

СТАТИСТИЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ КЛІНІЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ ПЕРЕНΟΣИМОСТІ ПРЕПАРАТУ “АЛЬТАБОР”

В.Є.Доброва, М.Г.Старченко, Т.В.Саєнко**

Національний фармацевтичний університет
ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”*

Ключові слова: клінічне дослідження; статистичні методи; альтабор; клінічні показники; одноразова доза; курсова доза; переносимість

Розроблена методика обґрунтування кількості добровольців, необхідних для проведення дослідження. Враховуючи складність вибору одного основного параметра для оцінки переносимості препарату, запропонована шкала оцінки переносимості і методика застосування вагових коефіцієнтів. Частина показників була трансформована в дихотомічні змінні. Розрахунок сумарного вагового коефіцієнта показав, що препарат має добру переносимість при одноразовому прийомі дози 40, 80, 240 мг. Статистично значущої різниці в оцінці стану пацієнтів при збільшенні дози не встановлено. По запропонованій методиці визначалася переносимість курсової дози препарату “Альтабор”. Встановлена добра переносимість курсової дози препарату. В процесі даного дослідження була розроблена методика статистичного забезпечення I фази клінічних випробувань лікарських засобів, яка також знайшла застосування при проведенні ЗАТ НПЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ, Україна) інших клінічних досліджень.

Створення нового лікарського засобу (ЛЗ) неможливе без завершального етапу — проведення клінічних досліджень, які мають виконуватися у відповідності до вимог Належної клінічної практики (GCP) та базуватися на принципах доказової медицини. Невід’ємною частиною таких досліджень має бути обґрунтоване планування експерименту з використанням статистичних методик обробки результатів [1].

Тестування лікарського засобу складається з п’яти основних етапів: доклінічного випробування; I фази — вивчення переносимості ЛЗ та його впливу на людину; II фази — доведення клінічної ефективності ЛЗ; III фази — порівняльно-доказове підтвердження переваг нового ЛЗ перед відомими препаратами-аналогами; IV фази — постмаркетингові дослідження [1, 2].

На сьогодні в Україні досить невелика кількість фармацевтичних підприємств займається розробкою оригінальних ЛЗ від перших кроків вибору діючої субстанції до проведення випробувань за участю хворих, тому планування проведення I фази клінічних досліджень з дотриманням вимог Належної клінічної практики (GCP) не має чітких регуляторних засад та методичних рекомендацій щодо вибору методів обробки результатів.

При розробці та впровадженні у виробництво нового оригінального протівірусного препарату “Альтабор” фахівцями ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” було заплановано та проведено на базі Клініко-діагностичного центру Національного фармацевтичного університету I фази клінічних досліджень, у процесі підготовки якої необхідно

було розробити та обґрунтувати статистичний план аналізу переносимості цього ЛЗ.

Матеріали та методи

I фази клінічних досліджень можна віднести до класу пошукових досліджень, дизайн яких потребує більш гнучкого підходу та особливої уваги до статистичного планування експерименту [2, 5, 6].

Дане дослідження препарату “Альтабор” розділене на два етапи: вивчення переносимості однократної дози препарату: по 40, 80 та 240 мг і вивчення переносимості курсової дози. Тому при плануванні експерименту було використано дизайн на основі послідовних груп.

Враховуючи те, що використання препарату “Альтабор” передбачається у широкого кола пацієнтів та факт необхідності оцінки його нешкідливості, було розроблено методику обґрунтування кількості добровольців.

Результати та їх обговорення

Для оцінки курсової переносимості препарату “Альтабор” було

В.Є.Доброва — вчений секретар наукового відділу Національного фармацевтичного університету (м. Харків)

М.Г.Старченко — керівник групи доклінічного та клінічного вивчення відділу фармакологічного нагляду та клінічного забезпечення ЗАТ НВЦ “Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод” (м. Київ)

необхідно визначити різницю між відповідними парами діагностичних показників до та після прийому препарату ($\varepsilon = \mu - \mu_0$). Можна вважати, що у разі ідеальної переносимості препарату всі клінічні показники і дані лабораторних досліджень, зафіксовані у добровольців при скринінгу (до початку прийому препарату) та після прийому препарату, залишаться у нормі, тобто $\varepsilon = 0$.

Тоді необхідну кількість добровольців, які мають взяти участь у дослідженні, можна оцінити за формулою [7]:

$$n_{\text{загальне}} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2 \sigma^2}{\varepsilon^2} = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\theta^2}, \quad (1)$$

де: $\varepsilon = \mu - \mu_0$;

μ — значення показників стану добровольців після прийому препарату;

μ_0 — значення показників стану добровольців до прийому препарату;

$$\theta = \frac{|\varepsilon|}{\sigma}$$

У нормі клінічні показники і дані лабораторних досліджень людини можна оцінити за допомогою інтервальної оцінки: $\mu_0 \pm 2\sigma$ або $\mu_0 \pm 3\sigma$. Отже, якщо після прийому препарату стан добровольця відповідає нормі, тоді $\varepsilon_n \leq (2...3)\sigma$, а $\theta_n \leq (2...3)$.

Передбачається, що потужність випробування складатиме 80% ($\beta = 0,2$; $z_{\beta} = 0,84$), рівень значимості $\alpha = 0,05$ ($z_{\alpha/2} = 1,96$). Об'єм вибірки (необхідна кількість добровольців) для заданих параметрів можна визначити за таблицями, наведеними у [4]: $n_{\text{загальне}} = 24$, при цьому $\theta = 0,6$ і $\theta < \theta_n$. Отже, кількість добровольців, які беруть участь у дослідженні, може дорівнювати 24.

Для оцінки переносимості одноразової дози препарату 40 мг, 80 мг, 240 мг повинні проводитися паралельні порівняння відповідних діагностичних показників у трьох групах. Тоді об'єм вибірки визначається за формулою:

$$n_{\text{групи}} = \frac{\lambda}{\Delta}. \quad (2)$$

При $\beta = 0,2$ і рівні значимості $\alpha = 0,05$ з таблиць визначаємо, що $\lambda = 9,64$,

$$\Delta = \frac{1}{\sigma^2} \sum_{i=1}^3 (\mu_i - \bar{\mu})^2 = 1,2,$$

тоді об'єм кожної з трьох вибірок може складати $n_{\text{групи}} = 8$.

Клінічне дослідження проводилося з поетапним включенням добровольців у групи, тому виконана проста рандомізація, а рандомізаційні номери надавалися добровольцям у порядку включення їх у дослідження. Це допускається вимогами Належної клінічної практики (GCP), тому що проводиться тільки вивчення безпечності альтабору за участю здорових добровольців без дослідження терапевтичного ефекту препарату [1, 2, 5, 6].

Необхідність встановлення безпечності як одноразової дози препарату "Альтабор", так і вивчення переносимості курсової дози накладає певні вимоги на вибір головної змінної, яка має в повній мірі довести ступінь нешкідливості цього препарату. Враховуючи те, що дослідження складається з двох етапів, було запропоновано оцінювати переносимість на кожному з них та ввести окремі коефіцієнти для оцінки переносимості одноразових доз препарату, а також для оцінки курсової дози. Розрахунок цих коефіцієнтів базується на схемі проведення досліджень, а також запропонованих дослідниками клінічної бази медико-діагностичних показників моніторингу стану добровольців.

За вимогами протоколу клінічних досліджень потрібно оцінювати: суб'єктивні скарги добровольців, які фіксуються в індивідуальних реєстраційних формах (ІРФ); результати фізикального обстеження, клінічні показники, що описують стан пацієнта (артеріальний тиск (АД), частота серцевих скорочень (ЧСС), параметри електрокардіограм (ЕКГ), температура тіла); показники лабораторних обстежень крові (ре-

зультати загального та біохімічного аналізу крові, показники коагулограми); загальний аналіз сечі на відповідність або невідповідність нормі. Враховуючи важливість оцінки кожного з цих показників та їх вплив на загальну характеристику стану добровольця, неможливо відокремити будь-який з них та використовувати у якості головної змінної для оцінки переносимості. Тому було розроблено методику оцінки переносимості препарату за величиною сумарного вагового коефіцієнту.

Показники, які можна визначити на відповідність або невідповідність нормі було трансформовано у дихотомічні змінні. До цих параметрів було віднесено суб'єктивні скарги добровольців, результати фізикального обстеження, а також показники загального аналізу сечі. Клінічні показники, які описують стан пацієнта (АД, ЧСС, ЕКГ, температура), також розглядалися на відповідність та невідповідність нормі, а їх оцінка трансформувалася у дихотомічну змінну. Крім того, клінічні показники АД, ЧСС, ЕКГ та температури оцінювалися за допомогою описової статистики. Для кожного дня за схемою проведення дослідження для цих показників (АД, ЧСС, ЕКГ, температура) визначалися середнє, медіана, середнє квадратичне відхилення, мінімальне та максимальне значення, об'єм вибірки [4].

Результати загального та біохімічного аналізів крові, а також параметри коагулограми оцінювалися як числові випадкові змінні [3].

На першому етапі, коли оцінювалася переносимість одноразових доз препарату "Альтабор", для дихотомічних змінних розраховувалися показники описової статистики (частота і частка у відсотках) для кожної з трьох груп у відповідності до схеми проведення випробування. Далі для кожної змінної формулювалася статистична гіпотеза про те, що в кожній групі частки невідповідностей, які виникли до прийому препарату, дорівнюють часткам невідповідностей, які з'яви-

Таблиця

**Шкала оцінки переносимості препарату
за сумарним ваговим коефіцієнтом**

Сумарний ваговий коефіцієнт	Переносимість
5 балів	відмінна
4-3 бали	добра
2 бали	задовільна
1-0 балів	незадовільна

лися у добровольців після прийому препарату. Дослідження цих гіпотез проводилося за допомогою критерію МакНемара або за допомогою методу порівняння часток і визначалася статистична значущість їх відмінностей. При проведенні порівнянь у випадку, коли виникали повторні порівняння, вводилася поправка Бонферроні.

Для кожної групи та для кожної дихотомічної змінної визначався ваговий коефіцієнт (k_{ij}), де: k_{1j} — оцінка суб'єктивних скарг добровольців; k_{2j} — оцінка результатів фізикального обстеження; k_{3j} — оцінка клінічних показників (АД, ЧСС, ЕКГ, температура); k_{5j} — оцінка показників відповідності загального аналізу сечі; $j = 1, 2, 3$ — номер групи). Якщо перевірка гіпотез дає негативну відповідь про статистичну значущість відхилень відповідної змінної, ваговому коефіцієнту k_{ij} привласнюється "1", у протилежному випадку — "0".

Для результатів загального та біохімічного аналізів крові, а також параметрів коагулограми розраховувалися показники описової статистики (медіана, середнє квадратичне відхилення, мінімальне та максимальне значення, об'єм

вибірки); визначалися показники індивідуальної різниці для оцінки кожного параметра як різниця між значенням, виміряним при скринінгу та у відповідний день за схемою випробувань; перевірялася нормальність розподілу індивідуальних різниць за допомогою критерію Шапіро-Уїлка, а також проводилася оцінка статистичних гіпотез щодо рівності середніх оцінок параметрів, виміряних при скринінгу та у відповідний день за схемою випробувань у кожній групі.

Для кожної групи визначається ваговий коефіцієнт (k_{4i} , де $i = 1, 2, 3$ — номер групи), якому привласнюється "1", якщо перевірка гіпотези про рівність середніх індивідуальних різниць для кожного параметра, отриманого в результаті загального і біохімічного аналізу крові, а також коагулограми в кожній групі дає негативну відповідь про статистичну значущість відхилень. У протилежному випадку коефіцієнт складає "0".

За результатами розрахунків вагових коефіцієнтів визначався сумарний ваговий коефіцієнт для кожної групи добровольців, які приймали одноразову дозу препарату "Альтабор" по 40, 80, 240 мг:

$$K_j = \sum_{i=1}^5 k_{ij}, \quad (3)$$

де k_{ij} — п'ять вищенаведених вагових коефіцієнтів для трьох груп добровольців ($j = 1, 2, 3$).

Для оцінки переносимості препарату була розроблена шкала (табл. 1), за якою кожному значенню вагового коефіцієнта привласнювався відповідний ступінь переносимості.

Оцінка переносимості курсової дози препарату "Альтабор" проводилася аналогічним чином лише при оцінці показників стану добровольців, які були виключені у міжгрупові порівняння.

ВИСНОВКИ

Статистична обробка результатів першої фази клінічного дослідження препарату "Альтабор" прийому однократної дози не виявила значущих відмінностей в оцінках суб'єктивних скарг добровольців, результатів фізикального обстеження, клінічних показників та аналізу сечі, визначених при скринінгу та у контрольні дні. Тому відповідні вагові коефіцієнти складають "1". При оцінці результатів загального та біохімічного аналізів крові були виявлені суттєві, статистично значущі розбіжності, тому ваговий коефіцієнт складає "0". Розрахований для кожної з трьох груп сумарний ваговий коефіцієнт дорівнює 4, тобто цей препарат має добру переносимість при однократному прийомі дози 40, 80, 240 мг. Причому статистично значущої різниці у оцінці стану пацієнтів при збільшенні дози не виявлено. Визначена аналогічним чином переносимість курсової дози також оцінена як добра.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Пер. с англ. — М.: Практика, 1998 — 459 с.
2. Клинические испытания лекарственных препаратов / Под ред. В.И.Мальцева, Т.К.Ефимцевой, Ю.Б.Билоусова, В.Н.Коваленко. — 2-е изд., перераб и доп. — К.: МОРИОН, 2006. — 450 с.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабиц П.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях. — К.: Морион, 2002. — 160 с.
4. Орлов А.И. Прикладная статистика: Учеб. — М.: Изд-во "Экзамен", 2004. — 656 с.
5. Орлов А.И. Нечисловая статистика. — М.: МЗ-Пресс, 2004. — 513 с.

6. Чубенко А.В., Бабич П.Н., Лапач С.Н. и др. *Принципы применения статистических методов при проведении клинических испытаний лекарственных средств: Метод. рекоменд.* — К.: Издательский дом “Авиценна”, 2003. — 60 с.
7. Chow S.C., Shao J., Wang H. *Sample Size Calculations in Clinical Research.* — London: Taylor&Francis, 2003. — 358 p.

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

Надійшла до редакції 14.01.2009 р.

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

Про підозрювану побічну дію препарату, який містить **амоксицилін** (Антибактеріальні засоби для системного застосування. Бета-лактамі антибіотики, пеніциліни. Код АТС J01C A04)

Хворому П. (52 роки) на гострий бронхіт було призначено препарат, який містить амоксицилін (перорально по 500 мг 2 рази на добу). Після третього застосування препарату, який містить амоксицилін, у хворого з’явилися висипання за типом кропив’янки та відчуття свербежу. Одночасно хворий приймав амбробене, хілак-форте. Препарат, який містить амоксицилін, було відмінено, для корекції стану призначено тавегіл, алертек, ентеросгель. Після вжитих заходів зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від регіонального відділення по м. Києву ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

Про підозрювану побічну дію препарату, діючою речовиною якого є **лізиноприл** (Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Код АТС C09A A03)

Хворій Ч. (54 роки) з діагнозом: ГХ II ст. було призначено препарат, діючою речовиною якого є лізиноприл (перорально по 10 мг 2 рази на добу). Через дві доби після початку прийому препарату, діючою речовиною якого є лізиноприл, у хворі розвинувся набряк обличчя та рук, з’явилось відчуття свербежу шкіри. Після відміни препарату, діючою речовиною якого є лізиноприл, зазначені явища минули без наслідків.

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

Інформація надійшла від Тернопільського регіонального відділення ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України.

*Просимо про виникнення будь-якої підозрюваної побічної дії при застосуванні ліків обов’язково повідомляти у відділ фармакологічного нагляду ДП “Державний фармакологічний центр” МОЗ України за адресою: 01042, м. Київ, вул. Чигоріна, 18, тел./факс 286-7505.
E-mail: vigilance@pharma-center.kiev.ua.*