# Введение в клинические и доклинические исследования



Магистратура | Медицина| Преподаватель-д.м.н., профессор Капанова Г.Ж. | 2026

# Цель и задачи занятия

**ЦЕЛЬ**

Сформировать системное представление о принципах организации доклинических и клинических исследований и нормативных требованиях к их проведению.

1. Определить понятия «доклиническое» и «клиническое исследование»
2. Рассмотреть цели и задачи исследований
3. Изучить этапы разработки лекарственного препарата
4. Рассмотреть классификацию исследований
5. Познакомиться с нормативно-правовой базой
6. Научиться анализировать нормативные требования

# Что должно произойти с препаратом?

Что должно произойти с новым лекарственным препаратом от момента его разработки до применения у пациента?



# Что такое исследование?





*Исследование — систематическое получение и анализ данных с использованием заранее определенной методологии для ответа на научный или практический вопрос.*

**ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ** → **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

# Научное и клиническое исследование

## НАУЧНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В МЕДИЦИНЕ



**Доклиническое**
лаборатория, модели, данные



**Клиническое**
с участием человека, по протоколу

**Научное исследование**
Поиск новых знаний о здоровье, болезнях, диагностике и лечении. Объект: клетки, модели, данные, популяции.

**Клиническое исследование**
Частный случай: проверка конкретного вмешательства у человека по протоколу, с этической экспертизой и разрешением.

# Отличия клинического исследования

| Критерий | Научное исследование в медицине | Клиническое исследование |
|---|---|---|
| **Цель** | Новые знания, проверка гипотез | Безопасность и эффективность вмешательства у человека |
| **Объект** | Клетки, модели, данные, популяции | Участники: пациенты или добровольцы |
| **Основной документ** | План и методика исследования | Протокол, информированное согласие |
| **Регулирование** | Научная этика, правила организации | Законодательство, GCP, разрешение и этическая экспертиза |
| **Ответственность** | Исследователь, организация | Спонсор и исследователь; страхование участников |
| **Результат** | Публикация, новое знание | Доказательства для регистрации и применения |

# Доклинические исследования





**Цель:** получение данных о свойствах и безопасности исследуемого вещества до его применения у человека.

## Основные направления

- фармакодинамика
- фармакокинетика
- токсикология
- безопасность
- специальные исследования

In vitro → In vivo → Данные о безопасности → Переход к клиническому этапу

# Модели доклинических исследований



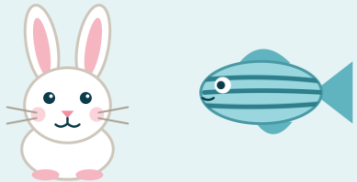
## In vitro

клеточные культуры и ткани вне организма: первичная оценка активности и токсичности



## In vivo: грызуны

мыши и крысы: фармакокинетика, токсичность, эффективность в живом организме



## Другие модели

кролики, рыбки данио и др.: выбор модели зависит от задачи исследования

*Принцип 3R: замена, сокращение, совершенствование — этичное использование животных.*

# Клинические исследования



Клиническое исследование — исследование с участием человека, проводимое для получения данных о лекарственном препарате/вмешательстве в соответствии с установленным протоколом.

**Основные задачи**

- безопасность
- эффективность
- переносимость
- дозирование
- фармакокинетика
- фармакодинамика
- соотношение польза–риск

# Жизненный цикл разработки препарата




*Цепочка читается слева направо, затем со второй строки*

# Фаза I: первое изучение у человека




первоначальное изучение препарата у человека

## Основные вопросы

1. Насколько препарат переносится?
2. Как ведет себя в организме?
3. Какова фармакокинетика?
4. Какова фармакодинамика?
5. Какие дозы можно изучать дальше?

# Фаза II: эффективность и режим




оценка эффективности и подбор режима

## Основные вопросы

1. Есть ли признаки эффективности?
2. Какая доза / режим применения оптимальны?
3. Каков профиль безопасности?
4. Какие нежелательные реакции наблюдаются?

# Фаза III: подтверждение эффективности




основа для регистрации препарата

## Основные задачи

1. Подтверждение эффективности
2. Дальнейшее изучение безопасности
3. Сравнение с контролем / стандартом в зависимости от дизайна
4. Получение данных для регистрации

# Фаза IV: после регистрации




пострегистрационный период

**Изучение**

1. Безопасности при широком применении
2. Эффективности в реальной практике
3. Редких нежелательных реакций
4. Долгосрочных эффектов
5. Новых аспектов применения

# Сравнение фаз I–IV

| Фаза | Главный вопрос | Участники (ориентир) |
|---|---|---|
| I | Безопасно ли и как препарат ведет себя в организме? | 20–100: здоровые добровольцы или пациенты |
| II | Есть ли эффект и какая схема применения оптимальна? | 100–300 пациентов |
| III | Подтверждается ли эффективность и каков профиль безопасности? | 300–3000+ пациентов |
| IV | Что происходит с препаратом после регистрации? | тысячи: широкое применение |

**Задание:** определите фазу исследования по описанию.

# Как классифицировать исследования?

Исследование можно классифицировать по нескольким основаниям:



**По цели**



**По вмешательству**



**По дизайну**



**По контролю**



**По маскированию**



**По способу распределения участников**

# Интервенционные и неинтервенционные

## Интервенционные

Исследователь назначает вмешательство согласно протоколу.



## Неинтервенционные

Наблюдение за пациентами без назначения исследовательского вмешательства по протоколу.



**Практика:** две короткие клинические ситуации — определите тип исследования.

# Практика: тип исследования

**СИТУАЦИЯ 1**

Пациентов с артериальной гипертензией случайным образом делят на две группы. Одна получает новый препарат, другая — стандартную терапию. Врач по протоколу назначает лечение и 12 недель измеряет давление.

**Ответ: Интервенционное**

Исследователь назначает вмешательство по протоколу; есть рандомизация и контрольная группа.

**СИТУАЦИЯ 2**

Исследователи анализируют истории болезни 300 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получавших лечение в клинике по обычной практике. Сравнивают частоту осложнений; лечение исследователи не назначают.

**Ответ: Неинтервенционное**

Наблюдательное: вмешательство по протоколу не назначается, анализируются уже имеющиеся данные рутинной практики.

# Основные элементы дизайна




*Каждый элемент дизайна отвечает на вопрос: как получить достоверный и сопоставимый результат?*

# Конечные точки и bias




КТ — конечные точки; задаются в протоколе заранее

## Основные понятия

1. Первичная точка — главный показатель эффекта, по нему рассчитывают выборку
2. Вторичные точки — дополнительные показатели эффективности и безопасности
3. Суррогатная точка — лабораторный показатель вместо клинического исхода (АД, HbA1c)
4. Систематическую ошибку (bias) снижают рандомизация, контроль и маскирование

# Рандомизация и контроль

## Рандомизация

- случайное распределение участников по группам
- делает группы сопоставимыми
- снижает риск систематической ошибки

## Контроль

- контрольная группа нужна для сравнения с исследуемым вмешательством
- виды контроля: плацебо, стандартная терапия, активный препарат, отсутствие вмешательства

*Что произойдет с достоверностью результатов, если группы существенно различаются еще до начала исследования?*

# Открытое и ослепленное исследование




## Открытое

Исследователь и участник знают назначенное вмешательство.




## Слепое

Информация о назначении скрыта от определенной стороны исследования.




## Двойное слепое

Маскирование распространяется на участника и исследователя / соответствующий персонал согласно протоколу.

*И — исследователь, У — участник. Закрашенный круг: знает назначенное вмешательство; пустой — не знает.*

# Зачем нужно регулирование?

- **Права и безопасность участников**
- **Научная обоснованность**
- **Качество данных**
- **Этичность исследования**
- **Прозрачность процедур**
- **Ответственность участников**
- **Контроль качества**

Что регулируется: только права пациента или весь процесс исследования?
**Практически весь жизненный цикл исследования.**

# Почему возникло регулирование

| | |
|---|---|
| **1947 · Нюрнбергский кодекс** | добровольное согласие — обязательное условие участия; ответ на медицинские эксперименты военного времени |
| **1932–1972 · Таскиги (США)** | участникам не сообщали диагноз и не лечили; итог — Белмонтский доклад и ужесточение требований |
| **1961–62 · Талидомид** | опасный для плода эффект выявлен после выхода на рынок; усилены требования к доклинике и клиническим исследованиям |
| **1964 · Хельсинкская декларация** | принципы медицинских исследований с участием человека, независимая этическая экспертиза |
| **1979 · Белмонтский доклад** | уважение личности, благодеяние, справедливость — основа современной биоэтики |
| **1996 · ICH-GCP** | единый международный стандарт качества и этики клинических исследований |

# Уровни нормативного регулирования



# Международные документы и стандарты

| | |
|---|---|
| **ICH-GCP** | стандарт качества и этики клинических исследований |
| **ICH-Guidelines** | гармонизированные требования к качеству, безопасности и эффективности |
| **GLP** | надлежащая лабораторная практика для доклинических исследований |
| **Хельсинкская декларация** | этические принципы медицинских исследований с участием человека |
| **Документы ВОЗ** | рекомендации и руководства в области здравоохранения |
| **Другие документы** | применимые международные источники по программе курса |

# Участники исследования и их роли (GCP)

| | |
|---|---|
| **Спонсор** | инициирует исследование, отвечает за организацию, финансирование и страхование участников |
| **Исследователь** | проводит исследование в центре, отвечает за права, безопасность участников и достоверность данных |
| **Участник** | добровольно подписывает информированное согласие и вправе выйти из исследования без последствий |
| **Комиссия по биоэтике** | до начала и в ходе исследования оценивает протокол, согласие и баланс риска и пользы |
| **Монитор / CRO** | контролирует соблюдение протокола и GCP, сверяет данные с исходными документами |
| **Регулятор** | выдаёт разрешение, проводит экспертизу и инспекции |

# Информированное согласие

Участник

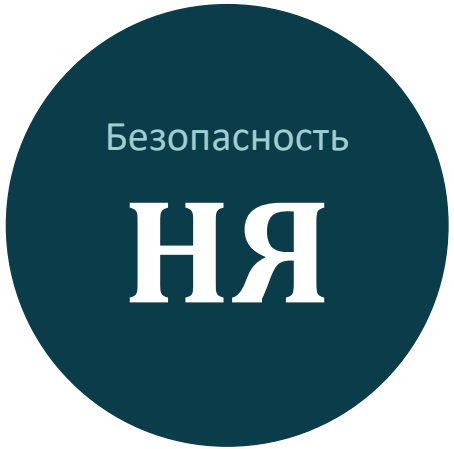
**ИС**

добровольное, письменное, до любых процедур протокола

## Обязательное содержание

1. Цель, процедуры и длительность исследования
2. Ожидаемая польза и возможные риски
3. Альтернативные методы лечения
4. Добровольность и право выйти без последствий
5. Конфиденциальность, страхование и контакты

# Нежелательные явления: НЯ и СНЯ




безопасность участников приоритетнее интересов науки

## Основные понятия

1. НЯ — любое неблагоприятное событие у участника, не обязательно связанное с препаратом
2. СНЯ — смерть, угроза жизни, госпитализация, инвалидность, врождённая аномалия
3. Исследователь немедленно сообщает о СНЯ спонсору в сроки, заданные протоколом
4. Спонсор оценивает связь с препаратом и информирует комиссию и регулятора

# Национальная нормативная база (РК)



# Приказ МЗ РК № ҚР ДСМ-248/2020

ПРИКАЗ МИНИСТРА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РК

## № ҚР ДСМ-248/2020

от 11 декабря 2020 года

Правила проведения клинических исследований лекарственных средств и медицинских изделий, клинико-лабораторных испытаний in vitro и требования к клиническим базам

**Действует с 01.01.2021. Изменён приказом от 21.01.2026 (в силу с 07.02.2026)**

| | |
|---|---|
| **Основание** | Ст. 238, п. 6 Кодекса РК «О здоровье народа и системе здравоохранения» |
| **Приложение 1** | Правила проведения клинических исследований лекарственных средств и требования к клиническим базам |
| **Приложения 1-1 и 1-2** | Медицинские изделия и in vitro-диагностика; госуслуга «Выдача разрешения на интервенционные клинические исследования» |
| **Изменения 2026** | Страхование ответственности спонсора и участников; регистрация в национальной системе и международных реестрах; экспертиза до 30 рабочих дней; GCP РК и ЕАЭС |

# Доклинические исследования: приказы

СТАНДАРТ GLP

## № ҚР ДСМ-15

от 4 февраля 2021 года

Приложение 1 к приказу и.о. Министра здравоохранения РК: Стандарт надлежащей лабораторной практики (GLP) для доклинических (неклинических) исследований безопасности лекарственных средств.

**Действует с 26.02.2021; изменения учтены по состоянию на 21.04.2023**

ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ МЕДИЗДЕЛИЙ

## № ҚР ДСМ-255/2020

от 11 декабря 2020 года

Правила проведения доклинических (неклинических) исследований и требования к доклиническим базам оценки биологического действия медицинских изделий. Основание: ст. 236, п. 2 Кодекса РК.

**Действует с 03.01.2021; последние изменения — 30.11.2025**

# Алгоритм анализа документа

**1 Определить вопрос**

Что именно необходимо выяснить?

**2 Найти нормативный источник**

Какой документ регулирует вопрос?

**3 Найти конкретную норму**

Статья / пункт / раздел.

**4 Интерпретировать требование**

Что именно должен сделать субъект?

**5 Применить к ситуации**

Соответствует ли конкретное исследование?

**6 Сделать вывод**

Соответствует / не соответствует / информации недостаточно.

# Где искать нормативные источники

| Уровень | Что искать | Где искать |
|---|---|---|
| **Кодекс РК** | ст. 236 (доклинические исследования), ст. 238 (клинические исследования) | adilet.zan.kz |
| **Приказы МЗ РК** | № ҚР ДСМ-248/2020, № ҚР ДСМ-255/2020, № ҚР ДСМ-15 | adilet.zan.kz; gov.kz |
| **ЕАЭС** | Правила GCP (Решение Совета ЕЭК № 79) и GLP (№ 81), 2016 | docs.eaeunion.org |
| **Международные** | ICH-GCP E6(R3), ICH M3 и S-серия, OECD GLP, Хельсинкская декларация | ich.org; oecd.org; wma.net |
| **Локальные** | СОП организации, положение о комиссии по биоэтике | документы организации |
| **Документы исследования** | Протокол, брошюра исследователя, информированное согласие | досье исследования |

*Всегда проверяйте: действующую редакцию, дату вступления в силу и не утратил ли документ силу.*

# Матрица соответствия требованиям

| Требование | Источник | Кто отвечает | Этап | Документ |
|---|---|---|---|---|
| **Разрешение на исследование** | Приказ № ҚР ДСМ-248/2020, Прил. 1-2 | Спонсор | До начала | Разрешение |
| **Этическая экспертиза** | Кодекс РК (ст. 238), ICH-GCP | Комиссия по биоэтике | До включения | Заключение |
| **Информированное согласие** | Хельсинкская декларация, ICH-GCP | Исследователь | До процедур | Подписанная форма |
| **Страхование участников** | Приказ № ҚР ДСМ-248/2020 (изм. 2026) | Спонсор | До начала | Договор, полис |
| **GLP-соответствие данных** | Стандарт GLP РК, OECD GLP | Лаборатория | Доклиника | Отчёт о GLP |

*Для самостоятельной работы добавьте столбец «Вывод»: соответствует / не соответствует / данных недостаточно.*

# Типичные нарушения и последствия

## Типичные нарушения

1. Включение участника до этической экспертизы и разрешения
2. Неполное или устаревшее информированное согласие
3. Отклонения от протокола без документирования
4. Нет страхового покрытия участников
5. Ссылка на утратившую силу редакцию документа

## Последствия



Риск вреда для участников исследования



Данные могут быть признаны недостоверными и не приняты



Остановка исследования, замечания по итогам проверки

# Требования к клинической базе

### Медицинская организация

соответствует профилю исследования и может оказывать помощь участникам

### Квалифицированная команда

исследователи с опытом и подготовкой по GCP

### Помещения и оборудование

условия для процедур протокола и неотложной помощи

### Лаборатория и диагностика

достоверные измерения, поверка и калибровка

### Исследуемый препарат

хранение, учёт и контроль условий

### Документация и архив

досье исследователя, исходные документы, SOP

*Принципы GCP; точный перечень — в требованиях к клиническим базам (Приложение 1 к приказу № ҚР ДСМ-248/2020).*

# Требования к лаборатории (GLP)





### Руководитель исследования

единая ответственность за проведение и отчёт

### Служба обеспечения качества

независимый контроль соответствия GLP

### Персонал

квалификация, обучение, допуск к работам

### Помещения и виварий

условия содержания животных, разделение зон

### Оборудование и реактивы

калибровка, поверка, учёт, маркировка

### Протокол, SOP, архив

документирование, отчёт, хранение данных

*Принципы GLP; см. Стандарт GLP (приказ № ҚР ДСМ-15) и требования к доклиническим базам (приказ № ҚР ДСМ-255/2020).*

# GLP: РК и OECD — сопоставление

| Блок | Стандарт GLP РК | OECD Principles of GLP |
|---|---|---|
| **Организация, персонал, руководитель исследования** | п. 17–27 | Раздел 1 |
| **Программа обеспечения качества** | п. 12–16 | Раздел 2 |
| **Помещения** | п. 28–32 | Раздел 3 |
| **Оборудование, материалы, реактивы** | п. 33–36 | Раздел 4 |
| **Тест-системы** | п. 37–38 | Раздел 5 |
| **Испытуемые и стандартные вещества** | п. 39–40 | Раздел 6 |
| **Стандартные операционные процедуры** | п. 41–49 | Раздел 7 |
| **Проведение исследования** | гл. 4 | Раздел 8 |
| **Отчёт о результатах** | п. 73–80 | Раздел 9 |
| **Хранение записей и материалов** | п. 81–83 | Раздел 10 |

*Структура Стандарта РК соответствует десяти разделам принципов OECD.*



# Международные требования к GLP

### OECD Principles of GLP

единый международный стандарт: 10 разделов от персонала до архива

### OECD: взаимное признание данных

данные GLP-исследований признаются странами, применяющими принципы

### ICH M3(R2) и S-серия

какие доклинические исследования нужны перед исследованиями у человека

### Правила GLP ЕАЭС

утверждены Решением Совета ЕЭК от 03.11.2016 № 81

### Принцип 3R

замена, сокращение, совершенствование: этичное использование животных

### Инспекции и аудит

протокол, СОП, отчёт и архив — основа проверки соответствия GLP

*Сверьте актуальные версии документов на oecd.org, ich.org и в базе права ЕАЭС.*

# Практическое задание

**СИТУАЦИЯ**

Исследователь планирует включить первого участника в клиническое исследование. Протокол разработан, исследовательский центр готов, однако этическая экспертиза еще не завершена, а информированное согласие участника содержит недостаточную информацию о рисках.

## Задание

1. Какие проблемы вы видите?
2. Какие нормативные требования необходимо проверить?
3. Какие документы нужно изучить?
4. Что необходимо сделать до включения участника?
5. На какие нормативные источники вы будете ссылаться?

# Работа в группах

**Группа 1**
**Права и безопасность участника**

**Группа 2**
**Требования к исследователю и исследовательскому центру**

**Группа 3**
**Требования к этической экспертизе и документации**

**Каждая группа представляет:**

**Проблема** → **Норма** → **Обоснование** → **Решение**

# Разбор кейса: шаг за шагом

**1 Вопрос**

Можно ли включить первого участника, если этическая экспертиза не завершена, а согласие не раскрывает риски?

**2 Источники**

Кодекс РК (ст. 238), приказ № ҚР ДСМ-248/2020 (Прил. 1), ICH-GCP, Хельсинкская декларация

**3 Нормы**

Исследование начинают после этической экспертизы и разрешения; согласие содержит сведения о рисках

**4 Интерпретация**

Обязанность лежит на исследователе и спонсоре; комиссия по биоэтике проверяет текст согласия

**5 Применение**

Оба требования не выполнены: нет завершённой экспертизы и полной информации о рисках

**6 Вывод**

Не соответствует. До включения: завершить экспертизу, доработать согласие, получить одобрение версии

VIII. ЗАКРЕПЛЕНИЕ · 5 МИНУТ

# Проверь себя

1. В чем принципиальное отличие доклинического и клинического исследования?
2. Какие основные задачи решаются в фазах I–III?
3. Какие признаки используются для классификации клинических исследований?
4. Какие уровни нормативного регулирования существуют?
5. Как найти конкретное нормативное требование?

# Самостоятельная работа

**ОБЯЗАТЕЛЬНАЯ ЧАСТЬ**

Выбрать одно клиническое исследование и провести анализ его дизайна и нормативных требований.

**Студент должен представить:**

- цель исследования
- фаза
- дизайн
- популяция
- критерии включения / исключения
- вмешательство
- контроль
- рандомизация
- маскирование
- конечные точки
- вопросы безопасности
- этические аспекты
- нормативные источники
- соответствие требованиям

# Главное, что нужно запомнить



РЕФЛЕКСИЯ

# Если завтра вам дадут протокол нового клинического исследования, какие пять вещей вы проверите в первую очередь?

1 2 3 4 5

*Студенты называют ответы, преподаватель связывает их с материалом занятия*

# Стандарт GLP РК: требования, часть 1

| Блок | Что требует Стандарт GLP РК | Пункты |
|---|---|---|
| **Служба обеспечения качества** | Документированная система; инспекции исследований; проверка отчёта по первичным данным; отчёты руководству | п. 12–16 |
| **Руководитель исследования** | Назначается до начала; отвечает за проведение, согласует протокол, подписывает отчёт о соответствии Стандарту | п. 18–19 |
| **Персонал и руководство** | Достаточно сотрудников, оборудования и материалов; учёт квалификации каждого специалиста | п. 17–27 |
| **Помещения** | Изоляция тест-систем; хранение образцов; архивные зоны с защитой от порчи | п. 28–32 |
| **Оборудование и реактивы** | Обслуживание, калибровка и очистка по СОП; маркировка реактивов и сроки годности | п. 33–36 |

*Пункты — по тексту Стандарта (прил. 1 к приказу № ҚР ДСМ-15); для медизделий — № ҚР ДСМ-255/2020.*

# Стандарт GLP РК: требования, часть 2

| Блок | Что требует Стандарт GLP РК | Пункты |
|---|---|---|
| **Тест-системы (животные)** | Карантин новых животных по СОП; учёт источника и даты поступления | п. 37–38 |
| **Испытуемые вещества** | Идентификация: чистота, состав, концентрация; хранение образцов сравнения | п. 39–40 |
| **СОП** | Письменные, утверждены руководством, охватывают все виды работ лаборатории | п. 41–49 |
| **Протокол и отчёт** | Утверждённый протокол до начала; отчёт: методы, результаты, статистика, место хранения материалов | гл. 4; п. 73–80 |
| **Архив** | Документы, исходные данные, образцы и отчёты — не менее 5 лет после регистрации ЛС | п. 81–83 |

*Пункты — по тексту Стандарта (прил. 1 к приказу № ҚР ДСМ-15); сверьте с действующей редакцией.*

# Источники

**Приказ № ҚР ДСМ-248/2020 (клинические исследования)**
prg.kz/Document/?doc_id=35800777

**Приказ № ҚР ДСМ-255/2020 (доклинические исследования)**
prg.kz/Document/?doc_id=38472713

**Стандарт GLP, прил. 1 к приказу № ҚР ДСМ-15**
zakon.uchet.kz/rus/docs/V2100022167

**Обновление правил клинических исследований, 2026**
zakon.kz/pravo/6505802

**Правила GLP ЕАЭС, Решение Совета ЕЭК № 81**
adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000081

**Кодекс РК «О здоровье народа и системе здравоохранения»**
adilet.zan.kz/rus/docs/K2000000360

**OECD Principles of Good Laboratory Practice**
oecd.org

**ICH E6(R3): Good Clinical Practice**
ich.org

**Хельсинкская декларация ВМА**
wma.net

**Для сверки актуальных версий**
adilet.zan.kz · docs.eaeunion.org · ich.org · oecd.org · wma.net