

# АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ НЕЛІКУВАЛЬНИХ ФАКТОРІВ ПРИ ОЦІНЦІ КЛІНІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У КЛІНІЧНОМУ ВИПРОБУВАННІ

**В.Є.Доброва, К.Л.Гляпа**

Національний фармацевтичний університет

*Ключові слова:* клінічне випробування; нелікувальні фактори впливу; кореляція; оцінка клінічних показників

*У процесі досліджень встановлено потребу у визначенні впливу нелікувальних факторів на клінічні показники, які використовуються у клінічних випробуваннях для оцінки стану пацієнта/добровольця, а також змінних переносимості та ефективності. Для забезпечення точності подальшого аналізу щодо доцільності врахування факторів, що не пов'язані із лікуванням, при оцінці результатів КВ, було досліджено їх взаємозв'язок методом кореляційного аналізу із використанням оцінок, отриманих після проведення анкетування спеціалістів. Встановлено, що тісно пов'язаними між собою є наступні пари факторів: їжа (харчування) ( $X_1$ ) та вода і напої ( $X_2$ ); режим життєдіяльності ( $X_4$ ) та психологічний вплив з боку оточуючих людей ( $X_5$ ); різні фізичні поля природного та технічного походження ( $X_6$ ) та внутрішні інтелектуально-пошукові дії самого пацієнта ( $X_7$ ). За допомогою об'єднання змістовно близьких факторів запропоновані варіанти моделі врахування пов'язаних факторів, верифікація яких планується авторами у подальшому дослідженні.*

Клінічний етап розробки нового лікарського засобу є найбільш тривалим та характеризується отриманням великого об'єму інформації щодо особливостей його впливу на організм людини. По закінченню клінічного випробування (КВ) та після проведення детального статистичного аналізу ця інформація включається до реєстраційних матеріалів, на основі яких ДЕЦ МОЗ України приймається рішення щодо отримання ЛЗ дозволу на його медичне використання (реєстрацію).

Дуже важливою та невід'ємною частиною кожного КВ є забезпечення достовірності результатів, що визначає їх наукову цінність та лягає в основу успіху всього випробування. Визначальним аспектом якості даних КВ є ретельність планування досліджень, адже на цьому етапі повинні бути розроблені план та протокол випробування, інструменти забезпечення та контролю якості, а також план статистичного аналізу [3-8].

Для достовірної інтерпретації результатів КВ необхідно вра-

ховувати та прогнозувати фактори, які впливають на пацієнта чи добровольця як на об'єкт дослідження. Окрім факторів, що пов'язані із досліджуванним лікуванням та прямим чином визначають результати КВ, немінучим є вплив факторів, не пов'язаних із лікуванням, що може призвести до систематичних помилок. У попередньому дослідженні авторами було запропоновано враховувати при оцінці результатів КВ фактори, які не створюють лікувального впливу [2]:

- їжа ( $X_1$ );
- вода та напої ( $X_2$ );
- повітряне середовище життєдіяльності ( $X_3$ );
- режим життєдіяльності ( $X_4$ );
- психологічний вплив з боку оточуючих людей ( $X_5$ );
- різні фізичні поля природного та технічного походження ( $X_6$ );
- внутрішні інтелектуально-пошукові дії самого пацієнта ( $X_7$ );
- шкідливі звички ( $X_8$ ).

Важливо оцінити чи впливають запропоновані фактори

на клінічні показники, такі як загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, загальний аналіз сечі, артеріальний тиск, ЕКГ, а також на суб'єктивний показник «якість життя пацієнта під час дослідження». Такі оцінки мають допомогти у належному плануванні досліджень, виборі статистичної моделі аналізу даних КВ, а також запобігти надмірним витратам на усунення можливих помилок, пов'язаних з цими факторами.

Зважаючи на системний та переважно комплексний характер дії факторів, які не створюють лікувального впливу, можна допустити, що вони можуть бути пов'язані один з одним та корельовані. У випадку наявності високого рівня кореляції виникає необхідність групування чи агрегування аналізованих факторів, що свідчить про їх змістовну близькість та важкість розрізнення експертами, що, безсумнівно, може вплинути на якість проведення аналізу за методом експертних оцінок. Також може потребуватись вилучення одного з пари пов'язаних факторів, якщо цей фактор має багато високих значень кореляції з іншими, тобто або дублює

Таблиця 1

**Пари взаємопов'язаних факторів, утворені за значенням коефіцієнта парної кореляції  $r \geq 0,7$**

Досліджувані змінні	Фактори впливу та значення коефіцієнта парної кореляції								
	перший фактор із пари	(X <sub>1</sub> )	(X <sub>2</sub> )	(X <sub>3</sub> )	(X <sub>4</sub> )	(X <sub>5</sub> )	(X <sub>6</sub> )	(X <sub>7</sub> )	(X <sub>8</sub> )
Загальний аналіз крові	другий фактор із пари						(X <sub>7</sub> ) 0,72	(X <sub>6</sub> ) 0,72	
Біохімічний аналіз крові					(X <sub>5</sub> ) 0,85	(X <sub>4</sub> ) 0,85	(X <sub>7</sub> ) 0,70	(X <sub>6</sub> ) 0,70	
Загальний аналіз сечі		(X <sub>2</sub> ) 0,70	(X <sub>1</sub> ) 0,70				(X <sub>7</sub> ) 0,78	(X <sub>6</sub> ) 0,78	
ЕКГ		(X <sub>2</sub> ) 0,70	(X <sub>1</sub> ) 0,70		(X <sub>5</sub> ) 0,70	(X <sub>4</sub> ) 0,70			
Артеріальний тиск		(X <sub>2</sub> ) 0,70	(X <sub>1</sub> ) 0,70				(X <sub>7</sub> ) 0,71	(X <sub>6</sub> ) 0,71	
Якість життя				(X <sub>6</sub> ) 0,73			(X <sub>3</sub> ) 0,73	(X <sub>8</sub> ) 0,75	(X <sub>7</sub> ) 0,75
						(X <sub>8</sub> ) 0,79	(X <sub>6</sub> ) 0,79		

їх, або через погану інформативність неправильно тлумачиться експертами [8]. Це дозволить обґрунтувати підбір не пов'язаних із лікуванням факторів впливу та підвищить точність проведення подальшого аналізу щодо доцільності врахування їх впливу на результати КВ.

Мета роботи полягала у визначенні сили взаємозв'язку факторів, які не створюють лікувального впливу, у виявленні тісно пов'язаних між собою та прийнятті на основі проведеного аналізу рішення щодо можливого звуження обраного набору факторів.

### Матеріали та методи

Перший етап дослідження включав проведення анкетування спеціалістів з КВ та лабораторної діагностики, які мають досвід в оцінці цих показників як у ході КВ, так і у звичайній клінічній практиці. У розроблених анкетах експертам пропонувався оцінити вплив факторів, які не пов'язані із досліджуваним лікуванням, на кожен з клінічних показників. На основі отриманих оцінок кожному фактору були присвоєні відповідні ранги.

На другому етапі дослідження вивчався взаємозв'язок факторів впливу, для чого використовувались статистичні методи, а саме проведення кореляційного аналізу за значеннями встановлених рангів, який включав у себе визначення напрямку зв'язку, вимірювання його щільності та оцінку достовірності показників кореляції.

### Результати та їх обговорення

Вивчення напрямку та щільності зв'язку передбачало визначення коефіцієнтів кореляції для виділених факторів впливу (X<sub>1</sub>-X<sub>8</sub>) та побудову кореляційних матриць.

Коефіцієнт кореляції розраховувався за формулою [1]:

$$\rho = 1 - \frac{6}{n^3 - n} \sum_{i=1}^n (p_{i1} - p_{i2}),$$

де:  $p_{i1}$  та  $p_{i2}$  – відповідно перший та другий ранг з кожної аналізованої пари;  $n$  – кількість досліджуваних факторів.

Інтерпретація цих кореляційних матриць проводилась згідно зі шкалою Чедокка [1], за якою значення коефіцієнта парної кореляції, яке перевищує 0,7, свідчить про наявність ви-

сокого рівня зв'язку. Відповідно до цього для кожної досліджуваної змінної були виділені пари факторів, які тісно пов'язані один з одним (табл. 1).

Було встановлено, що найбільш пов'язаними між собою є наступні фактори:

- їжа (харчування) (X<sub>1</sub>) та вода і напої (X<sub>2</sub>);
- режим життєдіяльності (X<sub>4</sub>) та психологічний вплив з боку оточуючих людей (X<sub>5</sub>);
- різні фізичні поля природного та технічного походження (X<sub>6</sub>) та внутрішні пошуково-інтелектуальні дії самого пацієнта (X<sub>7</sub>).

До того ж, напрямок кореляційного зв'язку для всіх виділених пар взаємопов'язаних факторів є прямим.

Кореляція таких факторів як внутрішні інтелектуально-пошукові дії самого пацієнта (X<sub>7</sub>) – шкідливі звички (X<sub>8</sub>), різні фізичні поля природного та технічного походження (X<sub>6</sub>) – повітряне середовище життєдіяльності (X<sub>3</sub>) та шкідливі звички (X<sub>8</sub>) – різні фізичні поля природного та технічного походження (X<sub>6</sub>) була виявлена тільки для одного клінічного показника – «Якість життя», тому можна зро-



Таблиця 2

## Значення t-критерію, розраховані для кожної пари тісно пов'язаних факторів

Пари факторів	Досліджувані змінні					
	загальний аналіз крові	біохімічний аналіз крові	загальний аналіз сечі	ЕКГ	артеріальний тиск	якість життя
(X <sub>1</sub> ) – (X <sub>2</sub> )	-	-	3,74*	3,82*	3,22*	-
(X <sub>4</sub> ) – (X <sub>5</sub> )	-	6,29*	-	3,82*	-	-
(X <sub>6</sub> ) – (X <sub>7</sub> )	4,05*	3,81*	4,83*	-	2,19*	-

Примітка. \* – з імовірністю 95%.

бити припущення, що цей зв'язок не є систематичним, та не включати ці результати для подальшого аналізу.

Оцінка достовірності виявлених зв'язків полягала у перевірці статистичної значущості коефіцієнтів парної кореляції для утворених пар факторів, яка здійснювалась за допомогою t-критерію Стюдента. Для цього на основі даних кореляційної матриці були розраховані значення t-критерію, які наводяться у табл. 2. Порівняння їх із критичним значенням  $t_{\text{кр}}=2,13$  ( $k=15$ ), яке визначалося за таблицею розподілу Стюдента, показало, що кореляційна залежність з імовірністю 95% є значущою.

Перша пара факторів (X<sub>1</sub> – X<sub>2</sub>) була виділена для трьох досліджуваних змінних, а саме: «Загальний аналіз сечі», «ЕКГ» та «Артеріальний тиск». Зв'язок всередині цієї пари можна пояснити загальним характером та природою джерела впливу. З огляду на це можна запропонувати їх поєднання та виділення узагальненого фактора впливу «Харчування та питний режим».

Режим життєдіяльності (X<sub>4</sub>) та психологічний вплив з боку оточуючих людей (X<sub>5</sub>) утворюють другу пару факторів впливу, які характеризуються високим рівнем взаємозв'язку між собою стосовно досліджуваних «Біохімічний аналіз крові» та «ЕКГ». Кореляція цих факторів, можливо, пов'язана з їх впливом на загальний емоційний стан пацієнта (добровольця), рівень

стресу, втомленість та, відповідно, загальну опірність організму зовнішнім негативним впливам. З метою об'єднання факторів (X<sub>4</sub>) та (X<sub>5</sub>) пропонуємо ввести фактор «Рівень стресового напруження організму», який найбільш повно відображає властивий їм характер впливу.

Прогнозованим наслідком такого об'єднання при подальшому дослідженні впливу нелікувальних факторів на клінічні показники у КВ за допомогою методу експертних оцінок може бути отримання оцінки узагальненого вектора впливу для пари пов'язаних факторів, що є доцільним та підвищить точність аналізу, якщо вплив кожного з них є незначним. У випадку високої вираженості цього впливу, агрегування факторів не дозволить виявити його істинний рівень, дасть невірну інтерпретацію аналізу та стане перешкодою для виявлення найбільш істотних факторів впливу.

Для більшості з досліджуваних змінних («Загальний аналіз крові», «Біохімічний аналіз крові», «Загальний аналіз сечі» та «Артеріальний тиск») є характерним взаємозв'язок факторів (X<sub>6</sub>) та (X<sub>7</sub>) (різні фізичні поля природного та технічного походження та внутрішні інтелектуально-пошукові дії самого пацієнта). Однозначно інтерпретувати ці результати неможливо, адже вплив цих факторів має різну природу, походження та мішені дії, і вони не можуть бути логічно пов'язані між собою через відсутність кау-

зального зв'язку. Відповідно до цього, поєднання факторів (X<sub>6</sub>) – (X<sub>7</sub>) з утворенням одного, який би узагальнював їх напрями впливу, є неможливим, тому авторами було розглянуто два варіанти вирішення цього ускладнення.

Перший варіант полягає у вилученні з пари факторів X<sub>6</sub> – X<sub>7</sub> того, який має найбільшу кількість високих значень кореляції з іншими факторами впливу. Спираючись на дані кореляційної матриці та відповідно до табл. 1, із запропонованого набору факторів впливу мають бути вилучені різні фізичні поля природного та технічного походження (X<sub>6</sub>).

Згідно із другим варіантом обидва фактори впливу (X<sub>6</sub>) та (X<sub>7</sub>) пропонується включити до моделі, що описує врахування впливу нелікувальних факторів при оцінці результатів КВ, використовуючи при цьому коефіцієнт взаємозв'язку.

За отриманими результатами авторами планується подальше дослідження запропонованих моделей врахування кореляційних факторів та їх верифікація стосовно ефективності застосування при плануванні КВ та виборі статистичної моделі аналізу даних.

## ВИСНОВКИ

1. Встановлена потреба у визначенні впливу нелікувальних факторів на клінічні показники, які використовуються практично у кожному КВ для оцінки стану пацієнта/добровольця, а також змінних переносимості та ефективності.

2. Для забезпечення точності подальшого аналізу щодо доцільності врахування факторів, не пов'язаних із лікуванням, при оцінці результатів КВ було досліджено їх взаємозв'язок методом кореляційного аналізу із використанням оцінок, отриманих після проведення анкету-

вання спеціалістів. Встановлено, що тісно пов'язаними між собою є наступні пари факторів: їжа (харчування) ( $X_1$ ) та вода і напої ( $X_2$ ); режим життєдіяльності ( $X_4$ ) та психологічний вплив з боку оточуючих людей ( $X_5$ ); різні фізичні поля природного та технічного походження

( $X_6$ ) та внутрішні інтелектуально-пошукові дії самого пацієнта ( $X_7$ ).

3. За допомогою об'єднання змістовно близьких факторів запропоновані варіанти моделі врахування пов'язаних факторів, верифікація яких планується авторами у подальшому дослідженні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Давнис В.В., Тунякова В.И. Прогнозные модели экспертных предпочтений. – Воронеж: Изд-во Воронеж. гос. ун-та, 2005. – 248 с.
2. Доброва В.Є., Зупанець І.А. // Клінічна фармація. – 2012. – Т. 16, №1. – С. 18-21.
3. Клинические испытания лекарств / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Белоусова и др. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: МОРИОН, 2006. – 456 с.
4. 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/lwas/main.cgi?nreg=z1010-09>
5. Bhatt A. // Perspectives Clinical Res. – 2011. – Vol. 2. – P. 124-128.
6. Colin Baigent, Frank E. Harrel, Marc Buyse et al. // Clinical Trials. – 2008. – Vol. 5. – P. 49-55.
7. Daniel Y.T.Fong // Drug Information J. – 2001. – Vol. 35. – P. 839-844.
8. Lawrence M. Friedman, Curt D. Furberg, David L. DeMets Fundamentals of Clinical Trials. – 4<sup>th</sup> Edition. – Springer, 2010. – 445 p.

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

Надійшла до редакції 08.08.2012 р.