

## ТЕОРЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ТА РОЗРАХУНКУ НЕВИЗНАЧЕНОСТЕЙ РЕЗУЛЬТАТІВ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАНЬ

*В.Є.Доброва, І.А.Зупанець*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: невизначеність вимірювань; клінічні дослідження; кількісні оцінки; якісні властивості; порядкові величини; шкали вимірювань*

*Проведено аналіз особливостей оцінки невизначеності результатів клінічних випробувань. Розглянуті причини і джерела їх виникнення та зроблена класифікація видів невизначеностей, а також розроблена схема оцінки невизначеності клінічного випробування. 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. На базі цих підходів запропоновано теоретичну оцінку сумарної стандартної невизначеності коефіцієнту переносимості, а також розширену невизначеність вимірювань.*

Впровадження концепції та положень доказової медицини (Evidence-Based Medicine) в сучасну медицину, поява нових складових фармацевтичної науки — фармацевтичної опіки та фармакоеконіміки привели до того, що поняття “систематизація”, “стандартизація” і “забезпечення якості” стали невід’ємними для даної галузі людської діяльності [8, 9]. З урахуванням цього основу застосування лікарських засобів (ЛЗ), а також методів лікування і діагностики захворювань повинні становити лише наукові докази.

Клінічні дослідження (КД) ЛЗ включають в себе цілий комплекс вимірювальних процедур, основним завданням яких є надання достовірної вимірювальної інформації про досліджуваний об’єкт (людину). Ефективність та безпека досліджуваного ЛЗ буде оцінюватися на основі цих метрологічних даних [2, 3, 5].

Забезпечення якості проведення КД регламентується рекомендаціями Належної клінічної практики (GCP) та міжнародними

стандартами (ISO 14155-1:2003, ISO 14155-2:2003) [5, 6].

У процесі проведення клінічних випробувань (КВ) виконуються лабораторні біоаналітичні дослідження, достовірність, точність і якість яких регламентується національними (ДСТУ ISO / IEC 17025:2006) і міжнародними стандартами (ISO 15189:2007, ISO 15193:2002, ISO 15194:2002, ISO 15198:2004). З урахуванням цього ставляться завдання оцінки невизначеності параметрів аналізованих біологічних об’єктів (крові, плазми, сечі і т.п.).

У той же час проводиться ряд якісних оцінок стану об’єкта дослідження, що виражається у номінальних і порядкових величинах. У зв’язку з цим виникає завдання визначення невизначеності якісних властивостей.

Таким чином, з метрологічної точки зору КД можна представити як багатоканальну вимірювальну систему, в кожному з каналів якої можуть виникати невизначеності, які вимагають відповідних підходів та методик оцінки [4].

Розрахунок таких невизначеностей є важливим моментом при плануванні сучасних клінічних досліджень [11].

Метою роботи було проведення аналізу можливих причин виникнення невизначеностей при проведенні КД, їх видів і типів, аналіз особливостей вимірювальних процедур, які застосовуються при КД, і розробка підходів до оцінювання їх якості і точності.

Кінцевою метою КД є оцінка величини ефективності і безпеки впливу ЛЗ на біологічний об’єкт (людину). При цьому такі вимірювані величини в повній мірі володіють апріорними невизначеностями моделювання та специфікації, а також невизначеністю вимірювального експерименту. Вплив кожної з цих складових на загальну оцінку невизначеності результатів КД необхідно оцінювати та включати у відповідності до запропонованої на рис. 1 схеми.

Інша особливість полягає в тому, що ефективність і переносимість найчастіше визначаються у порядкових шкалах, що вимагає особливих підходів до оцінки невизначеності [1]. Оцінка цих величин можлива лише через ви-

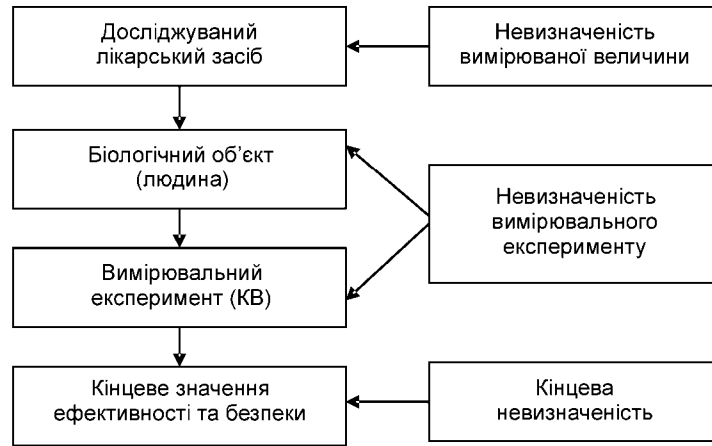


Рис. 1. Оцінка невизначеності результатів клінічних досліджень

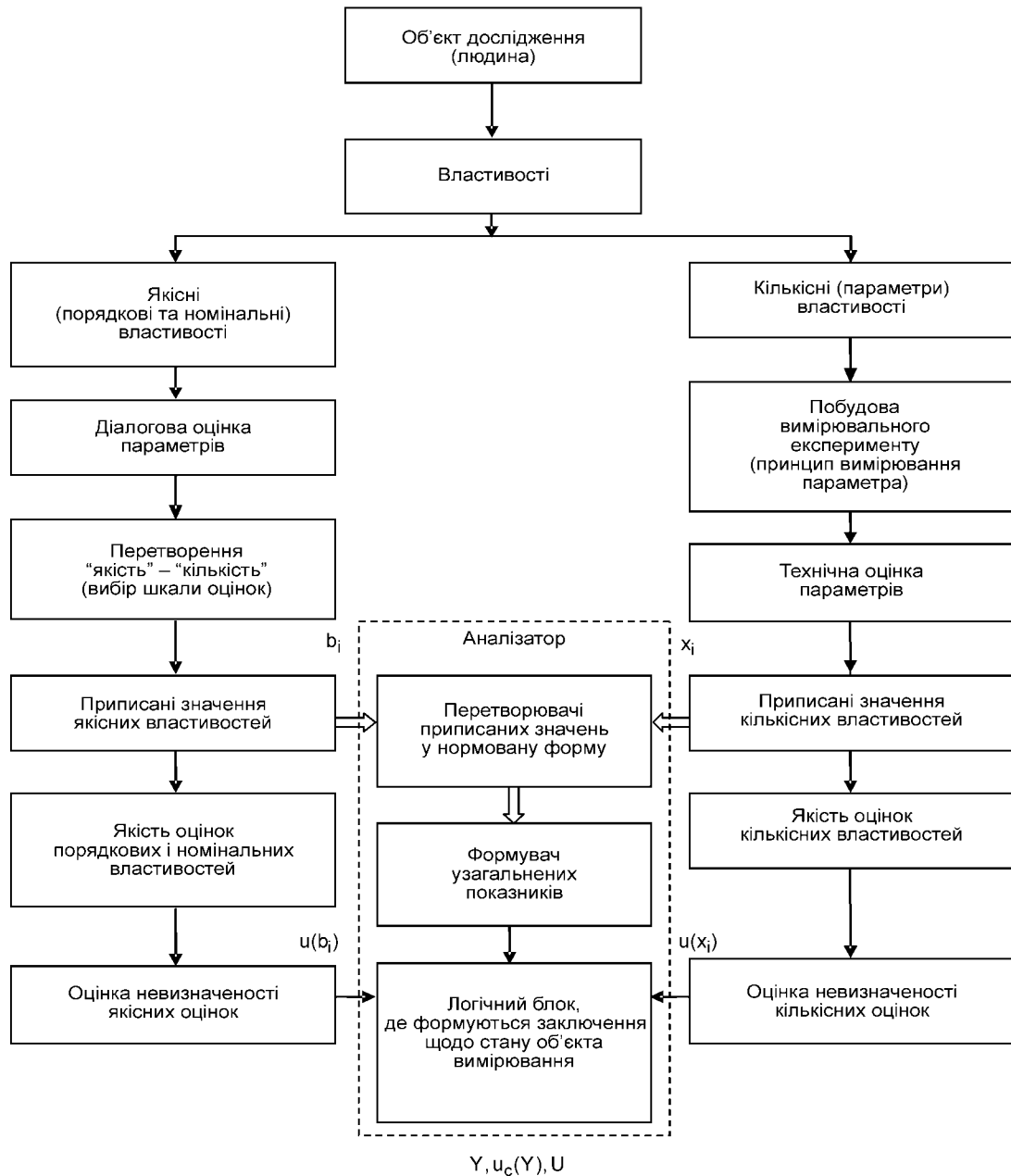


Рис. 2. Схема оцінки невизначеності вимірювального експерименту (клінічного випробування)

вчення відгуку біологічного об'єкта (людини) на вплив вивчаємого ЛЗ. КД як вимірювальний експеримент дає оцінку ряду параметрів, що характеризують зміну стану людини під впливом ЛС [3]. Отже, оцінку ефективності та безпеки досліджуваного ЛЗ можна класифікувати як непрямі вимірювання і враховувати це при оцінці остаточної невизначеності.

Враховуючи основні положення визначення точності та достовірності оцінок при вимірюванні, контролі і випробуванні об'єктів [7], можна запропонувати схему розрахунку невизначеності КД ЛЗ (рис. 2).

Така схема включає вимірювальні експерименти з оцінки клінічних і лабораторних показників ( $x_i$ ), а також якісних властивостей, які визначаються номінальними і порядковими величинами ( $b_i$ ).

При організації КД ретельно плануються лабораторні аналітичні вимірювання і розробляється ряд вимірювальних процедур для оцінки кількісних клінічних показників (ЕКГ, АТ, ЧСС тощо). Враховуючи це, необхідно застосування ефективних підходів до оцінки невизначеності їх параметрів, наприклад, процедури менеджменту невизначеності.

Для оцінки показників лікарського огляду і самоконтролю стану людини, які проводяться в діалоговому режимі, пропонується використовувати порядкову шкалу вимірювань. У цьому випадку оцінку невизначеності можна виразити у вигляді розмаху спостережень або сукупності кількох послідовних класів еквівалентності. При плануванні таких експериментів особливу складність представляє вибір адекватної шкали

переходу від якісних оцінок до числових (бальних), що так само призводить до появи невизначеностей.

Одним з показників, що визначаються при проведенні клінічних випробувань ЛЗ, є переносимість, оцінювати яку було запропоновано за допомогою коефіцієнта переносимості [3]:

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

де  $k_i = f(X_1, X_2, \dots, X_m, B_1, B_2, \dots, B_m)$  — критерії переносимості, які функціонально пов'язані з оцінками клінічних і лабораторних показників ( $x_i$ ), а також показниками лікарського огляду і самоконтролю стану людини ( $b_i$ ).

Теоретичну оцінку сумарної стандартної невизначеності коефіцієнта переносимості, враховуючи метрологічні підходи до таких розрахунків і вираз (1), пропонуємо проводити за такою формулою:

$$u_c^2(K_{\text{пр}}) = \frac{5}{N} \sum_{i=1}^N a_i \cdot u^2(k_i) + \frac{50}{N^2} \sum_{i=1}^{N-1} a_i \cdot a_j \cdot u(k_i) \cdot u(k_j) \cdot r(k_i, k_j), \quad (2)$$

де  $u(k_i)$  — стандартні невизначеності для кожного критерію переносимості, які, в свою чергу, функціонально залежать від оцінок клінічних і лабораторних показників ( $x_i$ ), а також показників лікарського огляду і самоконтролю стану людини ( $b_i$ ).

Кожну вхідну оцінку  $x_i$  та  $b_i$  отримують із розподілу можли-

вих значень вхідної величини  $X_i$  або на основі апріорних даних.

При проведенні клінічних випробувань важко забезпечити незалежність вимірювань клінічних, лабораторних та інших показників, тому необхідно визначати та враховувати коефіцієнт кореляції між ними.

Для оцінки інтервалу результату вимірювання, в якому може знаходитися 95% розподілу значень, які можна приписати коефіцієнту переносимості, доцільно розраховувати розширену невизначеність  $U_K$ . Розширену невизначеність у цьому випадку отримуємо за формулою (3)

$$U_K = 2 \cdot u_c(K_{\text{пр}}), \quad (3)$$

а результат вимірювання коефіцієнта переносимості — за формулою (4)

$$K = K_{\text{пр}} \pm U_K. \quad (4)$$

Теоретичну оцінку невизначеності критерію ефективності можна провести аналогічним чином, врахувавши особливості моделі, за якою він має визначатися.

#### ВИСНОВКИ

Проведений аналіз особливостей оцінки невизначеності результатів клінічних випробувань дозволив виявити причини і джерела їх виникнення, а також провести класифікацію їх видів. На базі цього запропоновані підходи до оцінки невизначеностей за умови наявності множини кількісних і якісних параметрів. Виділені можливості реалізації процедури менеджменту невизначеності для запланованих у клінічних випробуваннях лабораторних та клінічних вимірювань. Враховані особливості розрахунку невизначеності порядкових величин.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є. //Управління, економіка та забезпечення якості в фармацевції. — 2010. — Вип. 3 (11). — С. 6-11.
2. Дойников А.С. //Системи обробки інформації. — 2010. — №4 (85). — С. 27-297.
3. Захаров И.П., Кудуш В.Д. Теория неопределенности в измерениях: Учеб. пособие. — Х.: Консум, 2002. — 256 с.
4. Клинические испытания лекарств / В.И.Мальцев, Т.К.Ефимцева, Ю.Б.Белоусов и др.; Под ред. В.И.Мальцева. — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.

5. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. — К., 2009. — 67 с.
6. Пат. №94156 Україна Спосіб визначення переносимості лікарських засобів при проведенні першої фази клінічних досліджень / В.Є.Доброва, В.Ф.Усенко, І.А.Зупанець, Н.П.Безугла, А.С.Шаломай. Заявл.: 21.09.2009. Опубл.: 11.04.2011. — Бюл. №7. — С. 4.
7. Радев Х.К. //Системи обробки інформації. — 2010. — №4 (85). — С. 66-73.
8. Чубенко А.В., Лапач С.Н., Бабич П.Н. //Укр. мед. часопис. — 2004. — №2 (40). — С. 49-56.
9. Drummond M., Brown R., Fendrick A.M. et al. //Value in Health. — 2003. — Vol. 6, Iss. 4. — P. 407-411.
10. Kaiser L., Backer C., Kukereti S., Fine B. //Drug Information J. — 2011. — Vol. 45. — P. 645-655.

Адреса для листування: 61002, м. Харків,  
вул. Пушкінська, 53. Тел. (57) 706-30-71.  
Національний фармацевтичний університет

Надійшла до редакції 26.10.2011 р.

### **Інформаційне повідомлення відділу фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України**

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид** та **фенпіверинію бромід** (Синтетичні антихолінергічні засоби в комбінації з аналгетиками. Код АТС A03D A02)

Хворій В. (55 років) на сечокам'яну хворобу було призначено препарат, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід (внутрішньовенно 5 мл одноразово). Через 15 хвилин після введення у неї розвинувся анафілактичний шок. Препарат, який містить метамізол натрію, пітофенону гідрохлорид та фенпіверинію бромід, було відмінено, для корекції стану призначено допамін, преднізолон, тавегіл, натрію хлорид. Після вжитих невідкладних заходів стан хворої покращився.

Алергологічний анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини в минулому невідомі.

Інформація надійшла від Івано-Франківського регіонального відділення ДФЦ МОЗ України (Рогатинська ЦРЛ).

---

Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов'язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505, email: [vigilance@pharma-center.kiev.ua](mailto:vigilance@pharma-center.kiev.ua).