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

Лекция 10.1

Разработка плана эксперимента для исследования лекарственного средства: последовательная стратегия, объём выборки, анализ

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

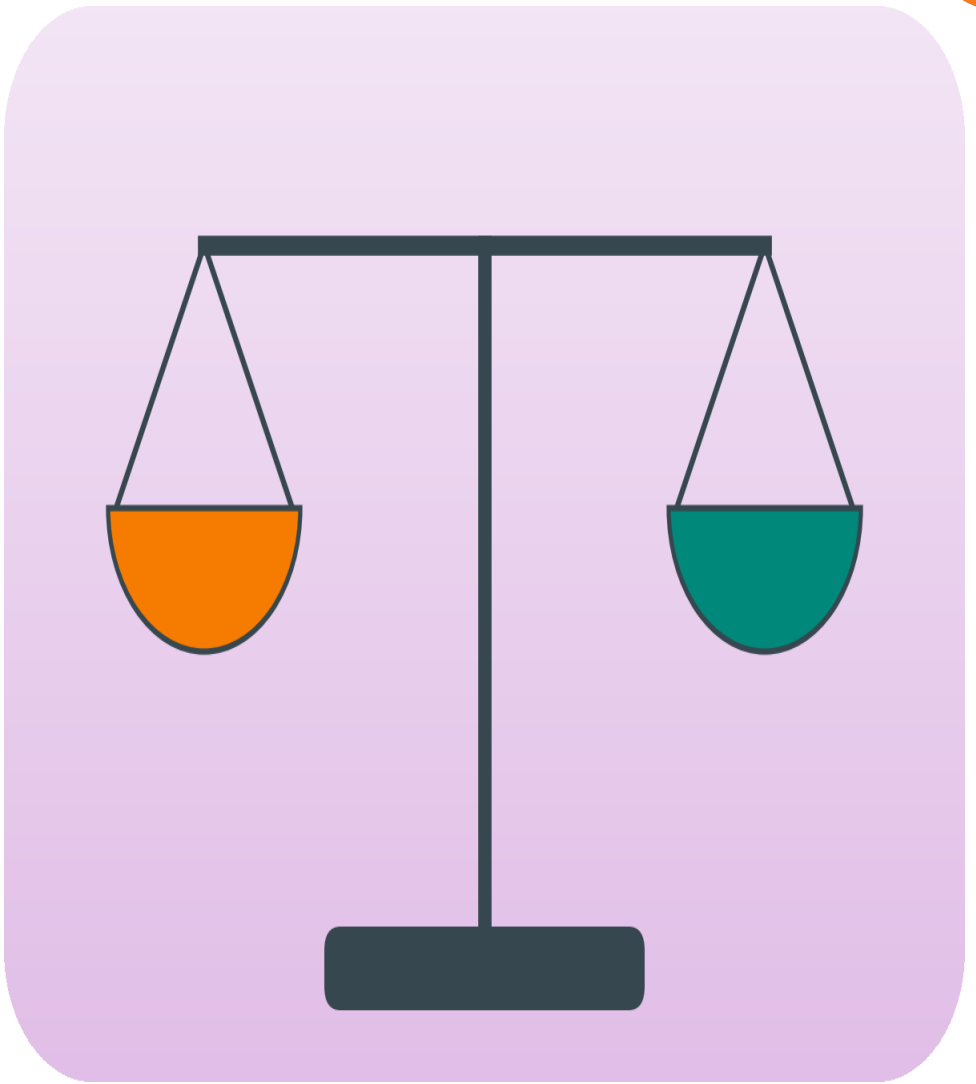
Образовательная программа: 7M10117 – Фармация (магистратура)

Лектор: PhD, ассоциированный профессор Калыкова А.С.

Алматы, 2026

Цель

Углубить навыки планирования эксперимента: последовательная стратегия, расчёт объёма выборки и мощности, выбор статистического анализа, особенности доклинических и клинических исследований, требования к отчётности (ARRIVE, CONSORT).

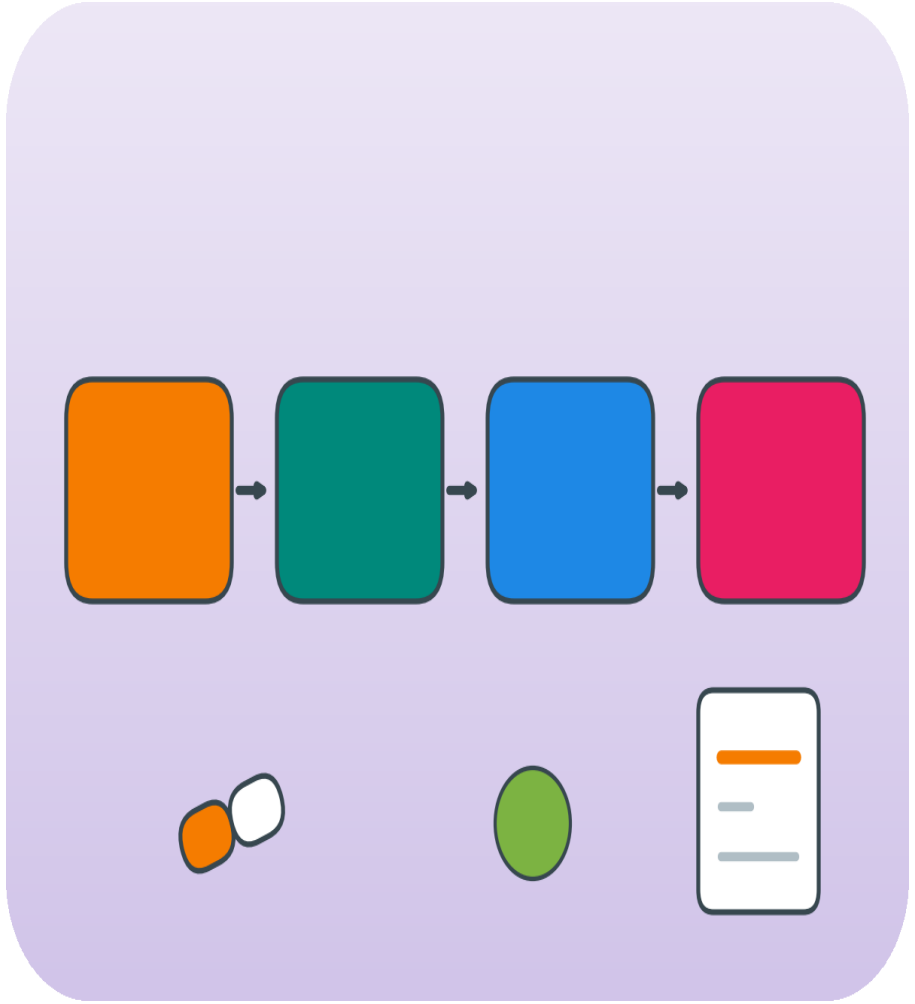


Вопросы для обсуждения

- Как рассчитать необходимое число повторов или животных?
- Чем отличаются планы для доклинических и клинических исследований?
- Какие международные руководства определяют качество отчёта об эксперименте?

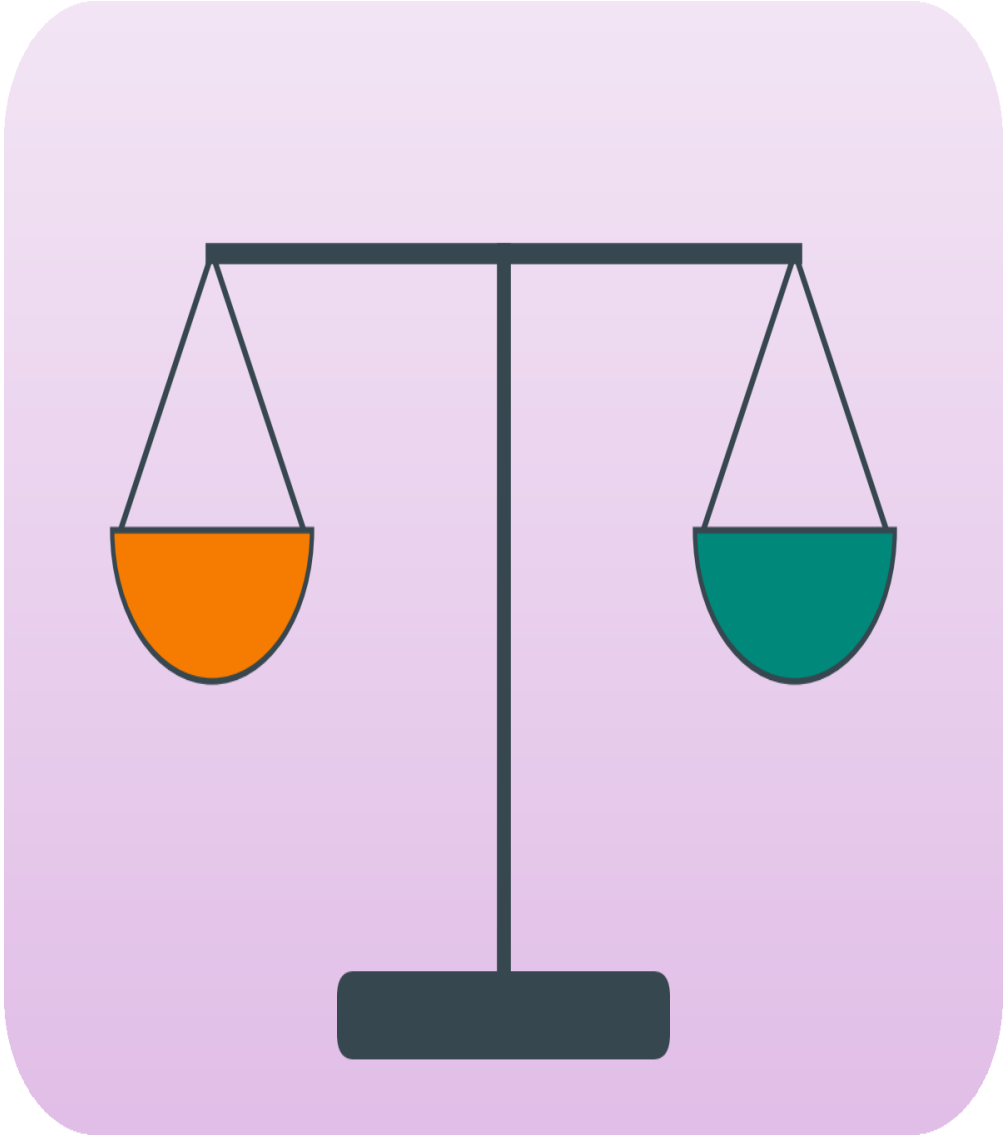
Последовательная стратегия экспериментирования

- Эксперимент – не единичный акт, а серия итераций: скрининг → моделирование → оптимизация → подтверждение.
- На каждом этапе результаты предыдущего уточняют диапазоны и число факторов (Box, Hunter, Hunter, 2005).
- Рекомендация: на первый эксперимент тратить не более четверти ресурсов (Box, Hunter, Hunter, 2005).
- Подтверждающие опыты в найденной оптимуме проверяют адекватность модели.



Мощность и объём выборки

- Мощность (1 – β) – вероятность обнаружить реальный эффект; обычно ≥ 80 %.
- Объём выборки зависит от α, мощности, величины эффекта Δ и стандартного отклонения σ.
- Для сравнения двух средних на группу: $n = 2 \cdot (Z\alpha/2 + Z\beta)^2 \cdot \sigma^2 / \Delta^2$.
- Для α = 0,05 и мощности 80 %: $n \approx 16 \cdot \sigma^2/\Delta^2$ (правило Лера, Lehr, 1992).



Пример расчёта объёма выборки

Параметр	Значение	Комментарий
Уровень значимости α	0,05	Двусторонний критерий (Zα/2 = 1,96)
Мощность 1 – β	0,80	Zβ = 0,84
Ожидаемый эффект Δ	10 %	Минимально значимое различие растворения
Стандартное отклонение σ	8 %	Из пилотных опытов
Необходимое n на группу	≈ 10	$n = 2 \cdot (1{,}96 + 0{,}84)^2 \cdot 64 / 100 \approx 10{,}0$

*Практика: G*Power (Faul et al., 2007) выполняет расчёты для t-критерия, ANOVA, регрессии.*

Планы в доклинических исследованиях

01

Выбор модели и группы

Вид, линия, пол, возраст; контрольные и опытные группы; плацебо или препарат сравнения.

02

Рандомизация и слепой метод

Случайное распределение животных, маскировка оценщика исходов.

03

Принцип 3R

Замена, сокращение, уточнение: минимально необходимое число животных.



Требования отчётности: ARRIVE 2.0 (Percie du Sert et al., 2020); руководство по дизайну – Festing, Altman, 2002.

Планы в клинических исследованиях

01

Параллельный дизайн

Группы получают разные вмешательства одновременно.

02

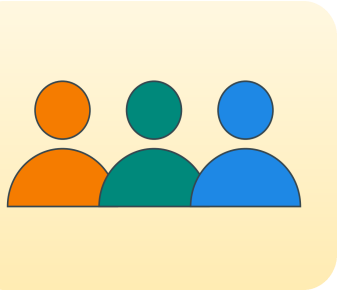
Перекрёстный (crossover)

Каждый участник получает оба вмешательства в разном порядке; меньше выборка.

03

Адаптивные дизайны

Промежуточный анализ изменяет объём выборки или распределение по группам.



Отчётность: CONSORT. Принципы анализа: ICH E9 «Statistical Principles for Clinical Trials».

Выбор статистического анализа при планировании

1. **Тип отклика** непрерывный, бинарный, счётный, время до события.
2. **Число групп и факторов** t-критерий, ANOVA, регрессия.
3. **Допущения** нормальность, однородность дисперсий, независимость.
4. **Множественные сравнения** поправки Бонферрони, Тьюки.
5. **План анализа до эксперимента** фиксируется в протоколе.



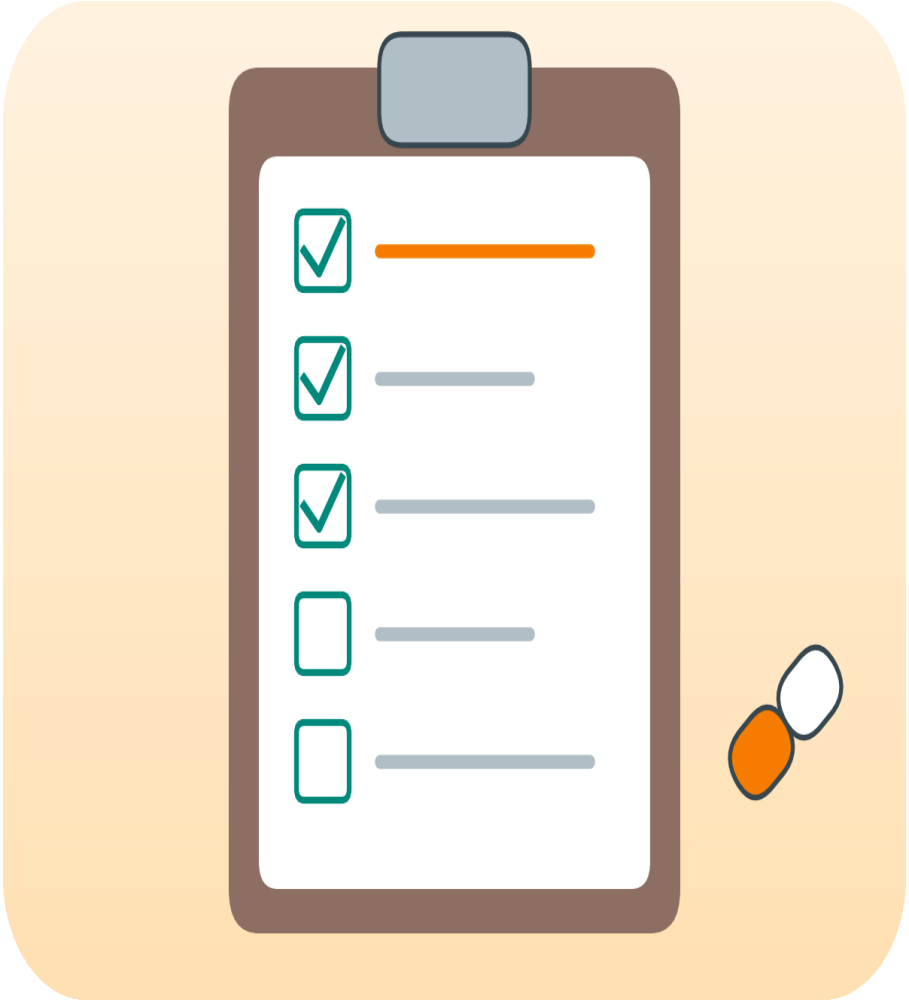
Блокирование, повторы и источники вариации

- **Блок:** группа опытов в однородных условиях (день, партия, оператор).
- **Повтор против измерения:** статистической единицей считается независимый образец.
- **Псевдорепликация:** ошибка использования повторных измерений как независимых.
- **Разложение вариации:** между партиями, между опытами, внутри опыта.



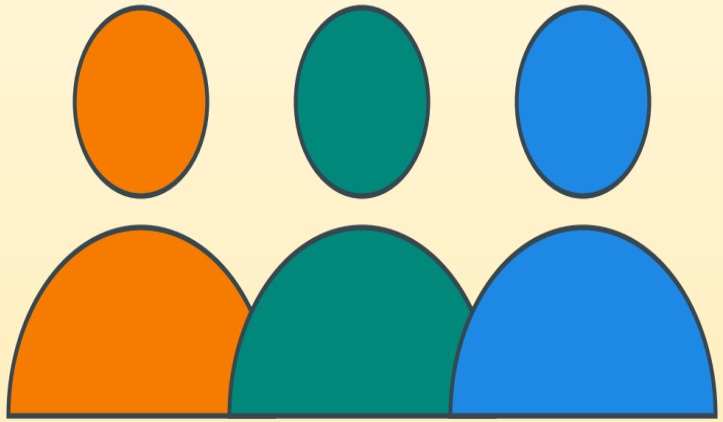
Руководства по отчётности (EQUATOR Network)

- **ARRIVE 2.0:** эксперименты на животных – 10 основных пунктов.
- **CONSORT:** рандомизированные исследования – блок-схема, рандомизация, исходы.
- **PRISMA 2020:** систематические обзоры и мета-анализы.
- **STROBE:** наблюдательные исследования.
- **Предварительная регистрация:** OSF, ClinicalTrials.gov, Preclinicaltrials.eu.



Типичные ошибки на этапе планирования

- Расчёт мощности после получения данных («post hoc power»).
- Недостаточный объём выборки – ложноотрицательные результаты.
- Игнорирование множественных сравнений.
- Отсутствие рандомизации и слепого оценивания.
- Неполная отчётность о повторах и исключённых данных.



Видеоматериалы и интернет-ресурсы для демонстрации

Видео (YouTube)

Principles of Randomization – PPCR 2023
Принципы рандомизации в клинических исследованиях

Randomisation methodology in clinical trials
Методология рандомизации

Enabling Process Optimization through Design of Experiments
DoE в оптимизации процессов

Сайты и базы данных

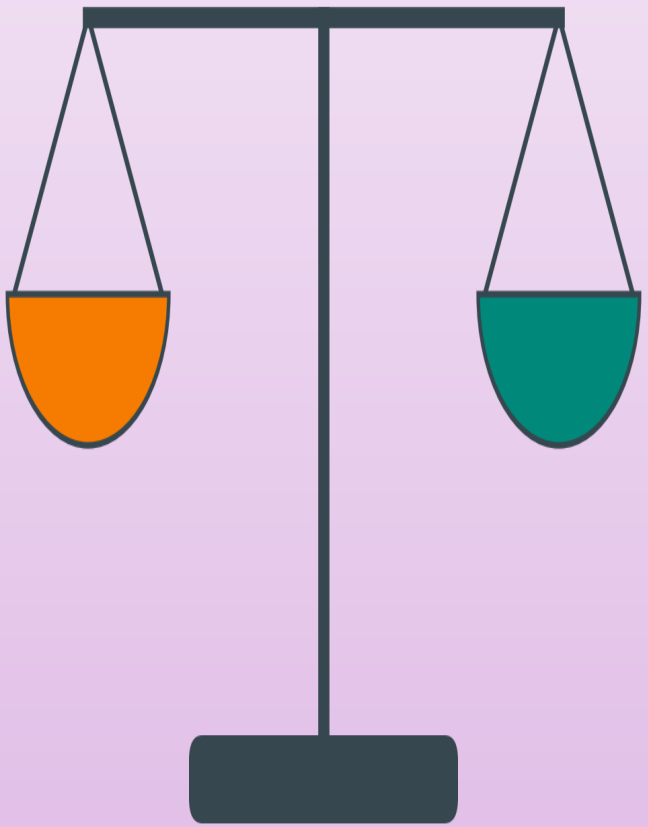
ARRIVE guidelines
Руководство по отчётности на животных

NC3Rs Experimental Design Assistant
Онлайн-помощник планирования

G*Power (Heinrich-Heine-Universität)
Программа расчёта мощности

EQUATOR Network
Руководства по отчётности

ICH E9 Statistical Principles
Статистические принципы клинических исследований



Заключение

- Эксперимент планируют последовательно: скрининг, оптимизация, подтверждение.
- Объём выборки определяют по α, мощности, величине эффекта и вариабельности.
- Доклинические и клинические планы имеют свои требования и руководства.
- План анализа и регистрации фиксируют до начала работы.
- Отчёт об эксперименте должен соответствовать ARRIVE, CONSORT, PRISMA.

Список литературы

1. Montgomery D.C. Design and Analysis of Experiments. 10th ed. Hoboken: Wiley, 2019. 688 p.
2. Box G.E.P., Hunter J.S., Hunter W.G. Statistics for Experimenters. 2nd ed. Hoboken: Wiley, 2005. 664 p.
3. 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
4. Festing M.F.W., Altman D.G. Guidelines for the design and statistical analysis of experiments using laboratory animals // ILAR Journal. 2002. Vol. 43, No. 4. P. 244–258. https://doi.org/10.1093/ilar.43.4.244
5. Faul F., Erdfelder E., Lang A.-G., Buchner A. G*Power 3: a flexible statistical power analysis program // Behavior Research Methods. 2007. Vol. 39, No. 2. P. 175–191. https://doi.org/10.3758/BF03193146
6. Lehr R. Sixteen S-squared over D-squared: a relation for crude sample size estimates // Statistics in Medicine. 1992. Vol. 11, No. 8. P. 1099–1102.
7. Cohen J. Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences. 2nd ed. Hillsdale: Lawrence Erlbaum, 1988. 567 p.
8. ICH E9. Statistical Principles for Clinical Trials. 1998. https://www.ich.org/page/efficacy-guidelines
9. Видео: см. слайд «Видеоматериалы» (YouTube; дата обращения: 11.11.2026).