Казахский национальный университет имени аль-Фараби
Факультет медицины и здравоохранения
Кафедра фундаментальной медицины

Лекция 2.1

Поиск информации для доказательной базы лекарственных средств

Дисциплина: Дизайн экспериментов в разработке лекарственных средств (DERLS 5208)

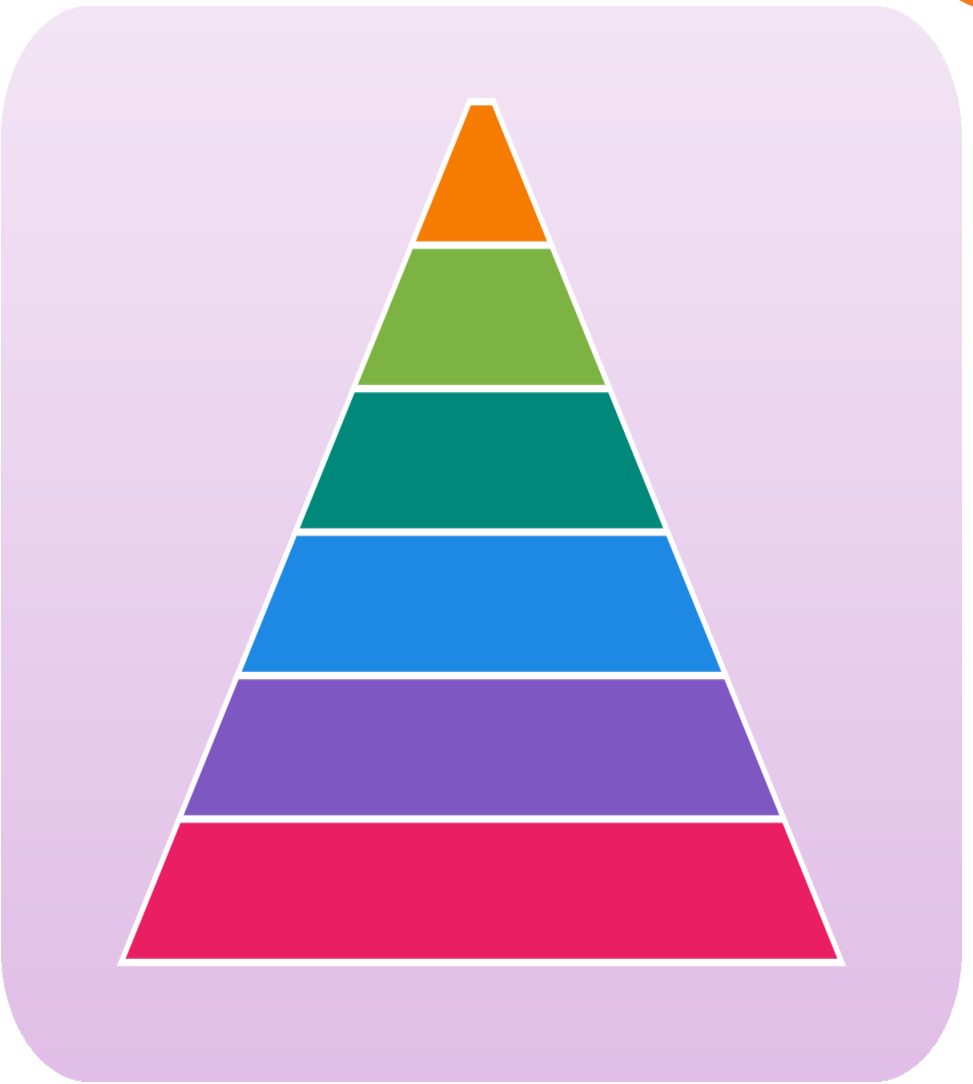
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Сформировать понимание иерархии доказательств в биомедицине, научить находить, оценивать и систематизировать данные доклинических и клинических исследований, регуляторные документы и регистры испытаний для обоснования эффективности и безопасности лекарственных средств.

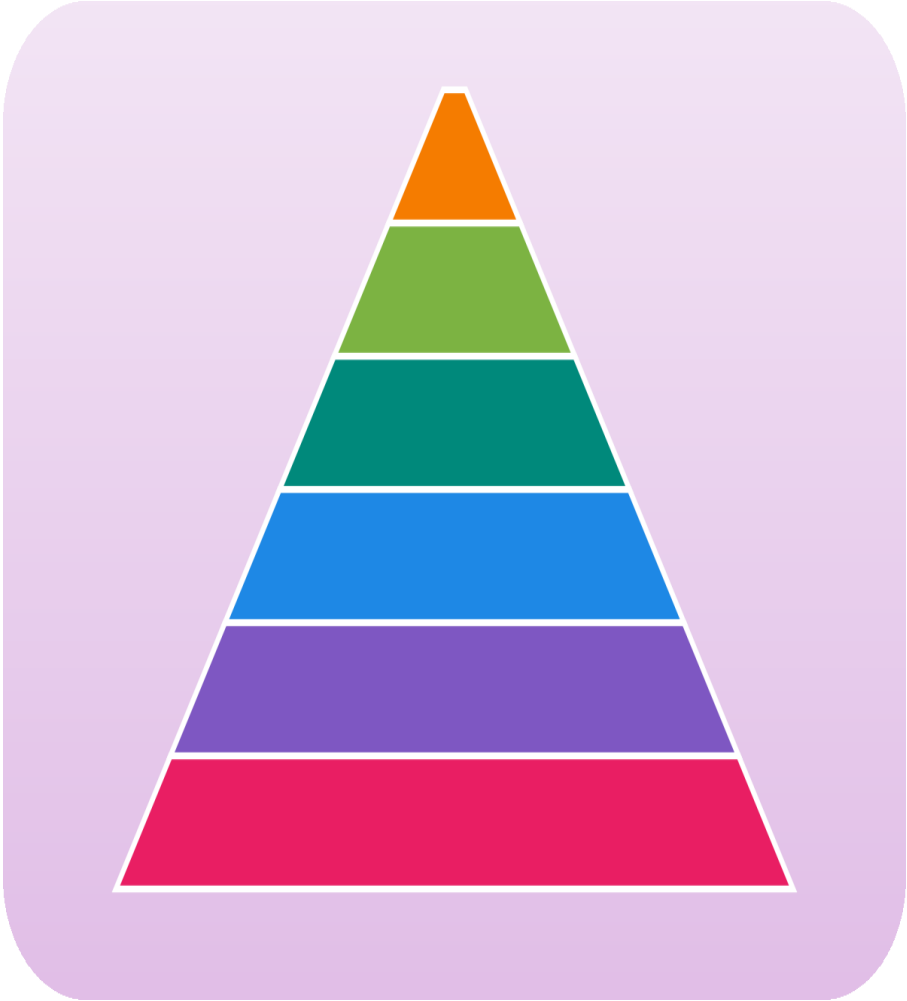


Вопросы для обсуждения

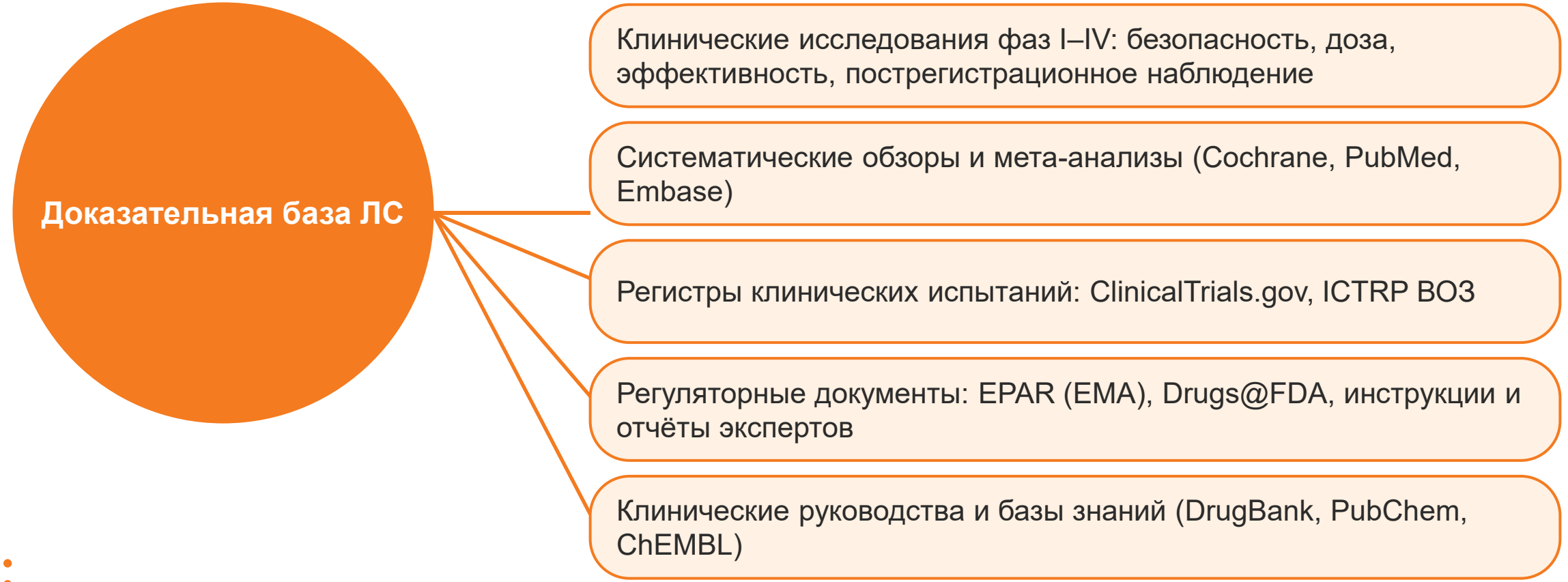
- Какие источники формируют доказательную базу лекарственного средства?
- Чем различаются RCT, когортные исследования и систематические обзоры?
- Как оценивается достоверность доказательств (GRADE, RoB 2)?

Доказательная медицина и доказательная база ЛС

- Доказательная медицина – добросовестное, точное и осмысленное использование лучших современных доказательств при принятии решений (Sackett et al., 1996).
- Доказательная база лекарственного средства – совокупность доклинических, клинических и пострегистрационных данных об эффективности и безопасности.
- Термин введён рабочей группой Evidence-Based Medicine Working Group в 1992 г. (Guyatt et al.).
- Задача исследователя: найти, критически оценить и применить доказательства при планировании эксперимента.

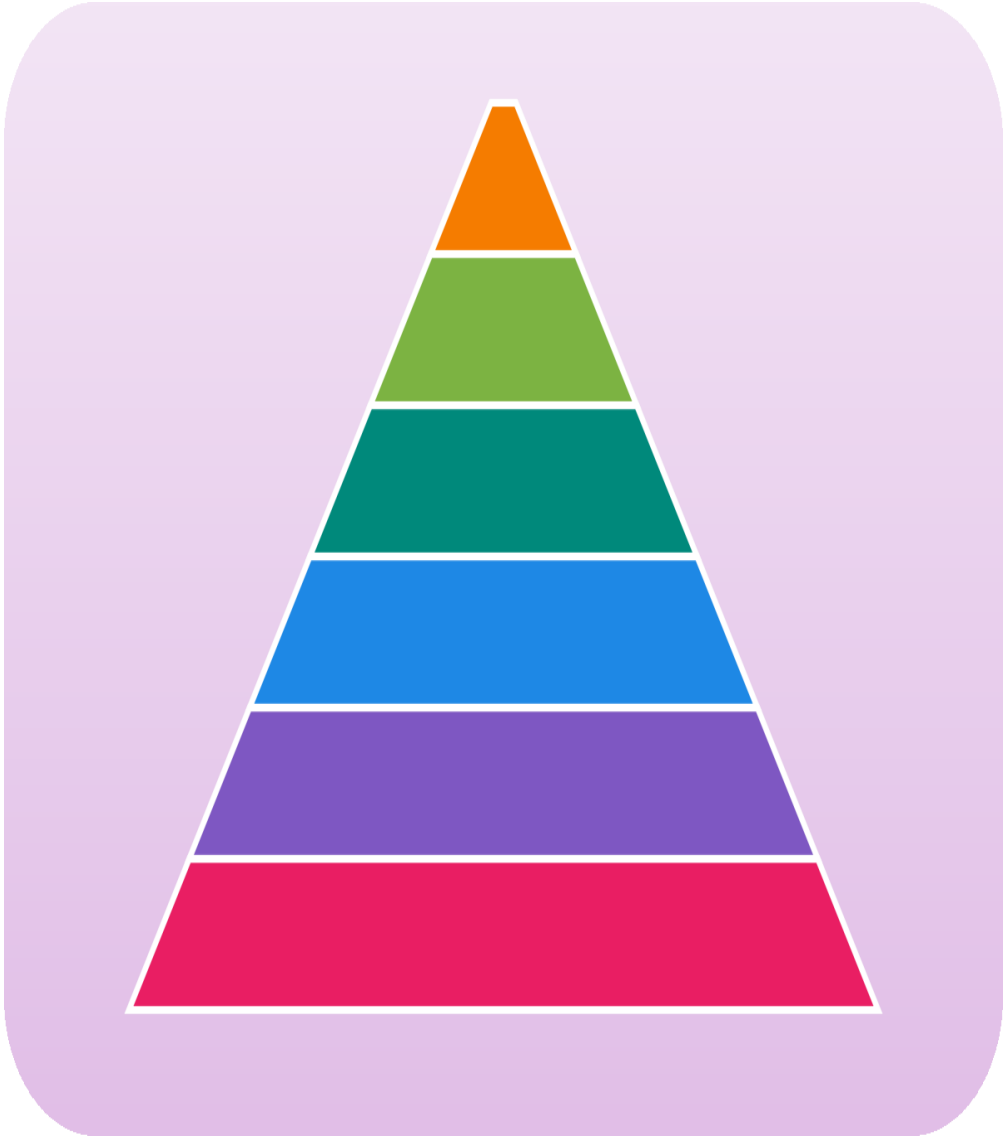


Источники доказательств для лекарственного средства



Иерархия доказательств (пирамида)

- Вершина: систематические обзоры и мета-анализы рандомизированных исследований.
- Далее: рандомизированные контролируемые исследования (RCT).
- Когортные исследования и исследования «случай–контроль».
- Серии случаев, описание клинических случаев.
- Основание: мнение экспертов, доклинические данные.
- Современная трактовка (Murad et al., 2016): систематические обзоры – линза, через которую оценивают качество доказательств.



Основные дизайны исследований

Дизайн	Суть	Сильные стороны	Ограничения
RCT	Случайное распределение участников между вмешательством и контролем	Минимум систематических ошибок; причинность	Стоимость, строгие критерии отбора
Когортное	Наблюдение за группами по воздействию во времени	Частота, риск, редкие воздействия	Конфаундеры, длительность
Случай–контроль	Сравнение больных и здоровых по прошлому воздействию	Редкие исходы, быстро и дёшево	Ошибка воспоминания, отбора
Систематический обзор / мета-анализ	Структурированный поиск и объединение результатов	Повышение мощности, обобщение	Качество зависит от первичных работ

Подробно типы и дизайны исследований рассматриваются в практическом занятии 2.1.

Алгоритм поиска доказательств по лекарственному средству

1. **Определить вопрос** формулировка PICO для препарата и показания.
2. **Найти обзоры** Cochrane Library, PubMed (фильтр Systematic Review).
3. **Найти первичные RCT** PubMed, Embase, CENTRAL.
4. **Проверить регистры** ClinicalTrials.gov, ICTRP – неопубликованные и текущие исследования.
5. **Изучить регуляторные данные** EPAR (EMA), Drugs@FDA – отчёты экспертов.
6. **Оценить достоверность** RoB 2, GRADE; зафиксировать результат.



Оценка достоверности доказательств: GRADE

01

Высокая

Дальнейшие исследования вряд ли изменят оценку эффекта.

02

Умеренная

Дальнейшие исследования могут повлиять на уверенность в оценке.

03

Низкая

Вероятно, повлияют на оценку и могут её изменить.

04

Очень низкая

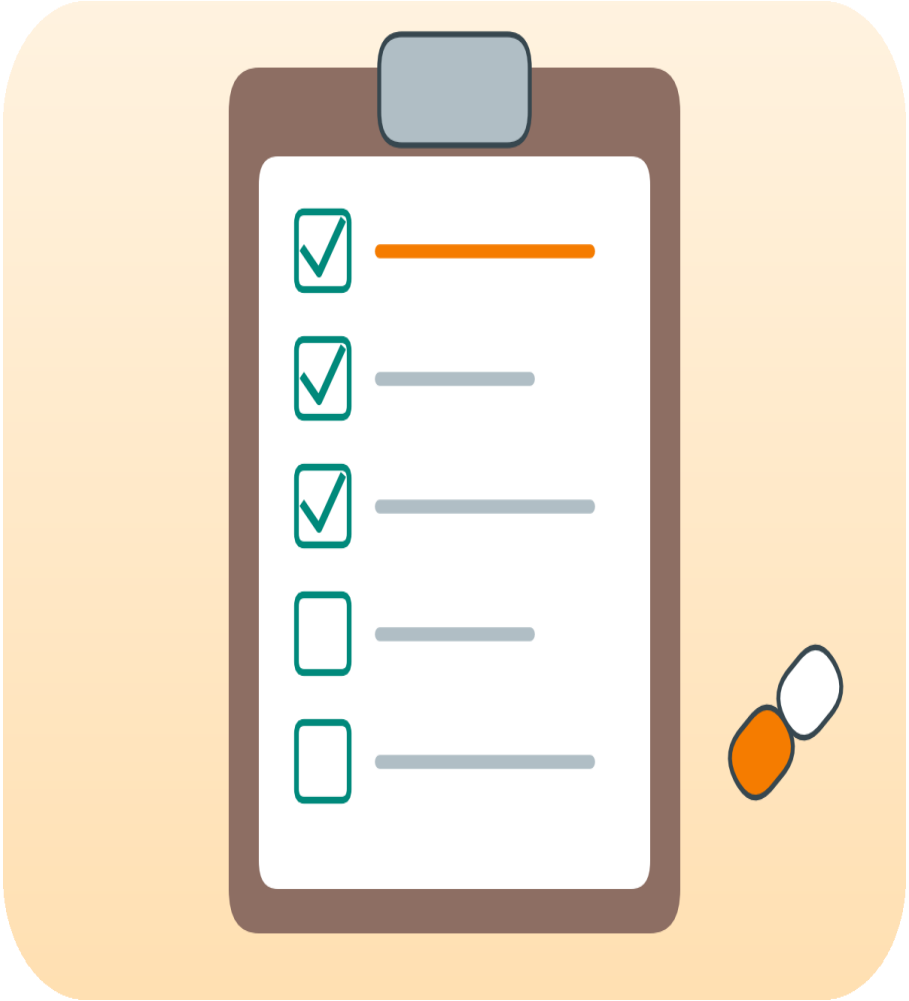
Оценка эффекта крайне неопределённа.



Понижают уровень: риск систематических ошибок, непоследовательность, непрямота, неточность, публикационное смещение (Guyatt et al., 2008). Повышают: большой эффект, зависимость «доза–эффект».

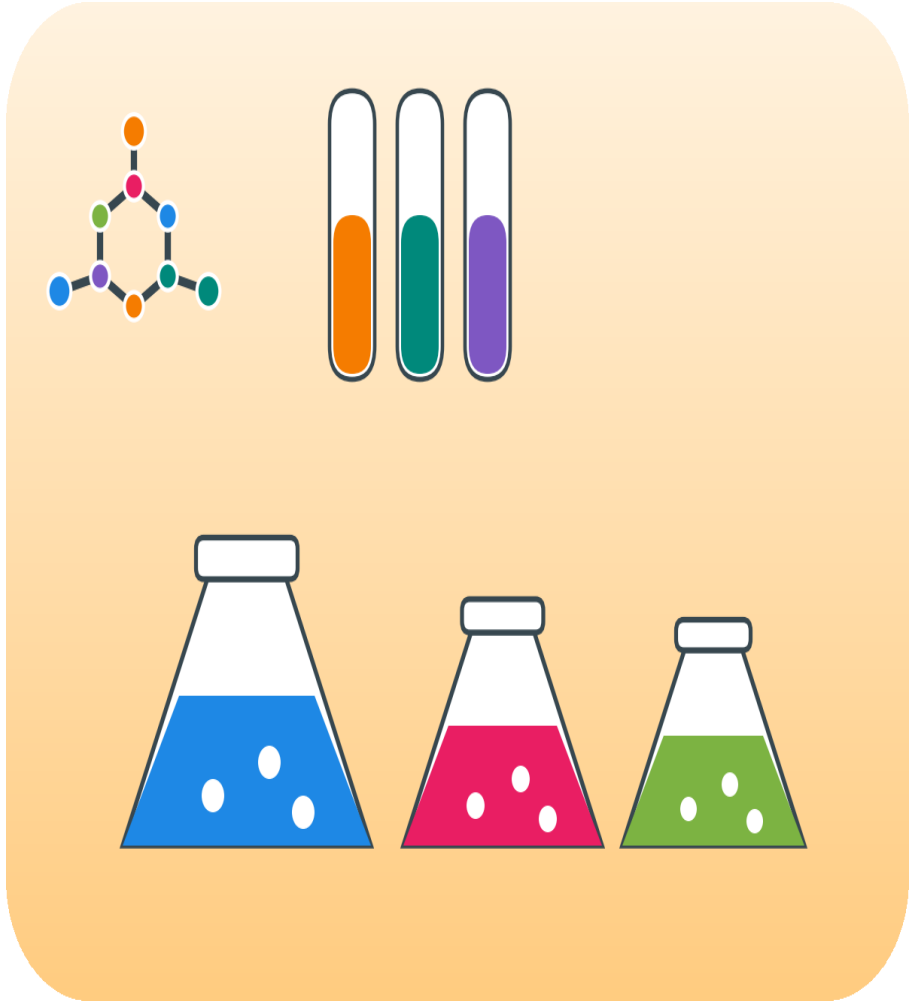
Риск систематических ошибок (Risk of Bias)

- **RoB 2 (Cochrane):** оценка RCT по доменам: рандомизация, отклонения от вмешательства, пропущенные данные, измерение исхода, выбор отчётных результатов (Sterne et al., 2019).
- **SYRCLE:** инструмент для исследований на животных (Hooijmans et al., 2014).
- **Публикационное смещение:** положительные результаты публикуются чаще; проверка – воронкообразная диаграмма (funnel plot).
- **Конфликт интересов:** источник финансирования следует указывать и учитывать при оценке.



Доклинические доказательства

- In vitro: ферментативные и клеточные тесты, IC50/EC50, цитотоксичность.
- In silico: докинг, QSAR, прогноз ADMET – предварительный отбор соединений.
- In vivo: модели на животных, токсикология, фармакокинетика (ARRIVE 2.0 – отчётность).
- Системные обзоры доклинических данных помогают уменьшить число животных (принцип 3R: Replacement, Reduction, Refinement).



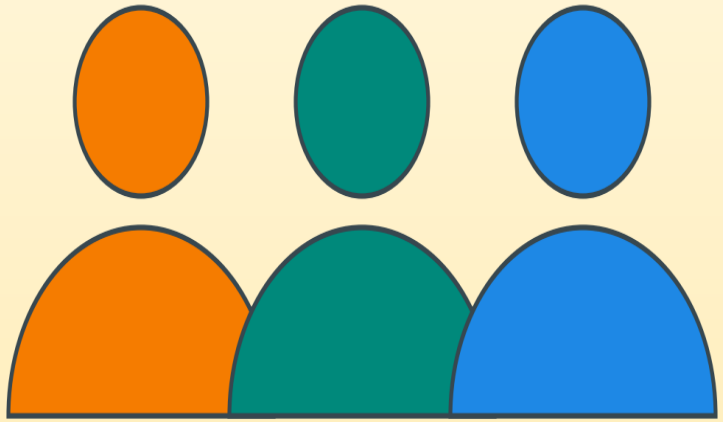
Регуляторные и регистровые источники

- **ClinicalTrials.gov:** регистр клинических исследований (NLM); статус, дизайн, исходы, результаты.
- **ICTRP (ВОЗ):** единый портал национальных регистров, включая регистры стран ЕАЭС и Азии.
- **EMA – EPAR:** публичные оценочные отчёты по зарегистрированным препаратам ЕС.
- **Drugs@FDA:** одобрения, этикетки и обзоры FDA по препаратам США.
- **DrugBank, PubChem, ChEMBL:** данные о мишенях, структурах, активности.



Типичные ошибки при формировании доказательной базы

- Опора на единичное исследование без обзора литературы.
- Игнорирование неопубликованных данных и регистров.
- Смешение силы и достоверности доказательств.
- Отсутствие оценки риска систематических ошибок.
- Цитирование реферата вместо полного текста.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Understanding «Levels of Evidence» – What are Levels of Evidence?
Иерархия и уровни доказательств

Climbing the Pyramid of Evidence
Пирамида доказательств, роль систематических обзоров

Evidence Based Medicine: Systematic Reviews
Основы систематических обзоров

Сайты и базы данных

ClinicalTrials.gov
Регистр клинических исследований

WHO ICTRP
Международная платформа регистров

Cochrane Library
Систематические обзоры

GRADE Working Group
Оценка достоверности доказательств

Drugs@FDA
Одобренные препараты FDA

DrugBank
База данных о лекарственных средствах



Заключение

- Доказательная база ЛС складывается из доклинических, клинических и регуляторных данных.
- Систематические обзоры и RCT обеспечивают наиболее достоверные доказательства.
- Достоверность оценивают инструментами GRADE и RoB 2.
- Поиск должен включать регистры испытаний и регуляторные документы.
- Результаты поиска служат основой для формулирования гипотезы и дизайна эксперимента.

Список литературы

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine: a new approach to teaching the practice of medicine // JAMA. 1992. Vol. 268, No. 17. P. 2420–2425.
2. Sackett D.L., Rosenberg W.M.C., Gray J.A.M., Haynes R.B., Richardson W.S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't // BMJ. 1996. Vol. 312. P. 71–72.
3. Guyatt G.H., Oxman A.D., Vist G.E. et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations // BMJ. 2008. Vol. 336. P. 924–926.
4. Murad M.H., Asi N., Alsawas M., Alahdab F. New evidence pyramid // Evidence-Based Medicine. 2016. Vol. 21, No. 4. P. 125–127. https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401
5. Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials // BMJ. 2019. Vol. 366. P. l4898. https://doi.org/10.1136/bmj.l4898
6. Hooijmans C.R., Rovers M.M., de Vries R.B. et al. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies // BMC Medical Research Methodology. 2014. Vol. 14. Art. 43. https://doi.org/10.1186/1471-2288-14-43
7. Percie du Sert N., Hurst V., Ahluwalia A. et al. The ARRIVE guidelines 2.0 // PLoS Biology. 2020. Vol. 18, No. 7. P. e3000410. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000410
8. Higgins J.P.T. et al. (eds). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. Version 6.4. 2023. https://www.cochrane.org/handbook
9. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).