Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт лидерства и управления здравоохранением

Особенности дизайна доклинических исследований. . Качество жизни в медицине

Игнатьева Виктория Игоревна

Доцент Высшей школы управления здравоохранением
Института лидерства и управления здравоохранением
Сеченовского Университета
к.м.н.

09.11.2023

Классификация доклинических исследований

Цель	Разработка гипотезы	Тестирование гипотезы
Задачи	Исследовательское наблюдение	Доказательство концепции Доказательство эффективности
Статистическая обработка	Описательная статистика	Изучение ассоциаций и причинно-следственных связей

Доклинические исследования

Валидность

Классические определения

- Внешняя валидность (external validity) – степень соответствия популяции исследования генеральной совокупности, во многом определяется критериями включения и исключения
- Внутренняя валидность (internal validity) - дизайн исследования позволяет ответить на вопрос исследования

Доклинические исследования

- Внешняя валидность (face validity) – правильно ли выглядит модель, отражает ли все ключевые характеристики заболевания?
- Внутренняя валидность (construct validity) – насколько обоснована концепция модели, корректно ли имитируется заболевание?
- Прогностическая валидность – будут ли результаты на практике соответствовать тому, что было получено в эксперименте?

Возможные угрозы для внутренней валидности эксперимента

- История (опыт) – вероятность того, что между базовыми измерениями и итоговыми измерениями произошло какое-то событие помимо экспериментального вмешательства
- Взросление (адаптация) – если исследование длительное, то состояние субъекта исследования может улучшиться независимо от экспериментального воздействия
- Тестирование – повторное тестирование может привести к лучшим результатам, так как субъект адаптировался к тесту
- Изменение инструментария
- Регрессия к среднему – при повторных измерениях крайние оценки стремятся к среднему
- Отбор – один из критериев включения может влиять на вероятность исхода
- Выбытие – критерии исключения «маскируют» исход

Исторические предпосылки – кризис воспроизводимости и проблема трансляционных исследований (translational research)

- Опубликованные в 2016 г. Журналом Nature результаты опроса 1576 исследователей показали, что более 70% из них не смогли воспроизвести опубликованные эксперименты, более 50% не смогли воспроизвести собственные…
- Прогностическая ценность исследований на животных начала вызывать все больше вопросов, по некоторым оценкам только 6% результатов, полученных у животных, транслируются в результаты исследований у людей
- По разным оценкам порядка 50% новых лекарственных препаратов не доказывают своей эффективности в клинических исследованиях 3 фазы
- По состоянию на 2016 г. стоимость разработки нового зарегистрированного лекарственного препарата составила 2,6 млрд долларов США

Основные причины проблем с воспроизводимостью

- Низкое качество публикаций
- Низкое методологическое качество исследований
  - Неадекватные модели
  - Слабый дизайн
  - Проблемы со статистическим анализом
- Отсутствие внутренних стандартов работы лаборатории

Оценка качества доклинических исследований (по выборке публикаций)

Table 1.

Results of the survey of the experimental studies (n = 43)

Requirement	Satisfied n (%)	Not satisfied n (%)	Unclear n (%)	Not applicable n (%)
Sample size reported for the experiment?	26 (60%)	17 (40%)	-	-
Number of observations reported for the experiment	33 (77%)	10 (23%)	-	-
Value of test statistics, exact p value and degrees of freedom reported	6 (14%)	37 (86%)	-	-
Error bars correspond to the analysis (i.e. standard error is based on number of independent observations)	19 (44%)	6 (14%)	12 (28%)	6 (14%)
Only independent observations were taken into account for statistical tests	19 (44%)	4 (9%)	20 (47%)	-
Is there negative control?	32 (74%)	11 (26%)	-	-
Was positive control necessary, and if so, was it used?	20 (47%)	19 (44%)	-	4 (9%)
Were treatments randomly allocated to experimental units?	4 (9%)	28 (65%)	2 (5%)	9 (21%)
Number of citations: mean, standard deviation, median, interquartile range	28.6 ± 37.2; 12.0; 29.0			
Time passed from the publication (years)	12.4 ± 10.9; 9.0; 13			

Только 7% статей полностью соответствовали всем требованиям

Jankovic SM, Kapo B, Sukalo A, Masic I. Evaluation of Published Preclinical Experimental Studies in Medicine: Methodology Issues. Med Arch. 2019 Oct;73(5):298-302

Основные элементы при разработке дизайна эксперимента

- Определение минимальной величины эффекта (внесение в протокол) – тот минимальный эффект, который можно будет выявить в ходе эксперимента, при он должен быть биологически значим
- Определение групп, экспериментальной единицы и размера выборки (проблема псевдорепликации):
  - Экспериментальная единица – это единица, которая подвергается воздействию независимо от других единиц (любые две экспериментальные единицы можно отнести к разным группам)
  - Группа – набор экспериментальных единиц, которые подвергаются определенному воздействию
  - Размер выборки – число экспериментальных единиц в группе

Контроль

- Негативный контроль (negative control) – образец без воздействия
- Положительный контроль (positive control) – цель – протестировать валидность экспериментального протокола или оборудования, используется воздействие с известным ожидаемым результатом
- Контроль растворителем (vehicle control)
- Контроль с имитацией процедуры (sham control)
- Сравнительный контроль (comparative control)

Доклинические исследования: оценка результатов и анализ

- Исходы определяются до начала эксперимента:
  - Первичные (ответ на вопрос исследования) и вторичные (только гипотезы, если нет необходимой статистической мощности)
  - Предпочтение отдается непрерывным данным (истинные и дискретные), а не категорийным, так как они могут быть использованы для параметрических статистических анализов
- Независимые переменные:
  - Переменные интереса (управляемые экспериментатором)
  - Шумовые (вмешивающиеся) переменные – влияют на результат, но не представляют интереса для исследователя
- Весь анализ планируется до начала эксперимента. Допустим post-hoc анализ, но только как исследовательское изучение, не является доказательством гипотезы

Общие систематические ошибки с клиническими исследованиями

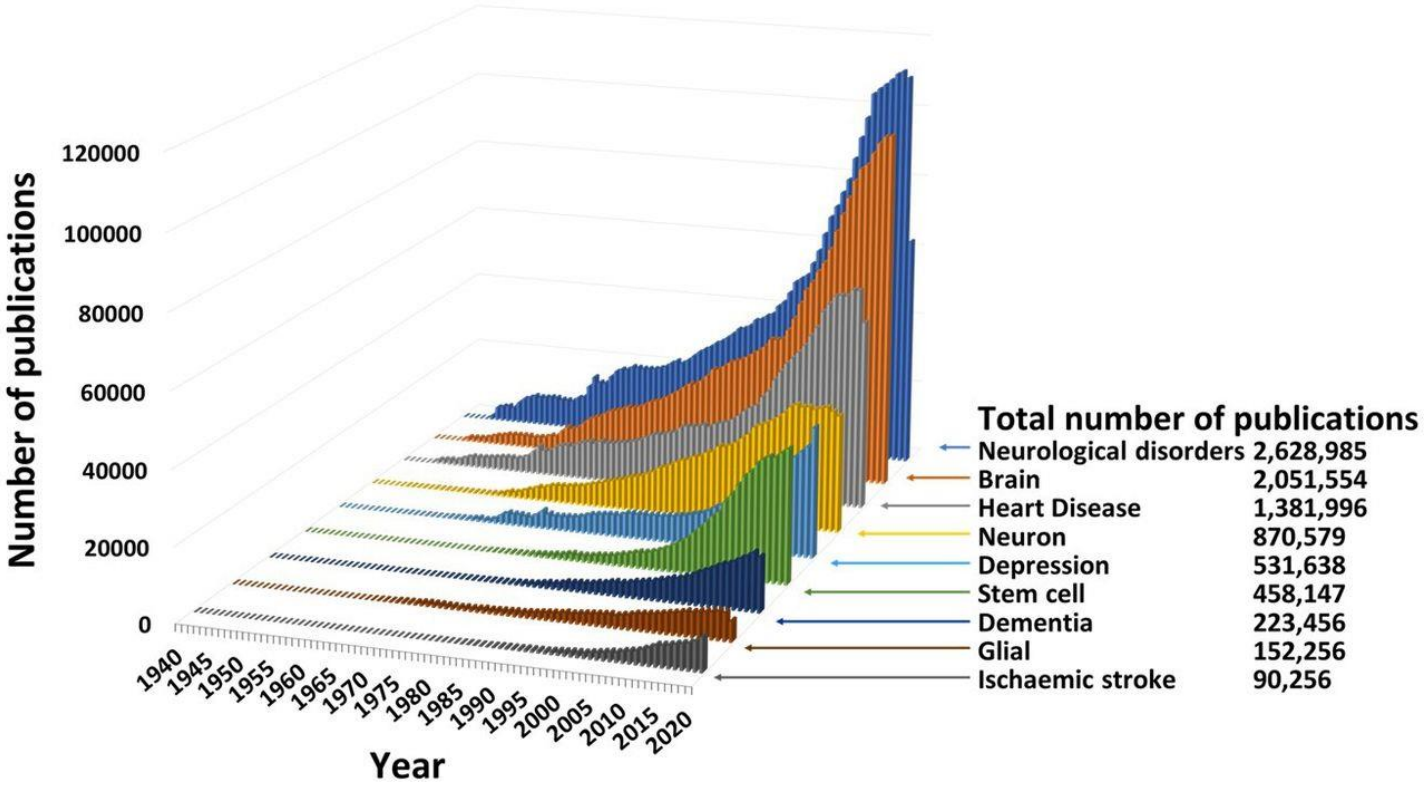
- Систематическая ошибка отбора (selection)
- Систематическая ошибка деятельности (performance)
- Систематическая ошибка выявления (detection)
- Систематическая ошибка выбытия (attrition)

Рандомизация и ослепление

Тщательная отчетность, статистическая обработка

Не преувеличена ли значимость этих систематических ошибок?

Динамика роста числа научных публикаций



Систематический обзор

- Синтетическое исследование,
  - в котором по определенному алгоритму производится поиск ВСЕХ первичных исследований эффективности и безопасности анализируемого вмешательства,
  - оценивается качество этих исследований,
  - на основании синтеза результатов доброкачественных исследований выводится итоговая оценка вмешательства
- Отличительные черты:
  - максимальная полнота
  - возможность его повторения

Роль систематических обзоров для доклинических исследований

- Структурированное описание существующих научных данных:
  - Вероятность того, что разрабатываемые молекулы будут работать, и их сравнение между собой
  - Существующие модели заболевания, их прогностическая ценность и возможность их улучшения
  - Патофизиология заболеваний, в том числе насколько ей соответствуют разрабатываемые молекулы и модели
- Выявление потенциально успешных вмешательств, не перешедших на стадию клинических исследований, или потенциальных предикторов «неуспеха» на примере вмешательств, провалившихся на клинических стадиях
- Оценка адекватности используемого дизайна и выявление систематических ошибок, формирование требований к качеству и дизайну доклинических исследований

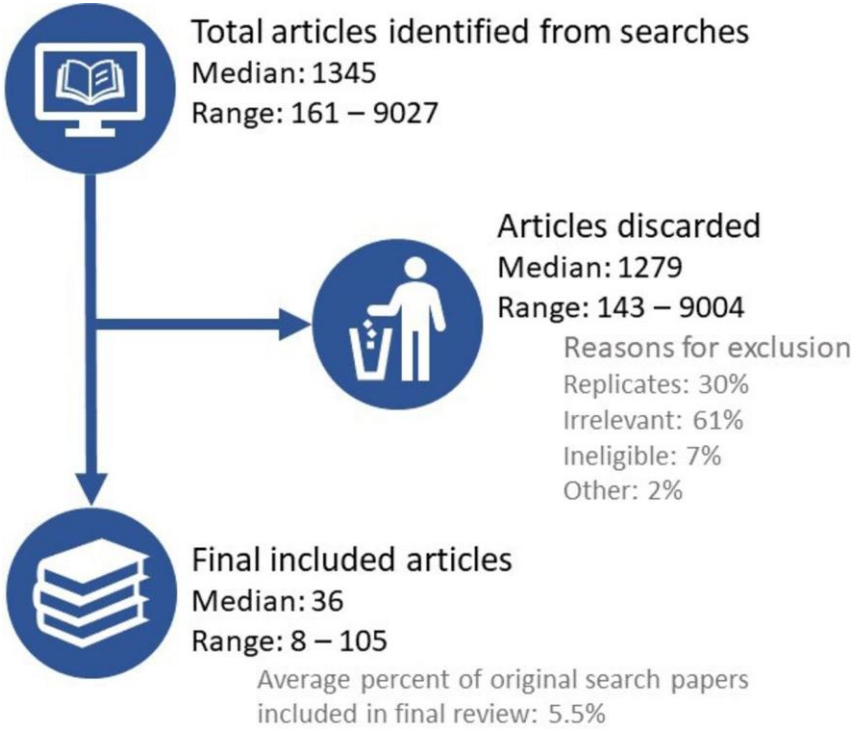
Особенности выполнения систематического обзора для доклинических исследований

- За период с 1989 – 2013 гг. – 512 систематических обзоров исследований на животных, 2015 – 2018 гг. – 442 систематических обзоров
- Существующие рекомендации по выполнению систематических обзоров клинических исследований могут быть использованы только частично
  - Наличие процедур, специфичных для доклинических исследований, таких как индуцирование заболевания у животных или их гуманный забой
  - Необходимость оценки не только риска систематических ошибок, но и конструктивной валидности первичных исследований (например, насколько хорошо используемая модель отражает изучаемое заболевание)
  - Первичные исследования могут включать множественные эксперименты с большим числом экспериментальных групп
- Первые попытки систематизировать требования к выполнению и описанию систематических обзоров доклинических исследований в 2014 г.

Тематика систематических обзоров доклинических исследований (опубликованы в 2015 – 2018 гг., всего 442 публикации)

Hunniford VT, Montroy J, Fergusson DA, Avey MT, Wever KE, et al. (2021) Epidemiology and reporting characteristics of preclinical systematic reviews. PLOS Biology 19(5): e3001177. https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001177
https://journals.plos.org/plosbiology/article?id=10.1371/journal.pbio.3001177

Формулировка поискового запроса



- Наиболее часто используемый подход для поисковой стратегии: изучаемое вмешательство + ограничение по используемой модели заболевания

Ash Allanna Mark Russell et al. BMJ Open Science 2022;6:e100219

Где искать?

- PubMed
- EMBASE
- Web of Science/ BIOSIS
- Scopus
- Google Scholar
- Российские журналы: РИНЦ (RSCI)

Оценка качества исследований/ риска систематических ошибок

- ARRIVE, Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments - https://arriveguidelines.org
- CAMARADES, Collaborative Approach to Meta Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies, чек-лист для оценки качества
- SYRCLE, SYstematic Review Center for Laboratory animal Experimentation, инструмент для оценки риска систематических ошибок - http://www.syrcle.network
- Cochrane’s Risk of Bias Tool

Основные компоненты CAMARADES

- Расчет размера выборки
- Рандомизированное распределение между экспериментальной и контрольной группой
- Ослепление при индуцировании ишемии
- Ослепление при оценке исходов
- Адекватная животная модель
- Использование анестетиков, не обладающих значительной нейропротективной активностью
- Наличие контроля температуры
- Соблюдение правил по обращению с животными
- Публикация в рецензируемом издании
- Заявление о потенциальном конфликте интересов

Оценка качества in vitro исследований

- За период 2007 – 2020 гг. найдено 244 систематических обзора in vitro исследований, 90% из них опубликованы в 2015 – 2020 гг.
- Оценка качества включенных исследований проводилась в 51,6% систематических обзоров, опубликованных за период 2007 – 2020 гг.
- Был выявлен 51 инструмент для оценки качества исследований, из них половина была разработана авторами специально для обзора
- Многие из найденных инструментов по оценке качества были модификацией соответствующих опросников для оценки клинических исследований или экспериментов на животных

Tran, L., Tam, D.N.H., Elshafay, A. et al. Quality assessment tools used in systematic reviews of in vitro studies: A systematic review. BMC Med Res Methodol 21, 101 (2021). https://doi.org/10.1186/s12874-021-01295-w

Рекомендации по разработке дизайна

- Рекомендации по представлению результатов исследований
  - NIH. Principles and guidelines for reporting preclinical research - https://www.nih.gov/research-training/rigor-reproducibility/principles-guidelines-reporting-preclinical-research
  - ARRIVE - https://arriveguidelines.org
- Рекомендации по планированию исследований
  - PREPARE - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5862319/
  - PPRECISE - https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4794131/
- Good Research Practice in Non-Clinical Pharmacology and Biomedicine https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-030-33656-1

Исторические исследования: возможные направления

- Сценарий 1. Никто не исследовал мою тему. Моя диссертация объясняет важность этой темы и предлагает возможную интерпретацию этого материала
- Сценарий 2. Тема изучалась некоторыми исследователями, но все еще есть много пробелов. В моей диссертации рассматриваются новые или другие свидетельства, закрывающие эти вопросы
- Сценарий 3. Тема многократно изучалась, но я предлагаю пересмотреть существующие представления, основываясь на недавних открытиях, новой методологии или оригинальных вопросах

Источники и доказательства (свидетельства)

Типы источников

- Первичные источники (созданы в исследуемый период)
- Вторичные источники – созданы после изучаемого периода, зачастую содержат уже оценку прошедших событий

Вопросы для анализа

- Кто создал источник? Релевантна ли биография создателя для понимания этого источника? Каковы собственные интересы создателя?
- Когда и Где был создан источник? Типичен ли он для других источников того же периода? Насколько он является продуктом конкретного времени/ места/ контекста?
- Почему был создан этот источник? Для кого? Дал ли создатель прямые или косвенные указания на свои цели? Предназначен ли он для частного лица или для общественности? Является ли он научным исследованием, художественной литературой, пропагандой?
- Как этот источник соотносится с другими? Поддерживает ли он какую-то точку зрения? Включает ли в себя или игнорирует какие-то важные данные?

Некоторые общие рекомендации

- Ключевой момент при написании работы – определить какие свидетельства будут включены в работу, а какие нет
- Возможные контраргументы – ответить на них в работе (описать противоречащие свидетельства, в идеале – связать все в единую теорию)
- Понимание, а не осуждение– современные ценности и представления могут существенно отличаться
- Дайте необходимый контекст

Качество жизни в медицине

- СУБЪЕКТИВНОЕ ВОСПРИЯТИЕ физического, психологического, эмоционального и социального функционирования
- Цель оценки – определить, насколько заболевание или медицинская помощь влияют на самоощущение, благополучие (психологическое, социальное, физическое и эмоциональное)
- Напрямую не отражает материального благополучия, хотя может быть с ним связано

Методы оценки качества жизни

- Опросники (анкеты)
  - Общие
  - Специфические (для разных нозологий)
- Требования к опросникам
  - Надежность (воспроизводимость) – получение одинакового результата при повторных измерениях в тех же условиях
  - Валидность – степень, с которой метод измерения отражает то, что оно должно измерить
  - Чувствительность – способность метода отражать происходящие изменения
- Визуально-аналоговые шкалы
- Стандартная «азартная игра» (standard gamble)
- Временная эквивалентность (time trade-off)

} Методы оценки предпочтений

Некоторые общие опросники по качеству жизни

- EuroQoL – 5D
- Quality of Well Being (QWB) Index
- Health Utilities Index
- Short Form Health Survey 36 (SF 36)
- Nottingham Health Profile (NHP)
- Quality of Life Index

Вариант общего опросника (EuroQoL-5D)

5 направлений

- Передвижение в пространстве
- Самообслуживание
- Повседневная активность
- Боль и дискомфорт
- Тревога и депрессия

Исходно - 3 степени нарушений (проблем)

- Нет нарушений (1)
- Есть некоторые нарушения (2)
- Есть выраженные нарушения (3)

Новая версия – 5 степеней нарушения

- Нет нарушений (1)
- Легкое нарушение (2)
- Средняя выраженность (3)
- Тяжелые нарушения (4)
- Невозможность выполнения (5)

EQ-5D-5L

В каждом разделе отметьте галочкой ОДИН квадратик, который наилучшим образом отражает состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ.

ПОДВИЖНОСТЬ

- Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе ❑
- Я испытываю небольшие трудности при ходьбе ❑
- Я испытываю умеренные трудности при ходьбе ❑
- Я испытываю большие трудности при ходьбе ❑
- Я не в состоянии ходить ❑

УХОД ЗА СОБОЙ

- Я не испытываю никаких трудностей с мытьем или одеванием ❑
- Я испытываю небольшие трудности с мытьем или одеванием ❑
- Я испытываю умеренные трудности с мытьем или одеванием ❑
- Я испытываю большие трудности с мытьем или одеванием ❑
- Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться ❑

ПРИВЫЧНАЯ ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ *(например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг)*

- Моя привычная повседневная деятельность дается мне без труда ❑
- Моя привычная повседневная деятельность для меня немного затруднительна ❑
- Моя привычная повседневная деятельность для меня умеренно затруднительна ❑
- Моя привычная повседневная деятельность для меня очень затруднительна ❑
- Я не в состоянии заниматься своей привычной повседневной деятельностью ❑

БОЛЬ / ДИСКОМФОРТ

- Я не испытываю боли или дискомфорта ❑
- Я испытываю небольшую боль или дискомфорт ❑
- Я испытываю умеренную боль или дискомфорт ❑
- Я испытываю сильную боль или дискомфорт ❑
- Я испытываю чрезвычайно сильную боль или дискомфорт ❑

ТРЕВОГА / ДЕПРЕССИЯ

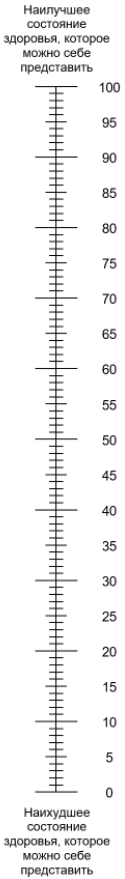
- Я не испытываю тревоги или депрессии ❑
- Я испытываю небольшую тревогу или депрессию ❑
- Я испытываю умеренную тревогу или депрессию ❑
- Я испытываю сильную тревогу или депрессию ❑
- Я испытываю крайне сильную тревогу или депрессию ❑

- Результат заполнения опросника - код из 5 цифр:
  - 11111 – полное здоровье
  - Всего возможно 3125 состояний
- Полезность каждого состояния (=кода) определяется на основании результатов опроса населения (здоровых), проживающих в соответствующей стране (временные торги или визуально-аналоговая шкала). В РФ было проведено подобное исследование

EQ-5D-5L

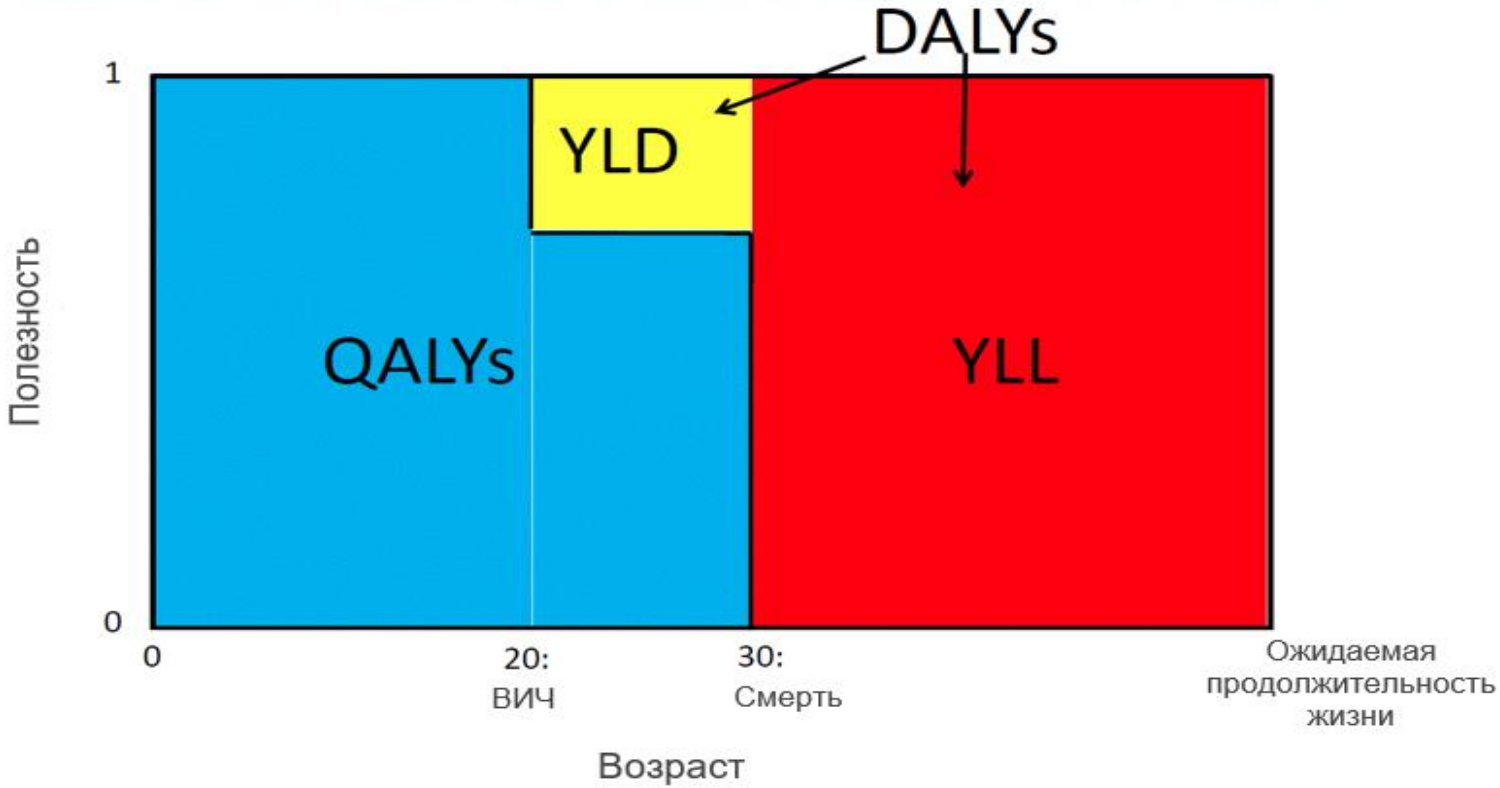
- Мы хотели бы узнать, как бы Вы оценили состояние своего здоровья СЕГОДНЯ.
- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
  0 – наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Поставьте крестик "X" на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат.

СОСТОЯНИЕ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ СЕГОДНЯ = ☐



- Визуально-аналоговая шкала (градусник)

Годы жизни

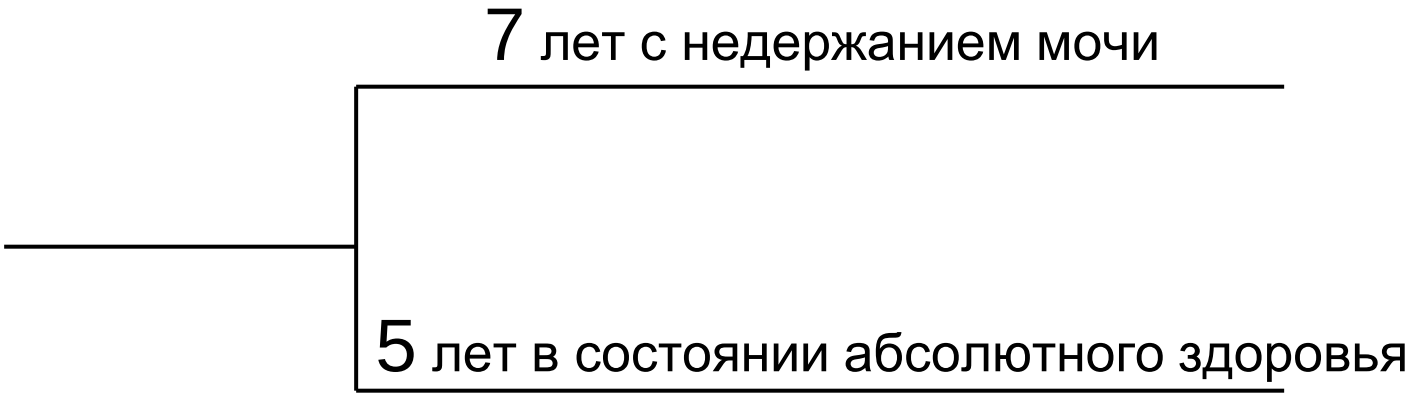


DALY – годы жизни, скорректированные на ограничение жизнедеятельности;
YLD - годы жизни, утраченные в связи с ограничением жизнедеятельности
YLL – потерянные годы жизни

«Полезность» некоторых состояний

Абсолютное здоровье	1.00
Нетяжелая стенокардия	0.90
Состояние после пересадки почек	0.84
Умеренно выраженная стенокардия	0.70
Гемодиализ в условиях специального центра	0.56-0.59
Тяжелая стенокардия	0.50
Тревога, депрессия и ощущение одиночества, испытываемые большую часть времени	0.45
Наличие слепоты, глухоты и немоты	0.39
Необходимость использования механических приспособлений для передвижения и нарушение способности к обучению	0.31
Смерть	0.00
Квадриплегия, слепота и депрессия	<0.00
Прикованность к постели из-за сильной боли	<0.00
Бессознательное состояние	<0.00

Временная эквивалентность (time trade-off)



Ut (полезность) = 5/7 = 0,71

Сеченовский Университет
наук о жизни

Институт
лидерства и
управления
здравоохранением

Спасибо за внимание!

hsha.ru