

УДК 661.12:658.562:615.07

В.Е. Доброва¹, Е.С. Колесник²¹Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина²Национальный аэрокосмический университет им. Н.Е Жуковского «ХАИ», Харьков, Украина

ПОДХОДЫ К РАСЧЕТАМ НЕОПРЕДЕЛЕННОСТИ РЕЗУЛЬТАТОВ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

В данной работе проведено анализ особенностей оценки неопределенности результатов клинических испытаний. Рассмотрены причины и источники их возникновения, и проведена классификация видов неопределенностей. Предложены подходы к оценке неопределенностей при условии наличия множества количественных и качественных параметров. Выделены возможности реализации процедуры менеджмента неопределенности для планируемых в клинических испытаниях лабораторных и клинических измерений. Учены особенности расчета неопределенности порядковых величин.

Ключевые слова: неопределенность измерений, клинические испытания, количественные оценки, качественные свойства, порядковые величины, шкалы измерений.

Введение

Внедрение концепции и положений доказательной медицины (Evidence-Based Medicine) в современную медицину, появление новых областей фармацевтической науки – фармацевтической опеки и фармакоэкономики привели к тому, что понятия «систематизация», «стандартизация» и «обеспечение качества» стали неотъемлемыми для данной отрасли человеческой деятельности [10, 11]. С учетом этого основу применения лекарственных средств (ЛС), а также методов лечения и диагностики заболеваний должны составлять строго научные доказательства.

Клинические исследования (КИ) лекарственных средств (ЛС) включают в себя целый комплекс измерительных процедур, основной задачей которых является предоставление достоверной измерительной информации об исследуемом объекте (человеке). Эффективность и безопасность изучаемого ЛС будет оцениваться на основе этих метрологических данных [4, 7].

Обеспечение качества проведения КИ регламентируется рекомендациями Надлежащей клинической практики (GCP), международными стандартами (ISO 14155-1: 2003, ISO 14155-2: 2003) [7, 8].

В процессе проведения КИ выполняются лабораторные биоаналитические исследования, достоверность, точность и качество которых регламентируется национальными (ДСТУ ISO/IEC 17025: 2006) и международными стандартами (ISO 15189: 2007, ISO 15193: 2002, ISO 15194: 2002, ISO 15198: 2004). Учитывая это, возникают задачи оценки неопределенности параметров анализируемых биологических

объектов (кровь, плазма, моча и т.д.).

В то же время проводится ряд качественных оценок состояния исследуемого объекта, которые выражаются номинативными и порядковыми величинами. В связи с этим возникает задача определения неопределенности качественных свойств.

Таким образом, с метрологической точки зрения КИ можно представить как многоканальную измерительную систему, в каждом из каналов которой могут возникать неопределенности требующие соответствующих подходов и методик оценки.

Цель работы. Провести анализ возможных причин возникновения неопределенностей при проведении КИ, их видов и типов. Рассмотреть особенности измерительных процедур, применяемых при КИ, и разработать подходы к оцениванию качества и точности.

Изложение основного материала

Конечной целью КИ является оценка величины эффективности и безопасности воздействия ЛС на биологический объект (человека) (рис. 1).

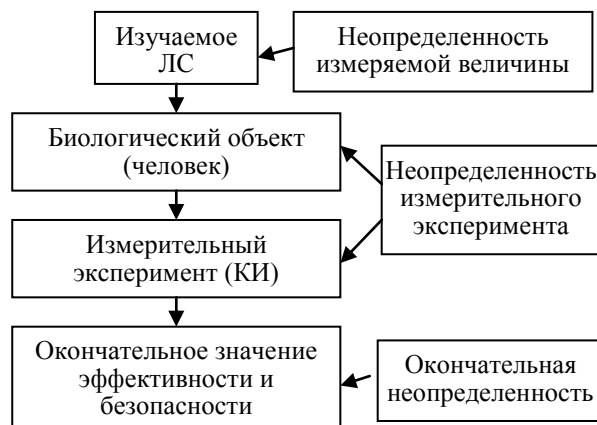


Рис. 1. Оценка неопределенности результатов клинических испытаний

При этом данные измеряемые величины в полной мере обладают априорными неопределенностями моделирования и спецификации, а также неопределенностями измерительного эксперимента [5].

Другая особенность состоит в том, что эффективность и переносимость чаще всего выражаются в порядковых шкалах, требующих особых подходов к оценке неопределенности [1, 2]. Оценка этих величин возможна лишь через изучение отклика биологического объекта (человека) на

воздействие изучаемого ЛС. КИ как измерительный эксперимент проводит оценку ряда параметров, характеризующих изменение состояния человека под воздействием ЛС [3]. Следовательно, оценку эффективности и безопасности изучаемого ЛС можно классифицировать как косвенные измерения, и учитывать это при оценке окончательной неопределенности.

Учитывая основные положения определения точности и достоверности оценок при измерении, контроле и испытании объектов [9], можно предложить схему расчета неопределенности КИ ЛС (рис. 2).

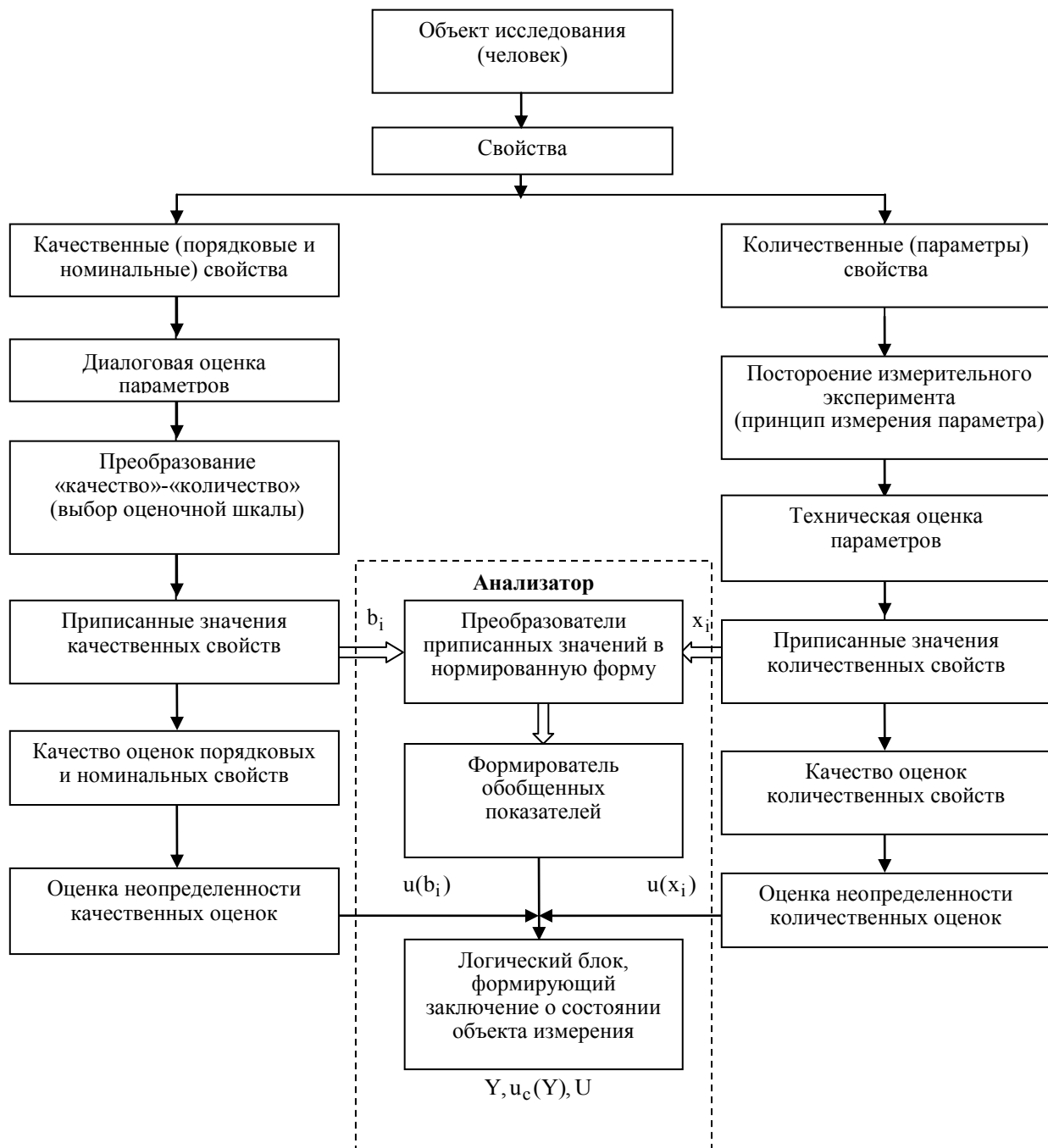


Рис. 2. Схема оценивания неопределенности

измерительного эксперимента (клинического испытания)

Данная схема включает измерительные эксперименты по оценке клинических и лабораторных показателей (x_i), а также качественных свойств, выражающихся номинальными и порядковыми величинами (b_i).

При организации КИ тщательно планируются лабораторные аналитические измерения и разрабатывается ряд измерительных процедур для оценки количественных клинических показателей (ЭКГ, АД, ЧСС и т.д.). Учитывая это, необходимо применение эффективных подходов к оценке неопределенности их параметров, например процедуры менеджмента неопределенности [6].

Для оценки показателей врачебного осмотра и самоконтроля состояния человека, которые проводятся в диалоговом режиме, предлагается использовать порядковую шкалу измерений. В этом случае оценку неопределенности можно выразить в виде размаха наблюдений или совокупностью нескольких последовательных классов эквивалентности [1]. При планировании таких экспериментов особую сложность представляет выбор адекватной шкалы перехода от качественных оценок к числовым (балльным), что так же приводит к появлению неопределенностей.

Выводы

Проведенный анализ особенностей оценки неопределенности результатов клинических испытаний позволил выявить причины и источники их возникновения, а также провести классификацию их видов. На базе этого предложены подходы к оценке неопределенностей при условии наличия множества количественных и качественных параметров. Выделены возможности реализации процедуры менеджмента неопределенности для планируемых в клинических испытаниях лабораторных и клинических измерений. Учтены особенности расчета неопределенности порядковых величин.

ПІДХОДИ ДО РОЗРАХУНКУ НЕВИЗНАЧЕНОСТЕЙ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

В.С. Доброва, Е.С. Колісник

У даній роботі проведено аналіз особливостей оцінки невизначеності результатів клінічних випробувань. Розглянуті причини і джерела їх виникнення, та проведена класифікація видів невизначеностей. Запропоновані підходи до оцінки невизначеностей при умові наявності великого числа кількісних і якісних параметрів. Виділені можливості реалізації процедури менеджменту невизначеностей для запланованих у клінічних дослідженнях лабораторних і клінічних вимірювань. Враховані особливості розрахунку невизначеності порядкових величин.

Ключові слова: невизначеність вимірювань, клінічні випробування, кількісні оцінки, якісні властивості, порядкові величини, шкали вимірювань.

APPROACH TO CALCULATING UNCERTAINTY OF CLINICAL TRIAL

V.E. Dobrova, E.S. Kolesnik

In this paper the analysis of features for estimating uncertainty of clinical trial results. The causes and sources of their origin, and the classification of types of uncertainty-definiteness. An approach to estimating uncertainties in the availability of many a quantitative and qualitative parameters. Provide an opportunity to implement management procedures of uncertainty for the planned clinical trials in laboratory and clinical measurements. Uncertainty calculation takes into account features of ordinal values uncertainty.

Keywords: measurement uncertainty, clinical trials, quantitative evaluation is qualitatively the properties, the order of magnitude, the measurement scale.

Список литературы

1. Дойников А.С. Неопределенность измерений по шкалам различных типов / А.С. Дойников // Системи обробки інформації. – Х.: ХУПС, 2007. – Вип. 6 (64). – С. 32-35.
2. Дойников А.С. Проблемы оценки неопределенности измерений порядковых величин номинативных свойств / А.С. Дойников // Системи обробки інформації. – Х.: ХУПС, 2010. – Вип. 4 (85). – С. 27-297.
3. Доброва В.Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств / В.Е. Доброва // Системи обробки інформації. – Х.: ХУПС, 2010. – Вип. 4 (85). – С. 145-147.
4. Патент № 94156 Спосіб визначення переносимості лікарських засобів при проведенні першої фази клінічних досліджень/ В.С. Доброва, В.Ф. Усенко, І.А. Зупанець, Н.П. Безугла, А.С. Шаломай, Бюл. № 7, 2011 р. – с. 4.
5. Захаров И.П. Теория неопределенности в измерениях: учеб. пособие/ И.П. Захаров, В.Д. Кудуш: – Х.: Консум, 2002. – 256 с.
6. Захаров И.П. Оценка неопределенности измерений: эволюция нормативной базы и основных подходов / И.П. Захаров, С.В. Водотыка // Системи обробки інформації. – Х.: ХУПС, 2009. – Вип. 5 (79). – С. 9-14.
7. 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.
8. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – К., 2009. – 67 с.
9. Радев Х.К. О точности и достоверности оценок при измерениях, контроле и испытании объектов / Х.К. Радев // Системи обробки інформації. – Х.: ХУПС, 2010. – Вип. 4 (85). – С. 66-73.
10. Чубенко А.В. Медицина, основанная на доказательствах и современные информационные технологии/ А.В. Чубенко, С.Н. Лапач, П.Н. Бабиц // Український медичний часопис. – 2004. – № 2(40). – С. 49-56.
11. Drummond M., Brown R., Fendrick A.M. et al. // Value in Health. – 2003. – Vol. 6, Issue 4. – P. 407-411.

Поступила в редколлегию 1.08.2011

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