

ОБҐРУНТУВАННЯ ТА РОЗРОБКА ЛІНІЙНОЇ МОДЕЛІ СПОСТЕРЕЖЕНЬ ПРИ КЛІНІЧНИХ ВИПРОБУВАННЯХ

В.Є.Доброва, І.А.Зупанець

Національний фармацевтичний університет, Харків

Ключові слова: клінічне випробування; лінійна модель; оцінка стану здоров'я; фактор впливу; показник відгуку

Запропонована концепція наукового аналізу клінічних випробувань (КВ), в рамках якої створені дві системи показників: фактори впливу та відгуки КВ, а також проведено їх класифікацію. Обґрунтована загальна лінійна математична модель планування КВ та оцінки його базових показників. Для оцінки впливу нового ЛЗ для різних дизайнів КВ розроблено моделі аналізу впливу лікувального фактора всередині групи та між групами пацієнтів. Подальша клінічна верифікація та інтерпретація цих моделей дозволить прогнозувати на початку випробування можливі результати впливу ЛЗ на різні групи показників стану пацієнтів та запобігатиме появі недостовірних оцінок КВ.

Кінцевим етапом розробки лікарських засобів є клінічні випробування (КВ), метою яких є отримання вичерпних науково обґрунтованих даних, що дозволяють регулюючим органам ухвалити конкретний лікарський засіб (ЛЗ) та дозволити його використання у широкій медичній практиці. Регулювання КВ в Україні здійснюється державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України (ДЕЦ МОЗ України), який розробив та затвердив правила, що регламентують порядок КВ і реєстрацію нових лікарських препаратів. Ці правила гармонізовані з єдиними вимогами до організації, обсягу та структури КВ, які прийняті в Європейському співтоваристві (*Директива 2001/20 ЄС Європейського парламенту і Ради*) [8-10].

Відповідно до правил ДЕЦ МОЗ України клінічне дослідження нового перспективного ЛЗ проводять на етапі отримання дозволу на медичне використання [3-5]. При цьому до КВ залучаються здорові добровольці (I фаза КВ) та певні групи хворих пацієнтів (II-IV фази КВ, інколи для дослідження деяких ЛЗ I фаза). Фази КВ організу-

ються в умовах клінічних центрів таким чином, що в процесі здійснення кожної фази КВ відбувається послідовне розширення знань щодо ЛЗ, який вивчається, та обережне включення у дослідження все більшого числа пацієнтів [3].

Враховуючи важливість забезпечення достовірності отриманих при КВ результатів, необхідність уніфікації та стандартизації експериментів, вибору адекватних методик обробки та оцінки результатів КВ, зменшення ризику участі людини (добровольця/пацієнта), необхідно за допомогою методів математичного моделювання провести логічне обґрунтування системи прийняття рішень при КВ та уникнути таким чином імовірних помилок.

Мета роботи полягала у розробці концепції наукового аналізу КВ, обґрунтуванні лінійної математичної моделі планування КВ та оцінці його базових показників.

Об'єктами спостережень у процесі КВ є організм пацієнтів (добровольців). Людський організм з точки зору системного аналізу становить складний фізико-біологічний комплекс взаємодіючих та таких, що

здійснюють при цьому взаємний вплив одна на одну різних функціональних систем, таких як:

- серцево-судинна система;
- репродуктивна система кровотворення;
- дихально-легенева система;
- нейронно-мозкова система аналізу загального стану організму та окремих його частин, а також управління функціональною діяльністю цих частин;
- опорно-рухова система, яка складається з кістково-м'язових підсистем;
- лімфосистема;
- шлунково-кишкова система;
- нирки та сечовивідні шляхи;
- статева репродуктивна система;
- покривно-захисна система (шкіра, рогівка та ін.);
- сенсорно-інформаційна система (органи слуху, зору, нюху, рецептори шкіри, смакові рецептори тощо).

Здорова життєдіяльність людини пов'язана зі споживанням їжі (харчування), води, інших поживних рідин та диханням. Оточуючий біологічний світ впливає на людину шляхом вірусно-бактеріального впливу мікроорганізмів із зовнішньо-

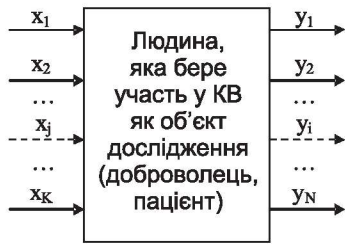


Рис. Загальна лінійна модель спостережень при КВ

го середовища, крім того організм піддається деяким інформаційним впливам, дії фізичних полів (електромагнітного, гравітаційного, магнітного, теплового та ін.), а також внутрішнім інтелектуально-пошуковим впливам, які виробляються у процесі нервово-мозкової активності самої людини.

Таким чином, перш за все виділимо зовнішні фактори впливу, не пов'язані з лікуванням:

- їжа (харчування), напої та вода;
- режим життя;
- оточуюче середовище;
- вірусно-бактеріальний вплив мікроорганізмів у оточуючому середовищі;
- різні фізичні поля природного походження (електромагнітне, магнітне, гравітаційне та ін.);
- психологічний вплив з боку оточуючих людей та ін.

У процесі лікування людський організм окрім впливу вищезазначених факторів піддається корегуючим лікувальним впливам, які можна класифікувати так:

- одноразове або багаторазове, розподілене у часі введення у організм різними способами ЛЗ;
- фізіотерапевтичний вплив;
- хірургічний вплив;
- психотерапевтичний вплив тощо.

При організації та виконанні КВ дослідників цікавлять результати лікувального впливу нових ЛЗ або їх комбінації з іншими типами корегуючих лікувальних впливів у межах різнопланового дослідження їх дії. Для цього створюється перелік

характеристик, який складається на основі існуючих сучасних клініко-діагностичних методів вимірювання параметрів, що характеризують стан організму пацієнта; оцінок лікарів, зроблених на основі фізикального огляду пацієнтів; відгуків-скарг пацієнтів, а також на основі психологічних гіпотез щодо кореляції цих суб'єктивних скарг з дійсним станом пацієнта. За цими характеристиками складається оцінка стану здоров'я пацієнтів, які беруть участь у КВ, та визначається ефективність впливу нового ЛЗ [1, 2, 6, 7].

Пропонуємо узагальнити ці характеристики як відгуки на вплив у КВ та згрупувати їх у дві категорії: кількісно оцінювані та суб'єктивні відгуки на вплив у КВ.

Кількісно оцінювані відгуки у КВ:

- параметри аналізів крові;
- параметри аналізів сечі;
- параметр аналізів слини, мокротиння та інших біологічних рідин;
- параметри аналізів тканин;
- параметри, отримані у результаті фізіодіагностичних обстежень (вимірювання АТ, температури, параметрів ЕКГ, ЕЕГ, УЗД та ін.).

Суб'єктивні відгуки у КВ, що отримуються шляхом суб'єктивної оцінки:

- результати опитування пацієнтів стосовно їх стану;
- результати фізикального огляду лікарів;
- результати оцінки наявності / відсутності побічних явищ або побічних реакцій (ПР/ПЯ);
- результати психологічного аналізу пацієнтів тощо.

Загальна модель спостережень при будь-якому КВ наведена на рис., де \bar{x} — вектор впливів; \bar{y} — вектор відгуків; i — порядковий номер відгуку ($i=1, 2, \dots, N$); $i \in (1, n)$ — номери кількісних відгуків; $i \in (n+1, m)$ — номери суб'єктивно оцінених

відгуків, наданих пацієнтами; $i \in (m+1, N)$ — номери суб'єктивно оцінених відгуків, наданих лікарями; j — порядковий номер фактора-впливу ($j=1, 2, \dots, K$); $j \in (1, k)$ — номери постійних факторів-впливів; $j \in (k+1, K)$ — номери випадкових факторів-впливів.

Лінійна модель спостережень при КВ відноситься до класу функціональних моделей з випадковими факторами. Усі фактори $\{x_j\}$ є випадковими за винятком одного (лікувального впливу), який є адитивною детермінованою складовою.

Складемо модельні рівняння для такої моделі спостережень при КВ. Запишемо i -ий відгук для l -го пацієнта таким математичним рівнянням:

$$y_{il} = \beta_{i1l} \cdot x_1 + \beta_{i2l} \cdot x_2 + \dots + \beta_{k1l} \cdot x_k + e_{il}, \quad (1)$$

де: β_{jil} — постійні коефіцієнти, значення яких визначено за допомогою одного з відомих методів оцінки (експертна оцінка, структурне та системне визначення тощо); e_{il} — похибка (невизначеність) вимірювання відгуку.

Розглянемо систему таких модельних рівнянь для l -го пацієнта у розгорнутому вигляді:

$$\begin{cases} y_{1l} = \beta_{11l} \cdot x_1 + \beta_{21l} \cdot x_2 + \dots + \beta_{k1l} \cdot x_k + e_{1l}, \\ y_{2l} = \beta_{12l} \cdot x_1 + \beta_{22l} \cdot x_2 + \dots + \beta_{k2l} \cdot x_k + e_{2l}, \\ \vdots \\ y_{il} = \beta_{1il} \cdot x_1 + \beta_{2il} \cdot x_2 + \dots + \beta_{kil} \cdot x_k + e_{il}, \\ \vdots \\ y_{Nl} = \beta_{1Nl} \cdot x_1 + \beta_{2Nl} \cdot x_2 + \dots + \beta_{kNl} \cdot x_k + e_{Nl}. \end{cases} \quad (2)$$

У матричному вигляді ця система рівнянь буде такою:

$$\|Y_l^{N \times 1}\| = \|\beta_l\| \cdot \|X^{K \times 1}\| + \|e_l^{N \times 1}\|, \quad (3)$$

де:

$$\|Y_l^{N \times 1}\| = \begin{pmatrix} y_{1l} \\ y_{2l} \\ \vdots \\ y_{Nl} \end{pmatrix} \quad \text{— матриця відгуків;}$$

$$\|X^{K \times 1}\| = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_k \end{pmatrix} \quad \text{— матриця факторів впливу;}$$

$$\|e_i^{N \times 1}\| = \begin{pmatrix} e_{i1} \\ e_{i2} \\ \vdots \\ e_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця невизначеностей вимірювань;}$$

$\|\beta_i'\|$ — матриця транспонована до $\|\beta_i\|$, де

$$\|\beta_i\| = \begin{pmatrix} \beta_{11i} & \beta_{12i} & \dots & \beta_{1Ni} \\ \beta_{21i} & \beta_{22i} & \dots & \beta_{2Ni} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{k1i} & \beta_{k2i} & \dots & \beta_{kNi} \end{pmatrix}.$$

У КВ можуть порівнюватися не тільки відгуки на вплив ЛЗ у одній групі, а також проводиться порівняння цих показників між декількома групами. У цьому випадку важливо визначити залежність і-го відгуку для усієї групи L — пацієнтів. Тоді система модельних рівнянь для M-тої групи пацієнтів буде визначатися таким чином:

$$\|Y_i^{L \times 1}\| = \|\beta_i'\| \times \|X^{K \times 1}\| + \|e_i^{L \times 1}\|, \quad (4)$$

де:

$$\|Y_i^{L \times 1}\| = \begin{pmatrix} y_{i1} \\ y_{i2} \\ \vdots \\ y_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця значень і-го відгуку;}$$

$$\|X^{K \times 1}\| = \begin{pmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_K \end{pmatrix} \text{ — матриця факторів впливу;}$$

$$\|e_i^{L \times 1}\| = \begin{pmatrix} e_{i1} \\ e_{i2} \\ \vdots \\ e_{iN} \end{pmatrix} \text{ — матриця невизначеностей вимірювань;}$$

$\|\beta_i'\|$ — матриця транспонована до $\|\beta_i\|$, де

$$\|\beta_i\| = \begin{pmatrix} \beta_{11i} & \beta_{12i} & \dots & \beta_{1Ni} \\ \beta_{21i} & \beta_{22i} & \dots & \beta_{2Ni} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{k1i} & \beta_{k2i} & \dots & \beta_{kNi} \end{pmatrix}.$$

На I та II фазах КВ та дослідження біоеквівалентності лі-

кувальні фактори є чітко детерміновані, а зовнішні фактори впливу такі як їжа, вода, напої, розклад життя та оточуюче середовище є псевдо детермінованими. Так, під час проведення I фази КВ та при дослідженні біоеквівалентності добровольці (здорові люди) мають знаходитися на клінічній базі, вищезазначені фактори є обумовленими та чітко контрольованими, тобто також детермінованими. На II фазі хворі пацієнти можуть приймати експериментальний ЛЗ як у межах стаціонару (лікарні), так і амбулаторно, тоді достатньо детерміновані чіткими умовами проведення лікування зовнішні фактори впливу такі як їжа, вода, напої, розклад життя та оточуюче середовище отримують випадкову складову. Вага цієї складової збільшується зі збільшенням кількості пацієнтів, що беруть участь у КВ, та із залученням багатьох клінічних установ для проведення досліджень (багатоцентрові дослідження).

При проведенні III та IV фаз КВ навіть лікувальний фактор стає псевдо детермінованим, тому що до дослідження, як правило, залучаються найширші верстви пацієнтів, які приймають ЛЗ за призначенням лікарів-учасників КВ, але роблять це практично самостійно без тотального контролю за моментом введення ЛЗ та добровільно контролюють цей процес у спеціальних документах — щоденниках пацієнта. В цій ситуації виникає можливість випадкового порушення схеми та дозування прийому ЛЗ, тобто випадковий чинник.

Усі інші фактори впливу (мікроорганізми в оточуючому середовищі, різні фізичні поля природного фону, психологічний вплив з боку оточуючих людей та ін.) є випадковими.

При обробці результатів КВ у відповідності до його дизайну проводиться аналіз впливу

лікувального фактора всередині групи пацієнтів, а також порівняння такого впливу між групами, наприклад, контрольною та експериментальною.

Модель аналізу впливу лікувального фактора всередині групи пацієнтів.

Враховуючи модельні рівняння для лінійної моделі спостережень при КВ формула (1), оцінку впливу лікувального фактора всередині групи до та після проведення КВ пропонуємо визначити так:

$$y^a_{i1} - y^b_{i1} = \beta_{11i} \cdot x_1 + \beta_{21i} \cdot \Delta x_2 + \dots + \beta_{k1i} \cdot \Delta x_k + \Delta e_{i1}, \quad (5)$$

де: $\Delta x_j = x^a_j - x^b_j$ — прояв впливу j-го випадкового фактора під час КВ, центрована випадкова величина;

$\Delta e_{i1} = e^a_{ij} - e^b_{ij}$ — різниця похибок визначення відгуків y_{i1} до та після впливу лікувального фактора.

Індекс b означає стан змінної (фактора або відгуку) до впливу ЛЗ, індекс a — після нього.

Фактор x_1 моделює вплив досліджуваного ЛЗ, тому визначивши за системою таких рівнянь (5) функціональний взаємозв'язок між зміною відгуку до та після впливу ЛЗ та фактором впливу x_1 , можна спрогнозувати на скільки зміна фактора впливу вплине на відгук у організмі людини.

Модель аналізу впливу лікувальних факторів між групами пацієнтів.

Розглянемо іншу схему оцінки впливу ЛЗ — порівняння між контрольною (далі позначимо індексом "T") та експериментальною (далі позначимо індексом "R") групами. В цьому випадку модель аналізу КВ та оцінки його показників буде визначатися таким чином:

$$\|\Delta Y^{N \times 1}\| = \|\beta'\| \times \|\Delta X^{K \times 1}\| + \|\Delta e^{N \times 1}\|, \quad (6)$$

де:

$$\|\Delta Y^{N \times 1}\| = \left\| \begin{matrix} \bar{y}_{R1} - \bar{y}_{T1} \\ \bar{y}_{R2} - \bar{y}_{T2} \\ \dots \\ \bar{y}_{RN} - \bar{y}_{TN} \end{matrix} \right\|$$

матриця порівняння середніх значень для і-го відгуку між групами;

$$\|\Delta X^{K \times 1}\| = \left\| \bar{X}^{K \times 1} \right\|_R - \left\| \bar{X}^{K \times 1} \right\|_T = \begin{pmatrix} x_{R1} - x_{T1} \\ x_{R2} - x_{T2} \\ \dots \\ x_{RK} - x_{TK} \end{pmatrix} —$$

матриця різниці між факторами впливу при використанні експериментального і досліджуваного препаратів;

$$\|\Delta e^{N \times 1}\| = \left\| \bar{e}^{N \times 1} \right\|_R - \left\| \bar{e}^{N \times 1} \right\|_T = \begin{pmatrix} \bar{e}_{R1} - \bar{e}_{T1} \\ \bar{e}_{R2} - \bar{e}_{T2} \\ \dots \\ \bar{e}_{RN} - \bar{e}_{TN} \end{pmatrix} —$$

матриця різниць середніх оцінок невизначеностей вимірювань при використанні двох ЛЗ; $\|\hat{\beta}'\|$ — матриця транспонована до $\|\hat{\beta}\|$, де

$$\|\hat{\beta}'\| = \begin{pmatrix} \beta_{11} & \beta_{12} & \dots & \beta_{1N} \\ \beta_{21} & \beta_{22} & \dots & \beta_{2N} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \beta_{K1} & \beta_{K2} & \dots & \beta_{KN} \end{pmatrix} —$$

матриця узагальнених для обох груп коефіцієнтів, які характеризують ступінь впливу фактора.

Відповідно до такої моделі ми можемо на початку дослідження оцінити прогнозований напрямок впливу нового ЛЗ, наприклад, за апіорними даними щодо тестового ЛЗ та визначити, як повинен змінюватися і-ий відгук після впливу — зростати або зменшуватися. Далі визначаємо елементи матриці порівняння значень для і-го відгуку між групами. Порівнюючи їх з нулем, ми можемо визначити, який препарат діє краще, наприклад, при очікуваному зростанні відгуку, якщо $\Delta Y_i > 0$, тоді можемо вважати, що експериментальний препарат діє краще, а якщо $\Delta Y_i < 0$, тоді для і-го відгуку тестовий препарат перевищує за своїми

лікувальними можливостями новий ЛЗ.

ВИСНОВКИ

Запропонована концепція наукового аналізу КВ, в рамках якої створені дві системи показників: фактори впливу та відгуки КВ, а також проведено їх класифікацію. Обґрунтована загальна лінійна математична модель планування КВ та оцінки його базових показників. Для оцінки впливу нового ЛЗ для різних дизайнів КВ розроблені моделі аналізу впливу лікувального фактора всередині групи та між групами пацієнтів. Подальша клінічна верифікація та інтерпретація цих моделей дозволить прогнозувати на початку випробування можливі результати впливу ЛЗ на різні групи показників стану пацієнтів та запобігатиме появі недостовірних оцінок КВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Клінічна фармація*. — 2011. — Т. 15, №4. — С. 18-21.
2. Добрава В.Є., Зупанець І.А. // *Управління, економіка та забезпечення якості у фармації*. — 2011. — Вип. 3 (17). — С. 17-22.
3. *Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белюсова и др.* — 2-е изд., перераб. и дополн. — К.: МОРИОН, 2006. — 456 с.
4. *Лікарські засоби. Належна клінічна практика: Настанова 42-7.0:2005 / Міністерство охорони здоров'я України.* — Офіц. вид. — К.: Вид-во ТОВ "Моріон", 2009. — 38 с.
5. *Наказ Міністерства охорони здоров'я України №690 від 23.09.2009 "Порядок проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань" [Електронний ресурс].* — Режим доступу до законодавчо-нормативного документу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09>.
6. *Наукове обґрунтування моделі організації та проведення клінічних випробувань за участі здорових добровольців / І.А.Зупанець: Метод. рекомендації (59.11/256.11).* — К., 2011. — С. 32.
7. *Пат. №94156 Україна. Спосіб визначення переносимості лікарських засобів при проведенні першої фази клінічних досліджень / В.Є.Добрава, В.Ф.Усенко, І.А.Зупанець, Н.П.Безугла, А.С.Шаломай.* Заявл.: 21.09.2009. Опубл.: 11.04.2011. — Бюл. №7. — С. 4.
8. *Guideline for Good Clinical Practice. ICH Topic E 6 (R1) // International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use 2001.* — London, 2008. — 60 p.
9. *Kevin J. Carroll, Florence Le Maulf // Drug Information J.* — 2011. — Vol. 45. — P. 657-667.
10. *Sjogren Niclas, Stig Johan Wiklund // Drug Information J.* — 2011. — Vol. 45. — P. 759-765.

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

Надійшла до редакції 05.03.2012 р.