



КОНФЕРЕНЦИЯ GLP-PLANET IV

28-30 июня 2023 г.

Сессия «Дизайн фармакологического эксперимента.
Внедрение принципов ARRIVE в работу
исследовательских центров»



Ослепление: взаймы у клинических исследований?

Ковалева Мария Александровна,

руководитель научно-методической группы АО «НПО «ДОМ ФАРМАЦИИ», к.б.н.

ОСЛЕПЛЕНИЕ

Клинические исследования

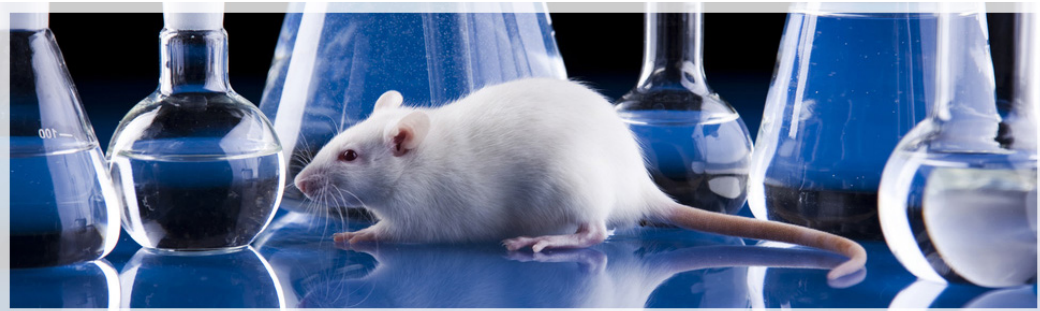
CONSORT (Consolidated standards of reporting trials)

Пункт 11a - Кто был ослеплен после назначения вмешательств

Доклинические исследования

ARRIVE (Animal Research: Reporting In Vivo Experiments)

Пункт 5 - Любые шаги, предпринятые для минимизации эффектов субъективности при оценке результатов (опишите, кто и когда был ослеплен или почему этого не было сделано)

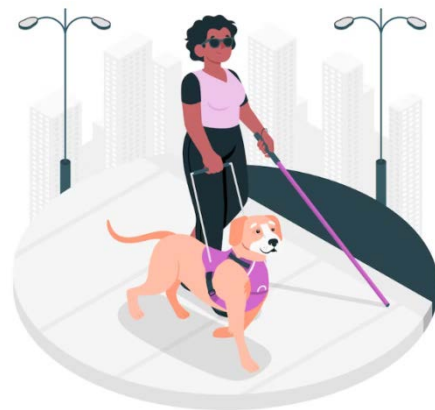


ОСЛЕПЛЕНИЕ ИЛИ МАСКИРОВКА

Слово **«слепота»** может быть трактовано как отсутствие или недостаток знаний в отношении какого-либо вопроса.

Или может способствовать распространению негативных стереотипов о слепых людях

Karp N.A. A qualitative study of the barriers to using blinding in in vivo experiments and suggestions for improvement. 2022



КТО, КОГДА, ЗАЧЕМ?

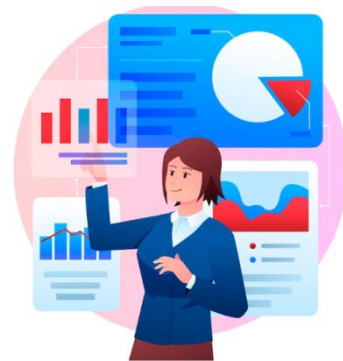
Исследователь



VS



Статистик



**Участники
исследования**

БАРЬЕРЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ

- ✓ Отсутствие предыдущего опыта использования
- ✓ Увеличение частоты возникновения ошибок
- ✓ Проблема авторства и распределения ответственности
- ✓ Личные убеждения
- ✓ Недостаток или полное отсутствие знаний
- ✓ Практические ограничения
- ✓ Недостаток ресурсов
- ✓ Особенности технологических процессов
- ✓ Обеспечение принципов 3Rs и благополучия лабораторных животных в исследовании



Karp N.A. A qualitative study of the barriers to using blinding in in vivo experiments and suggestions for improvement. 2022

НЕПРЕДНАМЕРЕННОЕ РАСКРЫТИЕ ОСЛЕПЛЕНИЯ

Примеры:

- ✓ разные фенотипы одного вида лабораторных животных в исследовании
- ✓ сравнительное исследование хирургической и фармакологической модели
- ✓ явные физико-химические свойства тестируемого объекта (цвет, запах)
- ✓ изучение фармакологической активности противоопухолевых средств и т.д.



ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИЛИ НЕТ?

Ослепление



**Требования национальных
и иных нормативных/
нормативно-правовых
документов, предъявляемых
к проведению ДКИ, в том
числе к содержанию и
обращению с
лабораторными животными**

ИСПОЛЬЗОВАТЬ ИЛИ НЕТ?

Полное ослепление или частичное ослепление

- ✓ Рандомизация
- ✓ Проведение исследования
(введение тестируемых объектов
и уход за животными)
- ✓ Регистрация результатов
- ✓ Статистическая обработка
данных



НАШ ОПЫТ

Этап	Структурное подразделение/ специалист	Процедура	Ослепление	Обоснование
Получение препарата	Провизорская служба/ провизор	Присвоение шифра тестируемым объектам	Не ослеплены	Позволяет ослепить отдельные этапы доклинического исследования и внешних специалистов при арбитражных исследованиях (гистологический анализ, проверка статистической обработки данных и т.д.)
Подготовка плана исследования	Научные сотрудники/ руководитель исследования	Согласно ГОСТ 33044-2014 план исследования и заключительный отчет должны содержать исчерпывающую информацию о тестируемом объекте	Не ослеплены	Ослепление не требуется, поскольку руководитель исследования получает заработную плату от работодателя, независимую от научных результатов проведенного исследования, что обеспечивает отсутствие конфликта интересов

НАШ ОПЫТ

Этап	Структурное подразделение/ специалист	Процедура	Ослепление (маскировка)	Обоснование
Подготовка бирок и первичных карт	Научные сотрудники/ руководитель исследования	Первичные карты и бирки не содержат информации о вмешательстве (указан только шифр групп). Присвоение номеров групп случайным образом	Не ослеплены	Ослепление персонала, осуществляющего манипуляции (лаборанты исследователи), уход за животными (зоолаборанты) и ветеринарное сопровождение (ветеринарные врачи и фельдшеры). Присвоение номеров групп случайным образом позволяет исключить традиционное мнение: группа 1 – интактные животные, группа 2 – контроль и т.д.
Рандомизация/ стратификация	Ветеринарная служба/ Лаборант-исследователь	Рандомизация/ стратификация заданного числа животных на группы	Ослеплены всегда	Сотрудник не имеет информации о вмешательстве для каждой группы

Этап	Структурное подразделение/ специалист	Процедура	Ослепление (маскировка)	Обоснование
Проведение манипуляций	Ветеринарная служба/ Лаборант-исследователь	Выполнение манипуляций в соответствии с планом-графиком, в котором нет информации о вмешательстве в каждой группе. Тестируемые объекты зашифрованы. Бирки клеток содержания и первичные карты не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.	Ослеплены всегда, исключение – экспериментальные патологии, моделируемые хирургическим путем или, когда руководитель исследования самостоятельно проводит хирургическое вмешательство	Позволяет исключить личное отношение к лабораторным животным в зависимости от вмешательства (например, дополнительный хендлинг животных, получающих препарат в самой высокой дозе). Обеспечивает одинаковые условия проведения манипуляций во всех группах и фиксирование наблюдений (например, в ходе клинического наблюдения нет предпочтения более внимательно следить за состоянием животных, получавших препарат в наивысшей дозе)
Обеспечение ухода за животными	Ветеринарная служба/ Зоолаборанты	Бирки клеток содержания не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.	Ослеплены всегда	Позволяет исключить личное отношение к лабораторным животным в зависимости от вмешательства. Обеспечивает одинаковые условия ухода во всех группах (например, более частая смена подстила или дополнительное поение и кормление животных, подвергшихся более сильному вмешательству)

Этап	Структурное подразделение/ специалист	Процедура	Ослепление (маскировка)	Обоснование
Ветеринарное сопровождение	Ветеринарная служба/ Ветеринарный врач или ветеринарный фельдшер	Бирки клеток содержания не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.	Ослеплены всегда, намеренное раскрытие ослепления проводится в случае необходимости оказания животному ветеринарной помощи	При резком ухудшении состояния животного, не связанного с действием тестируемого объекта (по мнению руководителя исследования), ветеринарный врач получает информацию о тестируемом объекте для дальнейшего принятия решения о стратегии лечения и/или дальнейшей судьбе животного. Повторное ослепление не требуется
Биохимическое и гематологическое исследование	Отдел биохимии и гистологии/ Специалисты клинико-лабораторной диагностики	Получает доступ к плану исследования, участвует в обсуждении дизайна исследования	Не ослеплены	Ослепление может способствовать появлению ошибок при интерпретации данных (например, отнесение дозы как NOAEL или LOAEL при изучении умеренно токсичных препаратов)
Гистологическое исследование	Отдел гистологии и патоморфологии/ Патоморфолог	Получает доступ к плану исследования, участвует в обсуждении дизайна исследования	Не ослеплены	Ослепление может способствовать появлению ошибок при интерпретации данных (например, отнесение дозы как NOAEL или LOAEL при изучении умеренно токсичных препаратов)

Этап	Структурное подразделение/ специалист	Процедура	Ослепление (маскировка)	Обоснование
Биометрические и иные исследования	Лаборант-исследователь	Тестируемые объекты зашифрованы. Бирки клеток содержания и первичные карты не содержат информацию о тестируемых объектах, отсутствие доступа к плану исследования.	Ослеплены всегда, исключение, если манипуляции проводит руководитель исследования	Обеспечивает одинаковые условия проведения манипуляций во всех группах и фиксирование наблюдений
Статистическая обработка данных	Научные сотрудники/ руководитель исследования	Подготовка плана исследования. Присвоение номеров групп случайным образом.	Не ослеплены	Ослепление не требуется, поскольку руководитель исследования получает заработную плату от работодателя, не зависящую от научных результатов проведенного исследования и не имеет предпочтительной гипотезы
Подготовка итогового отчета	Научные сотрудники/ руководитель исследования	Подготовка плана исследования. Присвоение номеров групп случайным образом. Статистическая обработка данных	Не ослеплены	Каждый отчет содержит информацию о раскрытии конфликта интересов. Руководитель исследования делает письменное заявление об отсутствии финансовых, личных и иных конфликтов с Заказчиком

ВЫВОДЫ

A-10v1

Получение и обработка данных
эксперимента

ЭЖ-1v5

Методы формирования экспериментальных
групп

- ✓ Принятие решения об использовании полного или частичного ослепления должно быть взвешенным. Ошибки, совершенные на данном этапе, будут обнаружены только после завершения исследования.
- ✓ На этапе планирования каждого эксперимента требуется определить, какие этапы должны быть ослеплены.
- ✓ При невозможности использования процедуры ослепления для отдельных этапов в плане исследования (протоколе), а также в итоговом отчете должно быть представлено исчерпывающее обоснование.
- ✓ В испытательном центре должны разрабатываться внутренние документы – стандартные операционные процедуры или инструкции, описывающие порядок проведения процедуры ослепления.

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

