

# ОБГРУНТУВАННЯ МЕТОДИЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ПЛАНУВАННЯ, ОРГАНІЗАЦІЇ ТА ОЦІНКИ І ФАЗИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ВІДПОВІДНОСТІ З ВИМОГАМИ НАЛЕЖНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

*В.Є.Доброва, І.А.Зупанець*

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова: планування експерименту; статистична модель; клінічні дослідження; переносимість; статистичне забезпечення*

*Проведено аналіз існуючих нормативних документів, рекомендацій та сучасних публікацій та визначено важливість процесу планування при організації клінічних досліджень з урахуванням вимог Належної клінічної практики (GCP). З метою забезпечення належного планування I фази клінічних випробувань за участю здорових добровольців запропоновано розділити цей процес на три етапи, на базі яких обґрунтовані науково-методологічні підходи, створено загальний алгоритм процесу та проаналізовано його основні складові. На базі алгоритму розроблено узагальнену методик оцінки переносимості ЛЗ, яка може використовуватися при обробці результатів випробувань I фази КД та при визначенні біоеквівалентності. Показано, що запропоновані методичні підходи успішно використовуються при проведенні КД лікарських засобів. У подальших дослідженнях доцільним є створення теоретичних моделей обробки результатів оцінки переносимості ЛЗ на I фазі клінічних випробувань.*

У сучасній фармацевтичній практиці сформовано чітке уявлення щодо необхідності проведення клінічних досліджень (КД) при впровадженні нових лікарських засобів. До останнього часу досвід проведення організованого клінічного експерименту українські науковці та лікарі отримували за участі у спланованих міжнародних дослідженнях лікарських препаратів та інших медичних втручань. Зважаючи на це, можна відмітити, що сучасні нормативні положення, згідно з якими повинні проходити дослідження, є переважно закордонними міжнародними документами, настановами та рекомендаціями або базуються на них [3, 4, 6, 7, 9].

В Україні клінічні дослідження регламентуються наказом МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи

матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики", де викладені загальні положення, визначені терміни, загальні принципи, ключові етичні питання організації клінічних випробувань та надана загальна структура протоколу, який має створюватися при плануванні клінічного випробування [5].

На теперішній день фармацевтичні підприємства України впроваджують у виробництво оригінальні лікарські засоби, які відповідно до сучасних вимог потребують проведення I фази клінічних випробувань. Так, за даними Державного фармакологічного центру МОЗ України за останні п'ять років було проведено 53 клінічних випробування I фази.

При проведенні I фази КД основною метою є визначення переносимості та безпечності досліджуваного лікарського засобу. Важливо відмітити також те, що у

таких випробуваннях беруть участь здорові добровольці, що потребує додаткової уваги при плануванні такого КД та визначенні методик оцінки показників переносимості. В Україні не існує на сьогодні чітких рекомендацій і методик щодо планування та принципів проведення першої фази клінічних випробувань, усі ці питання залишаються на самостійний розгляд спонсорів і виконавців [3, 4, 6, 7].

Аналіз інформації у закордонних джерелах з цього питання надає лише загальну уяву про науково-методологічні принципи організації клінічних випробувань, але також не пропонує чітких конкретних рекомендацій [9].

Мета цієї роботи обґрунтувати науково-методологічні підходи до планування I фази клінічних досліджень за участю здорових добровольців та розробити методику оцінки переносимості ЛЗ.

## **Матеріали та методи**

Планування КД є науковим завданням, при розробці якого поєднується практична реаліза-

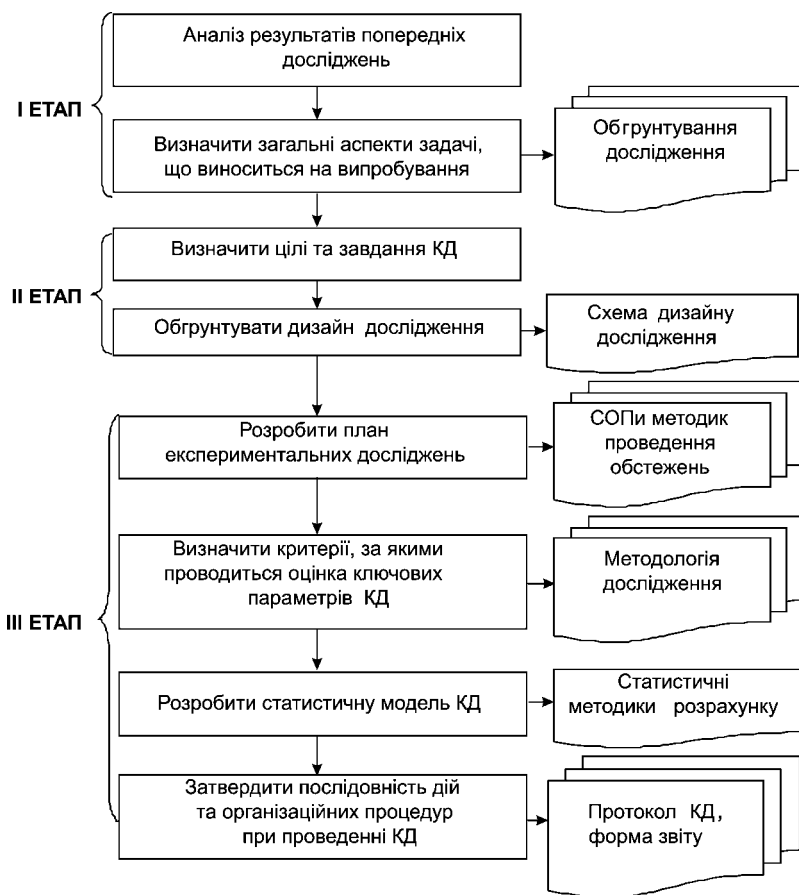


Рис. 1. Структурна схема організації процесу планування КД

ція дослідження та наукові підходи до його обґрунтування, організації та проведення. При цьому потрібно враховувати багато чинників, які впливають на вибір методів досліджень, що використовуються в процесі КД (клінічні, лабораторні, статистичні та ін.). Взаємозв'язок між ними необхідно визначити за допомогою сучасних методів. Тому у процесі роботи використовувалися основні принципи моделювання, а також методи формалізації задач, статистичного планування експериментів і теорії побудови алгоритмів.

### Результати та їх обговорення

Згідно з правилами Належної клінічної практики (GCP) “Клінічне випробування має бути науково обґрунтоване...” [4]. При цьому необхідно проаналізувати отримані раніше дані, визначити завдання дослідження, дизайн, методологію, статистичні аспекти та організацію випробування. Тому

планування КД є важливим етапом у організації випробувань ЛЗ.

Для обґрунтованого визначення методологічних підходів, які будуть використовуватися при проведенні випробування, процес планування КД пропонуємо умовно розділити на три етапи (рис. 1):

- *перший*: аналіз загальних аспектів задачі, що виноситься на випробування, та результатів попередніх досліджень ЛЗ;
- *другий*: визначення цілей, завдання та дизайну дослідження ЛЗ;
- *третій*: вибір або розробка методології клінічних і лабораторних вимірювальних експериментів, статистичних моделей для обробки результатів вимірювань, а також забезпечення організаційних процедур.

Залежно від фази проведення КД змістовне та методологічне наповнення цих етапів буде змінюватися. Результатом процесу планування КД є протокол — “документ, що описує завдання, дизайн, методологію, статистичні

аспекти та організацію випробування” [4].

Розглянемо далі більш детально організацію процесу планування I фази КД. Основною метою при проведенні I фази КД є визначення переносимості лікарського засобу як показника безпеки. Зазвичай це перші випробування ЛЗ на людях, за результатами яких приймають рішення щодо подальшої долі препарату — продовжувати або перервати дослідження. З метою забезпечення належного планування I фази клінічних випробувань за участю здорових добровольців нами було запропоновано загальний алгоритм, блок-схема якого наведена на рис. 2.

Планування такого КД повинно розпочинатися з аналізу результатів попередніх фармакологічних досліджень, внаслідок чого встановлюються показники, що характеризують вплив препарату на людину, та відокремлюються серед них ті, що визначають можливий негативний вплив. Далі необхідно провести оцінку потенційної можливості розвитку побічних реакцій/побічних явищ, визначити можливість залучення здорових добровольців до участі у I фазі КД та розробити критерії включення / не включення добровольців.

На наступному етапі визначають методи дослідження (клінічні, інструментальні, лабораторні), показники, які при цьому будуть вимірюватися, та процедури вимірювальних експериментів. Далі розробляють дизайн і план дослідження та визначають його цілі (рис. 2). За визначеними на цьому етапі даними створюється теоретична модель обробки результатів КД, у відповідності до якої обираються статистичні методи [1, 7, 8].

Головним показником на I фазі КД є оцінка переносимості. Враховуючи вищезапропонований алгоритм, було розроблено узагальнену методику оцінки переносимості ЛЗ при проведенні I фази КД та при дослідженні біоеквівалентності на базі попередніх випробувань за допомогою розрахунку коефіцієнта переносимості.

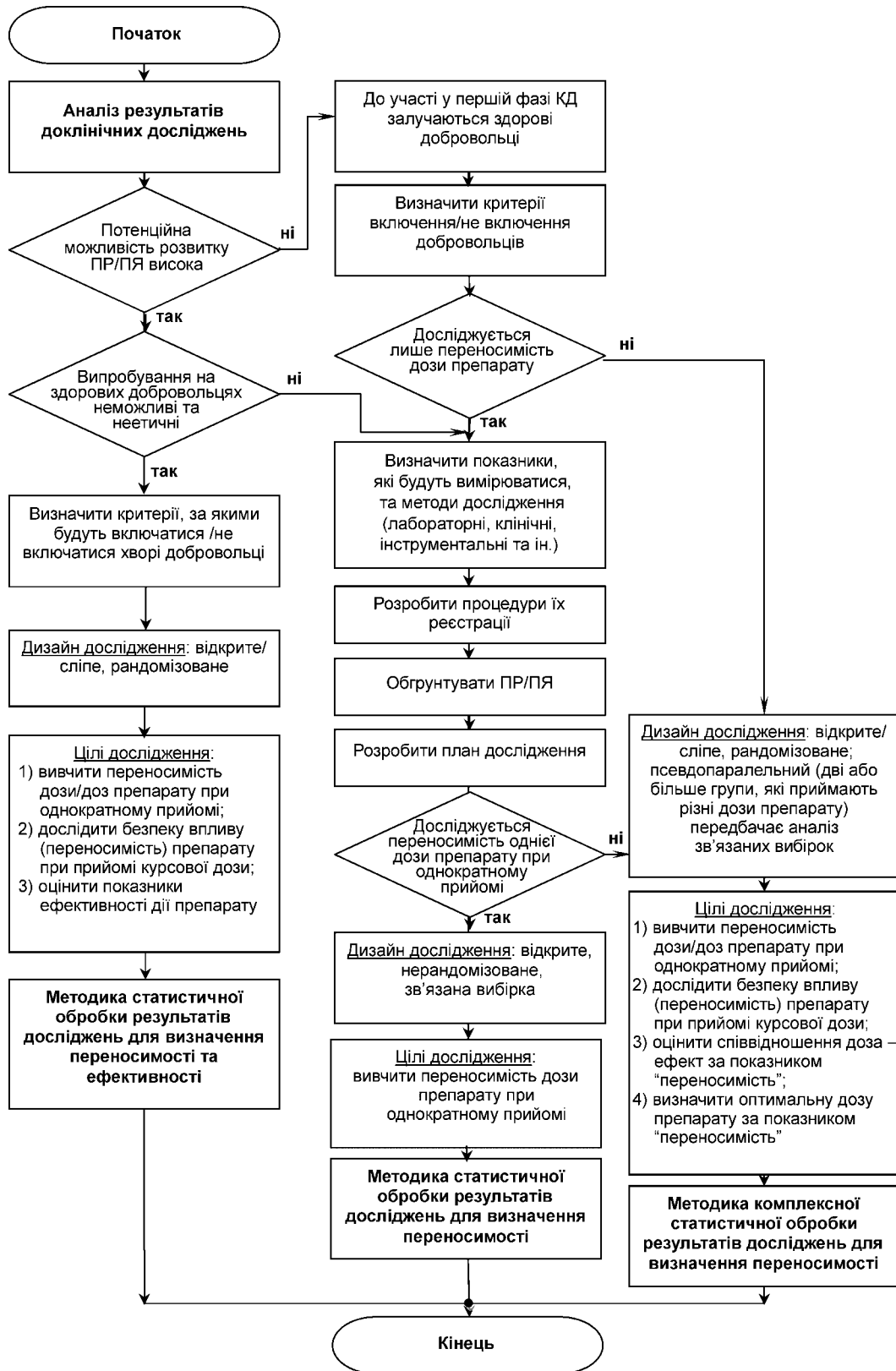


Рис. 2. Блок-схема загального алгоритму планування I фази клінічних досліджень за участю здорових добровольців

З групи показників, які у відповідності до алгоритму будуть вимірюватися при КД, визначають найбільш важливі — критерії

оцінки. За кожним визначеним критерієм окремо проводиться статистична обробка результатів досліджень, оцінюється статистич-

на значимість виявлених розбіжностей та визначається коефіцієнт ( $k_i$ ). Якщо ця статистична значимість при оцінці  $i$ -того кри-

терію вважається несуттєвою, тоді відповідний коефіцієнт ( $k_i$ ) набуває значення “1”, а у протилежному випадку — “0”.

Ступінь впливу окремого критерію на загальну оцінку переносимості визначається ваговим коефіцієнтом ( $a_i$ ). При максимальній значимості впливу  $a_i=1$ . При необхідності слід вилучити відповідний критерій з дослідження, тоді  $a_i=0$ . Якщо дослідник вважає, що вплив деяких критеріїв на загальну оцінку коефіцієнта переносимості є більш важливим, а інших навпаки менш важливим, то тоді вагові коефіцієнти визначаються диференційовано ( $a_i=0, \dots, 1$ ).

Розрахунок коефіцієнта переносимості ( $K_{пр.}$ ) проводиться за емпіричною формулою:

$$K_{пр.} = \frac{5 \cdot \sum_{i=1}^N a_i \cdot k_i}{N},$$

де:  $a_i$  — ваговий коефіцієнт, який характеризує значимість кожного з критеріїв переносимості та визначається у кожному клінічному дослідженні ( $a_i=0:1$ );

$k_i$  — оцінка  $i$ -го критерію переносимості;  
 $N$  — кількість критеріїв для оцінки переносимості.

Якщо потрібно провести порівняння переносимості між групами, які можуть відрізнятися дозою досліджуваного лікарського засобу, тоді для кожної з груп визначають запропонованим чином коефіцієнт переносимості та порівнюють їх.

На базі наданих вище методичних підходів і розробленого алгоритму було проведено планування та оцінку I фази клінічного випробування ряду препаратів [2].

#### ВИСНОВКИ

1. Проведено аналіз існуючих нормативних документів, рекомендацій та сучасних публікацій, який показав, що на теперішній час в Україні актуальним залишається питання методичного забезпечення процесу планування, організації та оцінювання I фази клінічних випробувань.

2. З урахуванням вимог Належної клінічної практики (GCP) визначено важливість процесу пла-

нування при організації КД; запропоновано розділити цей процес на три етапи, на базі яких обґрунтовані науково-методологічні підходи до планування I фази КД.

3. З метою забезпечення належного планування I фази клінічних випробувань за участю здорових добровольців розроблено загальний алгоритм процесу та проаналізовано його основні складові.

4. На базі алгоритму створено узагальнену методику оцінки переносимості ЛЗ, яка може використовуватися при обробці результатів випробувань I фази КД та при визначенні біоеквівалентності.

5. Показано, що запропоновані методичні підходи, розроблений алгоритм планування та методика оцінки переносимості ЛЗ успішно використовуються при проведенні КД ряду препаратів.

6. У подальших дослідженнях доцільним є створення теоретичних моделей обробки результатів оцінки переносимості ЛЗ у відповідності до створеного алгоритму планування I фази КД.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. *Медико-биологическая статистика / Пер. с англ.* — М.: Практика, 1998. — 459 с.
2. Добрава В.Є., Старченко М.Г., Саєнко Т.В. // *Клінічна фармація.* — 2009. — Т. 13, №4. — С. 31-34.
3. Мальцев В.И., Ефимцева Т.К., Белоусов Ю.Б. и др. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева.* — 2-е изд., перераб. и доп. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
4. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 *Лікарські засоби. Належна клінічна практика.* — К., 2009. — 67 с.
5. *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.
6. *Руководство 42-7.1:2005 “Руководства по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности”.* — Приказ МЗ Украины от 25.04.2005 г. №191.
7. Чубенко А.В. *Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекоменд.* — К.: Авиценна, 2003. — 60 с.
8. Чубенко А.В., Лапач С.Н., Бабич П.Н. *Статистические методы медико-биологических исследований с использованием Excel.* — К.: МОРИОН, 2000. — 320 с.
9. *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.

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

Надійшла до редакції 14.05.2010 р.