

Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения

Мухина С. М. , Орлова Е. В. 

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Аннотация

В статье описаны исходы, сообщаемые пациентами (PRO), и их роль в принятии решений в ориентированном на пациента здравоохранении. Рассмотрены направления использования PRO в клинических исследованиях, для оценки эффективности лечения; для подтверждения заявления на этикетке продукта регулирующими органами; в клинической практике для мониторинга состояний пациентов.

Ключевые слова: исходы, сообщаемые пациентами; показатели исходов, сообщаемые пациентами; качество жизни, связанное со здоровьем; инструмент PRO; информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами; реальная клиническая практика; маркировка лекарственных препаратов; электронная медицинская карта

Для цитирования:

Мухина С. М., Орлова Е. В. Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):1 — 7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12>.

Поступила: 03 апреля 2022 г. Одобрена: 06 апреля 2022 г. Опубликована: 7 июня 2022 г.

Patient-reported outcomes: an overview of applications

Mukhina S. M. , Orlova E. V. 

FSBEI HE I.P. Pavlov SPbSMU MOH Russia, St. Petersburg, Russia

Abstract

This article focuses on patient-reported outcomes (PROs) and their role in decision making in patient-centred healthcare. Let's look at how PRO can be used in clinical trials, to evaluate the effectiveness of treatment, to validate a claim on a product label by regulatory authorities, and in clinical practice to monitor patient conditions.

Keywords: patient-reported outcomes; patient-reported outcome measures; health-related quality of life; PRO instrument; Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; real-world data; labelling of product; electronic medical record

For citation:

Mukhina SM, Orlova EV. Patient-reported outcomes: an overview of applications. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):1 — 7. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-12>.

Received: April 03, 2022. Accepted: April 06, 2022. Published: June 7, 2022.

Актуальность

Клиницисты и пациенты по-разному оценивают симптомы заболевания, в том числе их влияние на качество жизни больных. Хотя оценка симптомов зависит от восприятия самого пациента, исторически её проводят врачи и медицинские работники [1]. Однако клиницисты склонны недооценивать все проявления болезни, её влияния на качество жизни самого пациента и родственников. Именно поэтому прямые отчёты от пациента имеют зачастую решающее значение в клинической практике. Информация о результатах, связанных с пациентом, является необходимым условием для ориентированной на пациента медицинской помощи (пациент-ориентированный подход в здравоохранении), которая всё чаще признаётся императивом в современном здравоохранении [2].

Определения

Исходы, сообщаемые пациентами (англ. patient-reported outcomes; PRO) — это любые сообщения, поступающие непосредственно от пациентов, о состоянии здоровья и проводимом лечении, включая симптомы, функциональное состояние, качество жизни, связанное со здоровьем, удовлетворённость лечением, предпочтения и приверженность лечению [3]. Информация исходит непосредственно от пациента, без интерпретации реакции пациента врачом или кем-либо ещё [4].

Показатели исходов, сообщаемые пациентами (англ. patient-reported outcome measures; PROMs/PROM), количественно оценивают PRO, такие как симптомы заболевания, качество жизни, связанное со здоровьем (англ. health-related quality

of life; HRQOL), функционирование, удовлетворённость и приверженность лечению [2].

HRQOL — это степень, в которой люди воспринимают себя способными к функционированию физически, эмоционально и социально [3]. FDA определяет HRQOL как «многодоменную концепцию, которая отражает общее восприятие пациентом влияния болезни и лечения на физические, психологические и социальные аспекты жизни» [9].

PROM играют важную роль в продвижении ориентированного на пациента ухода, например предоставление информации для принятия решений о диагностике и лечении; в ценностно ориентированном здравоохранении; в исследованиях сравнительной эффективности, направленных на пациента [2].

В исследованиях по разработке лекарственных препаратов PROM могут быть включены на любой фазе, но лучше их рассматривать на ранней стадии, чтобы было время для учёта информации при выборе клинических конечных точек, исходов или лекарственных форм при разработке испытаний [6]. Такие исследования варьируются от небольших ретроспективных исследований в одном учреждении до крупных многоцентровых рандомизированных клинических испытаний. Хорошо разработанные программы PRO могут помочь клиницистам отслеживать нежелательные явления в режиме реального времени, быстрее менять схемы терапии, перераспределять сроки посещения медицинской организации, оптимизировать поддерживающую фармакотерапию и более эффективно проводить мониторинг течения заболевания [7].

Средством для сбора данных PRO, с помощью которого можно количественно определить PRO, являются инструменты PRO [8]. Эти инструменты варьируются от общих вопросников, посвящённых здоровью, универсальных для всех пациентов, до вопросников по конкретным заболеваниям или даже симптомам, применимым к небольшой группе пациентов [7].

Методологии сбора и анализа PRO

Методологии сбора и анализа PRO также должны быть разнообразны, как и сами инструменты. Например, PRO можно собирать с помощью личных опросов, встроенных в текущую деятельность медицинской организации, или их можно проводить по телефону или по почте до или после встречи с пациентом (могут быть бумажными или электронными) [7].

Инструменты PRO включаются в клинические испытания новых лекарственных препаратов. Во-первых, потому, что некоторые лечебные эффекты известны только пациенту (например, интенсивность боли и облегчение боли являются основны-

ми показателями, используемыми при разработке обезболивающих препаратов). Во-вторых, чтобы выяснить мнение пациента об эффективности самого лечения. Это важно, потому что улучшение клинических показателей состояния может не обязательно соответствовать улучшению функционирования или самочувствия пациента. И в-третьих, оценка точки зрения пациента может дать ценную информацию, которая может быть утеряна, когда ответ пациента на вопросы клинического интервью оценивается врачом. Самостоятельно заполняемые анкеты, которые даются непосредственно пациентам без вмешательства клиницистов, часто предпочтительнее, поскольку они фиксируют непосредственно воспринимаемую пациентом реакцию на лечение и могут быть более надёжными, чем измерения, сообщаемые медицинскими работниками [1]. Одной из самых больших проблем с исследованиями и использованием PRO является разнообразие инструментов, многие из которых оцениваются по-разному, что затрудняет прямое сравнение и интерпретацию.

Многие исследования сравнительной действенности или эффективности используют тот или иной инструмент. Шкалы могут быть неэквивалентными и должны использоваться в соответствии с желаемым результатом исследования. Хотя многие из этих инструментов могут звучать одинаково, исходы могут несколько отличаться в зависимости от используемого инструмента [7]. Общие PROM, такие как EuroQol-5D (EQ-5D), обеспечивают уровень стандартизации среди систем здравоохранения; однако они могут быть нечувствительны к характеристикам для конкретного заболевания, или они могут не отражать состояния здоровья пациента. Например, EQ-5D измеряет 5 аспектов здоровья: подвижность, самообслуживание, обычные занятия, боль/дискомфорт и тревожность/депрессию, но он не может измерить бремя симптомов и приверженность лечению. PRO, специфичные для конкретного заболевания, наоборот, могут лучше отражать состояние здоровья пациента, но они часто не имеют такой же валидации [10]. По этой причине важно выбрать тщательно проверенный PROM, применимый к интересующему каждого клинициста исходу.

Информационные системы для сбора исходов, сообщаемых пациентами

В ряде стран мира есть информационные системы для сбора исходов, сообщаемых пациентами. Так, информационная система оценки исходов, сообщаемых пациентами (*англ.* Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; PROMIS), может быть примером такой платформы. PROMIS — это проспективная система измерения

PRO, спонсируемая Национальным институтом здоровья США (NIH), которая была разработана для применения к общей популяции с различными инструментами, специфичными для области здравоохранения, а не для заболевания. PROMIS использует большой банк вопросов и компьютеризированное адаптивное тестирование. Внедрение этой системы привело к лучшему управлению симптомами пациентов и к большему знанию о них. Ожидалось, что это сведёт к минимуму ненужные визиты в отделение неотложной помощи. Общенациональная интеграция PRO включает развёртывание системы, доступной онлайн и способной в любое время обеспечивать обратную связь с пациентами в режиме реального времени. Пациенты сообщают о своих симптомах удалённо, из дома и немедленно получают индивидуальные рекомендации относительно своих симптомов. Внедрение этой системы привело к сокращению числа обращений за неотложной помощью, снижению затрат и повышению удовлетворённости пациентов. Это было продемонстрировано в рандомизированном клиническом исследовании в Мемориальном онкологическом центре имени Слоуна — Кеттеринга (MSKCC). Пациенты еженедельно регистрировали нежелательные реакции, связанные с химиотерапией, а медсёстры получали оповещения при повышении степени тяжести симптомов, в свою очередь клиницисты обеспечивали обратную связь с пациентами по поводу симптомов. Медиана общей выживаемости пациентов в исследуемой группе составила 31,2 месяца по сравнению с 26 месяцами в контрольной группе. Когда PRO регулярно собирались и отслеживались, у пациентов повышалось HRQOL, уменьшалось использование служб неотложной помощи и улучшалась общая выживаемость [7].

Использование данных PRO

Как правило, результаты, измеренные с помощью чётко определённого и надёжного инструмента PRO в ходе надлежащим образом спланированных исследований, могут использоваться для подтверждения заявления в маркировке медицинского продукта, если заявление согласуется с задокументированными измерительными возможностями инструмента. Поскольку цель показателя PRO состоит в том, чтобы зафиксировать опыт пациента, инструмент не будет заслуживающим доверия показателем без подтверждения его полезности целевой группой пациентов. Конечные точки, измеряемые инструментами PRO, которые чаще всего используются в поддержку заявлений о маркировке, относятся к симптомам, признакам или аспекту функционирования пациента [4]. Маркировка относится к описанию медицинского продукта и кратко описанию использования, безопасности и эф-

фективности, которые должны быть одобрены регулятором [9]. Определение того, поддерживает ли инструмент PRO конечную точку эффективности, включает оценку способности инструмента PRO измерять заявленный лечебный эффект [4]. Так, перед лицензированием лекарственного средства в США спонсор должен предоставить доказательства вклада пациента в разработку лекарственного средства, а также того, что медицинский продукт безопасен и эффективен для предполагаемого использования [9].

В то же время уже сейчас были выявлены несколько ограничений с включением PRO в процесс регулирования разработки и одобрения новых лекарственных препаратов [5]:

- 1) отсутствие стандартизации выбора PRO и методологии;
- 2) сроки проведения оценок;
- 3) качество данных (совпадение симптоматических нежелательных реакций с симптомами заболевания);
- 4) отсутствующие данные, которые могут поставить под угрозу достоверность результатов;
- 5) открытые исследования или исследования с одной группой [6].

Помимо этого, регулирующие органы в США и ЕС в настоящее время не имеют единой точки зрения в отношении включения данных PRO в маркировку продуктов, особенно в отношении приемлемости HRQOL в качестве конечной точки, поскольку теоретически на это могли повлиять внешние воздействия, не связанные напрямую с исследуемым лекарственным средством. Однако в настоящее время осуществляется международное сотрудничество для повышения строгости мер PRO и их включения в практику регулирования [5].

В США в 2009 г. FDA выпустило документ, содержащий руководство для промышленности по использованию данных PRO в целях регулирования. Кроме того, Закон FDA о безопасности и инновациях 2012 г. обязался вовлекать пациентов в процесс разработки лекарственных препаратов. На данный момент FDA предлагает сосредоточить измерения PRO на симптомах заболевания, нежелательных явлениях и физической функции, а не на более общем HRQOL, чтобы изолировать эффект рассматриваемого лечения, признавая при этом, что влияние этих доменов на HRQOL тем не менее имеет большое значение [5].

Что касается использования данных PRO в РФ, то в связи с отсутствием единой нормативно-правовой базы их внедрение является затруднительным. В связи с этим необходимы действия, направленные на формирование единых требований и процессов планирования и проведения исследований, что обе-

спечит единый стандарт качества, что в свою очередь расширит спектр направлений для использования данных PRO в РФ. Для успешной реализации важна совместная работа регуляторных органов, государственных и частных медицинских организаций, врачей-исследователей, держателей регистрационного удостоверения и пациентов [11].

Пациенты являются ключевыми заинтересованными сторонами в принятии решений в области здравоохранения. PROM помогают в лечении хронических состояний, улучшают взаимопонимание между пациентом и врачом и повышают удовлетворённость пациентов лечением. Исследование предпочтений, основанное на PRO, показывает, что данные могут быть разнородными и раскрывать информацию о восприятии и приоритетах разных пациентов. Так, например, при клинической разработке схемы лечения рака молочной железы альтернативой внутривенному введению был комбинированный лекарственный препарат, вводимый подкожно. Большинство пациентов выбрали подкожный путь введения из-за экономии времени, однако 14% пациентов предпочли внутривенное введение ввиду большего комфорта во время приблизительно часовой инфузии [6].

PRO могут быть применимы к терапии, связанной с компромиссом между потенциальной клинической эффективностью и потенциальными нежелательными явлениями (например, антитромботические средства, которые снижают риск повторных сердечно-сосудистых событий, но увеличивают риск кровотечения), или когда отношение и восприятие пациента могут повлиять на исход терапии (например, приверженность повторным посещениям и иммуносупрессия после трансплантации). Пациенты могут рассматривать баланс между такими преимуществами и рисками иначе, чем клиницисты, и PRO предоставляют соответствующие данные в этом отношении [12].

RWD/RWE

Для систем здравоохранения жизненно важно интегрировать сбор PROM в **реальную клиническую практику** (*англ. real-world data; RWD*), чтобы улучшить уход за пациентами, участвовать в совместном принятии решений и проводить исследования, ориентированные на пациента [2]. Согласно определению RWD, используемому в Евразийском экономическом союзе, это данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников [13]. Безусловно, вся эта информация должна быть оценена с использованием инструментов доказательной медицины и только после этого может быть использована для получения **доказательств, полученных из реальной**

клинической практики (*англ. real-world evidence; RWE*), — доказательств, полученных на основе данных реальной клинической практики, — клинических доказательств в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученных на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [13]. В РФ пока определения RWD и RWE не закреплены на законодательном уровне.

Ограничения использования PROM

Интеграция PROM в клиническую практику создаёт или может создать много проблем для систем здравоохранения:

- 1) технологические проблемы, связанные с использованием электронных методов сбора данных;
- 2) опасения клиницистов по поводу неправильного использования данных при создании показателей эффективности, а также неадекватный контроль за набором случаев, который приведёт к искажению результатов сравнения качества;
- 3) различные обстоятельства пациентов, которые могут привести к различиям в исходах, которые не связаны с лечением, что в свою очередь приведёт к неправильной интерпретации данных;
- 4) разработчики показателей эффективности обеспокоены надёжностью и достоверностью данных, собранных в реальной клинической практике.

Доверие между заинтересованными сторонами является основой успеха, требующей участия и приверженности для обеспечения сотрудничества [14].

Современные подходы для сбора данных от пациента

Исходя из вышесказанного были определены направления для успешного налаживания сбора данных:

- 1) доступность электронного сбора данных;
- 2) необходимость избегать нарушения рабочего процесса;
- 3) необходимость получения высокой доли ответов от пациентов [8].

Технологическая инфраструктура развивается, что приводит к более широкому внедрению планшетов с сенсорным экраном, интернет-приложений и электронных медицинских карт (*англ. electronic health records; EHR*; ЭМК) в клиническую практику.

ЭМК — совокупность электронных персональных медицинских записей, относящихся к одному

человеку, собираемых, хранящихся и используемых в рамках одной медицинской организации [3].

В РФ правила сбора, хранения и использования ЭМК, а также права доступа к ней устанавливаются

медицинской организацией на основе национального стандарта ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения» [15].

Таблица 1. Использование PRO в клинической практике и выгода электронного интегрирования данных [16]

| Использование | Описание | Пример | Электронная интеграция |
|-----------------------------|--|--|---|
| Необходимость оценки | Определить необходимость терапевтического вмешательства | Депрессия | Высокий балл требует направления к специалистам |
| Совместное принятие решений | Предоставлять баллы PRO пациентам и врачам перед выбором нового лечения | Информация о боли, физической функции, предоставленная пациентам до планирования оперативного вмешательства (эндопротезирование сустава) | Позволяет в режиме реального времени моделировать прогнозируемое улучшение с течением времени на основе исходных клинических характеристик пациента |
| Управление симптомами | Отслеживает предполагаемые и непреднамеренные эффекты лечения и определяет возможности управления симптомами | Мониторинг химиотерапии для отслеживания предполагаемых нежелательных явлений | Результаты отслеживаются в Интернете в режиме реального времени |
| Оценка результатов | Отслеживает восстановление после вмешательства и оценивает эффективность лечения | Регулярное измерение утомляемости, сексуальной функции и депрессии после начала антигипертензивного лечения | Предоставляет ряд настраиваемых параметров отчётности в режиме реального времени для оценки выздоровления пациента |
| Улучшение качества | Предоставляет баллы на уровне населения для оценки клинической практики | Измерение распространённости симптомов | Необходимо для регистрации действий по оказанию медицинской помощи, связанных с симптомами |

Примечание: PRO — исходы, сообщаемые пациентами.

Интеграция PROM в ЭМК имеет основополагающее значение для улучшения медицинской помощи путём предоставления количественных данных о состоянии здоровья пациента, а также является способом избежать дублирования хранения данных [2]. Электронная оценка PRO может расширить спектр пациентов, у которых можно собирать данные PRO, адаптируя методы сбора к потребностям пациентов, например предоставляя возможность аудио для людей с плохим зрением, ограниченным опытом работы с компьютером или низкой грамотностью. Ввод данных с помощью сенсорного экрана устраняет необходимость печатания и использования мыши, что может быть особенно важно для пожилых пациентов [16].

Электронное администрирование обеспечивает гибкость, например, электронные опросы, особен-

но в Интернете, можно проводить дома, в офисе или даже после посещения медицинской организации в зависимости от используемого инструмента, интересующих вопросов и платформы для администрирования. Пациентам также можно отправить по электронной почте ссылки для онлайн-опросов или опрос во время визита в клинику, в зависимости от того, что легче всего интегрируется в клинический рабочий процесс. В конечном итоге данные фильтруются через общую ИТ-систему и связываются с медицинскими картами пациентов. Многие широко используемые системы ЭМК позволяют интегрировать результаты PRO в медицинские записи в режиме реального времени, что необходимо для использования результатов PRO в повседневном клиническом ведении пациентов. Безусловно, должна быть надёжная система для передачи сим-

птомов клиницистам, которые затем могут принять действия на основе этих данных [7].

Чтобы лучше оптимизировать сбор PRO и обеспечить сбор полезных данных, необходимо привлечь фармацевтов и средний медицинский персонал, особенно в рамках реальной клинической практики. По сравнению с клиницистами, другие медицинские работники, которые посещают пациентов чаще, могут иметь доступ к информации по поводу приверженности лечению и нежелательных явлений [10].

Что касается пациентов, то необходимо их поощрять заполнять анкеты дома или в клинике перед визитом к врачу. Так, некоторые организации здравоохранения в США и ЕС предоставляют компьютеры или планшеты в приёмных отделениях медицинских организациях, а некоторые организовали помощь пациентам в заполнении анкет. Чтобы минимизировать неполный сбор данных на уровне пациента, следует проинструктировать пациента, как зарегистрироваться на портале и управлять им [14]. Также стоит обратить внимание на подходы, которые могут улучшить скорость отклика. Например, при мониторинге в режиме реального времени пациенты и лица, осуществляющие уход, могут получать напоминания о важности своевременного ввода данных [6].

С точки зрения пациента, PROM должны быть простыми, настраиваемыми и отражать реальные результаты. Кроме того, PROM должны учитывать грамотность пациентов, процесс сбора PROM для пациентов должен быть управляемым, чтобы избежать усталости от опроса и способствовать вовлечению пациентов. Например, PRO можно собирать у больных в рамках рутинного процесса приёма в кабинете врача. Данные PRO должны быть возвращены пациентам в понятной форме, чтобы пациенты могли лучше узнать о своём состоянии здоровья и принимать более обоснованные решения, связанные со здоровьем [10].

Чтобы все эти шаги работали, необходима надёжная ИТ-поддержка, высокомотивированный персонал, хорошо обученная медсестринская поддержка и процесс, ориентированный на качество, который имеет возможность обратной связи для постоянного улучшения. Успешная реализация этого процесса отмечена постоянным повышением удовлетворённости пациентов и улучшением показателями симптомов, а также улучшением выживаемости. В конечном итоге это снижает использование ненужных услуг неотложной медицинской помощи и снижает количество повторных госпитализаций, помогая оказывать наилучшую возможную медицинскую помощь пациентам с наименьшими финансовыми расходами для системы здравоохранения [7].

Выводы и рекомендации

Использование PRO в клинической практике и для исследований по разработке лекарственных средств является одним из основных направлений в современном здравоохранении. В то же время подходы к сбору данных на сегодняшний день в большинстве стран мира развиты недостаточно. Эффективная, ориентированная на пациента медицинская помощь, требует регулярной интеграции PROM с помощью комплексного подхода как со стороны клиницистов и разработчиков, так и со стороны самих пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Мухина С.М., Орлова Е.В. — написание текста, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мухина Софья Михайловна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку

email: sonicsmux@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1089-8788>

Орлова Елена Владимировна — заведующая отделением клинической фармакологии ФГБОУ ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

email: ev-orlova@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3537-0998>

Литература

1. U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Drug Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Biologics Evaluation and Research; U.S. Department of Health and Human Services FDA Center for Devices and Radiological Health. Guidance for industry: patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: draft guidance. *Health Qual Life Outcomes*. 2006 Oct 11;4:79. doi: 10.1186/1477-7525-4-79
2. Horn ME, Reinke EK, Mather RC, O'Donnell JD, George SZ. Electronic health Record-integrated approach for collection of patient-reported

- outcome measures: a retrospective evaluation. *BMC Health Serv Res.* 2021;21 (1):626. doi: 10.1186/s12913-021-06626-7
3. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин и соавт. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5 [Real-world data. Kolbin A. S. et al. — М.: Publishing House OKI: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. ISBN 978-5-4465-2902-5].
 4. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: Guidance for industry. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Published December 2009. Accessed December 28, 2020.
 5. Wong RL, Morgans AK. Integration of Patient Reported Outcomes in Drug Development in Genitourinary Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2020;22 (3):21. doi: 10.1007/s11912-020-0890-3
 6. Ameer B. Patient-Reported Outcomes: Listening for What Is Most Important in Clinical Care and Patient-Focused Drug Development. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;61:845-7. <https://doi.org/10.1002/jcph>
 7. Valsangkar N, Fernandez F, Khullar O. Patient reported outcomes: integration into clinical practices. *J Thorac Dis.* 2020;12 (11):6940-6. doi: 10.21037/jtd.2020.03.91
 8. Psotka MA, von Maltzahn R, Anatchkova M, et al. Patient-reported outcomes in chronic heart failure: applicability for regulatory approval. *JACC-Heart Fail.* 2016;4 (10):791-804.
 9. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health.* 2007;10 Suppl 2: S125–37. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00275.x
 10. AMCP Partnership Forum: Improving Quality, Value, and Outcomes with Patient-Reported Outcomes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24 (3):304-310. doi: 10.18553/jmcp.2018.17491
 11. Колбин А. С. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1 (1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-5>. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the conference: «RWD/RWE — Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow». *Real-World Data & Evidence.* 2021;1 (1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-5>].
 12. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J.* 2014;35 (30):2001-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu205
 13. Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the EEC Council dated March 17, 2022 No. 36 «On Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use»].
 14. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, et al. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q.* 2014;92 (4):754-75. doi: 10.1111/1468-0009.12091
 15. ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения (с Поправкой)». Дата введения: 01.01.2008 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200048924>. [GOST R 52636-2006 «Electronic medical record. General provisions (as amended)». Date of introduction: 01/01/2008 Access mode: <http://docs.cntd.ru/document/1200048924>].
 16. Jensen RE, Rothrock NE, DeWitt EM, et al. The role of technical advances in the adoption and integration of patient-reported outcomes in clinical care. *Med Care.* 2015;53 (2):153-9. doi: 10.1097/MLR.000000000000289. 