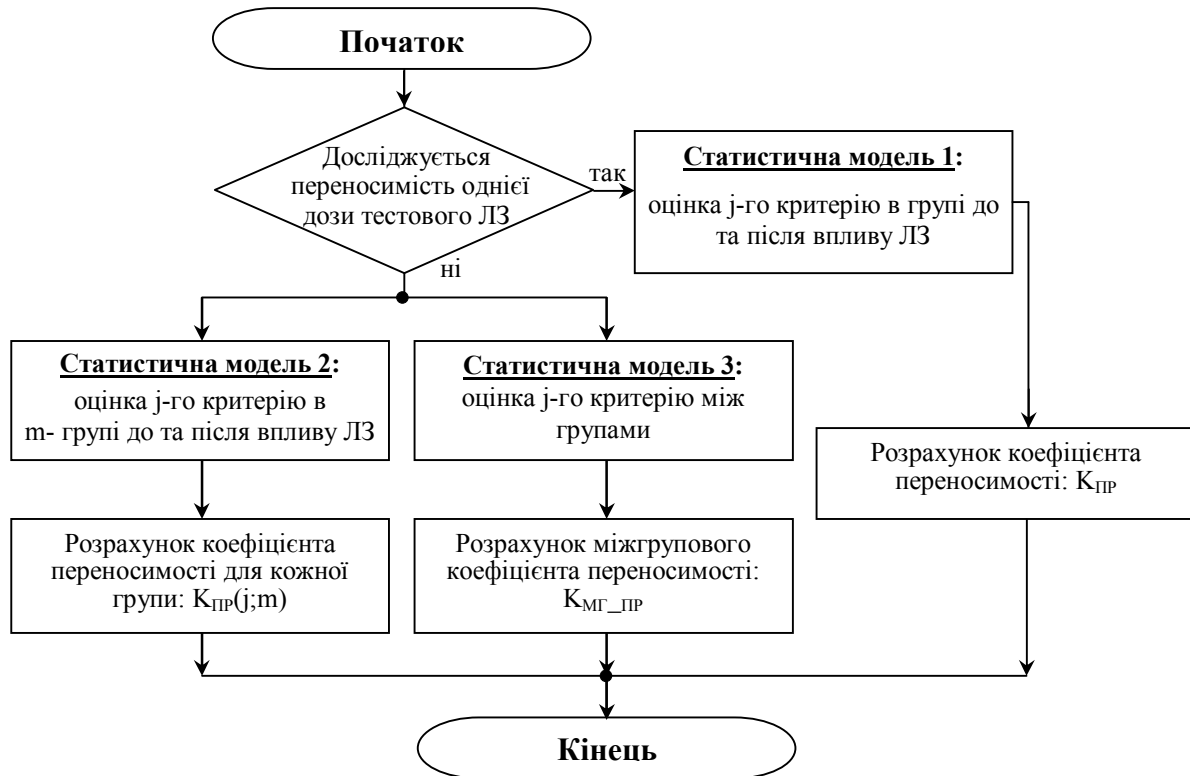


Рис. 1. Блок-схема загального алгоритму статистичної обробки результатів КД для оцінки переносимості ЛЗ

На другому етапі обирається статистична модель оцінки відповідного критерію переносимості або їх 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

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

Вичерпними характеристиками випадкової величини є закони її розподілу. Однак, при системі більше трьох випадкових величин практично склад-

но 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).

Параметр стану пацієнта (добровольця) після впливу ЛЗ характеризується двома системами випа-

дкових величин:  $Y_{j1}, Y_{j2}, \dots, Y_{jm}$  – в одній групі та  $Y_{k1}, Y_{k2}, \dots, Y_{km}$  – в іншій.

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  $\{y_{j,i}\}$  – результат спостереження;  $\{x_{j,i}\}$  – 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.

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  $\{\bar{x}_i\}$  впливу ЛЗ у кожній групі. Для цього було розроблено алгоритм оцінки і-го параметра для порівняння n-го показника в групі, блок-схема якого наведена на рис. 2.

При оцінці кількісних параметрів невизначеність  $\Delta_{\Pi}$  може оцінюватися з урахуванням запропонованої загальної математичної моделі. Якщо здійснюється якісна (експертна) оцінка, в цьому випадку невизначеність залежить від методик, що використовуються  $\Delta_O = F(O_1, \dots, O_N)$ .

При реалізації цього алгоритму використовуються параметричні та непараметричні методи статистичного аналізу зв'язаних вибірок кількісних та якісних випадкових величин.

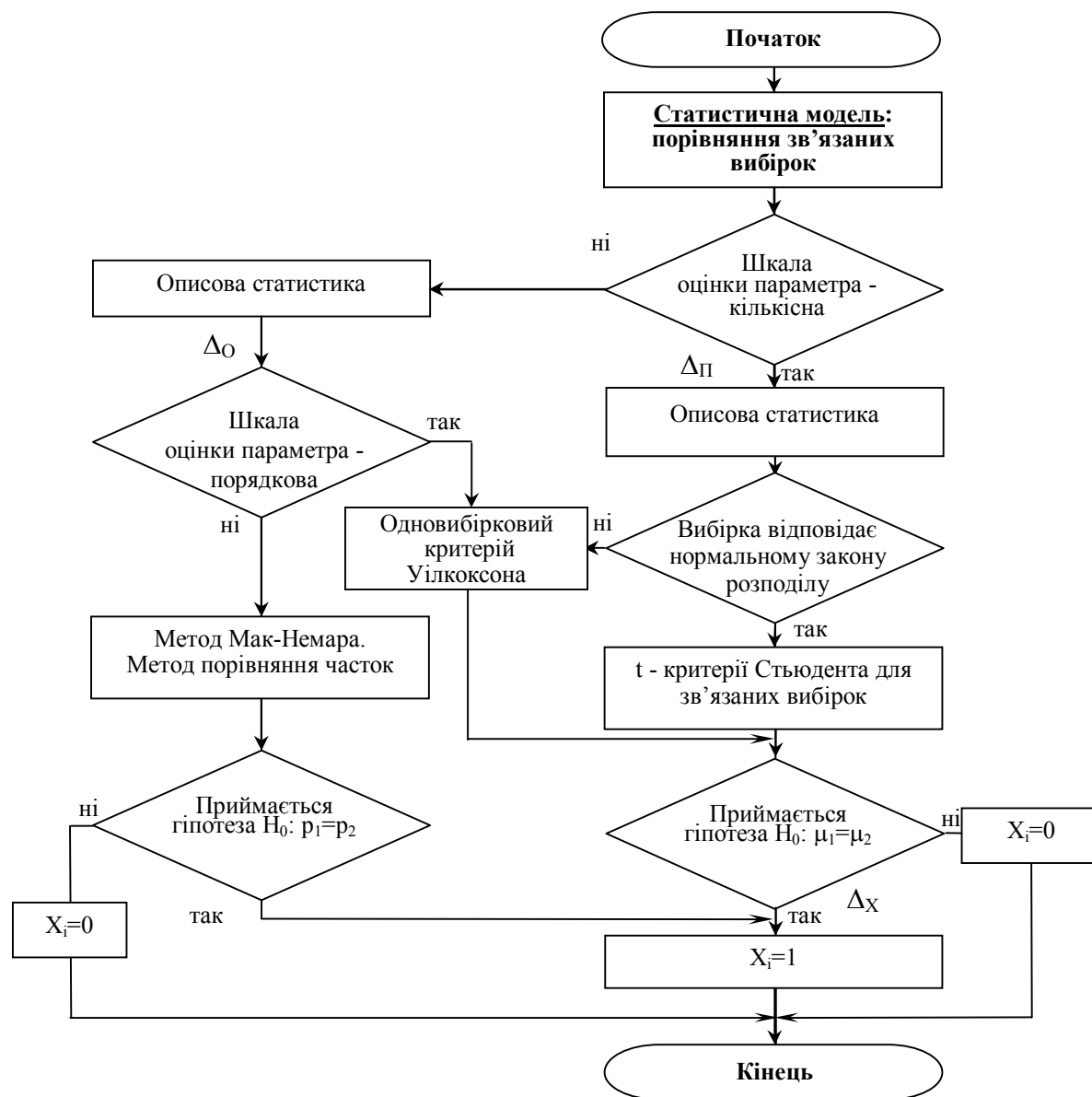


Рис. 2. Алгоритм оцінки і-го параметра для порівняння n-го показника в групі до та після впливу ЛЗ

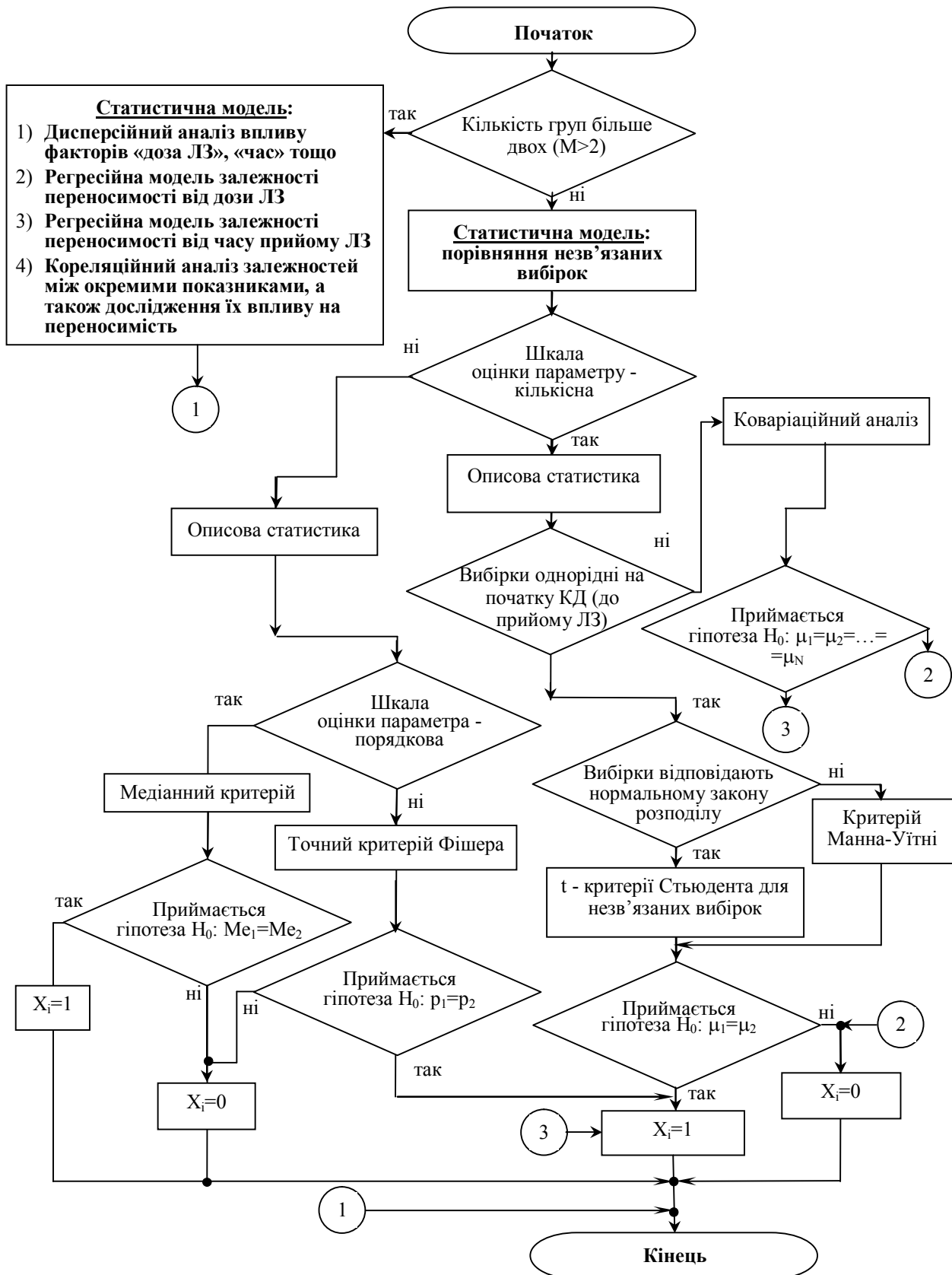


Рис. 3. Алгоритм оцінки i-го параметра n-го показника при порівнянні між групами

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.

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 зада-

ватися 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 по кожному з показників, потім розрахувати оцінку критерію (рис. 4, б).

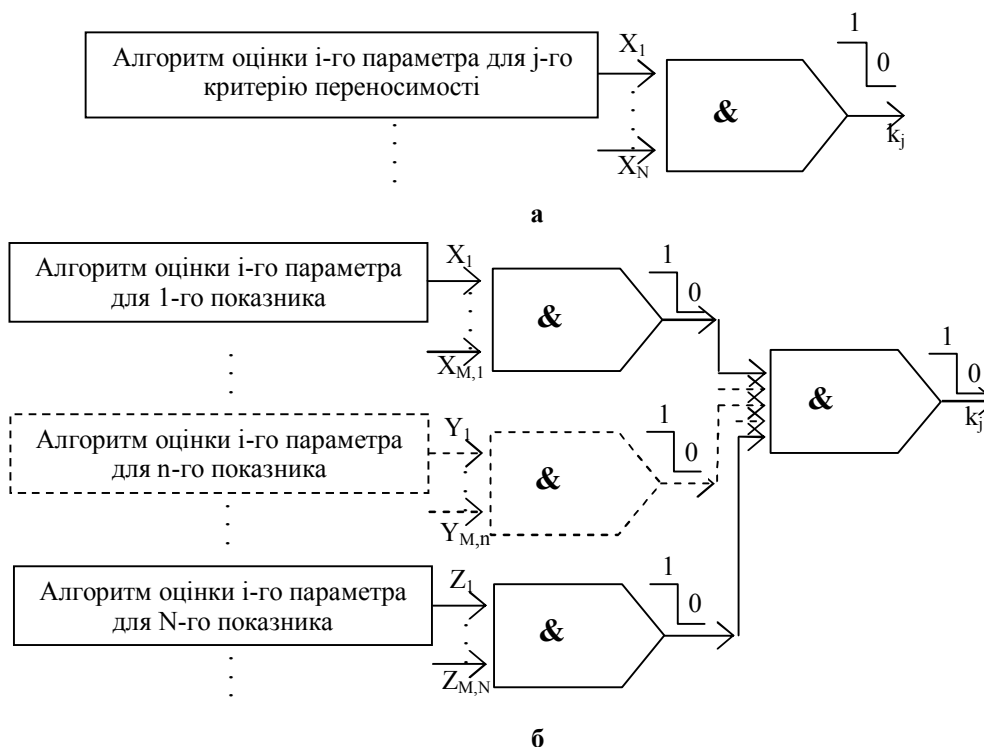


Рис. 4. Алгоритм розрахунку оцінки j-го критерію переносимості (kj):

а – алгоритм розрахунку оцінки при одному показникові; б – алгоритм при N показниках

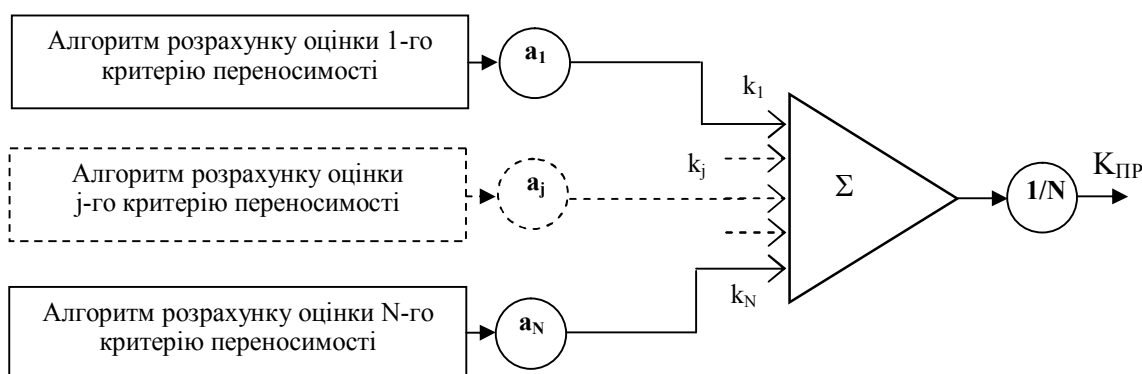


Рис. 5. Алгоритм обчислення коефіцієнта переносимості

Оцінка j-го критерію переносимості розраховується за формулою:

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

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  $k_j = \{0;1\}$ .

На третьому етапі проводиться розрахунок коефіцієнта переносимості (КПП) ЛЗ, наприклад у випадку дослідження однократного прийому однієї дози, матриці коефіцієнтів переносимості ЛЗ

{КПР(j;m)}, у випадку дослідження однократного прийому декількох доз або міжгрупового коефіцієнта переносимості (КМГ\_ПР), у випадку дослідження курсового прийому. Ці коефіцієнти обчислюються за таким математичним виразом:

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

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

Причому, при плануванні обчислень результатів КД на базі як другої, так і третьої статистичної моделей розраховуються декілька показників, та забезпечується оцінка невизначеності вимірювань (ΔX). Це уніфікує запроповану методику та дозволяє використовувати її не тільки при оцінці I фази КД, а й на подальших стадіях випробування ЛЗ і при визначенні біоеквівалентності.

### Висновки

Проведений аналіз питань та задач, що ставляться при плануванні дизайну обробки результатів КД, показав необхідність створення комплексної методики статистичної оцінки переносимості ЛЗ з урахуванням аспектів оцінки невизначеності вимірювань.

У залежності від цілей та завдань КД запропоновано використовувати три статистичні моделі оцінки стану пацієнта (добровольця) при визначенні переносимості/безпеки ЛЗ. На базі них розроблено алгоритми оцінки параметрів показників, які

вичерпно характеризують стан пацієнта (добровольця), а також алгоритми розрахунку оцінок критеріїв переносимості та їх невизначеностей.

Запропонована методика дозволяє уніфікувати процес визначення інтегрального показника та статистичної оцінки переносимості ЛЗ.

### Список літератури

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика: пер. с англ. / С. Гланц. – М.: Практика, 1998. – 459 с.
2. Добрава В.С. Використання методів дисперсійного аналізу при клінічному дослідженні препарату «Альтабор» / В.С. Добрава // Комп'ютерні та інформаційні технології. – 2009. – Т. 5, № 6. – С. 75-80.
3. Добрава В.Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств / В.Е. Добрава // Системи обробки інформації: зб. наук. пр. – Х.: ХУПС, 2010. – Вип. 4 (85). – С. 145-147.
4. Чубенко А.В. Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: метод. рекоменд. / А.В. Чубенко – К.: Издательский дом «Авиценна», 2003. – 60 с.
5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
6. 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.
7. 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.

Надійшла до редколегії 15.12.2010

Рецензент: д-р техн. наук, проф. І.П. Захаров, Харківський національний університет радіоелектроніки, Харків.

### МЕТОДИКА СТАТИСТИЧЕСКОЙ ПЕРЕНОСИМОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С УЧЕТОМ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ ИЗМЕРЕНИЙ

В.Е. Добрава, И.А. Зупанец

Проведенный в работе анализ задач, возникающих при планировании результатов клинических исследований, показал необходимость создания комплексной методики статистической оценки переносимости ЛС с учетом аспектов оценки неопределенности измерений. 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 их неопределенностей. Предложены алгоритмы расчета оценок критериев переносимости ЛС и интегрального показателя.

**Ключевые слова:** алгоритмы оценки параметров, статистическая модель, неопределенность, показатели клинического состояния; коэффициент переносимости.

### STATISTICAL METHODS OF TOLERABILITY OF DRUGS TAKING INTO ACCOUNT THE MEASUREMENT UNCERTAINTY

V.E. Dobrova, I.A. Zupanets

The analysis of problems arising in the planning of clinical trial results showed the need for a complex method of statistical evaluation of tolerability of drugs, taking into account aspects of uncertainty of measurements. 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.

**Keywords:** algorithms of parameters estimation; statistical models; uncertainty; indices of clinical state, the coefficient of tolerability clinical trials.