

SENTINEL SYSTEM — электронная система для сбора данных реальной клинической практики

Еременко Е. О. , Баранова М. И.

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

Аннотация

Потребность использования всё большего количества данных для генерирования доказательств в ответ на новые вызовы клинической медицины требует от системы здравоохранения определённых ответных мер. Высокий темп развития медицины, ускорение разработки новых лекарственных средств в ответ на возрастающие потребности клиницистов для лечения пациентов приводит к необходимости быстрой оценки результатов лечения, эффективности и безопасности новых лекарственных средств. Разработка инструмента для централизованного сбора данных об эффективности и безопасности, способная объединить как можно больше клинических центров: больниц, частных медицинских центров, научных институтов, — является приоритетной задачей системы здравоохранения для реализации этих ответных мер. Примером подобного рода разработки системы координации сбора данных и их анализа является разработанная в 2007 году Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) инициатива Sentinel.

Sentinel — это национальная электронная система, которая изменила способ, которым исследователи контролируют безопасность медицинских продуктов, регулируемых FDA, включая лекарства, вакцины, биологические препараты и медицинские устройства. Мониторинг безопасности регулируемых продуктов является важной частью миссии FDA по защите здоровья населения.

Настоящий обзор посвящён истории развития, организационной структуре, принципам работы и демонстрации некоторых проектов системы Sentinel. В рамках обзора будут рассмотрены как проекты, разрабатываемые для применения в рамках общеклинических проблем (применение в уязвимых группах пациентов, пациентов с заболеваниями почек и др.), так и проекты, разрабатываемые в ответ на потребности исследователей, возникшие в эпоху пандемии COVID-19.

Ключевые слова: Sentinel System; FDA; электронные медицинские карты; реальная клиническая практика; данные реальной клинической практики

Для цитирования:

Еременко Е. О., Баранова М. И. SENTINEL SYSTEM — национальная электронная система для сбора данных реальной клинической практики FDA. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):32 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-15>.

Поступила: 27 мая 2022 г. Одобрена: 06 июня 2022 г. Опубликована: 01 августа 2022 г.

SENTINEL SYSTEM — electronic system for collecting real-world data

Eremenko E. O. , Baranova M. I.

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

Abstract

The need to use more and more data to generate evidence in response to new challenges in clinical medicine requires a specific response from the healthcare system. The high pace of development of medicine, the acceleration of the development of new drugs in response to the increasing needs of clinicians for treating patients leads to the need for a rapid assessment of treatment outcomes, efficacy and safety of new drugs. The development of a tool for centralized collection of data on efficacy and safety, capable of connecting as many clinical centers as possible: hospitals, private medical centers, scientific institutions — is a priority for the health system to implement these responses. An example of this type of data collection and analysis coordination system development is the 2007 Food and Drug Administration (FDA) Sentinel initiative.

Sentinel is a national electronic system that has changed the way researchers monitor the safety of FDA-regulated medical products, including drugs, vaccines, biologics, and medical devices. Monitoring the safety of regulated products is an important part of the FDA's mission to protect public health.

This review is devoted to the history of development, organizational structure, principles of operation and demonstration of some projects of the Sentinel system. The review will consider both projects developed for application within the framework of general clinical problems (use in vulnerable groups of patients, patients with kidney diseases, etc.), and projects developed in response to the needs of researchers that have arisen in the era of the COVID-19 pandemic.

Keywords: Sentinel System; FDA; electronic medical records; real-world data

For citation:

Eremenko EO, Baranova MI. SENTINEL SYSTEM — electronic system for collecting real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):32 — 40. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-15>.

Received: May 27, 2022. **Accepted:** June 06, 2022. **Published:** August 01, 2022.

Введение: FDA Sentinel System

Появление проекта Sentinel является ответной инициативой Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration; FDA) на появление Закона о внесении поправок в регулирование деятельности Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (англ. Food and Drug Administration Amendments Act; FDAAA), утверждённого 27 сентября 2007 г. [1].

Данный закон представлял собой важное дополнение к полномочиям FDA: так, среди многих компонентов закона были повторно утверждены и расширены Закон о сборах с пользователей рецептурных лекарств и Закон о сборах с пользователей медицинского оборудования и модернизации, что обеспечивало сотрудникам FDA получение дополнительных ресурсов, необходимых для проведения обзоров, необходимых для разработки и внедрения новых лекарств и устройств в широкую клиническую практику.

С целью поощрения дополнительных исследований и разработки методов лечения детей были также повторно утверждены Закон об улучшении фармацевтического рынка лекарственных препаратов для детей и Закон о равенстве педиатрических исследований [2].

После подписания Закона о внесении поправок в Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDAAA) в связи с необходимостью получения большого количества данных для всестороннего анализа, у FDA возникла потребность использования в исследованиях значительного количества существующих электронных медицинских данных из многих источников, таких как государственные, академические и частные учреждения здравоохранения.

Это привело к необходимости создания соответствующей базы данных, и в мае 2008 г. FDA запустило инициативу Sentinel. Создание названной системы на первом этапе включало пилотный проект Mini-Sentinel, основной целью которого являлось информирование о разработке системы Sentinel. Переход от Mini-Sentinel к полноценной системе Sentinel начался в сентябре 2014 года, но окончание перехода к официальной версии Sentinel произошло только в феврале 2016 года [3].

Со временем Sentinel разработала крупнейшую в мире многоцентровую распределённую базу данных, посвящённую безопасности медицинских продуктов. В сентябре 2019 года FDA объявило, что Sentinel расширится до трёх отдельных координационных центров [4]. В настоящее время система Sentinel также продолжает активно развиваться в ответ на растущие потребности FDA.

Организационная структура Sentinel

Sentinel состоит из трёх центров. Каждый центр работает независимо и имеет специальную руководящую группу с отдельным персоналом и занимается проектами, связанными со стратегическими целями центров:

- 1) Центр развития сообщества и работы с общественностью, цель которого — развитие общения и сотрудничества при помощи углубления участия заинтересованных сторон, расширения осведомлённости и доступа к инструментам Sentinel и инфраструктуре данных. Основные функции этого центра заключаются в ускорении внедрения инновационных идей в науку с помощью научных задач, модернизации веб-сайта Sentinel для улучшения взаимодействия с пользователем и ускорения использования модели общих данных Sentinel для второстепенных целей.
- 2) Инновационный центр Sentinel — целью данного центра является изучение способов извлечения и структурирования информации из электронных медицинских карт (ЭМК). Основные функции его сводятся к улучшению возможностей Sentinel за счёт использования новых источников данных, создания инструментов, необходимых для включения данных ЭМК по запросам Sentinel, и расширения возможностей реальных фактических данных с помощью аналитики.
- 3) Операционный центр Sentinel использует для развития Sentinel широкое партнёрство в различных областях науки, таких как эпидемиология, клиническая медицина, фармацевтика, статистика, наука о данных (в частности, инструменты искусственного интеллекта, такие как обработка естественного языка и машинное обучение) и сетевые операции для поддержки анализа безопасности после выхода на рынок.

В первую очередь Операционный центр решает такие задачи, как расширение основных источников данных и развитие общей модели показателей Sentinel, разработка новых инструментов распределённого анализа, дальнейшее расширение возможностей обнаружения сигналов о побочных эффектах и безопасности лекарственных средств и других областей [5].

Инфраструктура и принцип работы Sentinel

Система Sentinel собирает значительное количество данных о безопасности лекарственных средств, биологических препаратов и медицинского оборудования и анализирует их при помощи компьютерных программ. Компьютерные программы используют статистические методы для изучения взаимосвязей и закономерностей в медицинской информации.

В настоящее время электронная инфраструктура Sentinel состоит из двух компонентов — Sentinel System, в состав которой входят: ARIA, BloodScan и Prism и FDA-Catalist [6].

Наиболее значимыми среди них являются проекты ARIA и FDA-Catalist:

- ARIA (Active Postmarket Risk Identification and Analysis) — активная система идентификации и анализа пострегистрационных рисков — в настоящее время является наиболее широко используемой частью Sentinel System. Данная система состоит из двух основных компонентов: первый — это медицинские данные, отформатированные в модели общих данных Sentinel, второй — компьютерные программы, которые дают FDA инструменты для анализа всей информации. За период с 2016 по 2019 год FDA провело 45 394 анализа в рамках ARIA [6].
- FDA-Catalist является важным дополнением к надзору и исследованиям продаваемых медицинских продуктов: она получает данные при взаимодействии с пациентами и/или поставщиками медицинских услуг и объединяет эти данные с данными, уже включёнными в инфраструктуру Sentinel [6].

Основной источник данных для Sentinel — сведения административных отчётов и ЭМК от организаций, сотрудничающих с Sentinel, к которым относятся создатели национальных и региональных планов медицинского обслуживания, интегрированные системы предоставления сведений и данных о платных услугах Medicare. Sentinel сотрудничает как с организациями, так и с сетями, базирующимися на ЭМК, например HCA Healthcare, Национальной сетью клинических исследований, ориентированных на пациентов (PCORnet), а так-

же агрегаторами данных ЭМК (TriNetX, Veradigm, IBM Explorys) [6].

Преимущество использования административных отчётов заключается в большей информативности о состоянии здоровья пациентов, в отличие от ЭМК. В свою очередь, данные ЭМК содержат более подробную информацию о вмешательствах, что особенно полезно для анализа стационарного лечения.

Большинство организаций, сотрудничающих с Sentinel при обработке данных, могут получить полные тексты медицинских карт для проверки своих электронных данных или предоставления клинических данных.

Данные, которые Sentinel получает от своих основных партнёров, охватывают примерно 800 миллионов человеко-лет лонгитюдных данных и накапливают информацию примерно о 70 миллионах человек в год, во всех штатах США.

При дальнейшей обработке предоставляемые сведения преобразуются в общую модель данных Sentinel, которая включает демографическую информацию, диагнозы и оказанные медицинские услуги, выдачу лекарств амбулаторно, результаты лабораторных анализов, основные показатели жизнедеятельности. Данные любой организации проверяются при каждом обновлении и утверждаются для анализа только после того, как они прошли всестороннюю проверку качества. Структура модели данных Sentinel представлена на рисунке ниже.

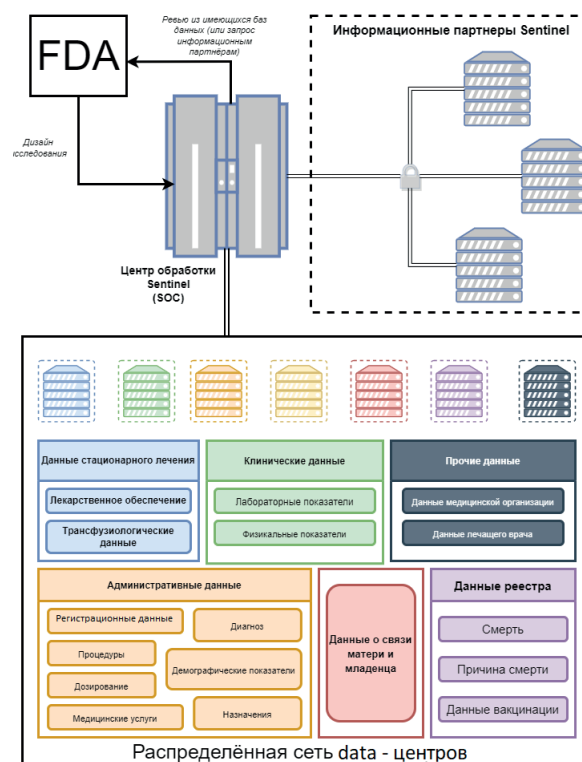


Рис. Структура модели данных Sentinel

Важным принципом работы Sentinel является сохранение конфиденциальности данных партнёрских организаций. Sentinel работает как распределённая сеть данных, где каждая организация сохраняет владение и оперативный контроль над своей информацией. Для большинства анализов компьютерные программы безопасно распределяют курируемые данные между участниками, а результаты возвращаются для агрегирования и анализа. Общие наборы данных на уровне пациентов либо полностью анонимизированы (например, за счёт смещения дат или группировки возрастов и географических местоположений), либо содержат минимальную необходимую информацию, необходимую для решения поставленного вопроса. Этим обменам способствует программная платформа PopMedNet, которая обеспечивает безопасную передачу информации в соответствии с операционными и управленческими процессами всех участвующих организаций [7].

Основные проекты Sentinel

Электронная система Sentinel разрабатывает различные проекты, которые условно ранжируют как:

- проекты по методам ранней стадии, а именно действительно новые идеи и инновации, требующие завершения работы по проверке концепции;
- проекты по методам промежуточного этапа, демонстрирующие статистическую или эпидемиологическую ценность;
- проекты методов более поздних стадий, создающие прототип для информирования готовых к использованию аналитических инструментов [8].

Sentinel активно разрабатывает и применяет новые методы сбора информации и оценки полученных медицинских данных. Примером может служить разработка распределённых сетей медицинских данных как практичный и предпочтительный подход к межведомственным оценкам сравнительной эффективности, безопасности и качества медицинской помощи [9].

По результатам демонстрации работы Sentinel этот пилотный проект успешно оценил временные тенденции в использовании лекарств и диагнозах в 5 отдельных центрах: Harvard Pilgrim Health Care, Group Health Cooperative, Geisinger Health Systems, Kaiser Permanente Colorado и HealthPartners Research Foundation, продемонстрировав некоторые возможности использования распределённой исследовательской сети, потенциальную полезность дизайна, который решил основные проблемы как пользователей, так и держателей данных.

Серьёзных препятствий, мешающих развитию полнофункциональной масштабируемой сети, выявлено не было [9].

Таким образом, распределённые сети, по мнению Sentinel, способны справиться почти со всеми предполагаемыми видами использования регулярно собираемых электронных медицинских данных и устранили бы необходимость в централизованных базах данных, тем самым избежав многочисленных препятствий.

Sentinel также может способствовать эффективному сбору информации непосредственно от пациентов, которая обычно не собирается в административных отчётах или электронных медицинских картах. Исходы, сообщаемые пациентами (*англ.* Patient-Reported Outcomes; PRO), перестают быть единичным изучением случая (*англ.* case study) и включаются в общую статистику, дополняя её. Для этого Sentinel разработала приложение для мобильных устройств — FDA My Studies, предназначенное для пациентов, находящееся в открытом доступе. Использование данного приложения имеет преимущества при сборе информации о применении пациентами витаминов, добавок и безрецептурных препаратов, а также данных о физической активности, употреблении алкоголя и общем состоянии здоровья, а также ситуациях, не требующих медицинского вмешательства (например, сыпь, мигрень и др.) [10].

Sentinel и беременность

Немаловажную роль в анализе большого количества данных играет сбор информации о безопасности лекарственных средств и медицинских изделий в уязвимых группах пациентов, в частности беременных женщин. Для того чтобы ответить на критические вопросы о воздействии лекарств во время беременности, необходимо собрать значительное количество сведений. Предполагается наличие многочисленных исследований в этой области, с числом участников от 600 000 до 2 миллионов рожениц [10]. Именно поэтому Sentinel особенно полезна в сборе данных и генерировании доказательств в этой группе пациентов.

Некоторые доказательства, полученные в результате функционирования проекта Sentinel, привели к внесению правок в инструкции по применению лекарственных препаратов или к появлению новых сообщений о безопасности лекарственных средств: например, изменения в инструкции по применению этанерцепта — изменение маркировки безопасности при беременности и лактации были инициированы в том числе и данными, полученными в результате анализа данных системой Sentinel [12].

Ещё одним примером использования Sentinel System является исследование, описывающее использование лекарств с регистрами воздействия лекарственных препаратов при беременности по триместрам по сравнению с соответствующими эпизодами у небеременных.

Исследователи оценили использование 34 препаратов различных групп, сравнив их использование во время беременности с соответствующими случаями у небеременных и за 90 дней до беременности. В рамках настоящего анализа были включены данные с 2001 по 2013 год, полученные в распределённой базе данных Sentinel — было выявлено 1895597 случаев беременностей, закончившихся живорождением у 1598697 женщин, принимавших лекарственные препараты по различным нозологиям. Эти случаи были сопоставлены с 1895597 случаями приёма тех же лекарственных средств у 1582581 небеременной женщины со сходными нозологиями. В результате проведённого анализа была выявлена более низкая распространённость потребления большинства лекарств во время беременности по сравнению с соответствующими случаями у небеременных и 90-дневным периодом до беременности: медиана (межквартильный диапазон) коэффициента распространённости использования в любой период беременности для всех продуктов составила 0,2 (0,1-0,3) по сравнению с беременными и небеременными. При оценке использования лекарств по триместрам наблюдалось снижение их применения — от 2,6% за 90 дней до беременности до 2,1% в первом триместре, 1,1% во втором триместре и 0,9% в третьем триместре.

На основании результатов данного исследования сделан вывод, что женщины во время беременности склонны избегать применения этих лекарственных препаратов, вероятно, чтобы свести к минимуму потенциально вредное воздействие во время беременности. Это более редкое применение лекарственных средств может усложнить дальнейшее изучение их безопасности с использованием создания регистров воздействия лекарственных средств во время беременности [13].

Одновременно с исследованием популяции беременных женщин Sentinel разрабатывает и методы, способные более эффективно собирать данные для укрепления доказательств применения лекарственных препаратов у беременных женщин. В настоящее время Sentinel продолжает оценивать эффективность использования приложения TreeScan для оценки исходов для матери и ребёнка, методов выявления неблагоприятного течения беременности и эффективности методов с использованием препаратов с большей историей применения, а следовательно, с более изученным профилем безопасности. Целями данного проекта являются:

- 1) Разработка модуля программирования связи мать-младенец для использования в базе данных IBM MarketScan Research.
- 2) Оценка эффективности TreeScan для выявления у младенцев врождённых пороков развития, включая малую массу тела при рождении и преждевременные роды.
- 3) Оценка эффективности TreeScan для определения материнских исходов [14].

Sentinel занимается и разработкой мобильных приложений для выявления и привлечения беременных женщин к участию в пилотном проекте. Для пилотного тестирования мобильного приложения была выбрана комплексная система оказания медицинской помощи, Kaiser Permanente Washington Health Research Institute. В рамках данного проекта FDA разработало процедуры передачи и хранения данных, а также безопасного хранения данных пациентов. При анализе воздействия и последствий для здоровья экспериментальной когорты использовались сопоставленные данные, как из мобильного приложения, так и из существующих электронных носителей, о состоянии здоровья. Пилотное тестирование началось в 2015 году, а окончательный сбор данных завершён в декабре 2017 г. После чего FDA запустило своё мобильное приложение в магазинах Google Play и Apple Store [15].

Sentinel и хронические заболевания

Перспективным использованием Sentinel является и использование её в популяции пациентов, страдающих хроническими заболеваниями. Так, одной из самых актуальных для исследования является популяция пациентов с заболеваниями почек. Система Sentinel использовалась для проведения нескольких анализов, имеющих прямое отношение к нефрологии: для оценки популяции пациентов (например, острая или хроническая болезнь почек), исходов (например, камни в почках, рабдомиолиз и острая почечная недостаточность, ОПН) [16]. Исследователи Sentinel разработали алгоритмы для определения последствий таких заболеваний, как ОПН и рабдомиолиз, с использованием административных отчётов [16]. Эти исследования легли в основу множества исследовательских и нормативных решений FDA.

Примером может служить исследование пациентов с подагрой. Так, в исследовании фебуксостата и аллопуринола по безопасности сердечно-сосудистой системы у пациентов, страдающих подагрой и сердечно-сосудистыми заболеваниями (CARES), информировалось о повышении смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при применении фебуксостата, как препарата, снижающего уровень уратов. Руководствуясь этими результатами, FDA

использовало Sentinel для определения обобщаемости результатов CARES путём оценки реального использования фебуксостата. Эта оценка способствовала определению того, что существует популяция пациентов с подагрой, у которых соотношение «польза-риск» фебуксостата, вероятно, будет для лечения гиперурикемии [16].

Анализ в рамках Sentinel актуален и для пациентов с другими хроническими заболеваниями. Например, Sentinel оценивала сердечно-сосудистую безопасность препаратов, воздействующих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). В исследовании оценивали риск ангионевротического отёка после начала лечения ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина, прямым ингибитором ренина алискиреном или β -блокаторами. Исследование выявило трёхкратное повышение риска ангионевротического отёка при лечении ингибиторами АПФ или алискиреном по сравнению с β -блокаторами, но не с блокаторами ангиотензиновых рецепторов. Дифференциальные избыточные риски, обнаруженные в этом исследовании, способствовали пониманию сравнительной безопасности этих препаратов и продемонстрировали, что не все лекарственные средства, нацеленные на РААС, имеют одинаковые профили нежелательных явлений [17].

Sentinel в эпоху COVID-19

Безотлагательность и интенсивность ответных мер общественного здравоохранения на пандемию COVID-19 подчеркнули потребность в широкомасштабном и эффективном наблюдении для характеристики больших и разнообразных групп пациентов и мониторинга использования, безопасности и эффективности лекарственных средств, вакцин и другого медицинского оборудования. В свою очередь, FDA США потребовало расширения и совершенствования мероприятий по реагированию на пандемию, разрабатываемых инициативой Sentinel. На данный момент Sentinel System участвует в многочисленных мероприятиях по защите и укреплению общественного здоровья во время пандемии, начиная от мониторинга использования лекарственных препаратов, описания течения болезни среди госпитализированных пациентов и оценки лечебного воздействия методов лечения, активно используемых в реальных условиях.

В начале пандемии COVID-19 компания Sentinel разработала многоаспектный подход к расширению своих возможностей для поддержки ожидаемых данных и аналитических потребностей FDA, интересы которого в использовании данных Sentinel включают оценку использования лекарств и биологических препаратов для профи-

лактики и лечения COVID-19 и подготовку к оценке эффективности таких продуктов.

Примером использования мероприятий Sentinel для разработки отчёта о наблюдениях за регистрацией и клиническими характеристиками COVID-19 в HCA Healthcare во время пандемии COVID-19 является оценка естественного течения COVID-19 в условиях стационара для отслеживания моделей лечения и клинических результатов. При оценке данных HCA Healthcare за период с 20 февраля 2020 г. по 10 января 2021 г. было выявлено 96414 госпитализированных пациентов с диагнозом COVID-19 среди 404596 госпитализаций. Среди пациентов с COVID-19 во время госпитализации чаще всего документировали следующие диагнозы: артериальная гипертензия (62%), сахарный диабет (43%), гематологические нарушения (38%), заболевания печени или почек (38%). Наиболее распространёнными препаратами, используемыми для стационарного лечения с COVID-19, были азитромицин (58%), дексаметазон (62%), ремдесивир (33%) и ремдесивир в сочетании с дексаметазоном (31%). 65% пациентов вводили низкомолекулярный гепарин. В целом, средняя продолжительность пребывания в стационаре составила 6 дней, 47% лечились в отделении интенсивной терапии, 75% находились на искусственной вентиляции лёгких или на дополнительном кислороде, а 11% умерли в больнице. Наблюдалось увеличение дозы ремдесивира после получения разрешения FDA на экстренное использование и увеличение дозы дексаметазона после публикации исследования RECOVERY. Несколько моноклональных антител были разрешены FDA для экстренного использования против COVID-19. Sentinel и далее планирует использовать HCA и быстро обновляемую базу данных для оценки их использования и безопасности путём мониторинга реакций, связанных с инфузией, и других потенциальных проблем безопасности, если они возникнут [18].

Ещё одним примером возможности применения Sentinel во время пандемии COVID-19 является исследование определения частоты встречаемости тромботических осложнений и смерти от данных патологий для разработки наиболее эффективной антитромботической терапии. В этом исследовании использовались данные ЭМК, полученных из сети TriNetX Live USA для идентификации взрослых с положительными результатами лабораторных тестов на антиген COVID-19 или ПЦР или документированными диагнозами COVID из 65 организаций здравоохранения за период с 20.02.2010 по 16.10.2010. Было выявлено 23580 госпитализированных взрослых пациентов с COVID-19, которые соответствовали критериям идентификации когорты (средний возраст 57 лет, 49% женщин). Примерно 53,1% включённых пациентов

(12510 человек) начали лечение любым антикоагулянтом, антитромбоцитарным или тромболитическим средством в течение 3 дней после выявления заболевания. Результаты оказались одинаковыми для пациентов независимо от уровня D-димера (повышенный = 5,6%, нормальный = 6,4%) среди тех, у кого лабораторные результаты по D-димеру были получены в первые 3 дня (46,2%). Смерть или госпитализация от тромбоза глубоких вен (ТГВ), тромбоза лёгочной артерии (ТЭЛА), инфаркта миокарда (ИМ) или ишемического инсульта (ИИ) в течение 28 дней наблюдалась у 5,5% стационарных пациентов в целом и у около 18% стационарных пациентов с показателем ранней интенсивной терапии. Смерть или госпитализация при ТГВ, ТЭЛА, ИМ или ИИ в течение 28 дней после индекса были одинаковыми для пациентов независимо от уровня D-димера [19].

Поскольку COVID-19 является новым заболеванием, его естественное течение должно быть задокументировано, чтобы предоставить необходимые справочные данные для новых методов лечения. Исходя из данной потребности, Sentinel разработала новые протоколы, в том числе «Мастер-протокол» для оценки естественного течения COVID-19 по мере продолжения пандемии, создав основу для оценки новых методов лечения. Данные позволяют исследователям рассмотреть возможность запланированных будущих исследований, а также выявить ограничения и потенциальные предубеждения. Повышенное внимание уделяется уязвимым группам населения, представляющим особый интерес для клинических исследований — дети, беременные женщины и другие, определённые FDA. Мастер-протокол можно адаптировать к различным источникам данных фенотипов для определения когорт, ранее диагностированных заболеваний, тяжести заболевания COVID-19 и осложнений на основе эпидемиологической и клинической экспертизы [18].

Sentinel также позволяет проводить разработку проектов и исследований, касающихся применения лекарственных средств для лечения COVID-19 в популяции беременных женщин: имеющиеся данные свидетельствуют о том, что беременные женщины чаще страдают тяжёлыми заболеваниями, связанными с респираторными инфекциями, включая COVID-19, чем небеременные женщины. В настоящее время доступно мало информации, чтобы помочь понять естественное течение заболевания COVID-19 у беременных женщин или влияние лечения COVID-19 на беременных женщин или развивающийся плод [20].

Поскольку для изучения влияния COVID-19 на течение беременности необходима как можно большая выборка беременных женщин с COVID-19,

FDA сотрудничает с Европейским агентством по лекарственным средствам (*англ.* European Medicines Agency; EMA). EMA инициирует проект под названием CONSIGN (COVID-19-инфекция и лекарства при беременности; *англ.* Covid-19 infectiON and medicineS In pregnancy), в рамках которого изучается естественное течение заболевания COVID-19 у беременных женщин в восьми европейских странах [20].

Проект Sentinel присоединился к международному сотрудничеству, проводя исследование, согласованное с CONSIGN. В рамках данного исследования используются проверенные аналитические инструменты Sentinel для оценки частот применения тех или иных лекарств у беременных женщин с COVID-19 и без него, а также у небеременных женщин с COVID-19. Кроме того, описана тяжесть заболевания и клинические исходы у беременных с COVID-19 в зависимости от лечения, возраста и триместра беременности по сравнению с небеременными женщинами с заболеванием COVID-19. Данный проект был анонсирован Sentinel в мае 2021 года [21].

Ещё одной важной проблемой для исследования во время пандемии является мониторинг критически важных лекарств для лечения пациентов с COVID-19 в режиме, близком к реальному времени. Для решения данной проблемы Sentinel инициировала исследование, направленное на последовательный мониторинг приоритетных препаратов для лечения пациентов, госпитализированных с COVID-19, включая седативные средства и препараты, используемые для искусственной вентиляции лёгких, терапию респираторных заболеваний, тромболитики, антикоагулянты, противомикробные средства, опиоидные анальгетики и другие лекарственные препараты для лечения COVID-19. Целью этого мероприятия является оценка меняющихся моделей потребления для поддержки региональных оценок потребления лекарств и выявления недостаточности лекарств [22].

Существующие недостатки Sentinel

Хотя Sentinel и её возможности позволяют быстро генерировать высококачественные фактические данные, существуют некоторые ограничения. Большинство данных в распределённой базе Sentinel, как указывалось ранее, представляют собой административные отчёты, в которых обычно отсутствует информация о потенциально важных искажающих факторах, таких как индекс массы тела, курение, употребление алкоголя или другие факторы, связанные с образом жизни. Распределённая база данных Sentinel также не содержит информации о генетических маркерах тяжести заболевания и имеет различный доступ к результатам

лабораторных тестов и информации о расовой принадлежности пациентов. Увязывание подробных данных стационаров, в том числе о воздействии конкретных лекарств, с данными страховых компаний остаётся сложной задачей [23].

Выводы

Несмотря на существующие в настоящий момент ограничения и недостатки, присущие системе Sentinel на данном этапе становления, инициатива является перспективной системой, способной удовлетворить потребности современной медицины для агрегирования большого количества данных, их анализа, разработки новых проектов. Опыт разработки и использования Sentinel показывает, что при должном сборе и анализе информация, полученная из рутинной клинической практики, может быть достаточной для принятия регуляторных решений на уровне общественного здравоохранения.

Исследования реальной клинической практики могут использоваться для разработки терапевтических средств, исследований результатов, ухода за пациентами, исследований систем здравоохранения, улучшения качества, наблюдения за безопасностью и хорошо контролируемых исследований эффективности. Они также способны предоставить информацию о том, как такие факторы, как клиническая обстановка и характеристики поставщика услуг и системы здравоохранения, влияют на эффективность и результаты лечения. Важно отметить, что использование таких доказательств может позволить исследователям эффективно ответить на эти вопросы, сэкономив время и деньги, а также получить ответы, относящиеся к более широким группам пациентов, чем это было бы возможно в специализированной исследовательской среде.

Исследования реальной клинической практики, которые хорошо спланированы и должным образом проанализированы, могут способствовать получению доказательств с большей внешней достоверностью.

Sentinel — это национальный ресурс США для сбора доказательств с большой распределённой сетью данных, гибкими инструментами и сложной инфраструктурой. Отличительными преимуществами Sentinel являются:

- 1) размер — распределённая база данных Sentinel насчитывает 700 миллионов человеко-лет наблюдений, что делает её больше, чем другие источники данных;
- 2) способность получать полнотекстовые записи;
- 3) способность связываться с внешними источниками;
- 4) возможность облегчения прямого контакта с пациентами и поставщиками услуг, вклю-

чёнными в распределённую базу данных Sentinel. Она также включает в себя сеть научных центров в США, обладающих опытом работы с собственными системами предоставления данных.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Еременко Е.О., Баранова М.И. — поиск литературы, анализ, написание статьи, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Еременко Елена Олеговна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку

email: skuggavin@gmail.com,

https://orcid.org/0000-0002-0239-1434

Баранова Марина Ивановна — ассистент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

email: baranova_m_i@mail.ru

Литература

1. Robb MA, Racoosin JA, Sherman RE, Gross TP, Ball R, Reichman ME, Midthun K, Woodcock J. The US Food and Drug Administration's Sentinel Initiative: Expanding the horizons of medical product safety. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2012;21:9–11. <https://doi.org/10.1002/PDS.2311>.
2. Food and Drug Administration Amendments Act (FDAAA) of 2007 | FDA. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.fda.gov/regulatory-information/selected-amendments-fdc-act/food-and-drug-administration-amendments-act-fdaaa-2007>.
3. Behrman RE, Benner JS, Brown JS, McClellan M, Woodcock J, Platt R. Developing the Sentinel System — A National Resource for Evidence Development. *New England Journal of Medicine*. 2011;364(6):498–9. https://doi.org/10.1056/NEJMP1014427/SUPPL_FILE/NEJMP1014427_DISCLOSURES.PDF.
4. FDA's Sentinel Initiative | FDA. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.fda.gov/safety/fdas-sentinel-initiative>.
5. Sentinel Structure | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/about/sentinel-structure>.

6. Methods, Data, & Tools | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools>.
7. Davies M, Erickson K, Wyner Z, Malenfant JM, Rosen R, Brown J. Software-Enabled Distributed Network Governance: The PopMedNet Experience. *EGEMS (Washington, DC)*. 2016;4(2):5. <https://doi.org/10.13063/2327-9214.1213>.
8. Brown JS, Maro JC, Nguyen M, Ball R. Using and improving distributed data networks to generate actionable evidence: the case of real-world outcomes in the Food and Drug Administration's Sentinel system. *Journal of the American Medical Informatics Association*. 2020;27(5):793–7. <https://doi.org/10.1093/JAMIA/OCAA028>.
9. Brown JS, Holmes JH, Shah K, Hall K, Lazarus R, Platt R. Distributed health data networks: a practical and preferred approach to multi-institutional evaluations of comparative effectiveness, safety, and quality of care. *Medical Care*. 2010;48(6 Suppl). <https://doi.org/10.1097/MLR.0B013E3181D9919F>.
10. Wyner Z, Dublin S, Chambers C, Deval S, Herzig-Marx C, Rao S, Rauch A, Reynolds J, Brown JS, Martin D, Brown J. The FDA MyStudies app: a reusable platform for distributed clinical trials and real-world evidence studies. *JAMIA Open*. 2021;3(4):500–5. <https://doi.org/10.1093/JAMIA-OPEN/OOAA061>.
11. Dublin S, Wartko P, Mangione-Smith R. Studying medication safety in pregnancy: A call for new approaches, resources, and collaborations. *Pediatrics*. 2020;146(1). <https://doi.org/10.1542/PEDS.2020-1540/37054>.
12. Eworuke E, Panucci G, Goulding M, Neuner R, Toh S. Use of tumor necrosis factor-alpha inhibitors during pregnancy among women who delivered live born infants. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2019;28(3):296–304. <https://doi.org/10.1002/PDS.4695>.
13. Illoh OA, Toh S, Andrade SE, Hampp C, Sahin L, Gelperin K, Taylor L, Bird ST. Utilization of drugs with pregnancy exposure registries during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2018;27(6):604–11. <https://doi.org/10.1002/PDS.4409>.
14. TreeScan in Pregnancy | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/methods/treescan-pregnancy>.
15. Collection of Patient-Provided Information through a Mobile Device Application for Use in Comparative Effectiveness and Drug Safety Research | ASPE. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://aspe.hhs.gov/col-lection-patient-provided-information-through-mobile-device-application-use-comparative>.
16. Validation of Acute Kidney Injury Cases | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/health-outcomes-interest/validation-acute-kidney-injury-cases>.
17. IMplementation of an RCT to imProve Treatment With Oral AntiCoagulanTs in Patients With Atrial Fibrillation — Full Text View | ClinicalTrials.gov. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03259373>.
18. Master Protocol Development: COVID-19 Natural History | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/methods/master-protocol-development-covid-19-natural-history>.
19. Thrombotic Events and Death in Inpatient-Identified COVID-19 Patients | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/studies/drugs/individual-drug-analyses/thrombotic-events-and-death-inpatient-identified-covid-19>.
20. ICMRA meeting: COVID-19 Real-World Evidence and Observational studies | International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA). (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.icmra.info/drupal/en/covid-19/13october2020/summary>.
21. COVID-19 Pregnancy Study Implementation | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/methods/covid-19-pregnancy-study-implementation>.
22. HCA COVID-19 Activities: Monitoring of Critical Drugs and Assessment of Natural History of Disease | Sentinel Initiative. (n.d.). Retrieved May 31, 2022. Available from: <https://www.sentinelinitiative.org/methods-data-tools/methods/hca-covid-19-activities-monitoring-critical-drugs-and-assessment-natural>.
23. Adimadhyam S, Barreto EF, Cocoros NM, Toh S, Brown JS, Maro JC, Corrigan-Curay J, Dal Pan GJ, Ball R, Martin D, Nguyen M, Platt R, Li X. Leveraging the Capabilities of the FDA's Sentinel System To Improve Kidney Care. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*. 2020;31(11):2506–16. <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040526>. 