

УДК 615.07:661.12:658.562

В. Є. ДОБРОВА

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

МОДЕЛЮВАННЯ ПРОЦЕСІВ ВИМІРЮВАНЬ ПРИ КЛІНІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

У даній роботі розглядаються особливості проведення вимірювань при клінічних дослідженнях. Проаналізовано фактори, що впливають на вимірювані параметри в лабораторно-клінічних умовах. Запропоновано модель вимірювань при клінічних дослідженнях, що враховує вплив багатьох факторів та сприяє забезпеченню їх якості. Виділено та класифіковано причини та джерела невизначеностей, що виникають при через вимірах критеріїв оцінки властивостей нових лікарських засобів.

Ключові слова: невизначеність вимірювань, клінічні випробування, модель вимірювань, чинники впливу.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ

Завершальним етапом розробки нового лікарського засобу (ЛЗ) є багаторазові дослідження на тваринах у лабораторних умовах, за результатами яких визначають ряд ефектів їх впливу. Остаточним етапом випробувань ЛЗ є клінічні випробування (КВ), що дозволяють отримати вичерпні науково обґрунтовані дані про параметри безпеки та ефективності препарату, на підставі яких регулюючі органи можуть схвалити конкретний препарат і вирішити його застосування в широкій медичній практиці. Регулювання КВ в Україні здійснюється Державним експертним центром Міністерства охорони здоров'я України, який розробив і затвердив правила, які регламентують порядок проведення КВ та реєстрації нових лікарських препаратів [6]. Ці правила гармонізовані з єдиними вимогами до організації, обсягу та структури КВ, які прийняті в Європейському співтоваристві (Директива 2001/20 ЄС Європейського парламенту та Ради) [8]. Згідно з правилами Державного експертного центру МОЗ України, клінічні дослідження нового перспективного лікарського препарату проводять за участю відібраних певним чином груп пацієнтів / добровольців в умовах сертифікованих клінічних центрів в три етапи, які називаються фазами КВ [5].

В процесі виконання кожної фази КВ відбувається розширення знань щодо досліджуваного

препарату й обережне включення у дослідження все більшого числа пацієнтів. При цьому необхідно враховувати варіабельність параметрів пацієнтів як об'єктів дослідження.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ

Проблемі впровадження концепції забезпечення якості у сферу клінічних випробувань присвячено чимало публікацій вітчизняних та зарубіжних вчених, дослідження яких спрямовані на теоретичне та практичне обґрунтування застосування принципів управління якістю на кожному етапі клінічного вивчення лікарського засобу [1–3, 5]. Разом із тим, актуальним залишається питання розробки, детального вивчення та впровадження у діяльність сторін, залучених до проведення дослідження, методів та інструментів, які забезпечують отримання якісних результатів КВ одночасно із гарантією безпеки та благополуччя досліджуваних.

ВИДІЛЕННЯ НЕ ВИРІШЕНИХ РАНІШЕ ЧАСТИН ЗАГАЛЬНОЇ ПРОБЛЕМИ

Перш за все потрібно відмітити, що як досліджуваний ЛЗ так і об'єкти спостереження (пацієнти, добровольці) мають апріорні невизначеності характеристик та показників. Це обумовлює наявність невизначеностей тих вимірюваних величин, за якими будуть оцінюватися головні показники КВ – ефективність і переносимість/безпека. У процесі проведення КВ виконуються

© Добрава В. Є., 2014

лабораторні біоаналітичні дослідження, достовірність, точність і якість яких регламентуються національними та міжнародними стандартами [6, 7, 8]. Враховуючи це, виникають завдання оцінки невизначеності параметрів аналізованих біологічних проб (крові, плазмі, сечі і т. п.).

У той же час проводиться низка якісних оцінок стану об'єкта дослідження, які виражаються номінативними і порядковими значеннями. У зв'язку з цим виникає завдання оцінки невизначеності якісних властивостей.

Інша особливість полягає в тому, що ефективність і переносимість найчастіше визначаються у порядкових шкалах, що вимагає особливих підходів до оцінки невизначеності [5]. Оцінка цих значень можлива лише через вивчення відгуку біологічного об'єкта (людини) на вплив досліджуваного ЛЗ. КВ як вимірювальний експеримент проводить оцінку низки параметрів, які характеризують зміну стану людини під впливом ЛЗ.

ФОРМУЛЮВАННЯ ЦІЛЕЙ СТАТТІ

З метою забезпечення якості та достовірності результатів провести аналіз факторів, що впливають на показники вимірювань при КВ, визначити джерела невизначеності вимірювань при КВ. Запропонувати підходи до моделювання виконання вимірювань та розробити модель вимірювань при КВ.

ВИКЛАД ОСНОВНОГО МАТЕРІАЛУ ДОСЛІДЖЕННЯ

При КВ об'єктом дослідження є новий ЛЗ, ефективність впливу якого на стан здоров'я людини необхідно перевірити. Здоров'я, те як ця категорія визначена Всесвітньою організацією Здоров'я, характеризується станом фізичного, психічного, соціального і душевного благополуччя. При порушеннях здоров'я, що пов'язані з різними захворюваннями, дія ЛЗ може бути оцінена за допомогою таких прямих критеріїв ефективності, як одужання, зниження ймовірності летальних результатів, зменшення або навіть повне усунення ускладнень при лікуванні, скорочення терміну госпіталізації, поліпшення якості життя. Всі ці критерії відносяться до конструктивів, які не можуть бути виміряні в інтервалах часу, які виділені для дослідження нових ЛЗ. Тому дослідники змушені використовувати непрямі критерії у вигляді переліку спостережуваних змінних, що одержані в процесі вимірювань в лабораторних умовах із залученням біохімічних, електрофізіологічних та інших методик. До вимірюваних змінних можуть бути віднесені, наприклад, такі кількісні показники

як рівень певних біологічних субстанцій у крові, сечі, виділеннях мокрот, фізіотерапевтичні дані аналізу кардіограм, енцефалограм, реограм, томограм та ін., а також порядкові показники, що складені на основі суб'єктивних відгуків (скарги) пацієнтів-добровольців і на основі висновків досвідчених лікарів-діагностів, котрі отримані при зовнішніх оглядах тіла пацієнта.

Спостережувані при вимірах показники в організмі пов'язані з чинниками, які впливають на нього [2]. Враховуючи особливості життєдіяльності пацієнта в умовах клінічних центрів можна формалізувати переліки можливих змінних (факторів-впливів і контрольованих відгуків), які слід враховувати при моделюванні процесу вимірювань в умовах експериментальних досліджень ЛЗ.

Перелік можливих факторів-впливів на організм пацієнтів-добровольців можна умовно розбити на дві групи: зовнішні чинники, що не пов'язані з лікуванням, і лікувальні чинники, що коригують стан організму.

1. Група зовнішніх не лікувальних факторів може складатися з наступних впливів: їжа (харчування); вода та інші корисні для життєдіяльності організм рідини; повітряне середовище проживання; психологічний вплив з боку оточуючих людей; внутрішні інтелектуально-пошукові впливи, що виробляються в процесі нервово-мозкової активності; різні фізичні поля природного та фізичного походження (електромагнітні, теплові, магнітні, електричні, теплові, ядерні, звукові, ультразвукові та ін.); екстрасенсорні поля біологічного походження в середовищі існування.

2. Група лікувальних коригувальних для стану пацієнта факторів може бути представлена наступним чином: одноразове введення різними засобами в організм людини ЛЗ у заздалегідь нормованій кількості; багаторазове розподілене в часі дискретне або пролонговане введення ЛЗ в нормованих заздалегідь кількостях.

Експериментальні дослідження ЛЗ у клінічних умовах проводяться протягом певного інтервалу часу (зазвичай від 5 до 30 діб). Встановлений при плануванні інтервал часу КВ зазвичай розбивають на два підінтервали: «відмивання» і контрольний.

На інтервалі «відмивання» пацієнт-доброволець, перебуваючи протягом 2–7 діб вдома або в досить комфортних умовах клінічної бази, забезпечується калорійним харчуванням, чистою водою і поживними напоями; при цьому в його організм не вводиться досліджуваний ЛЗ. Передбачається, що організм пацієнта за час «відмивання» приходить у стабільний стан

і вимірювані параметри в деякій мірі стабілізуються. Можливо проводити забір контрольних проб субстанцій для лабораторних досліджень, а також фізикальні та терапевтичні вимірювання.

На випробувальному інтервалі режим харчування, прийому води і напоїв не змінюється, але в заздалегідь обумовлені моменти або проміжки часу в організм пацієнта вводять випробний ЛЗ або плацебо в залежності від обраного дизайну досліджень. Крім того, в певні моменти часу обов'язково проводиться забір проб субстанцій для лабораторних досліджень, виконуються фізіотерапевтичні апаратурні вимірювання і проводиться лікарем-діагностом огляд тіла пацієнта із записом в його облікову карту та індивідуальну реєстраційну форму (ІРФ), а також опитування думки пацієнта про стан його здоров'я з записом у щоденник пацієнта.

На рисунку надана тимчасова діаграма одного з можливих варіантів розподілу процедур, які запропоновані пацієнту на інтервали часу перебування на клінічній базі. На діаграмі введено такі позначення:

t_{nj} – момент часу виконання вимірювань у j -й день контролю;

t_{ein} – момент часу i -го прийому їжі та напоїв у n -й день перебування у клініці;

t_{am} – момент часу m -го введення ЛЗ в організм пацієнта;

τ_{einj} – запізнення у часі між моментом t_{nj} у j -й день контролю та i -м моментом часу t_{ein} прийому їжі та напоїв пацієнтом у n -й день перебування на базі;

τ_{xmnj} – запізнення у часі між моментом часу вимірювань t_{nj} у j -й день контролю і моментом t_{am} m -го лікувального впливу в n -й день перебування у клініці.

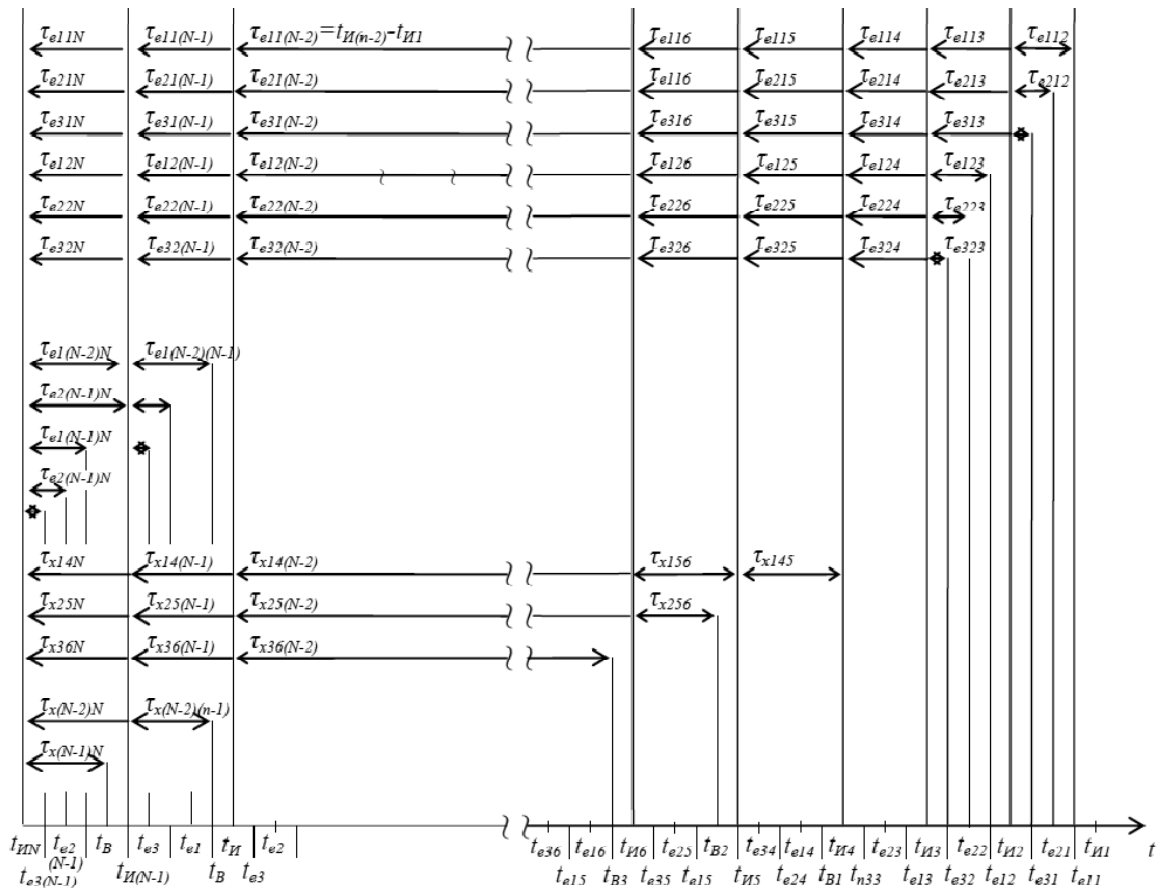


Рис. Часова діаграма розподілу процедур, що запропоновані пацієнтам на інтервали часу перебування на клінічній базі

У запропонованому варіанті розподілу процедур (рис.) моменти часу t_{nj} і t_{em} відповідають ранковим годинам перебування на клінічній базі, в день перебування на базі пропонують прийом їжі та напоїв в моменти $t_{e1n}, t_{e2n}, t_{e3n}$. Інтервал «відмивання» відповідає трьом добам з моменту t_{n1} до t_{n4} , а випробувальний інтервал — з t_{n4} до t_{ijn} . В принципі можливі й інші варіанти розподілу процедур у часі, ці питання узгоджуються на етапі планування експериментальних досліджень з урахуванням обраного дизайну КВ.

Враховуючи представлені вище умови проведення вимірювань при КВ, залежність вимірюваної величини « y » в j -й день контролю від параметрів зовнішнього впливу « e » (прийом їжі та напоїв) і « p » (психологічний вплив, що пов'язан, в основному, з введенням ЛЗ і взяттям проб субстанцій організму для аналізів), а також параметрів ЛС « x » можна описати за допомогою вектор-функціоналів впливу для a -го пацієнта:

$$Y_{aj} = F[e_{in}(t), p_{kn}(t), x_{mn}(t)], \quad (1)$$

де e_{in} — вектор-рядок нелікувальних факторів, що об'єднують у собі вплив i -го розподіленого в часі прийому пацієнтами їжі та рідини в n -й день перебування на базі досліджень;

p_{kn} — вектор-рядок нелікувальних факторів, що об'єднують у собі вплив розподіленого в часі k -го психологічного впливу та дії фізичних полів у n -й день перебування на базі досліджень;

x_{mn} — вектор-рядок лікувальних факторів у вигляді досліджуваних ЛЗ, які вводяться m раз в організм пацієнта з розподілом у часі у визначених планом досліджень дозах в n -й день перебування на базі досліджень.

У лінійному наближенні вимірювана величина для a -го пацієнта в j -й день контролю може бути представлена наступним чином:

1) в перший день надходження пацієнта на клінічну базу досліджень:

$$y_{a1}(t_{n1}) = y_H + \varepsilon_1, \quad (2)$$

де y_n — початкове значення контрольованого параметра,

ε_1 — невизначеність вимірювань контрольованого параметра в перший день контролю;

2) на інтервалі «відмивання» організму пацієнта в j -й день контролю:

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_H + \sum_{j=2}^{y_0} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{eijn}(t_{nj} - \tau_{eijn}) e_{in} + \varepsilon_j, \quad (3)$$

де y_T — поточний день контролю на інтервалі «відмивки» організму пацієнта;

N_e — число прийомів їжі та поживних рідин в один день перебування на клінічній базі досліджень,

$\beta_{eijn} = \frac{dF}{de}$ — коефіцієнт чутливості організму пацієнта в j -й день контролю до i -го прийому їжі та рідин пацієнтом в n -й день перебування на клінічній базі; β_{eijn} залежить від інтервалу часу τ_{eijn} ;

τ_{eijn} — часове запізнення між моментом часу вимірів t_{nj} в j -й день контролю та i -м моментом часу в n -й день перебування на клінічній базі;

ε_j — невизначеність вимірювань контрольованого параметра в j -й день контролю;

3) на випробувальному інтервалі:

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_{a0} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{eijn}(t_{nj} + \tau_{eijn}) e_{in} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{k=1}^{k=N_e} \beta_{pknj}(t_{nj} + \tau_{pknj}) p_{kn} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{M=1}^M \beta_{xmnj}(t_{nj} + \tau_{xmnj}) x_{mn} + \varepsilon_j,$$

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_{a0} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{eijn}(t_{nj} + \tau_{eijn}) e_{in} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{k=1}^{k=N_e} \beta_{pknj}(t_{nj} + \tau_{pknj}) p_{kn} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{M=1}^M \beta_{xmnj}(t_{nj} + \tau_{xmnj}) x_{mn} + \varepsilon_j,$$

$$y_{aj}(t_{nj}) = y_{a0} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{eijn}(t_{nj} + \tau_{eijn}) e_{in} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{k=1}^{k=N_e} \beta_{pknj}(t_{nj} + \tau_{pknj}) p_{kn} + \sum_{j=y_0+1}^{y_{Tn}} \sum_{M=1}^M \beta_{xmnj}(t_{nj} + \tau_{xmnj}) x_{mn} + \varepsilon_j,$$

де $y_{a0} = y_H + \sum_{j=2}^{y_0} \sum_{i=1}^{i=N_e} \beta_{eijn}(t_n + \tau_{eijn}) e_{in}$;

y_0 — останній день контролю після закінчення «відмивки» організму пацієнта; зазвичай y_0 збігається з першим днем початку випробувального інтервалу;

y_{Tn} — поточний день контролю на інтервалі досліджень ЛЗ;

N_p — кількість психологічних впливів і одночасово впливів фізичних полів на пацієнта в n -й день перебування на базі;

$$\beta_{pknj} = \frac{\partial F}{\partial p_{kn}} \quad \text{— коефіцієнт чутливості орга-}$$

нізму пацієнта в j-й день контролю до k-го психологічного впливу і впливу фізичних полів в n-й день перебування на клінічній базі;

τ_{pknj} — часове запізнення між моментом часу вимірів t_{nj} в j-й день контролю та k-м психологічним і фізичним впливами в n-й день перебування на клінічній базі;

M — кількість лікувальних впливів шляхом введення ЛЗ в організм пацієнта в n-й день;

$$\beta_{xmnj} = \frac{\partial F}{\partial x_{mn}} \quad \text{— коефіцієнт чутливості орга-}$$

нізму пацієнта в j-й день контролю до m-му лікувальному впливу і впливу в n-й день перебування на клінічній базі;

τ_{xmnj} — часове запізнення між моментом часу вимірів t_{nj} в j-й день контролю та m-м лікувальним впливом в n-й день перебування на клінічній базі.

Як визначається виразами (3) і (4) вимірювані в процесі КВ параметри є функціями з елементами затримки. Це пояснюється тим, що дія факторів впливу зазвичай накопичується в складному комплексі людського організму, складається з безлічі взаємодіючих між собою біофізичних систем. Накопичення дії різних факторів позначається надалі на змінах, контрольованих в процесі діагностики стану організму людини параметрів, значення яких побічно пов'язують з визначенням стану здоров'я.

Розглянемо далі можливі джерела невизначеностей вимірювань при таких дослідженнях. Реальним об'єктом вимірів при КВ фактично є така латентна категорія як стан здоров'я людського організму. Стан здоров'я практично багато в чому визначає рівень якості життя, який зазвичай оцінюють за допомогою наступних критеріїв [5]: фізичний стан; емоційний стан; почуття задоволення життям; активна інтелектуальна діяльність; соціальна активність; сексуально-статова функція; ступінь задоволення соціальною активністю; ступінь тяжкості захворювання, якщо таке є; вплив можливого захворювання на сім'ю та суспільство в цілому, включаючи витрати на госпіталізацію та догляд за хворими, а також вартість курсу лікування та медичних послуг та ін.

Більшість з цих критеріїв не можуть бути формалізовані в якості вимірюваних величин при проведенні КВ нових ЛЗ. Використання кількісних величин, які можливо виміряти, що характерні для певних рівнів фізіологічних субстанцій та фізіотерапевтичних даних людсько-

го організму, а також суб'єктивних порядкових суджень пацієнтів-добровольців та лікарів-діагностів не завжди дозволяють зробити досить повний і обґрунтований висновок про вплив випробуваного ЛЗ на стан здоров'я людського організму. Це призводить до невизначеності, що пов'язані з неадекватністю моделей вимірювань в процесі КВ таких ЛЗ.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ РОЗВІДОК

У запропонованій моделі вимірювань при КВ ЛЗ надано можливість враховувати вищезначену групу нелікувальних факторів, що впливають на процес вимірювань. Крім того, при формалізації моделі вимірів прийом їжі та напоїв об'єднані в одну підгрупу, а решта побічних чинників об'єднані в іншу підгрупу, яка представлена під загальною назвою «психологічний вплив». При цьому було прийнято, що дії чинників впливу прив'язані до певних моментів часу, не зважаючи на те, що у КВ вони розподілені протягом деяких проміжків часу. Обмеження групи нелікувальних факторів, неадекватне укрупнення їх дії шляхом зведення в підгрупи, а також обмеження їх дії в часі може послужити причиною виникнення невизначеностей специфікації. В результаті можлива поява невідповідностей між результатами вимірювань однієї і тієї ж величини, які виконуються в різних клінічних центрах (порушення єдності вимірювань).

Невизначеності вимірювань параметрів, що виділені для діагностики стану здоров'я при проведенні експериментів при КВ досліджуваних ЛЗ, як і будь-які інші невизначеності вимірювального експерименту, складаються з методичних, інструментальних та суб'єктивних невизначеностей [4]. При розрахунках цих невизначеностей слід враховувати той факт, що відтворити одні й ті ж умови для проведення багатократних спостережень вимірюваних величин для одного і того ж пацієнта при КВ ЛЗ надзвичайно складно [3]. Крім того, проведення багаторазових експериментів з одним і тим же пацієнтом і в одних і тих же умовах недопустимо за правилами медичної етики [1]. Тому, при КВ слід виконувати апріорну оцінку складових невизначеностей результатів вимірювань контрольованих параметрів, використовуючи такий параметр як стандартна невизначеність типу В.

Запропоновані підходи до моделювання виконання вимірювань можуть бути використані на етапах планування експериментальних КВ досліджуваних ЛЗ. Розглянута в даній роботі модель вимірювань при КВ ЛЗ в подальшому

може уточнюватися і конкретизуватися в залежності від їх специфіки.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Власов В. В. Систематические ошибки и вмешивающиеся факторы / В. В. Власов // Междунар. журн. мед. практ. – 2007. – № 3. – С. 18–29.
2. Доброва В. Є. Аналіз взаємозв'язку нелікувальних факторів при оцінці клінічних показників у клінічному випробуванні / В. Є. Доброва, К. Л. Гляпа // Клінічна фармація – 2012. – Том 16, № 3. – С. 10 – 13.
3. Доброва В. Е. Теоретические аспекты планирования измерительных экспериментов при проведении клинических испытаний лекарственных средств // Системи обробки інформації. – 2010. – № 4 (85). – С. 145-147.
4. Захаров И. П. Теория неопределенности в измерениях. [Учеб. Пособие] / И. П. Захаров, В. Д. Кудуш. – Харьков, Консурм, 2002. – 256 с.
5. 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.
6. 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: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z1010-09> – Назва з екрану
7. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008 Лікарські засоби. Належна клінічна практика. – Київ, 2009. – 67 с.
8. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of Good Clinical Practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Luxembourg, 4 April 2001 // Official Journal of the European Union. 1.05.2001 pp. 34-44.

УДК 615.07:661.12:658.562

В. Е. Добрава

МОДЕЛИРОВАНИЕ ПРОЦЕССОВ ИЗМЕРЕНИЙ ПРИ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

В данной работе рассматриваются особенности проведения измерений при клинических исследованиях (КИ). Проанализированы факторы, воздействующие на измеряемые параметры в лабораторно-клинических условиях. Предложена модель измерений при КИ, учитывающая влияние нелечебных факторов. Выделены и классифицированы причины и источники неопределенностей, возникающих при измерениях критериев оценки свойств новых лекарственных средств. Установлено, что затруднения при формализации критериев в качестве измеряемых величин при КИ приводят к неопределенности, связанной с неадекватностью моделей измерений в процессе оценки разработанных ЛС. Ограничение группы нелечебных факторов, неадекватное укрупнение их действия путем сведения в подгруппы, а также ограничение их действия во времени может послужить причиной возникновения неопределенностей спецификации. При оценках неопределенностей КИ следует учитывать трудности воспроизведения многократных наблюдений для одного и того же пациента. Предложенные подходы к моделированию выполнения измерений могут быть использованы на этапах планирования экспериментальных клинических исследований исследуемых ЛС. Рассмотренная в данной работе модель измерений при КИ ЛС в дальнейшем может уточняться и конкретизироваться в зависимости от специфики проводимых исследований.

Ключевые слова: неопределенность измерений, клинические испытания, модель измерений, факторы влияния

UDK 615.07:661.12:658.562

V. E. Dobrova

MODELING OF MEASUREMENT PROCESSES IN CLINICAL DRUG TRIALS

This paper discusses the features of measurement in clinical trials. The factors that affect the measured parameters in the laboratory and clinical conditions have been analyzed. The measurement model in clinical trials taking into account the non-therapeutic factors impact has been proposed. The causes and sources of uncertainty arising from the measurement of the criteria for evaluation of the new drugs properties have been identified and classified. It is found that the difficulties in formalizing criteria as measured values in CT lead to uncertainty which is associated with the inadequacy of measurement models in the evaluation process developed by new medicine. The restriction of non-therapeutic factors, inadequate consolidation of their actions by the including in the sub-groups, as well as limiting their actions in time, should cause uncertainty of a specification. In the assessments of CT uncertainties should take into account the difficulties of repeating of the multiple observations for the same patient. The proposed approaches to modeling of measurement can be used in the planning stages of experimental clinical trials of studied drugs. Considered in this paper, the measurement model in CI drugs can be further refined and detailed depending on the nature of the research.

Key words: measurement uncertainty, clinical trials, measurement model, impact factors.

Адреса для листування:

61057 м. Харків, ул. Пушкінська, 27

Кафедра клінічної фармакології

та клінічної фармації НФаУ

Тел. (057) 706-30-72

E-mail: dobrova_vika@mail.ru

Надійшла до редакції:

18.06.14