

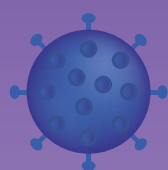
РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



2026 том 6 №2



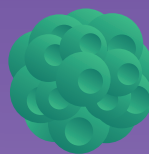
Защита от опасных инфекций для детей и взрослых



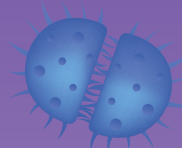
Гепатит В



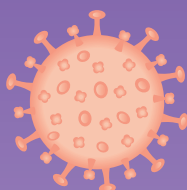
Коклюш



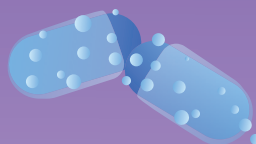
Полиомиелит



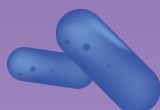
Менингококковая
инфекция



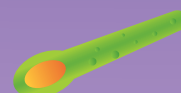
Респираторно-
синцитиальный
вирус (РСВ)



Дифтерия



Гемофильная
инфекция тип b



Столбняк

МЫ ВМЕСТЕ СТРОИМ МИР БЕЗ ИНФЕКЦИЙ!

АО Санофи Россия,
125009, Москва, ул. Тверская, д. 22.
Тел.: +7(495)721-14-00, факс: +7(495)721-14-11, www.sanofi.ru
MAT-RU-2200807_v2.0_12_2024

sanofi

СПРАВОЧНО-ИНФОРМАЦИОННЫЙ МАТЕРИАЛ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артёмов Антон Вячеславович
г. Москва, Россия
Балыкина Юлия Ефимовна
к. ф.-м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Борзова Мария Анатольевна
г. Москва, Россия
Вербицкая Елена Владимировна
д. б. н., доцент, г. Санкт-Петербург, Россия
Вольская Елена Алексеевна
к. и. н., г. Москва, Россия
Галимов Тимур Ильич
г. Санкт-Петербург, Россия
Глаголев Сергей Владимирович
г. Москва, Россия
Гомон Юлия Михайловна
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Жулёв Юрий Александрович
г. Москва, Россия
Журавлёва Марина Владимировна
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Иванов Александр Викторович
г. Москва, Россия
Карпов Олег Ильич
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
д. м. н., проф., член-корр. РАН, г. Смоленск, Россия
Курылёв Алексей Александрович
к. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Логиновская Ольга Александровна
г. Санкт-Петербург, Россия
Омельяновский Виталий Владимирович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия
Резник Виталий Анатольевич
д. м. н., г. Санкт-Петербург, Россия
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженев Василий Вячеславович
д. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия

САЙТЫ

ClinVest.ru
Antibiotics-Chemotherapy.ru
PharmacoKinetica.ru
PharmacoGenetics-
PharmacoGenomics.ru
myRWD.ru
Patient-Oriented.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Колбин Алексей Сергеевич
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Зырянов Сергей Кенсаринович
д. м. н., проф., г. Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Белоусов Дмитрий Юрьевич
г. Москва, Россия

Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., доцент, г. Волгоград, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Беляков Николай Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Санкт-Петербург, Россия
Звартау Эдвин Эдуардович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Намазова-Баранова Лейла Сеймуровна
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Петров Владимир Иванович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Волгоград, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, Россия

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНСУЛЬТАТИВНЫЙ СОВЕТ

Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
Нгуен Туи
к. м. н., г. Хошимин, Вьетнам
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
д. м. н., проф., акад. НАН РК, г. Алматы, Казахстан
Чжао Вэньлун
к. м. н., г. Пекин, Китай

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🌐 www.Izdat-Oki.ru
Дизайн и вёрстка: Магомедова Милана Руслановна
Корректор: Смирнова Людмила Борисовна
Учредители: Ассоциация специалистов по ОТЗ,
ООО «Издательство ОКИ»
NEICON (лаборатория Elpub) – создание и поддержка сайта
🌐 www.myRWD.ru на платформе PKP OJS
Выпуск подписан в печать: 30.06.2026.
Журнал зарегистрирован в Роскомнадзоре 23.11.2021 г.,
номер свидетельства ЭЛ № ФС 77 - 82354.
ISSN 2782-3784 (Online)
Авторские материалы не обязательно отражают точку
зрения редакции. Редакция не несёт ответственности
за достоверность информации, содержащейся в реклам-
ных материалах.

ЖУРНАЛЫ

Качественная клиническая практика
Антибиотики и химиотерапия
Фармакокинетика и фармакодинамика
Фармакогенетика и фармакогеномика
Реальная клиническая практика:
данные и доказательства
Пациентоориентированная медицина
и фармация

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Izdat-Oki.ru



EDITORIAL BOARD

Anton Artyomov — Moscow, Russia
Yulia Balykina — PhD, St. Petersburg, Russia
Maria Borzova — Moscow, Russia
Elena Verbitskaya — MD, PhD, Associate Prof.,
St. Petersburg, Russia
Elena Volskaya — PhD, Moscow, Russia
Timur Galimov — St. Petersburg, Russia
Sergey Glagolev — Moscow, Russia
Alexander Gusev — PhD, Moscow, Russia
Yulia Gomon — MD, PhD, Prof.,
St. Petersburg, Russia
Yuri Zhulev — Moscow, Russia
Marina Zhuravleva — MD, PhD,
Prof., Moscow, Russia
Alexander Ivanov — Moscow, Russia
Oleg Karpov — MD, PhD, Prof., Moscow, Russia
Aleksey Kurylev — PhD, St. Petersburg, Russia
Olga Loginovskaya — St. Petersburg, Russia
Vitaliy Omelyanovskiy — MD, PhD, Prof.,
Moscow, Russia
Vitaly Reznik — MD, PhD, St. Petersburg, Russia
Dmitry Rozhdestvensky — PhD, Moscow, Russia
Boris Romanov — MD, PhD, Associate Prof.,
Moscow, Russia
Alla Rudakova — MD, PhD, Prof.,
St. Petersburg, Russia
Vasily Ryazhenov — PhD, Moscow, Russia
Mikhail Samsonov — PhD, Moscow, Russia
Maxim Frolov — PhD, Volgograd, Russia

EDITORIAL COUNCIL

Nikolay Belyakov — MD, PhD, Prof., Acad. of the
RAS, St. Petersburg, Russia
Edvin Zvartau — MD, PhD, Prof., St. Petersburg,
Russia
Leila Namazova-Baranova — MD, PhD, Prof.,
Acad. of the RAS, Moscow, Russia
Roman Kozlov — MD, PhD, Prof., Corr. Member
of the RAS, Smolensk, Russia
Vladimir Petrov — MD, PhD, Prof., Acad. of the
RAS, Volgograd, Russia
Dmitriy Sychev — MD, PhD, Prof., Acad. of the
RAS, Moscow, Russia
Alexander Khokhlov — MD, PhD, Prof., Acad. of the
RAS, Yaroslavl, Russia

EDITOR-IN-CHIEF

Alexey Kolbin
MD, PhD, Prof., St. Petersburg, Russia

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Sergey Zyryanov, MD, PhD, Prof., Moscow,
Russia

SCIENTIFIC EDITOR

Dmitry Belousov, Moscow, Russia

INTERNATIONAL ADVISORY BOARD

Aida Zurdinova — MD, PhD, Associate Prof., Bishkek,
Kyrgyzstan
Alexander Kostyuk — MD, PhD, Almaty, Kazakhstan
Thi Thu Thuy Nguyen — Associate Prof.,
PhD, Ho Chi Minh City, Vietnam
Wenlong Zhao — PhD, Beijing, China
Kayrolla Rakhimov — MD, PhD, Prof., Acad.
of the NAS RK, Almaty, Kazakhstan

PUBLISHING GROUP

Elena Afanasyeva — CEO of Publishing House OKI, LLC
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-OKi.ru

Design and layout: Milana Magomedova
Proofreader: Lyudmila Smirnova

Founders:

- Association of HTA Specialists
- Publishing House OKI, LLC

NEICON (laboratory Elpub) — website design and support

🏠 www.myRWD.ru on the platform PKP OJS

The issue was signed for printing: 30.06.2026.

ISSN 2782-3784 (Online)

Author's materials don't necessarily reflect the views
of the editors. The editors are not responsible for the
accuracy of the information contained in advertising
materials.

СОДЕРЖАНИЕ

РЕЗОЛЮЦИЯ

Резолюция Съезда клинических фармакологов, проходившего 21–22 мая 2026 года в Москве в рамках IV Российского конгресса «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!»	
<i>Сычев Д. А.; от имени участников Съезда клинических фармакологов.....</i>	5

МЕТОДОЛОГИЯ

Ключевые принципы планирования и проведения клинических исследований: взгляд Европейского агентства лекарственных средств до 2030 года	
<i>Валеева А. Х-М., Вербицкая Е. В., Любаневич И. И.</i>	11
Разработка биостатистической методологии для анализа данных реальной клинической практики при оценке биологически активных добавок	
<i>Идриса К., Холопов Р., Драгунс В., Булкрам М. С.</i>	19

НАБЛЮДАТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Сравнительная эффективность достижения фармакокинетических и фармакодинамических параметров и безопасности двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией	
<i>Борисов А. М., Касимова А. Р., Божкова С. А.</i>	33

АКТУАЛЬНЫЕ ОБЗОРЫ

Аналитические методы в работе с данными реальной клинической практики и доказательствами реальной клинической практики: критический обзор	
<i>Идриса К., Драгунс В., Булкрам М. С.</i>	44

ИСКУССТВЕННЫЙ ИНТЕЛЛЕКТ

Возможность применения моделей искусственного интеллекта в рамках рутинных процессов фармаконадзора	
<i>Широбоков Я. Е., Молчанова Ю. А., Чумак Е. П., Скрипкин А. Ю.</i>	56

ОЦЕНКА ТЕХНОЛОГИЙ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Экономические аспекты респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первых лет жизни на основе реальных данных	
<i>Колбин А. С., Лиознов Д. А., Касимова А. Р., Даниленко Д. М., Столяров К. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А.</i>	68

CONTENTS

RESOLUTION

Resolution of the Congress of Clinical Pharmacologists, held on May 21–22, 2026 in Moscow within the framework of the IV Russian Congress "PHARMACOTHERAPY SAFETY 360°: NOLI NOCERE!"

Sychev DA; on behalf of the participants of the Congress of Clinical Pharmacologists..... 5

METHODOLOGY

Key principles for planning and conducting clinical trials:
the European Medicines Agency's vision for 2030

Valeeva AH-M, Verbitskaya EV, Liubanevich II 11

Development and validation of a biostatistical framework for consistent
evaluation of food supplement efficacy and safety using real-world data

Idrisa K, Kholopov R, Draguns V, Boulkrane MS 19

OBSERVATIONAL STUDY

Comparative effectiveness of achieving pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters
and safety of two vancomycin dosing regimens in patients with orthopaedic infection

Borisov AM, Kasimova AR, Bozhkova SA 33

ACTUAL REVIEW

Analytical methods in real-world data/evidence (RWD/E): a critical review

Idrisa K, Draguns V, Boulkrane MS 44

ARTIFICIAL INTELLIGENCE

Possibility of using artificial intelligence models in routine pharmacovigilance processes

Shirobokov YaE, Molchanova YuA, Chumak EP, Skripkin AYU 56

HEALTH TECHNOLOGY ASSESSMENT

Economic aspects of respiratory syncytial viral infection in children
first years of life based on real data

*Kolbin AS, Lioznov DA, Kasimova AR, Danilenko DM, Stolyarov KA,
Balykina YuE, Proskurin MA 68*



Резолюция Съезда клинических фармакологов, проходившего 21–22 мая 2026 года в Москве в рамках IV Российского конгресса «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!»

Сычев Д. А.; от имени участников Съезда клинических фармакологов

Ассоциация специалистов и организаций в области клинической фармакологии и фармаконадзора «Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Резолюция Съезда клинических фармакологов, состоявшегося 21–22 мая 2026 года в Москве в рамках IV Российского конгресса «Безопасность фармакотерапии 360°: Noli nocere!», определяет приоритетные задачи профессионального сообщества на период до 2030 года. Документ конкретизирует пути реализации Стратегии развития здравоохранения Российской Федерации (Указ Президента № 896 от 08.12.2025) через усиление роли врачей-клинических фармакологов в обеспечении эффективной, безопасной и экономически обоснованной фармакотерапии, внедрении отечественных препаратов, фармаконадзоре, сдерживании антибиотикорезистентности, персонализированной медицине и борьбе с полипрагмазией. В резолюции сформулированы 19 конкретных пунктов с указанием исполнителей и сроков, охватывающих разработку стратегии специальности, актуализацию нормативно-правовой базы, включение консультаций клинического фармаколога в систему клинико-статистических групп, участие в рабочих группах по клиническим рекомендациям, создание национального исследовательского центра, развитие образовательных программ (специалитет, ординатура, дополнительное профессиональное образование), организацию формулярных комитетов, а также мероприятия по профессиональной ориентации, аккредитации и повышению престижа специальности. Особое внимание уделяется интеграции клинико-фармакологических технологий (фармакогенетическое тестирование, терапевтический лекарственный мониторинг, депрескرایбінг) в клинические рекомендации и подготовке к 30-летию специальности в 2027 году.

Ключевые слова: клиническая фармакология; фармакотерапия; фармаконадзор; персонализированная медицина; фармакогенетика; терапевтический лекарственный мониторинг; полипрагмазия; депрескرایбінг; антибиотикорезистентность; клинические рекомендации; формулярный комитет; стратегия развития здравоохранения; нормативно-правовое регулирование; образование по клинической фармакологии

Для цитирования: Сычев Д. А.; от имени участников Съезда клинических фармакологов. Резолюция Съезда клинических фармакологов, проходившего 21–22 мая 2026 года в Москве в рамках IV Российского конгресса «БЕЗОПАСНОСТЬ ФАРМАКОТЕРАПИИ 360°: NOLI NOCERE!». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):5-10. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-099>. EDN: LTFCNP.

Поступила: 25.05.2026. **В доработанном виде:** 25.06.2026. **Принята к печати:** 26.06.2026. **Опубликована:** 30.06.2026.

Resolution of the Congress of Clinical Pharmacologists, held on May 21–22, 2026 in Moscow within the framework of the IV Russian Congress "PHARMACOTHERAPY SAFETY 360°: NOLI NOCERE!"

Dmitry A. Sychev; on behalf of the participants of the Congress of Clinical Pharmacologists

Eurasian association of clinical pharmacology and pharmacovigilance, Moscow, Russian Federation

Abstract

The Resolution of the Congress of Clinical Pharmacologists, held on May 21–22, 2026 in Moscow within the framework of the IV Russian Congress "Pharmacotherapy Safety 360°: Noli nocere!", defines the priority objectives of the professional community for the period up to 2030. The document specifies the pathways for implementing the Healthcare Development Strategy of the Russian Federation (Presidential Decree No. 896 of 08.12.2025) by strengthening the role of clinical pharmacologists in ensuring effective, safe, and cost-effective pharmacotherapy, introducing domestic medicines, pharmacovigilance, curbing antimicrobial resistance, personalized medicine, and combating polypharmacy. The Resolution formulates 19 specific items with designated responsible parties and deadlines, covering the development of a specialty strategy, updating the regulatory framework, integrating clinical pharmacologist consultations into the clinical-statistical groups system, participation in working groups on clinical guidelines, establishing a national research center, advancing educational programs (undergraduate, residency, continuing professional education), organizing formulary committees, as well as activities for career guidance, accreditation, and enhancing the prestige of the specialty. Special emphasis is placed on integrating clinical pharmacological technologies (pharmacogenetic testing, therapeutic drug monitoring, deprescribing) into clinical guidelines and preparing for the 30th anniversary of the specialty in 2027.

Keywords: clinical pharmacology; pharmacotherapy; pharmacovigilance; personalized medicine; pharmacogenetics; therapeutic drug monitoring; polypharmacy; deprescribing; antimicrobial resistance; clinical guidelines; formulary committee; healthcare development strategy; regulatory framework; clinical pharmacology education

For citation: Sychev DA; on behalf of the participants of the Congress of Clinical Pharmacologists. Resolution of the Congress of Clinical Pharmacologists, held on May 21–22, 2026 in Moscow within the framework of the IV Russian Congress "PHARMACOTHERAPY SAFETY 360°: NOLI NOCERE!". *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):5-10. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-099>. EDN: LTFCPN.

Received: 25.05.2026. **Revision received:** 25.06.2026. **Accepted:** 26.06.2026. **Published:** 30.06.2026.

Участники Съезда считают первоочередной задачей профессионального сообщества клинических фармакологов следующее:

Врачи-клинические фармакологи играют ключевую роль в реализации Стратегии развития здравоохранения до 2030 года (Указ Президента Российской Федерации от 8 декабря 2025 г. № 896 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2030 года») по следующим направлениям, что будет способствовать увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей:

- обеспечение эффективной и безопасной, экономически обоснованной фармакотерапии пациентов;
- формирование технологического суверенитета и внедрение отечественных лекарственных препаратов в клиническую практику;
- фармаконадзор в медицинских организациях и надзор за побочными проявлениями после иммунизации;

- сдерживание антибиотикорезистентности;
- внедрение технологий персонализированной медицины, включая фармакогенетику и терапевтический лекарственный мониторинг;
- борьба с полипрагмазией и ненадлежащими назначениями, повышение приверженности пациентов к фармакотерапии и ответственное самолечение.

Для реализации поставленной задачи необходимо:

1. Разработать и согласовать с Минздравом России Стратегию развития «медицинской» специальности «Клиническая фармакология» до 2030 года.

Исполнители: совместно Главный внештатный специалист (ГВС), Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 октября 2026 г

2. Сформировать предложения по повышению востребованности врачей-клинических фармакологов в медицинских организациях, а также в качестве экспертов на региональном и федеральном уровнях (экспертная работа по вопросам взаимозаменяемости и фармакотерапевтических замен, «погружение» консультации врача-клинического фармаколога в клинические рекомендации, критерии качества медицинской помощи, стандарты оказания медицинской помощи и т. д.).

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 ноября 2026 г.

3. Актуализировать нормативно-правовые акты, касающиеся деятельности врачей-клинических фармакологов и лекарственного обеспечения:
 - порядок оказания медицинской помощи по профилю «Клиническая фармакология»;
 - приказ Минздрава № 494 «О совершенствовании деятельности врачей клинических фармакологов»;
 - профессиональный стандарт врача-клинического фармаколога;
 - приказ Минздрава № 1094н «Об утверждении Порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, Порядка оформления указанных бланков, их учёта и хранения, форм бланков рецептов, содержащих назначение наркотических средств или психотропных веществ, Порядка их изготовления, распределения, регистрации, учёта и хранения, а также Правил оформления бланков рецептов, в том числе в форме электронных документов».

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 декабря 2026 г.

4. Сформировать предложения по включению консультации врача-клинического фармаколога в систему клинико-статистических групп (КСГ) (при представлении на оплату случая лечения пациента (с любым кодом МКБ) при наличии в медицинской карте консультации врача-клинического фармаколога. Сформировать запрос в ЦНИОИЗ и Минздрав России о получении результатов проведения хронометража врача-клинического фармаколога (2023 г.) для последующего направления запроса в Минздрав России о разработке нормативного акта,

определяющего типовые нормы работы врача-специалиста.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 декабря 2026 г. (хронометражу), 1 апреля 2027 г. (по тарифам).

5. Организовать взаимодействие с профессиональными ассоциациями и с ЦЭКМП Минздрава России по включению врачей-клинических фармакологов в рабочие группы по разработке клинических рекомендаций (особенно по направлениям: кардиология, онкология, гастроэнтерология, неврология, психиатрия, гастроэнтерология, пульмонология, ревматология, гематология, анестезиология и реаниматология, педиатрия, гериатрия, хирургия, акушерство и гинекология и по другим направлениям) с целью «погружения» консультации врача-клинического фармаколога и экспертизы разделов по фармакотерапии, включая:
 - внесение клинико-фармакологических технологий персонализированной медицины (фармакогенетическое тестирование, терапевтический лекарственный мониторинг);
 - включение информации о межлекарственных взаимодействиях;
 - включение инструментов борьбы с полипрагмзией / алгоритмов депрескрайбинга;
 - гармонизацию представленной информации в клинических рекомендациях, согласно нормативным документам по обращению лекарственных препаратов, включая инструкции по медицинскому применению.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: постоянно.

6. Проработать вопрос о целесообразности создания и предложить концепцию Национального исследовательского медицинского центра по клинической фармакологии на базе научной или образовательной организации, включающего Лекарственный информационный телемедицинский центр для организационно-методической, медико-консультативной и научной работы в области клинической фармакологии.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 февраля 2027 г.

7. Сформировать рабочую группу и организовать обучение врачей-клинических фармакологов для проведения экспертизы на различных уровнях (медицинской организации, региона, федеральном уровне) по вопросам взаимозаменяемости и фармакотерапевтических замен, а также фармаконадзора.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 октября 2026 г.

8. Разработать рекомендации по организации и порядке работы формулярных комитетов в медицинских организациях как инструменте клинического фармаколога, определяющем лекарственную политику в медицинской организации.

Гармонизировать лекарственные формуляры медицинских организаций с действующими клиническими рекомендациями и общей характеристикой лекарственного препарата для медицинского применения.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 ноября 2026 г., далее постоянно.

9. Обратиться в Департамент государственного регулирования обращения лекарственных средств Минздрава России с предложением рассматривать кандидатуры врачей-клинических фармакологов в качестве главных исследователей при проведении клинических исследований при условии наличия в команде исследователей врачей иных специальностей, в виду интегративной направленности клинической фармакологии и наличия компетенций у врача-клинического фармаколога, благодаря его компетенциям структурировать и контролировать работу исследовательского центра.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 октября 2026 г.

10. Разработать и утвердить рекомендации профессиональных ассоциаций по клинической фармакологии по преподаванию дисциплины «Клиническая фармакология» на специалитете и в ординатуре, в которых рекомендовать для вузов: базовые объемы дисциплины «Клиническая фармакология»; определить обязательные

разделы (модули) дисциплины для всех специальностей; требования к практической подготовке обучающихся; формы текущей и промежуточной аттестации. Рекомендации должны не противоречить федеральным государственным образовательным стандартам.

Исполнители: совместно Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора (в рамках деятельности Комитета по образованию), Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 декабря 2026 г.

11. Разработать рекомендации профессиональных ассоциаций по клинической фармакологии по профориентационной работе в отношении специальности «Клиническая фармакология», преподаванию дисциплины «Клиническая фармакология» на уровне ординатуры, а также по наставничеству молодых врачей-клинических фармакологов (в рамках деятельности Комитета по образованию Евразийской ассоциации клинической фармакологии и фармаконадзора).

Исполнители: совместно Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора (в рамках деятельности Комитета по образованию), Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 февраля 2027 г.

12. Организовать работу региональных ГВС по клинической фармакологии по формированию контрольных цифр приема в ординатуру и заявок на циклы профессиональной переподготовки по клинической фармакологии, а также координации формирования заявок на циклы повышения квалификации для врачей-клинических фармакологов и подбору кандидатов на обучение, в рамках государственного задания.

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 сентября 2026 г.

13. Продолжать работу по актуализации фондов оценочных средств для проведения первичной и первичной специализированной аккредитации, а также присвоения квалификационных категорий по клинической фармакологии.

Исполнители: ГВС, Учебно-методическая комиссия.

Срок: постоянно.

14. Выступить с инициативой и организовать разработку сетевых программ дополнительного

профессионального образования для врачей-клинических фармакологов и смежных специальностей:

- «Рациональная антимикробная терапия и профилактика» (72 часа);
- «Клиническая фармакогенетика с основами персонализированной фармакотерапии» (72 часа);
- «Антитромботическая терапия и профилактика» (72 часа);
- «Полипругмазия в медицинской организации: проблема и решения» (72 часа);
- «Фармаконадзор» (72 часа);
- «Методология проведения клинических исследований. Исследования реальной клинической практики» (72 часа).

Исполнители: совместно ГВС, Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 марта 2027 г.

15. Выступить с инициативой по выделению государственного задания на повышение квалификации преподавателей по клинической фармакологии на всех уровнях (специалитет, ординатура, дополнительное профессиональное образование) ведущим кафедрам клинической фармакологии.

Исполнители: совместно ГВС, Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 октября 2026 г.

16. Обратиться с предложением в Минздрав России о внесении изменений в Приказ Минздрава России от 25.07.2001 № 703 Об утверждении Положения о конкурсе «Лучший врач года», дополнив перечень номинаций позицией «Лучший врач-клинический фармаколог».

Исполнители: совместно ГВС, Профильная комиссия, Учебно-методическая комиссия,

Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 сентября 2026 г.

17. Разработать концепцию и проводить ежегодно:
- Олимпиаду по клинической фармакологии для студентов и ординаторов;
 - «Тематические баттлы» по клинической фармакологии для врачей-клинических фармакологов.

Исполнители: ГВС, Профильная комиссия, Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 1 марта 2027 г.

18. Сформировать реестр главных внештатных специалистов клинических фармакологов регионов и врачей-клинических фармакологов медицинских организаций.

Исполнители: ГВС, ГВС Федеральных округов, Профильная комиссия.

Срок: 1 сентября 2026 г.

19. Формировать единый ежегодный план научно-практических и корпоративных мероприятий для врачей-клинических фармакологов. На 2027 год сформировать план научно-практических мероприятий по клинической фармакологии, а также культурных и спортивных мероприятий для врачей-клинических фармакологов, посвящённых 30-летию медицинской специальности «Клиническая фармакология».

Исполнители: ГВС, Профильная комиссия, Учебно-методическая комиссия, Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора, Ассоциация клинических фармакологов.

Срок: 15 ноября 2026 г.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Participation of authors

All authors contributed equally to this article.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сычев Дмитрий Алексеевич — д. м. н., профессор, профессор РАН, академик РАН, руководитель Центра геномных исследований мирового уровня «Центр предиктивной генетики, фармакогенетики и персонализированной терапии» ФГБНУ «Российский научный центр хирургии имени академика Б. В. Петровского»; зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии имени Б. Е. Вотчала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»; президент Ассоциации специалистов и организаций в области клинической фармакологии и фармаконадзора «Евразийская ассоциация клинической фармакологии и фармаконадзора», Москва, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

РИНЦ SPIN-код: 4525-7556

ABOUT THE AUTHORS

Dmitry A. Sychev — Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Sciences, Head of the World-Class Genomic Research Center "Center for Predictive Genetics, Pharmacogenetics and Personalized Therapy" of the B. V. Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery; Head of the B. E. Votchal Department of Clinical Pharmacology and Therapy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; President of the Association of Specialists and Organizations in the Field of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance "Eurasian Association of Clinical Pharmacology and Pharmacovigilance", Moscow, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: dimasychev@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-4496-3680

RSCI SPIN-code: 4525-7556



Ключевые принципы планирования и проведения клинических исследований: взгляд Европейского агентства лекарственных средств до 2030 года

Валеева А. Х.-М., Вербицкая Е. В., Любаневич И. И.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Ежегодно врачи и исследователи сталкиваются с растущим объёмом научных публикаций, что требует критической оценки качества и достоверности клинических данных. Фармацевтическая индустрия, с одной стороны, диктует необходимость ускорения клинических исследований, с другой — не допускает снижения точности и надёжности получаемых результатов. Поиск баланса между скоростью и качеством становится ключевым вызовом современной доказательной медицины.

Цель. На основе документа Европейского агентства лекарственных средств (ЕМА) «Clinical Evidence 2030» систематизировать и проанализировать шесть ключевых принципов, позволяющих планировать и проводить клинические исследования с высоким уровнем методологической строгости и клинической значимости.

Основные положения. В статье последовательно рассмотрены следующие принципы: ориентация дизайна исследования на потребности пациента; использование существующих данных для выявления пробелов в знаниях; чёткая формулировка исследовательских вопросов (в том числе с использованием структуры PICO); рациональный выбор методов и источников данных (включая данные реальной клинической практики и искусственный интеллект); заблаговременное согласование подходов со всеми заинтересованными сторонами; обеспечение прозрачности и открытости исследований как основа общественного доверия. Для каждого принципа приведены практические примеры и ссылки на актуальные методологические стандарты (CONSORT, рекомендации ICH).

Заключение. Последовательное применение шести рассмотренных принципов способствует повышению качества, эффективности и воспроизводимости клинических исследований, а также укреплению доверия к их результатам со стороны научного сообщества, регуляторов и пациентов. Статья может служить практическим ориентиром для исследователей, клинических фармакологов и организаторов здравоохранения при планировании проектов различного уровня сложности.

Ключевые слова: клинические исследования; принципы планирования; качество доказательств; данные реальной клинической практики; RWD; ЕМА; методология; PICO; CONSORT; прозрачность исследований

Для цитирования: Валеева А. Х.-М., Вербицкая Е. В., Любаневич И. И. Ключевые принципы планирования и проведения клинических исследований: взгляд Европейского агентства лекарственных средств до 2030 года. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):11-18. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-100>. EDN: UEVQMT.

Поступила: 15.04.2026. **В доработанном виде:** 17.05.2026. **Принята к печати:** 18.06.2026. **Опубликована:** 30.06.2026.

Key principles for planning and conducting clinical trials: the European Medicines Agency's vision for 2030

Altynai H.-M. Valeeva, Elena V. Verbitskaya, Ivan I. Liubanevich

First State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Introduction. Every year, clinicians and researchers face a growing volume of scientific publications, necessitating a critical appraisal of the quality and validity of clinical data. On one hand, the pharmaceutical industry demands accelerated clinical trial timelines; on the other hand, it cannot accept reduced accuracy and reliability of the results. Striking a balance between speed and quality has become a key challenge in modern evidence-based medicine.

Objective. Based on the European Medicines Agency (EMA) document “Clinical Evidence 2030”, to systematize and analyze six key principles that enable high-quality, methodologically rigorous and clinically relevant design and conduct of clinical trials.

Main points. The article sequentially discusses the following principles: patient-centered trial design; leveraging existing data to identify knowledge gaps; clear formulation of research questions (including the use of the PICO framework); rational selection of data sources and methods (including real-world data and artificial intelligence); early alignment of approaches with all stakeholders; and ensuring transparency and openness as the foundation of public trust. Each principle is illustrated with practical examples and references to current methodological standards (CONSORT, ICH guidelines).

Conclusion. Consistent application of the six principles improves the quality, efficiency and reproducibility of clinical research, while strengthening trust in research results among the scientific community, regulators and patients. This article may serve as a practical guide for researchers, clinical pharmacologists and healthcare organizers when planning projects of varying complexity.

Keywords: clinical trials; planning principles; evidence quality; real-world data; RWD; EMA; methodology; PICO; CONSORT; research transparency

For citation: Valeeva AH-M, Verbitskaya EV, Liubanevich II. Key principles for planning and conducting clinical trials: the European Medicines Agency's vision for 2030. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):11-18. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-100>. EDN: UEVQMT.

Received: 15.04.2026. **Revision received:** 17.05.2026. **Accepted:** 18.06.2026. **Published:** 30.06.2026.

Введение / Introduction

В современном здравоохранении клинические исследования являются одним из ключевых инструментов развития медицинской науки и клинической практики. Ежегодно врачи и исследователи сталкиваются с постоянно растущим потоком научной информации, что усиливает требования к критической оценке качества и достоверности получаемых данных.

Настоящая статья подготовлена с опорой на фундаментальное исследование группы авторов, посвящённое перспективам развития клинической доказательной базы до 2030 года, и представляет собой разбор шести основных принципов [1]. В указанной работе представлен комплексный обзор текущих тенденций и прогноз развития клинической доказательной базы до 2030 года, включающий анализ методологических вызовов, технологических инноваций и регуляторных изменений.

Качество клинических исследований приобретает особую значимость в условиях стремительного развития фармацевтической индустрии и необходимости оперативного внедрения новых методов лечения. При этом возникает фундаментальное противоречие: с одной стороны, требуется ускоренная разработка и внедрение инновационных препаратов, с другой — необходимо обеспечить высокий уровень доказательности и безопасности новых терапевтических подходов.

Методология клинических исследований должна соответствовать строгим международным стандартам, обеспечивать достоверность и воспроизводимость результатов и учитывать интересы всех участников процесса. В этих условиях особую актуальность приобретает формулирование и внедрение четких принципов проведения клинических исследований, позволяющих найти

баланс между скоростью получения данных и их качеством.

Современное здравоохранение характеризуется высокой динамикой развития, активным внедрением новых технологий и методов исследования. Это требует постоянного совершенствования подходов к организации и проведению клинических испытаний, разработки современных методологических решений и стандартизации исследовательских процессов.

Актуальность темы обусловлена необходимостью формирования эффективной системы клинических исследований, способной обеспечить:

- высокую скорость получения результатов;
- достоверность собираемых данных;
- безопасность участников исследований;
- соответствие международным стандартам;
- оптимальное соотношение затрат и получаемой пользы.

В данной статье рассматриваются шесть основополагающих принципов проведения клинических исследований, сформулированных в документе ЕМА «Видение европейской регуляторной сети по лекарственным средствам в области клинических доказательств к 2030 году» и формирующие фундамент современной методологии:

1. Ориентация клинического исследования на потребности пациента.
2. Использование существующих данных для выявления пробелов в знаниях.
3. Чёткость формулирования исследовательских вопросов.
4. Охват доступных спектров данных с селекцией наиболее эффективных и оперативных методов их получения.

5. Заблаговременное согласование методов получения клинических данных со всеми заинтересованными сторонами.
6. Прозрачность и открытость клинических исследований.

Практическая значимость работы заключается в систематизации основных принципов клинических исследований, которые могут служить методологической основой для планирования и проведения проектов различного уровня сложности в современной медицинской практике.

Принцип 1: Ориентация клинического исследования на потребности пациента / Principle 1: Orientation of clinical research to patient needs

Решение Совета ЕЭК №79 от 3 ноября 2016 г. «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» регламентирует защиту прав пациента и соблюдение этических норм при проведении клинических исследований [2]. В то же время пациент в контексте клинических испытаний зачастую рассматривается преимущественно как объект исследования, а не как активный участник.

Чаще всего разработка лекарственных средств ориентирована на устранение этиологии заболевания, однако достижение этой цели может занимать десятилетия. Значительно реже клинические исследования сосредоточены на облегчении симптомов и улучшении качества жизни.

Одним из показательных примеров является дорназа альфа — человеческая рекомбинантная дезоксирибонуклеаза 1. Дорназа альфа является одним из основных лекарственных препаратов для лечения муковисцидоза, обладает высокой эффективностью и солидной доказательной базой. Однако применение препарата может сопровождаться изменением голоса у пациента [3]. Этот эффект способен вызывать социальный и психологический дискомфорт, что приводит к снижению приверженности терапии.

Комфорт и субъективное благополучие пациента часто оказываются для него не менее значимыми, чем, например, показатели выживаемости. Внимательное отношение к мнению пациента позволяет сделать клиническое исследование менее травматичным и более ориентированным на достижение его физиологического и психологического благополучия.

Ориентация на потребности пациента в клиническом исследовании позволяет:

- повысить ощущение безопасности и доверия у пациента;
- усилить его приверженность назначенной терапии;

- увеличить вовлечённость пациента в процесс исследования;
- сделать сбор клинических данных более точным и прозрачным.

Таким образом, учёт приоритетов и опыта пациента становится необходимым условием качественного планирования и проведения клинических исследований.

Принцип 2: Использование существующих данных для выявления «пробелов» и их устранения / Principle 2: Use existing data to identify and address gaps

С проблемой недостаточной преемственности информации сталкиваются специалисты во многих областях здравоохранения. Нередко пациент поступает без сопроводительной медицинской документации, и его лечение фактически начинается с «чистого листа», что приводит к потере драгоценного времени.

С клиническими исследованиями ситуация во многом аналогична. Проекты по разработке лекарственных средств могут не опираться в достаточной степени на результаты предыдущих исследований. Базы данных фармацевтических компаний фрагментированы и, как правило, не интегрированы между собой в силу конкурентных ограничений. Во всём мире ведутся активные разработки новых метаданных и специализированных репозиторий, что свидетельствует о выраженной потребности здравоохранения в подобных инфраструктурных проектах [4].

Немаловажным фактором является и то, что подавляющее большинство опубликованных исследований имеет положительные результаты. В работе *Showell MG et al.* «Time to publication for results of clinical trials» демонстрируется выраженное публикационное смещение [5]. Авторы систематизировали данные о публикационной активности клинических испытаний и выявили значимые закономерности, связанные с характером результатов, размером исследования, источником финансирования и рядом других факторов.

Разработка лекарственных средств, не показавших ожидаемой эффективности, нередко затягивается на годы или полностью прекращается без должного отражения в публикационном поле. Испытания с положительными результатами публиковались в среднем через 2 года, тогда как исследования с отрицательными или нейтральными результатами — примерно через 2,6 года. Это способствует более быстрому распространению данных о потенциально эффективных вмешательствах, но одновременно замедляет доступ к информации о неэффективных или потенциально

опасных методах. Клинические испытания с положительными результатами (статистически значимыми в пользу экспериментального вмешательства) публиковались существенно чаще, чем исследования с отрицательными или нейтральными исходами; вероятность публикации была более чем в два с половиной раза выше.

В результате научное сообщество теряет возможность в полной мере оценить неблагоприятные исходы, что приводит к повторению неэффективных исследований и неоптимальному использованию ресурсов. Пациенты лишаются возможности более раннего доступа к лекарственным средствам нового поколения, а фармацевтические компании теряют время и мотивацию для продолжения разработки подобных молекул. Системное использование уже накопленных данных и результатов как успешных, так и неудачных исследований позволяет уменьшить дублирование, оптимизировать дизайн новых проектов и ускорить развитие фармакотерапии.

Принцип 3: Четкость формулирования исследовательских вопросов / Principle 3: Clarity in the formulation of research questions

Одним из наиболее важных этапов клинического исследования является формулирование вопросов, направленных на заполнение существующего «пробела» в изучаемой области. В структуре клинического исследования этап формулирования исследовательских вопросов занимает особое место: он задаёт рамки всей работы и определяет, насколько результативно удастся заполнить выявленный «пробел» в знаниях.

Суть проблемы заключается в том, что медицинская наука регулярно сталкивается с фрагментарностью данных: результаты отдельных исследований нередко противоречат друг другу или не позволяют сформировать целостное представление о проблеме. В таких условиях неточно сформулированный исследовательский вопрос приводит к размытости методологии, затрудняет поиск релевантных источников и снижает практическую ценность полученных выводов.

Таким образом, чёткость формулирования исследовательских вопросов является не формальным этапом, а фундаментальным принципом, определяющим качество клинического исследования. Корректно сформулированный вопрос обеспечивает:

- целенаправленность и фокус научного поиска;
- методологическую строгость и обоснованность дизайна исследования;
- повышение достоверности и воспроизводимости результатов;
- практическую значимость выводов для клинической практики.

Использование структурированных рамок, таких как PICO, способствует стандартизации формулировки вопросов и облегчает дальнейший анализ литературы и планирование исследования. Структура PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) была предложена *Richardson et al.* в 1995 г. в качестве инструмента для формулирования фокусированных клинических вопросов и планирования исследований в рамках доказательной медицины [20].

Принцип 4: Охват спектров данных и методов с селекцией наиболее качественных и быстрых методов / Principle 4: Covering the spectrum of data and methods with selection of the highest quality and fastest methods

Четвёртый принцип подчёркивает необходимость поиска способов ускорения проведения клинических испытаний при сохранении высокого качества получаемых данных. Золотым стандартом оценки эффективности и безопасности медицинских вмешательств остаются рандомизированные контролируемые исследования (РКИ). Со временем требования к представлению результатов РКИ были стандартизованы с использованием системы CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), что отражает стремление к оптимизации качества отчётности и повышению прозрачности исследований.

В настоящее время одну из наиболее заметных ролей в оптимизации клинических исследований играет искусственный интеллект (ИИ), в развитие которого компании по всему миру инвестируют значительные ресурсы. Одним из показательных примеров является высокая эффективность алгоритмов машинного обучения для выявления пациентов с повышенным риском болезни Фабри.

В настоящее время в Российской Федерации уже реализуются инициативы, направленные на ускорение проведения клинических исследований. Отчасти это обусловлено задачами активного импортозамещения лекарственных препаратов и медицинских технологий. Отдельного внимания заслуживают усилия по ускорению и стандартизации оценки стоимости лекарственных препаратов. В частности, активно развиваются подходы к оптимизации фармакоэкономического анализа биоаналогов, что позволяет снижать стоимость конечного продукта и повышать его доступность для пациентов.

Рациональное сочетание данных РКИ, источников реальной клинической практики и современных аналитических инструментов позволяет одновременно повышать информативность исследований и сокращать временные и ресурсные затраты.

Принцип 5: Заблаговременное согласование методов получения клинических данных со всеми заинтересованными сторонами / Principle 5: Agree in advance on methods for obtaining clinical data with all stakeholders

Потребность в реализации данного принципа отражена в деятельности Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council on Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; ICH).

Фундаментальное значение данного принципа заключается в том, что он обеспечивает слаженное взаимодействие всех участников ещё на этапе планирования исследования. Это критически важно, поскольку современные клинические исследования часто включают множество заинтересованных сторон, каждая из которых может использовать собственные методологические подходы и технические решения.

Одной из ключевых проблем межведомственного и межстранового согласования является неоднородность форматов и структуры источников данных.

Метаданные могут различаться как по типам файлов, так и по способам централизации в локальных системах, что нередко исключает саму возможность их эффективного обмена и совместного использования. Это создаёт серьёзные препятствия для эффективного обмена информацией и её совместного использования в рамках одного исследования. Необходимо стандартизация процессов, которая будет охватывать все аспекты работы с данными — от их первоначального сбора до финальной обработки и анализа. Особое внимание следует уделить разработке единых протоколов обмена информацией и внедрению современных инструментов её обработки.

Технологический аспект реализации принципа может включать не только разработку стандартов, но и создание платформ для обмена информацией, внедрение систем защиты данных, обеспечение их целостности и конфиденциальности.

Конечной целью данного принципа является формирование эффективной и устойчивой модели клинических испытаний, где все участники процесса работают по единым методологическим принципам. Это позволяет минимизировать технические барьеры, ускорить исследовательский процесс и обеспечить высокое качество получаемых результатов.

Принцип 6: Прозрачность — основа общественного доверия / Principle 6: Transparency is the foundation of public trust

Этот принцип является наиболее всеобъемлющим и фундаментальным, хотя и представлен

последним в структуре данной статьи. Только при высоком уровне доверия всех сторон, при обеспечении честности и открытости клинических исследований возможна полноценная реализация предыдущих пяти принципов.

Суть принципа прозрачности заключается в том, что все результаты исследований должны быть доступны для анализа и проверки независимо от их характера. Это означает недопустимость сокрытия или искажения информации о ходе исследования и его результатах. Честное представление данных обеспечивает возможность независимой оценки качества и достоверности полученных результатов.

В практическом воплощении принцип прозрачности требует детального описания всех этапов исследования, включая методологию, процедуры и полученные результаты. Исследователи обязаны обеспечивать доступность материалов для всех заинтересованных сторон, своевременно предоставлять данные о ходе и результатах работы.

Прозрачность не только обеспечивает качество отдельных исследований, но и формирует основу для развития всей системы клинических испытаний, делая её более эффективной и заслуживающей доверия. Именно этот принцип позволяет объединить все остальные элементы методологии в единую систему, гарантирующую получение достоверных и воспроизводимых результатов.

Формирование сплочённого научного сообщества, несущего коллективную ответственность за качество и прозрачность исследований, способно превратить клинические испытания в мощный и надёжный инструмент развития здравоохранения.

Заключение / Conclusion

В современных условиях развития здравоохранения особое значение приобретает баланс между скоростью получения клинических данных и их качеством. Комплексный подход к организации клинических исследований с учётом всех рассмотренных принципов позволяет достичь этого баланса и обеспечить высокую результативность научной работы.

Последовательное применение шести рассмотренных принципов — ориентации на потребности пациента, использования существующих данных, чёткости формулирования вопросов, рационального выбора методов, заблаговременного согласования со стейкхолдерами и обеспечения прозрачности — способствует повышению качества, эффективности и общественного доверия к клиническим исследованиям, проводимым в Российской Федерации.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Все авторы внесли равнозначный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Валеева Алтынай Хаджи-Муратовна — ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alt.valeeva@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-2228-8565

Вербицкая Елена Владимировна — к. б. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

РИНЦ SPIN-код: 4701-8118

Любаневич Иван Игоревич — студент ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

ORCID ID: 0009-0000-0902-6897

Литература / References

1. Arlett P, Umuhire D, Verpillat P, et al. Clinical Evidence 2030. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2025 Apr;117(4):884-886. DOI: 10.1002/cpt.3596.
2. Решение Совета ЕЭК № 79 от 3 ноября 2016 г. Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. [Decision of the EEC Council No. 79 of November 3, 2016 On approval of the Rules of Good Clinical Practice of the Eurasian Economic Union.].
3. Altaf R, Parmar M. Dornase Alfa. In: StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL); 2026.
4. Валеева А.Х., Гомон Ю.М., Белявская Н.М. Метаданные в медицине. *Реальная клиническая*

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Participation of authors

All authors contributed equally to this article.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Altynay H.-M. Valeeva — Resident, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, Saint Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alt.valeeva@gmail.com

ORCID ID: 0009-0001-2228-8565

Elena V. Verbitskaya — Cand. Sci. (Biol.), Associate Professor, Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: elena.verbitskaya@gmail.com

ORCID ID: 0000-0003-3770-993X

RSCI SPIN-code: 4701-8118

Ivan I. Liubanevich — Student, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ORCID ID: 0009-0000-0902-6897

- практика: данные и доказательства*. 2025; 5(1):59-64. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-069. EDN: CVSRRD [Valeeva A.Kh., Gomon Yu.M., Belyavskaya N.M. Metadata in medicine. *Real-WorldData&Evidence*. 2025;5(1):59-64. (In Russ.)].
5. Hopewell S, Clarke M, Stewart L, Tierney J. Time to publication for results of clinical trials. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Apr 18;2007(2):MR000011. doi: 10.1002/14651858.MR000011.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2024 Nov 27;11:MR000011. doi: 10.1002/14651858.MR000011.pub3.
 6. Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling

- Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):21-23. doi: 10.1002/cpt.2479.
7. Eldawlatly A, Alshehri H, Alqahtani A, et al. Appearance of Population, Intervention, Comparison, and Outcome as research question in the title of articles of three different anesthesia journals: A pilot study. *Saudi Journal of Anaesthesia.* 2018 Apr-Jun;12(2):283-286. DOI: 10.4103/sja.sja_767_17.
 8. Мотринчук А.Ш., Пчелинцев М.В. Рекомендации по разработке определений использования лекарств с акцентом на реальные источники клинических данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024; 4(2):22-28. doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-54. EDN: BCTQUN [Motrinchuk A.S., Pchelintsev M.V. Recommendations for developing drug use definitions with an emphasis on real-world data sources. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(2):22-28. (In Russ.)].
 9. Плавинский С.Л., Баринаева А.Н. STaRT-RWE: структурированный шаблон для планирования и отчетности о проведении исследований в условиях реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2022;2(3):20-34. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-19. EDN: GBRMFZ [Plavinskij S.L., Barinova A.N. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *Real-World Data & Evidence.* 2022;2(3):20-34. (In Russ.)].
 10. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Sep;26(9):1033-1039. doi: 10.1002/pds.4297.
 11. Касимова А.Р., Гусейнова Н.М. Оценка качества представления результатов клинических исследований в России в соответствии со стандартами CONSORT. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(4):35-43. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-061. EDN: RGIFNI [Kasimova A.R., Guseynova N.M. Assessment of quality of presentation of clinical trial results in Russia in accordance with CONSORT standards. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(4):35-43. (In Russ.)].
 12. CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials). 2010. Available at: <http://www.consort-statement.org/>
 13. Дмитриева Н.Ю. Возможности машинного обучения для диагностики орфанных заболеваний. *Реальная клиническая практика: дан- ные и доказательства.* 2023;3(3):36-39. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-40. EDN: XJXWRQ [Dmitrieva N.Y. Machine learning capabilities for the diagnosis of orphan diseases. *Real-World Data & Evidence.* 2023;3(3):36-39. (In Russ.)].
 14. Jefferies JL, Spencer AK, Lau HA, et al. A new approach to identifying patients with elevated risk for Fabry disease using a machine learning algorithm. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Dec 20;16(1):518. doi: 10.1186/s13023-021-02150-3.
 15. Антипова Ю.О. Ускорение клинических исследований в рамках программы импортозамещения. *Московская медицина.* 2023;6(58):13. [Antipova Yu. O. Acceleration of clinical trials within the framework of the import substitution program. *Moscow Medicine.* 2023; 6(58):13.].
 16. Валеева А.Х., Баранова М.И. Методы решения практических вопросов в процессе оценки стоимости биоаналогов. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2024;4(4):11-18. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-058. EDN: LFCMOS [Valeeva A.H., Baranova M.I. Approaches to resolve practical challenges in the context of assessing the price of biosimilar products. *Real-World Data & Evidence.* 2024;4(4):11-18. (In Russ.)].
 17. Приказ Минздрава РФ от 24.12.2018 N 911Н «Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций» Зарегистрирован 19.06.2019 № 54963 [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated December 24, 2018 No. 911n «On Approval of Requirements for State Information systems in the field of healthcare of the Subjects of the Russian Federation, medical information systems of medical organizations and information systems of pharmaceutical organizations» Registered on 19.06.2019 No. 54963].
 18. Good Practice Guide for the use of the HMA-EMA Catalogues of real-world data sources and studies. Version 2.0. 8 April 2025. EMA/787647/2022. European Medicines Agency. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/regulatory-procedural-guideline/good-practice-guide-use-hma-ema-catalogues-real-world-data-sources-studies_en.pdf.
 19. Радаева К.С., Ниязов Р.Р. Аналитический доклад Международного совета по гармонизации «Международная гармонизация терминологии доказательств, основанных на данных реальной клинической практики, и согласование общих принципов планирования и пред-

ставления результатов исследований с использованием данных реальной клинической практики с акцентом на эффективность лекарств». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2023;3(3):20-27. Doi: 10.37489/2782-3784-myrwd-38. EDN: EQMSZF [Radaeva K.S., Niyazov R.R. ICH Reflection paper on proposed international harmonization of real-world evidence terminology and convergence

of general principles regarding planning and reporting of studies using real-world data, with a focus on effectiveness of drugs. *Real-World Data & Evidence*. 2023;3(3):20-27. (In Russ.)].

20. Richardson WS, Wilson MC, Nishikawa J, Hayward RS. The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP Journal Club*. 1995 Nov-Dec;123(3):A12-3. DOI: 10.7326/acp-jc-1995-123-3-a12.



Разработка биостатистической методологии для анализа данных реальной клинической практики при оценке биологически активных добавок

Идриса К.¹, Холопов Р. А.², Драгунс В.², Булкрэн М. С.¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Санкт-Петербургский колледж телекоммуникаций им. Э.Т. Кренкеля — структурное подразделение ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М.А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ООО «Экс Севен Ресеч», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Разработка и валидация гибридной биостатистической методологии для генерации доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWE) при оценке эффективности и безопасности биологически активных добавок (БАД).

Методы. Предложенная концепция объединяет методы причинно-следственного вывода (IPTW) с ансамблевыми методами машинного обучения (CatBoost, Random Forest) и множественным восполнением пропущенных данных (MICE). Валидация проводилась на двух пилотных неинтервенционных исследованиях (N=249) и высококоразмерном синтетическом наборе данных (N=6000) с уровнем пропусков до 83,33%. Для оценки соотношения польза—риск использовалась многокритериальная Парето-оптимизация.

Результаты. Применение IPTW позволило достичь стандартизированной разницы средних (SMD) <0,10 по всем исходным характеристикам. Регрессионная модель эффективности достигла $R^2 = 0,3596$. Модель классификации безопасности на основе CatBoost после оптимизации порога классификации показала $PR_{AUC} = 0,123$ и F1-меру = 0,218, что позволило выявить скрытые сигналы нежелательных явлений (например, 12,47% для магния 400 мг). Парето-оптимизация обеспечила объективное сравнение профилей БАД без субъективного взвешивания показателей.

Заключение. Разработанная методология повышает согласованность и надёжность пострегистрационной оценки БАД на основе RWD и может быть использована регуляторными органами (FDA, EFSA, Росздравнадзор РФ).

Ключевые слова: доказательства, основанные на данных реальной клинической практики; пищевые добавки; причинно-следственный вывод; машинное обучение; Парето-оптимизация; обнаружение сигналов; биостатистика

Для цитирования: Идриса К., Холопов Р. А., Драгунс В., Булкрэн М. С. Разработка биостатистической методологии для анализа данных реальной клинической практики при оценке биологически активных добавок. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):19-32. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-101>. EDN: ZTDIKD.

Поступила: 19.04.2026. В доработанном виде: 20.05.2026. Принята к печати: 26.05.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Development and validation of a biostatistical framework for consistent evaluation of food supplement efficacy and safety using real-world data

Kiryowa Idrisa¹, Ruslan A. Kholopov², Vitaly Draguns³, Mohamed Said Boulkrane¹

¹ ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

² St. Petersburg College of Telecommunications named after E.T. Krenkel is a structural division of the St. Petersburg State University of Telecommunications named after prof. M.A. Bonch-Bruевич, St. Petersburg, Russian Federation

³ X7 Research LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Objective. To develop and validate a hybrid biostatistical methodology for generating Real-World Evidence (RWE) to assess the efficacy and safety of food supplements.

Methods. The proposed framework integrates causal inference techniques (Inverse Probability of Treatment Weighting, IPTW) with ensemble machine learning methods (CatBoost, Random Forest) and Multiple Imputation by Chained Equations (MICE). Validation was performed using two pilot non-interventional studies (N=249) and a high-dimensional synthetic dataset (N=6000) with missingness up to 83.33%. Multi-objective Pareto optimization was applied for benefit–risk assessment.

Results. IPTW achieved a standardized mean difference (SMD) <0.10 across all baseline covariates. The efficacy regression model attained an R^2 of 0.3596. The CatBoost-based safety classification model, after threshold optimization, achieved a PR_{AUC} of 0.123 and an F1-score of 0.218, enabling the detection of latent adverse event signals (e.g., 12.47% for Magnesium 400 mg). Pareto optimization provided an objective comparison of supplement profiles without subjective indicator weighting.

Conclusion. The developed methodology improves the consistency and reliability of post-market supplement evaluation using RWD and can support regulatory activities of organizations such as Food and Drug Administration, European Food Safety Authority, and Roszdravnadzor RF.

Keywords: real-world evidence; food supplements; causal inference; machine learning; Pareto optimization; signal detection; biostatistics

For citation: Idrisa K, Kholopov RA, Draguns V, Boulkrane MS. Development and validation of a biostatistical framework for consistent evaluation of food supplement efficacy and safety using real-world data. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):19-32. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrrwd-101>. EDN: ZTDIKD.

Received: 19.04.2026. **Revision received:** 20.05.2026. **Accepted:** 26.05.2026. **Published:** 30.06.2026.

Introduction

The global market for food supplements has expanded rapidly over the past decade, reflecting growing public interest in preventive healthcare and long-term wellness management. Vitamins, minerals, probiotics, botanical extracts, and nutraceutical formulations have become part of routine health practices for millions of consumers worldwide. Despite the scale of this industry, regulatory supervision remains inconsistent across many countries, creating difficulties in assessing product quality, clinical efficacy, and long-term safety [1]. Differences between commercial availability and scientific validation continue to generate concerns regarding reliability of health claims and post-market monitoring standards. Randomized Controlled Trials (RCTs) traditionally remain the primary method for evaluating medical interventions. However, their application to food supplements is associated with several practical and methodological limitations. Such trials require considerable financial resources, lengthy implementation periods, and strict participant selection criteria [2]. In many cases, individuals with comorbidities, irregular lifestyles, or concurrent medication use are excluded from participation. As a result, highly controlled trial conditions often fail to reflect the variability of real consumers and everyday clinical practice. This reduces external validity and complicates translation of trial outcomes into broader population settings.

Against this background, Real-World Data (RWD) has emerged as an important source of evidence for healthcare analytics and regulatory evaluation [3]. RWD includes information collected outside conventional clinical trials, including electronic health records, observational registries, insurance databases, wearable device outputs, and patient-reported outcomes. After appropriate statistical processing, these datasets can generate Real-World Evidence (RWE) capable of supporting practical decision-making and post-market surveillance

activities [4]. Regulatory organizations such as the Food and Drug Administration (FDA) and the European Food Safety Authority (EFSA) have increasingly incorporated RWE into modern evaluation frameworks [5].

At the same time, analysis of RWD presents substantial methodological challenges. Unlike controlled experimental datasets, real-world information is frequently incomplete, heterogeneous, and structurally inconsistent. Missing observations, coding variability, measurement inaccuracies, and differences in reporting standards complicate statistical interpretation. In addition, observational data is highly susceptible to confounding by indication and selection bias, particularly when treatment allocation is influenced by patient condition or physician preference [6]. Conventional regression approaches often fail to capture these complexities adequately, especially in high-dimensional environments with multiple interacting variables. Another significant issue involves the persistence of “clinical rigidity” within observational supplement studies. Even non-interventional investigations frequently rely on restrictive inclusion criteria that artificially simplify patient populations. Individuals with severe symptoms, multiple chronic conditions, or inconsistent treatment adherence are commonly excluded. Consequently, the resulting evidence may not accurately represent real consumer behavior or actual safety risks encountered during routine supplement use [7].

Without standardized analytical frameworks capable of accounting for such variability, conclusions derived from RWD may remain unstable and potentially misleading. Within the thesis, a biostatistical methodology for standardized analysis of high-dimensional Real-World Data was developed and validated. The proposed framework integrates causal inference techniques with ensemble machine learning models to improve consistency of efficacy and safety assessment

Table 1. Comparative characteristics of biostatistical approaches used for Real-World Evidence generation

Biostatistical Approach	Methodological Strength	Methodological Weakness	Primary RWE Application	Ref.
Traditional Regression (Linear, Logistic, ANOVA)	Computationally straightforward; provides easily interpretable baseline effect sizes.	Highly vulnerable to unmeasured confounding; unable to model complex, non-linear interactions.	Basic efficacy and safety assessments in low-complexity datasets.	[8, 11]
Causal Inference (IPTW & PSM)	Balances observed covariates between groups; creates an unbiased “pseudo-population” to mitigate confounding.	Relies on the untestable assumption of “no unmeasured confounding”; sensitive to extreme propensity weights.	Target trial emulation; mathematically adjusting cohorts to simulate an RCT.	[13, 14]
Ensemble Machine Learning (CatBoost, Random Forests)	Captures deep, non-linear interactions without manual feature engineering; highly effective for imbalanced data.	Inherently susceptible to “black-box” amplification of observational bias if data is not causally balanced first.	Predictive modeling; proactive detection of rare adverse event signals.	[8, 15]

for food supplements. Attention was devoted to reducing observational bias and improving reliability of post-market evidence generation. The methodological novelty of the thesis lies in combining Propensity Score Weighting methods with advanced machine learning architectures, including CatBoost and Random Forest algorithms [8, 9]. This integration makes it possible to identify complex non-linear interactions within observational datasets while simultaneously preserving covariate balance between comparison groups.

In contrast to traditional statistical matching procedures, the developed framework supports deeper modeling of heterogeneous clinical patterns and hidden risk relationships. An additional component of the methodology involves the implementation of Multi-Objective Pareto Optimization for benefit-risk evaluation [10, 11].

Instead of relying on arbitrary weighting coefficients, the framework identifies mathematically optimal trade-offs between efficacy and safety indicators. This makes it possible to compare supplement profiles using an objective and scale-invariant analytical approach suitable for regulatory applications. The overall methodology was constructed according to principles of Target Trial Emulation, allowing observational datasets to approximate conditions associated with randomized comparative studies [5, 12].

Materials and methods

To validate the framework, a dual-track data methodology was employed, encompassing a clinical audit of non-interventional pilot studies and an empirical validation on high-dimensional synthetic RWD.

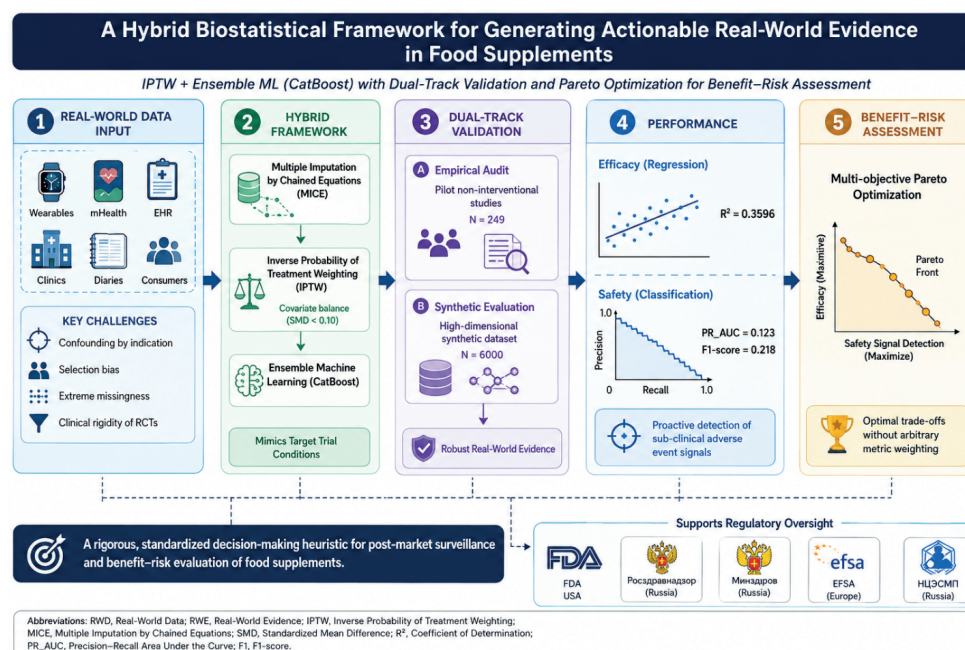


Fig. 1. Workflow of the proposed biostatistical methodology for the transformation of Real-World Data into Real-World Evidence

Data Acquisition and Characterization

Validation of the proposed methodology was carried out using two complementary data sources that reflected both practical clinical observations and large-scale simulated real-world conditions. The first stage included analysis of two non-interventional pilot studies. The Study 1 dataset represented a prospective observational cohort study involving 50 peri- and postmenopausal women receiving Food supplement 1 over a six-month period. The Study 2 dataset included 199 patients with chronic low back pain who received therapy based on the Food supplement 2 during

a 90-day observation interval. These datasets were selected because they reflected typical limitations encountered in routine observational practice, including incomplete records, heterogeneous patient characteristics, and variable treatment adherence.

The second stage involved validation using a high-dimensional dataset containing 6,000 observations designed to reproduce the structural variability of contemporary healthcare information systems. This was artificially created to reproduce the statistical properties and structural complexity of real medical data as shown by the generation algorithm below.

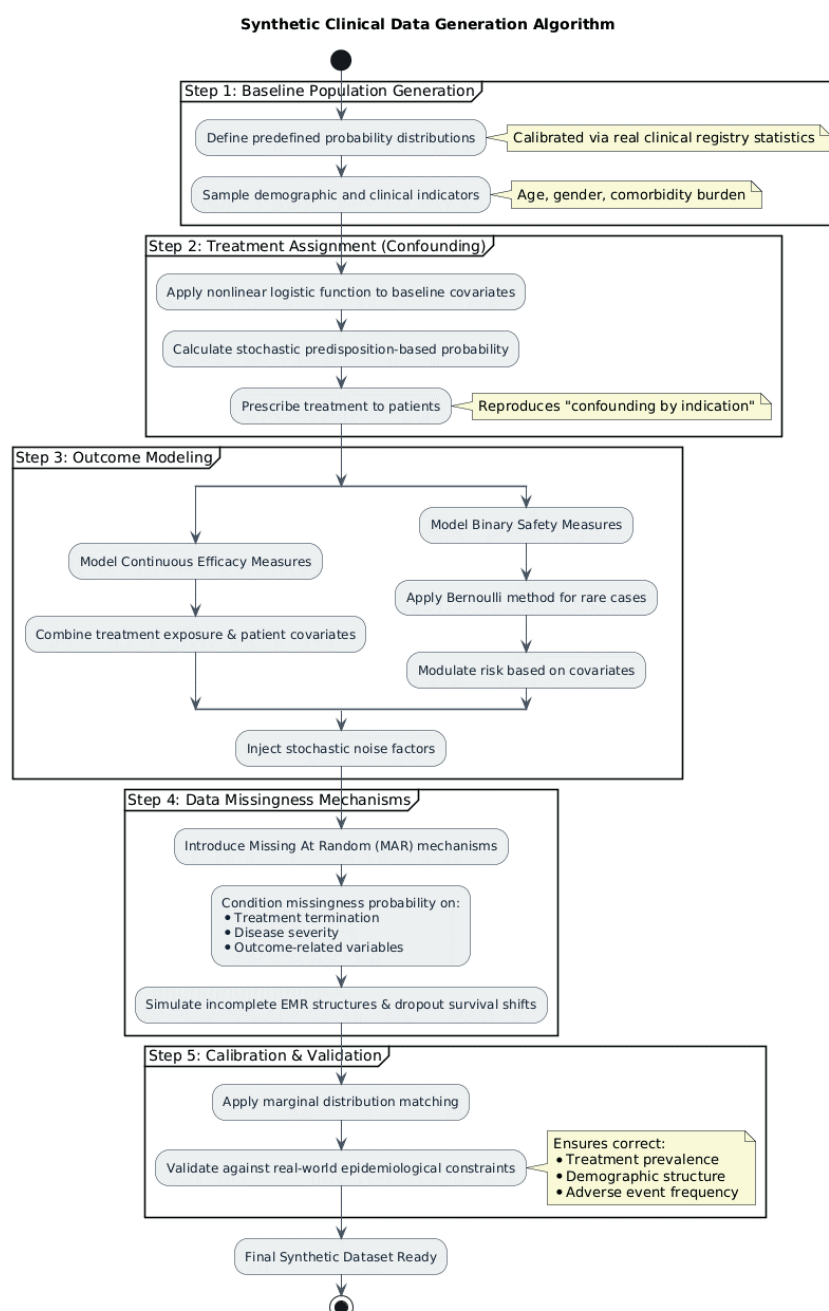


Fig. 2. Conceptual workflow of the synthetic clinical data generation algorithm, incorporating baseline confounding, heterogeneous outcomes, missingness mechanisms, and empirical calibration [16]

The generated dataset combined structured variables, including dosage, treatment duration, demographic characteristics, and clinical outcomes, with semi-structured and unstructured components such as physician notes, adherence descriptions, and socio-behavioral indicators. This made it possible to evaluate the framework under conditions closer to real-world clinical data environments.

Data Preprocessing and Handling Missing Data.

Before analytical modeling, preprocessing procedures were applied to improve consistency and reliability of the collected information. Duplicate records were removed, inconsistent terminology was standardized, and clinical coding systems were harmonized through conversion of ICD-9 and ICD-10 identifiers into phe-code-based groupings [16]. A major challenge involved the large proportion of incomplete observations frequently encountered in Real-World Data. Missing values were processed using Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) [17]. Because the datasets originated from observational rather than randomized environments, the missingness mechanism was treated as Missing at Random (MAR). Ten imputation iterations were performed to stabilize parameter estimation and reduce variability of standard errors. The imputation model incorporated demographic variables, treatment-related characteristics, behavioral indicators, and additional derived features associated with text-based clinical descriptions. After completion of the imputation process, predictive outputs from all generated datasets were aggregated according to Rubin's Rules, allowing uncertainty introduced during imputation to be reflected within final estimates and confidence intervals.

The Analytical Framework: Causal Inference. To reduce the influence of selection bias and confounding by indication, propensity scores were estimated using multivariable logistic regression models [9]. Within the framework, the propensity score represented the probability of treatment assignment conditional on observed baseline characteristics.

$$e(X) = P(T = 1|X)$$

After estimation of propensity scores, Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) was applied to construct a weighted pseudo-population in which treatment assignment became statistically independent from measured covariates [9]. Additional stabilization procedures were introduced to reduce the influence of extreme weights. Asymmetric trimming at the 1st and 99th percentiles was performed to prevent instability during machine learning model training [18]. Balance diagnostics were evaluated using Standardized Mean

Differences (SMDs). Covariate balance was considered acceptable when SMD values remained below 0.10 across baseline variables, indicating successful approximation of target trial conditions within the observational dataset [13].

Machine Learning Component. After causal balancing procedures had been completed, predictive modeling was performed using ensemble machine learning methods trained on the IPTW-weighted dataset. The analytical framework incorporated Gradient Boosting algorithms based on the CatBoost architecture together with Random Forest models [19].

The selected algorithms were capable of identifying non-linear dependencies, hidden feature interactions, and heterogeneous treatment patterns commonly observed in Real-World Data. Unlike traditional parametric models, ensemble tree-based methods do not require extensive manual feature engineering and remain more adaptable when processing complex observational datasets containing mixed variable types and irregular distributions [8].

A separate stage of the analysis focused on adverse-event prediction. Because the proportion of positive safety outcomes remained relatively low, the classification task was characterized by strong class imbalance. Under such conditions, use of the default probability threshold frequently leads to unstable predictive quality and insufficient sensitivity to rare events. To improve analytical performance, classification thresholds were additionally optimized instead of relying on the standard cutoff value of 0.50.

Model assessment emphasized optimization of the F1-score together with analysis of Precision-Recall trade-offs. This approach made it possible to improve detection of weak safety signals and increase stability of adverse-event prediction within highly imbalanced observational datasets.

Multi-Objective KPI Evaluation and Pareto Optimization. Traditional composite indices in clinical evaluation frequently rely on linear scalarization, conventional composite evaluation indices often combine several statistical indicators into a single scalar metric using predefined weighting coefficients [20]. In clinical and biostatistical applications, this approach may introduce subjective bias because different performance measures possess different mathematical properties and scales. For example, regression-based efficacy indicators such as R^2 are frequently combined with classification metrics including PR_{AUC} despite their fundamentally different analytical interpretations.

To reduce dependence on arbitrary weighting procedures, the developed framework incorporated Multi-Objective Pareto Optimization (MOO) [11]. Within the model, supplement interventions were

evaluated across a two-dimensional objective space representing efficacy and safety performance simultaneously.

The efficacy objective was defined as maximization of the regression performance metric:

Objective 1 (Efficacy): Maximize $f_1(x) = R^2$

The safety objective was defined as maximization of the Precision-Recall Area Under Curve:

Objective 2 (Safety): Maximize $f_2(x) = PR_{AUC}$

An intervention was considered Pareto optimal when no alternative configuration could improve efficacy without causing deterioration of the safety profile. This principle allowed identification of mathematically balanced solutions rather than relying on fixed subjective priorities between competing clinical indicators [21].

To support comparative ranking of interventions, the framework additionally calculated the normalized Euclidean distance from each solution to a theoretical

“utopian point” represented by the coordinates (1,1). The inverse transformed distance was then converted into a bounded scalar Key Performance Indicator ranging from 0 to 1 [22]. This made it possible to obtain a scale-invariant metric suitable for comparative regulatory evaluation and benefit-risk assessment.

Results

Phase 1: Critique of the Pilot Study Datasets.

Analysis of the Study 1 and Study 2 revealed significant structural limitations in current RWE generation methodologies. The pilot studies demonstrated profound “clinical rigidity.” By excluding high-risk populations (e. g., patients with severe symptoms or those on antidepressants), they failed to represent the complex consumers who actually utilize these supplements. Safety reporting was entirely reactive, and the use of Complete Case Analysis (deleting dropouts) introduced severe survivorship bias, masking true intolerance rates.

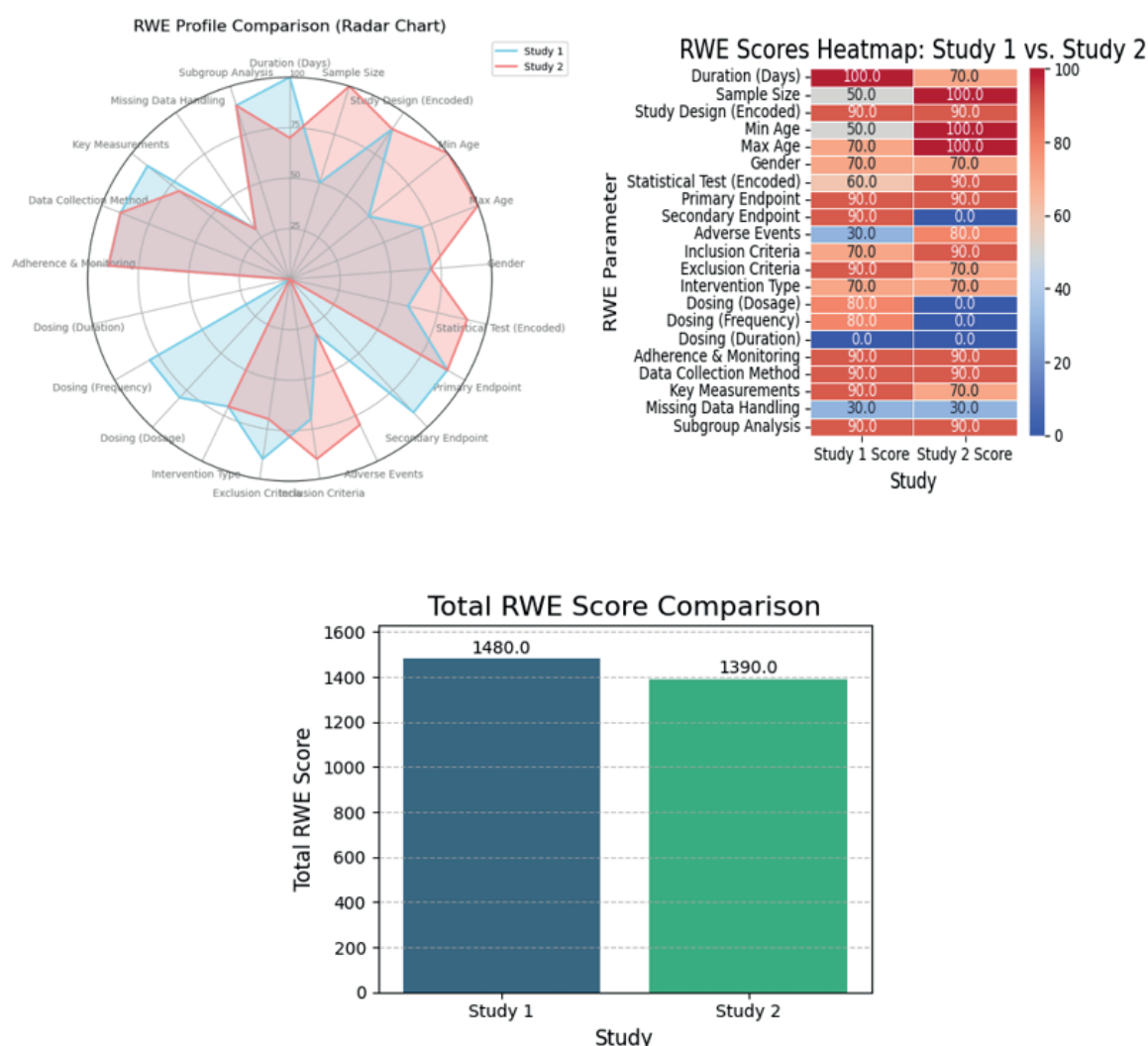


Fig. 3. Comparison of methodological and generalizability limitations in non-interventional supplement studies

Table 2. Methodological limitations were identified during the analysis of non-interventional pilot studies

Parameter	Study 1 (Food supplement 1)	Study 2 (Food supplement 2)	Identified Methodological Gap
Exclusion Criteria	Excluded severe symptoms (Greene > 20) and antidepressants.	Excluded complex pain, participants in other trials.	Clinical Rigidity: Artificially “cleans” the population, destroying external validity.
Missing Data	Complete Case Analysis (Excluded dropouts).	Excluded non-adherent patients.	Survivorship Bias: Deleting dropouts masks product intolerance and inflates efficacy.
Statistical Test	T-tests, ANOVA.	Logistic regression, ANOVA.	Statistical Gap: Fails to account for non-linear, time-varying confounders.

Phase 2: Validation on High-Dimensional RWD Missingness Profile and Imputation Diagnostics.

Evaluation of the synthetic validation dataset (N=6000) revealed a substantial proportion of incomplete observations within several treatment-related variables. The highest level of missingness was identified in the Dose_mg and Duration_Days parameters, where incomplete records accounted for 83.33 % of observations. Such data sparsity reflected conditions commonly encountered in large-scale Real-World Data environments.

To address this issue, Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) was applied. Convergence diagnostics based on trace plot analysis demonstrated stable iterative behavior throughout the imputation process. Additional comparison between observed and reconstructed value distributions indicated that the Missing at Random (MAR) assumption remained acceptable for the analyzed dataset. As a result, incomplete patient records associated with treatment discontinuation and irregular follow-up were retained within the analytical pipeline instead of being excluded from subsequent modeling stages.

Causal Balancing Diagnostics. Before application of weighting procedures, several baseline covariates demonstrated Standardized Mean Difference (SMD) values above 0.25, indicating the presence of clinically

significant imbalance between comparison groups and substantial confounding by indication.

After implementation of stabilized Inverse Probability of Treatment Weighting with asymmetric trimming, covariate imbalance was markedly reduced. Across all measured baseline variables, SMD values decreased below the predefined threshold of 0.10. Overlap analysis additionally demonstrated sufficient common support between weighted treatment groups. This made it possible to construct a balanced pseudo-population suitable for subsequent predictive and comparative analysis.

Efficacy Prediction Results. Predictive models were trained using the weighted pseudo-population to estimate changes in Efficacy_Score_Improvement. Among the evaluated approaches, the Linear Regression model supplemented with interaction features associated with dosage and treatment duration demonstrated the most stable predictive performance.

The model achieved an R² value of 0.3596 with a 95 % confidence interval ranging from 0.33 to 0.38. The Mean Absolute Error reached 13.96, indicating moderate predictive deviation under high-dimensional observational conditions. Among evaluated supplement categories, the probiotic formulation based on Bifidobacterium demonstrated the highest average efficacy improvement score, reaching 56.63.

Table 3. Performance metrics of efficacy prediction models within the causally balanced pseudo-population

Model Architecture	Mean Absolute Error (MAE)	Root Mean Squared Error (RMSE)	R-Squared (R ²)
Linear Regression (w/ interaction terms)	13.96	17.04	0.3596 (95 % CI: 0.33–0.38)
Random Forest Regressor	14.10	17.25	0.3435

Safety Results: Signal Detection and Threshold Tuning. Predicting rare Adverse Events in RWD presents a severe class-imbalance challenge (positive class rate < 8 %). Consequently, ROC_AUC is misleading. The framework utilized Precision-Recall

Area Under Curve (PR_{AUC}) and the F1-score as definitive metrics.

The CatBoost model with optimized classification thresholds demonstrated the highest predictive performance among the evaluated safety detection

approaches. The model achieved a PR_{AUC} value of 0.1230 together with an optimized F1-score of 0.2180, exceeding the performance of baseline logistic regression models under conditions of severe class imbalance.

The developed analytical approach also enabled identification of latent adverse-event patterns that may remain undetected within conventional passive reporting systems. This made it possible to improve

sensitivity of safety monitoring and strengthen detection of clinically relevant risk signals in observational supplement data.

The analytical model identified elevated adverse-event frequencies for several supplement categories. The highest rate was observed for Magnesium 400 mg at 12.47 %, followed by Magnesium Glycinate at 9.47 % and Vitamin D3 at 8.51 %.

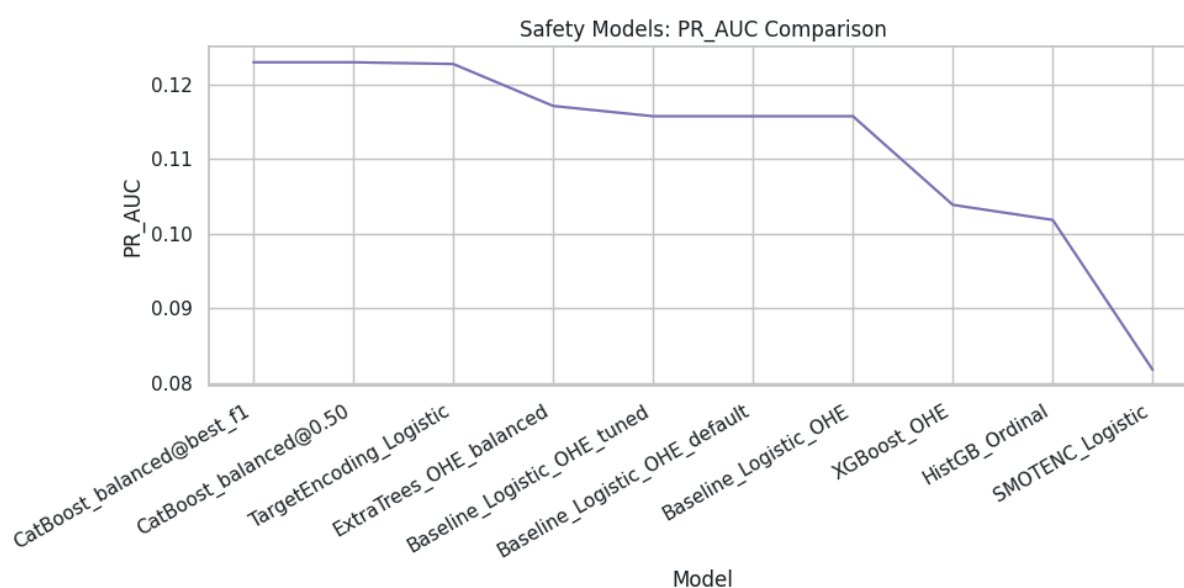


Fig. 4. Comparative evaluation of PR_{AUC} values for machine learning and logistic safety prediction models

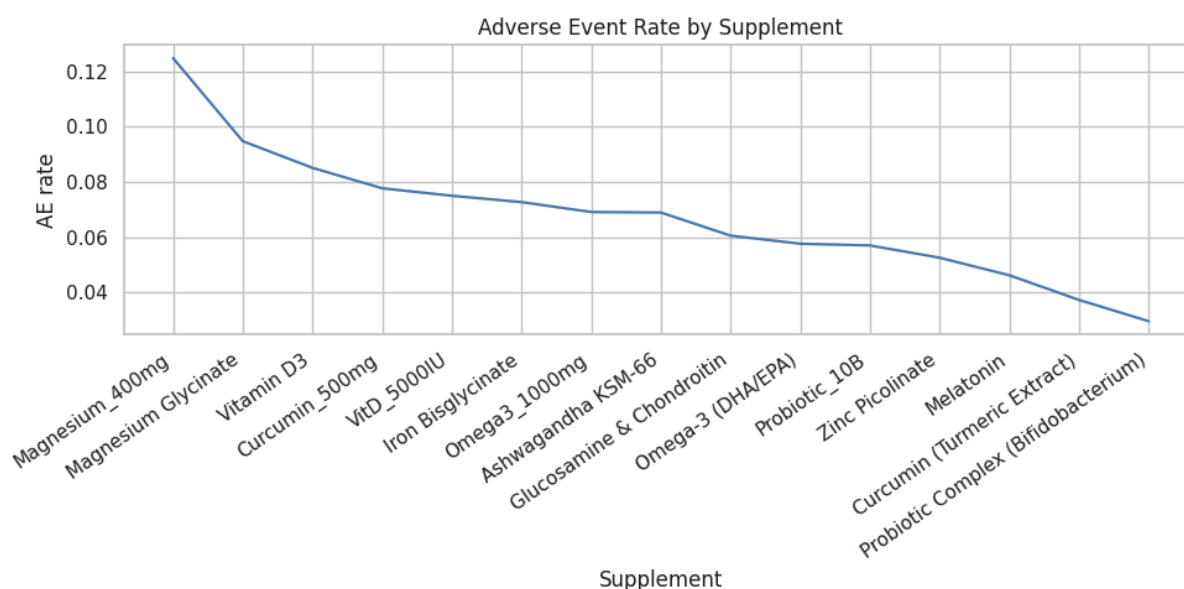


Fig. 5. Detection of high-risk supplement interventions using algorithm-based safety signal analysis

Table 4. Performance comparison of safety prediction models for detection of rare adverse events

Model Architecture	Decision Threshold	ROC _{AUC}	PR _{AUC}	Recall	F1-Score
CatBoost (Balanced)	Tuned (Best F1)	0.6120	0.1230	0.2500	0.2180
CatBoost (Balanced)	Default (0.50)	0.6120	0.1230	0.4347	0.1918
Target Encoding + Logistic	Default (0.50)	0.5915	0.1227	0.5760	0.1693
Baseline Logistic (OHE)	Tuned (Best F1)	0.5858	0.1157	0.3804	0.1928
Baseline Logistic (OHE)	Default (0.50)	0.5858	0.1157	0.5869	0.1674

Multi-objective performance evaluation and Pareto optimization of efficacy — safety trade-offs.

To reduce the limitations associated with fixed scalar weighting and improve interpretation of benefit-risk relationships, multi-objective Pareto optimization was applied within the analytical framework. The optimization procedure mapped efficacy indicators represented by R^2 values against safety performance measured through PR_{AUC} metrics. This approach made it possible to evaluate supplement interventions simultaneously across both clinical effectiveness and safety dimensions without introducing subjective weighting coefficients.

As illustrated in Fig. 5, the optimization procedure eliminated reliance on arbitrary weighting schemes by identifying a well-defined Pareto frontier of optimal supplement interventions across competing efficacy and safety objectives:

Maximum efficacy was observed for Omega3_1000mg, which demonstrated the highest overall clinical improvement score within the evaluated intervention set.

Maximum safety signal sensitivity was associated with Magnesium Glycinate, indicating the strongest capacity for proactive adverse-event detection.

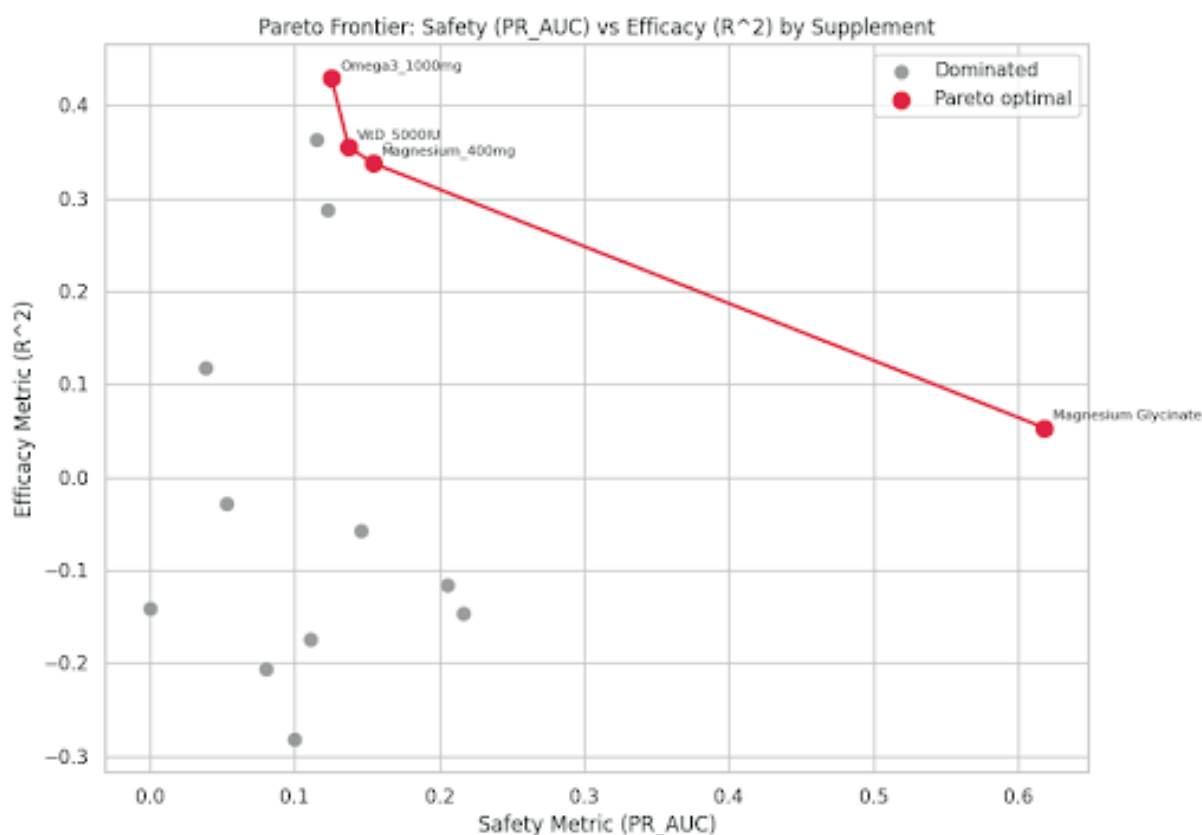


Fig. 6. Multi-objective Pareto frontier illustrating trade-offs between efficacy and safety in supplement intervention evaluation

Balanced trade-off solutions were represented by VitD_5000IU and Magnesium_400mg, which occupied the central region (“elbow point”) of the Pareto frontier, reflecting efficient compromises between therapeutic efficacy and safety monitoring performance.

Discussion and Future Directions

The results obtained were compiled and sent for Human Interpretation by specialists in biological data analysis.

Interpretation of Results and “Clinical Rigidity”. The analysis of the pilot studies highlights a pervasive state of “clinical rigidity” in nutritional science. Although ostensibly designed as non-interventional observational studies, they persist in forcing heterogeneous real-world patients into homogeneous “clean boxes” [6]. By excluding populations with severe symptoms, specific pain etiologies, or those utilizing concomitant medications, these trials create a massive Generalizability Gap. The outputs of such trials represent an idealized physiology, entirely detached from the high-risk, real-world consumer base. Our proposed framework rectifies this by ingesting the totality of the RWD and utilizing IPTW to adjust for such covariates mathematically, rather than excluding them physically [12].

Addressing the Data Continuity Gap. Traditional analytical approaches address messy data and irregular dosing through Complete Case Analysis (data deletion). As seen in the pilot studies, excluding non-adherent patients introduces Survivorship Bias, artificially inflating supplement success rates because only the most tolerant, compliant patients remain [6]. The biostatistical methodology developed herein solves this by instituting Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) [17]. Despite the use of MICE, a high proportion of missing values (up to 83.33 % in individual variables) remains a significant source of statistical uncertainty. By computationally estimating missing data from dropouts or Missing at Random (MAR), the framework preserves the statistical reality of product intolerance. The successful application of MICE to data with 83.33 % missingness made it possible to preserve observations that would otherwise have been excluded using listwise deletion. However, the approach does not eliminate the risk of bias completely, especially if assumptions about the structure of omissions are violated [23].

The Statistical Gap: Linear vs. Advanced Inference. The validation dataset proved the necessity of advanced machine learning methodologies over standard parametrics. While a well-engineered Linear Regression captured the continuous baseline efficacy

($R^2=0.3596$), predicting rare safety events required the non-linear dimensional capability of CatBoost [9]. Traditional statistical models like logistic regression fail to account for non-linear, high-dimensional interactions without massive manual feature engineering. CatBoost’s native handling of categorical text and optimized F1 thresholding proved that ensemble tree models are mandatory for proactive signal detection in highly imbalanced real-world datasets [24, 25].

Bridging the Safety Gap: Proactive Monitoring.

Currently, the approach to supplement safety is hindered by a reactive reporting system, relying on physicians to notice and manually document adverse events. This passive method misses cumulative, sub-clinical indicators. Our proposed framework disrupts this paradigm by introducing Proactive Safety Signal Detection [26]. By implementing continuous analysis on raw RWD using CatBoost [25, 27], our framework uncovered hidden safety signals such as the 12.47 % adverse event rate associated with Magnesium 400 mg that traditional “total quantity” manual reporting logs entirely mask.

Methodological Limitations. While highly effective, the proposed framework possesses inherent limitations. First, the primary empirical validation was conducted on a high-dimensional synthetic dataset. Although intricately designed to mimic the multi-modal complexity and structural noise of modern health data [27], authentic real-world registries are characterized by unpredictable anomalies that synthetic generation processes may struggle to fully replicate [4]. Secondly, causal inference methodologies, specifically the IPTW utilized in this framework, operate on the strict, untestable assumption of “no unmeasured confounding” [6]. If critical variables that influence both supplement choice and outcomes are absent from the RWD, residual bias remains. Furthermore, the validity of causal effect estimates relies heavily on the accurate specification of the propensity score model [26]. Consequently, future deployments of this framework must incorporate robust sensitivity analyses (e. g., E-values) to mathematically quantify the potential impact of unmeasured variables on the observed treatment effects [12].

Comparative Validation with Existing Literature. To substantiate the robustness of the proposed framework, it is imperative to benchmark the results obtained against contemporary biostatistical literature. The success of the IPTW in reducing SMDs to <0.10 directly corroborates the target trial emulation principles established by *Cui et al.* [12], who demonstrated that mimicking RCT exchangeability through rigorous propensity score weighting is mathematically

superior to traditional covariate adjustment. Furthermore, the superior performance of the CatBoost architecture in detecting rare adverse events aligns with the findings of *Reps et al.* [26] and *Marzano et al.* [27], who proved that ensemble models significantly outperform standard parametric designs in risk stratification for imbalanced clinical datasets. Finally, the application of the Pareto Frontier objectively maps trade-offs, ensuring that regulatory evaluations are scale-invariant and immune to the *priori* weighting bias heavily critiqued in modern multi-criteria decision analysis literature [28].

Regulatory Implications. The developed framework provides a highly structured, foundational prototype for global oversight bodies seeking to evaluate nutraceuticals using real-world data. It successfully maps the necessary biostatistical pathway to transition from passive, reactive pharmacovigilance to proactive, automated post-market monitoring [5]. By providing a scale-invariant, objective heuristic (the Pareto Frontier and Utopian Point distance), regulatory agencies like the FDA, EFSA, and Roszdravnadzor RF can rank and compare disparate products objectively. This empowers domestic clinical research organizations to quantitatively substantiate product portfolios with mathematically unbiased data, fundamentally shifting post-market surveillance from subjective estimation to rigorous, algorithm-backed science [24].

Future Perspectives. Future iterations of this research should include several technological extensions aimed at improving analytical precision and expanding the applicability of the proposed framework across diverse data environments.

Utilizing direct APIs, the framework can seamlessly ingest Patient-Generated Health Data (PGHD) from wearable devices. This enables continuous acquisition of physiological telemetry in real time and reduces reliance on retrospective self-reporting. As a result, recall bias associated with traditional patient diaries is minimized, while temporal resolution of health-related measurements is significantly improved [29].

The integration of advanced Large Language Models (LLMs) allows systematic processing of unstructured clinical text, including free-form physician notes and narrative medical records. Such models can be used to extract latent safety-related information and convert unstructured descriptions into structured analytical variables suitable for downstream statistical

and machine learning analysis. This makes it possible to improve completeness of safety signal detection and reduce information loss during data preprocessing stages [30].

Further development of the framework should involve deployment across large-scale federated electronic health record (EHR) infrastructures spanning multiple countries. This approach enables evaluation under heterogeneous healthcare systems, differing dietary patterns, and variable genetic backgrounds. Such cross-population validation improves robustness of the methodology and enhances generalizability of results obtained from real-world data analyses [5].

Conclusion

This study developed and validated a hybrid biostatistical framework for evaluating food supplement efficacy and safety using Real-World Data (RWD). The analysis of two non-interventional pilot studies revealed key limitations of conventional statistical approaches in observational settings, particularly related to clinical rigidity and reliance on reactive safety monitoring. Using a high-dimensional validation cohort (N=6000), the framework applied Multiple Imputation by Chained Equations (MICE) to address extreme missingness (83.33 % in key dosage and duration variables), allowing recovery of incomplete records and reducing survivorship bias. Subsequent application of Inverse Probability of Treatment Weighting (IPTW) reduced confounding by indication and improved covariate balance, with all standardized mean differences brought below 0.10 in line with target trial emulation criteria. For outcome modeling, the linear regression approach with interaction terms produced a stable R^2 of 0.3596. In parallel, ensemble machine learning methods (CatBoost) were used for safety signal detection, achieving a PR_{AUC} of 0.123 and an optimized F1-score of 0.218. This enabled identification of previously underreported adverse event patterns, including a 12.47 % rate associated with Magnesium 400 mg, which is not typically captured through conventional reporting systems. To support integrated benefit — risk evaluation, a multi-objective Pareto optimization approach was introduced, removing the need for subjective weighting of performance metrics and enabling identification of optimal trade-offs between efficacy and safety. Overall, the results indicate that the proposed framework improves consistency and robustness in real-world supplement evaluation and supports more structured post-market assessment of efficacy and safety outcomes.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Идриса К., Драгунс В., Булкрам М. С. — концептуализация и исследование; Идриса К., Драгунс В. — методология, ресурсы и их подбор; Идриса К., Холопов Р. А. — формальный анализ, визуализация и проверка; Идриса К., Булкрам М. С. — написание первоначального варианта, рецензирование и редактирование; Драгунс В., Булкрам М. С. — научное руководство, интерпретация данных, консультирование и управление.

Благодарность

Авторы хотели бы выразить благодарность компании X7 Research за её вклад в сбор и обработку данных, а также за постоянное и последовательное руководство на протяжении всего процесса.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Идриса Кирёва — магистрант, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: 408079@edu.itmo.ru
ORCID ID: 0009-0007-3178-0424

Холопов Руслан Александрович — студент, Санкт-Петербургский колледж телекоммуникаций им. Э. Т. Кренкеля — структурное подразделение ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет телекоммуникаций им. проф. М. А. Бонч-Бруевича», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: kholopovruslan@gmail.com
ORCID ID: 0009-0009-5112-3960

Драгунс Виталий — зам. генерального директора ООО «Экс Севен Ресеч», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vdraguns@x7cpr.com
ORCID ID: 0009-0000-4454-2782

Булкрам Мохамед Саид — доцент, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: mboulkrane@itmo.ru
ORCID ID: 0000-0002-1204-5041

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Authors' participation

Idrisa K., Draguns V., Bulkran M. S. — conceptualization and investigation; Idrisa K., Draguns V. — methodology, resources and their selection; Idrisa K., Kholopov R. A. — formal analysis, visualization and validation; Idrisa K., Bulkran M. S. — writing the original version, review and editing; Draguns V., Bulkran M. S. — scientific supervision, data interpretation, consultancy and management.

Acknowledgement

The authors would like to acknowledge X7 research for their contribution in data acquisition and processing, plus their increased and consistent guidance throughout the process.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Kiryowa Idrisa — MSc, Student, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: 408079@edu.itmo.ru
ORCID ID: 0009-0007-3178-0424

Ruslan A. Kholopov — student, St. Petersburg College of Telecommunications named after E. T. Krenkel is a structural division of the St. Petersburg State University of Telecommunications named after prof. M. A. Bonch-Bruevich, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: kholopovruslan@gmail.com
ORCID ID: 0009-0009-5112-3960

Vitaly Draguns — deputy general director, X7 Research LLC, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: vdraguns@x7cpr.com
ORCID ID: 0009-0000-4454-2782

Mohamed Said Boulkrane — Associate Professor, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: mboulkrane@itmo.ru
ORCID ID: 0000-0002-1204-5041

References

1. Abdel-Tawab M. Do We Need Plant Food Supplements? A Critical Examination of Quality, Safety, Efficacy, and Necessity for a New Regulatory Framework. *Planta Med.* 2018 Apr;84(6-07):372-393. doi: 10.1055/s-0043-123764.
2. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021 Jul-Sep;12(3):171-174. doi: 10.4103/picr.picr_62_21.
3. Berger ML, Sox H, Willke RJ, et al. Good practices for real-world data studies of treatment and/or comparative effectiveness: Recommendations from the joint ISPOR-ISPE Special Task Force on real-world evidence in health care decision making. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Sep;26(9):1033-1039. doi: 10.1002/pds.4297.
4. Justo N, Espinoza MA, Ratto B, et al. Real-World Evidence in Healthcare Decision Making: Global Trends and Case Studies From Latin America. *Value Health.* 2019 Jun;22(6):739-749. doi: 10.1016/j.jval.2019.01.014.
5. FDA UF& DA. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. U.S. Department of Health and Human Services; 2018 Feb.
6. Al-Sahab B, Leviton A, Loddenkemper T, et al. Biases in Electronic Health Records Data for Generating Real-World Evidence: An Overview. *J Healthc Inform Res.* 2023 Nov 14;8(1):121-139. doi: 10.1007/s41666-023-00153-2.
7. Blonde L, Khunti K, Harris SB, et al. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Advances in Therapy.* 2018 Nov;35(11):1763-1774. DOI: 10.1007/s12325-018-0805-y.
8. Prokhorenkova L, Gusev G, Vorobev A, Dorogush AV, Gulin A. CatBoost: unbiased boosting with categorical features. *ArXiv Cornell Univ.* 2017 Jun;31:6639-49. DOI: 10.48550/arxiv.1706.09516
9. Rosenbaum PR, Rubin DB. The central role of the propensity score in observational studies for causal effects. *Biometrika.* 1983 Jan;70(1):41-55. DOI: 10.1093/biomet/70.1.41.
10. Cristoforetti R, Süß P, Becher T, Wahl N. Trading robustness: a scenario-free approach to robust Multi-Criteria Optimization for Treatment Planning. *ArXiv Cornell Univ.* 2025 Oct. DOI: 10.48550/arxiv.2510.12519
11. Tsionas EG. Multi-objective optimization using statistical models. *Eur J Oper Res.* 2019 Jan; 276(1):364-78. DOI: 10.1016/j.ejor.2018.12.042.
12. Baumeister SE, Leiva-Escobar I, Demmer RT, et al. Target Trial Emulation in Observational Research-Strengths, Limitations, and Methodological Considerations. *J Periodontol Res.* 2026 Mar 6. doi: 10.1111/jre.70095.
13. Kaufmann NC, Pereira PL. Real-World Evidence: Better than Nothing or the Future? A Perspective on Clinical Evidence Generation in Interventional Oncology. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2026 May; 49(5):854-861. doi: 10.1007/s00270-025-04179-4.
14. Khaowroongrueng V, Kim TE, Park SI, Shin KH. Application of Real-World Evidence to Support FDA Regulatory Decision Making. *AAPS J.* 2025 May 28;27(4):98. doi: 10.1208/s12248-025-01082-1.
15. Lin X, Tarp JM, Evans RJ. Data fusion for efficiency gain in ATE estimation: A practical review with simulations. *arXiv* (Cornell University) [Internet]. Cornell University; 2024. Available from: <http://arxiv.org/abs/2407.01186> DOI: 10.48550/arxiv.2407.01186
16. Yan, C., Yan, Y., Wan, Z. et al. A Multifaceted benchmarking of synthetic electronic health record generation models. *Nat Commun* 2022;13:7609. Doi: 10.1038/s41467-022-35295-1
17. Azur M, Stuart EA, Frangakis C, Leaf PJ. Multiple imputation by chained equations: what is it and how does it work? *Int J Methods Psychiatr Res.* 2011 Feb 24;20(1):40-49. doi: 10.1002/mpr.329.
18. Zang C, Zhang H, Xu J, et al. High-throughput target trial emulation for Alzheimer's disease drug repurposing with real-world data. *Nat Commun.* 2023 Dec 11;14(1):8180. doi: 10.1038/s41467-023-43929-1.
19. Bechny M, Kishi A, Fiorillo L, et al. Novel Digital Markers of Sleep Dynamics: A CausalInference Approach Revealing Age and Gender Phenotypes in Obstructive Sleep Apnea. *Research Square*; 2024. DOI: 10.21203/rs.3.rs-5317875/v1.
20. Yin H, Li XR, Gao Y. Relative Euclidean Distance With Application to TOPSIS and Estimation Performance Ranking. *IEEE Trans Syst Man Cybern Syst.* 2020 Sep;52(2):1052-64. DOI: 10.1109/tsmc.2020.3017814.
21. Mazza A, Chicco G, Russo A, Virjoghe EO. Multi-Objective Distribution Network Reconfiguration Based on Pareto Front Ranking. *Intell Ind Syst.* 2016 Dec;2(4):287-302. DOI: 10.1007/s40903-016-0065-6.
22. Lazzarini B, Pistolesi F. Multiobjective Personnel Assignment Exploiting Workers' Sensitivity to Risk. *IEEE Trans Syst Man Cybern Syst.* 2017 Feb;48(8):1267-82. DOI: 10.1109/tsmc.2017.2665349
23. Dang LE, Gruber S, Lee H, et al. A causal roadmap for generating high-quality real-world evidence. *Journal of Clinical and Translational Science.* 2023 ;7(1):e212. DOI: 10.1017/cts.2023.635.
24. Brantner CL, Chang TH, Nguyen TQ, et al. Methods for Integrating Trials and Non-experimental Data

- to Examine Treatment Effect Heterogeneity. *Stat Sci.* 2023 Nov;38(4):640-654. doi: 10.1214/23-sts890.
25. Huang Y, Li J, Li M, Aparasu RR. Application of machine learning in predicting survival outcomes involving real-world data: a scoping review. *BMC Med Res Methodol.* 2023 Nov 13;23(1):268. doi: 10.1186/s12874-023-02078-1.
 26. Reps JM, Garibaldi JM, Aickelin U, et al. Signalling paediatric side effects using an ensemble of simple study designs. *Drug Saf.* 2014 Mar;37(3):163-70. doi: 10.1007/s40264-014-0137-z.
 27. Marzano L, Darwich AS, Tendler S, et al. A novel analytical framework for risk stratification of real-world data using machine learning: A small cell lung cancer study. *Clin Transl Sci.* 2022 Oct;15(10):2437-2447. doi: 10.1111/cts.13371.
 28. Fatima G, Khan S, Shukla V, et al. Nutraceutical formulations and natural compounds for the management of chronic diseases. *Front Nutr.* 2025 Oct 15;12:1682590. doi: 10.3389/fnut.2025.1682590.
 29. Kadro ZO, Chilcoat A, Hill J, et al. Healthcare Professionals' Perspectives on Improving Dietary Supplement Documentation in the Electronic Medical Record: Current Challenges and Opportunities to Enhance Quality of Care and Patient Safety. *Glob Adv Integr Med Health.* 2023 Dec 19;12:27536130231215029. doi: 10.1177/27536130231215029.
 30. Rita L, Southern J, Laponogov I, et al. Optimizing Ingredient Substitution Using Large Language Models to Enhance Phytochemical Content in Recipes. *ArXiv Cornell Univ.* 2024 Sep. DOI: 10.48550/arxiv.2409.08792.



Сравнительная эффективность достижения фармакокинетических и фармакодинамических параметров и безопасности двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией

Борисов А. М.¹, Касимова А. Р.^{1,2}, Божкова С. А.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Цель. Сравнить эффективность достижения целевого значения площади под фармакокинетической кривой за 24 часа (AUC_{24}) и безопасность двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с инфекциями костей и суставов.

Материалы и методы. В проспективное наблюдательное исследование включено 20 пациенток (женщины, 35–65 лет) с хроническим остеомиелитом, имплантат-ассоциированной инфекцией или инфекционным артритом. Пациентки были распределены в две группы ($n=10$): группа 1 — нагрузочная доза 1500 мг, затем по 750 мг каждые 8 ч (суточная доза 2250 мг); группа 2 — нагрузочная доза 2000 мг, затем по 1000 мг каждые 12 ч (суточная доза 2000 мг). На 3-и сутки определяли пиковую (V_1) и остаточную (V_2) концентрации ванкомицина в сыворотке крови, рассчитывали AUC_{24} . Целевым считали диапазон 400–600 ч·мкг/мл. Безопасность оценивали по динамике сывороточного уровня креатинина, клиренса креатинина и нежелательным явлениям.

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, антропометрическим показателям, исходному креатинину и клиренсу креатинина ($p > 0,05$). Медиана AUC_{24} составила 698,8 (566,9–755,6) ч·мкг/мл в группе 1 и 636,9 (432,5–749,1) ч·мкг/мл в группе 2 ($p=0,684$). Целевой AUC_{24} достигнут у 2 (20 %) пациенток группы 1 и у 3 (30 %) группы 2; избыточный уровень (>600) — у 7 (70 %) и 5 (50 %) соответственно ($p=0,7$). Остаточная концентрация в группе 1 была значимо выше, чем в группе 2 (12,8 vs 5,3 мкг/мл, $p=0,002$). В группе 1 зафиксирован один случай ванкомицин-индуцированной нефропатии (AUC_{24} 1028 ч·мкг/мл, снижение клиренса креатинина >50 %). Выявлена корреляционная связь средней силы между остаточной концентрацией ванкомицина и уровнем креатинина на 7-е сутки ($r = 0,458$, $p=0,042$).

Заключение. Оба режима дозирования ванкомицина (750 мг каждые 8 ч и 1000 мг каждые 12 ч) показывают сопоставимую частоту достижения целевого AUC_{24} у пациентов с ортопедическими инфекциями. Более интенсивный режим (с суммарной суточной дозой 2250 мг) ассоциируется с более высокими остаточными концентрациями и тенденцией к превышению целевого диапазона, что потенциально повышает риск нефротоксичности. Мониторинг остаточных концентраций и расчёт AUC_{24} необходимы для персонализации терапии, особенно у пациентов с дополнительными факторами риска (кровопотеря, пожилой возраст).

Ключевые слова: ванкомицин; инфекции костей и суставов; остеомиелит; перипротезная инфекция; терапевтический лекарственный мониторинг; нефротоксичность; фармакокинетика

Для цитирования: Борисов А. М., Касимова А. Р., Божкова С. А. Сравнительная эффективность достижения фармакокинетических и фармакодинамических параметров и безопасности двух режимов дозирования ванкомицина у пациентов с ортопедической инфекцией. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):33–43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-102>. EDN: ZFXGEF.

Поступила: 15.04.2026. В доработанном виде: 17.05.2026. Принята к печати: 08.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Comparative effectiveness of achieving pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and safety of two vancomycin dosing regimens in patients with orthopaedic infection

Alexey M. Borisov¹, Alina R. Kasimova^{1,2}, Svetlana A. Bozhkova¹

¹ R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

² First Saint Petersburg State Medical University named after Academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Objective. To compare the effectiveness of achieving the target 24-hour area under the concentration-time curve (AUC_{24}) and the safety of two vancomycin dosing regimens in patients with bone and joint infections.

Materials and methods. This prospective observational study included 20 female patients (35–65 years old) with chronic osteomyelitis, implant-associated infection, or septic arthritis. Patients were distributed into two groups ($n=10$): Group 1 received a loading dose of 1500 mg, followed by 750 mg every 8 hours (daily dose 2250 mg); Group 2 received a loading dose of 2000 mg, followed by 1000 mg every 12 hours (daily dose 2000 mg). On day 3, peak (V_1) and trough (V_2) serum vancomycin concentrations were measured, and AUC_{24} was calculated. The target range was 400–600 h· μ g/mL. Safety was assessed based on serum creatinine dynamics, creatinine clearance, and adverse events.

Results. The groups were comparable in age, anthropometric parameters, baseline creatinine, and creatinine clearance ($p > 0.05$). Median AUC_{24} was 698.8 (566.9–755.6) h· μ g/mL in Group 1 and 636.9 (432.5–749.1) h· μ g/mL in Group 2 ($p = 0.684$). Target AUC_{24} was achieved in 2 (20 %) patients in Group 1 and 3 (30 %) in Group 2; excessive levels (>600) were observed in 7 (70 %) and 5 (50 %), respectively ($p = 0.7$). Trough concentration was significantly higher in Group 1 than in Group 2 (12.8 vs. 5.3 μ g/mL, $p = 0.002$). One case of vancomycin-induced nephropathy was recorded in Group 1 (AUC_{24} 1028 h· μ g/mL, decline in creatinine clearance >50 %). A moderate correlation was found between vancomycin trough concentration and serum creatinine level on day 7 ($r = 0.458$, $p = 0.042$).

Conclusion. Both vancomycin dosing regimens (750 mg every 8 hours and 1000 mg every 12 hours) show comparable rates of achieving target AUC_{24} in patients with orthopedic infections. The more intensive regimen (with a total daily dose of 2250 mg) is associated with higher trough concentrations and a trend toward exceeding the target range, potentially increasing the risk of nephrotoxicity. Monitoring of trough concentrations and AUC_{24} calculation are necessary for therapy personalization, especially in patients with additional risk factors (blood loss, elderly age).

Keywords: vancomycin; bone and joint infections; osteomyelitis; periprosthetic joint infection; therapeutic drug monitoring; nephrotoxicity; pharmacokinetics

For citation: Borisov AM, Kasimova AR, Bozhkova SA. Comparative effectiveness of achieving pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters and safety of two vancomycin dosing regimens in patients with orthopaedic infection. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):33-43. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-102>. EDN: ZFXGEF.

Received: 15.04.2026. Revision received: 17.05.2026. Accepted: 08.06.2026. Published: 30.06.2026.

Введение / Introduction

Инфекции костей и суставов, включая хронический остеомиелит, перипротезную и имплантат-ассоциированную инфекцию, представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной травматологии и ортопедии. Для их успешного лечения требуется сочетание радикальной хирургической санации очага и длительной системной антибактериальной терапии, учитывающей этиологию инфекции и обеспечивающей эффективную концентрацию препарата в биоплёнках и костной ткани [1]. Гликопептидный антибиотик ванкомицин на протяжении десятилетий сохраняет устойчивые позиции в терапии инфекций, вызванных метициллин-резистентными стафилококками, а также широко применяется эмпирически при подозрении на коагулазонегативные стафилококки,

доминирующие в этиологии перипротезных осложнений [2, 3].

По современным представлениям ключевым фармакокинетическим / фармакодинамическим (ФК/ФД) параметром, прогнозирующим клиническую эффективность ванкомицина, является отношение площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» за 24 часа к минимальной ингибирующей концентрации ($AUC_{24}/МИК$). Современные клинические рекомендации, основанные на консенсусе 2020 года, позиционируют целевое значение $AUC_{24}/МИК$ в диапазоне 400–600 ч·мкг/мл как оптимальный баланс между бактерицидной активностью и риском нефротоксичности [4, 5]. При этом традиционный суррогатный маркер — остаточная концентрация в пределах

15–20 мкг/мл — признан менее точным предиктором исхода, что стимулирует переход к рутинному расчёту AUC в клинической практике [6].

Однако, несмотря на универсальность данных рекомендаций, их экстраполяция на конкретную популяцию пациентов сопряжена с рядом неопределённостей. Во-первых, целевой коридор $AUC_{24}/МИК$ 400–600 ч·мкг/мл преимущественно валидирован для инфекций кровотока, вызванных *S. aureus* с $МИК \leq 1$ мкг/мл [7]. В отношении коагулазонегативных стафилококков, в частности *S. epidermidis*, для которого EUCAST¹ установлена точка отсечения чувствительности на уровне 4 мкг/мл, необходимый для эрадикации уровень ФК/ФД-параметра изучен недостаточно [8]. Более того, попытка достичь целевого $AUC_{24}/МИК$ при высоких значениях МИК (≥ 2 мкг/мл) неизбежно требует увеличения дозы, что значимо повышает риск ванкомицин-индуцированной нефропатии [9].

Во-вторых, парадокс современной фармакотерапии заключается в том, что зарегистрированные в Российской Федерации инструкции к препаратам ванкомицина существенно различаются в подходах к дозированию. Большинство из них ограничивают максимальную суточную дозу 2 граммами, что при стандартном режиме (по 1 г каждые 12 часов) часто не позволяет достичь целевых значений $AUC_{24}/МИК$ у пациентов с сохранённой функцией почек². В то же время альтернативные режимы, допускающие увеличение максимальных разовых и суточных доз, регламентированы инструкциями только у двух зарегистрированных препаратов, а их сравнительная эффективность и безопасность остаются предметом дискуссии.

Особую клиническую когорту представляют собой пациенты с инфекциями костей и суставов. Хирургический стресс-ответ, интраоперационная кровопотеря, гемодилюция и гипопроteinемия способны существенно модифицировать объём распределения и клиренс ванкомицина, а стремление применить высокие дозы ванкомицина для создания бактерицидной концентрации в костной ткани повышает риск развития острой нефропатии [2, 10, 11].

Таким образом, для пациента с ортопедической инфекцией противоречивость ситуации заключена между вероятностью субтерапевтической концентрации в очаге инфекции и риском ванкомицин-индуцированной нефропатии. Отсутствие прямых сравнительных исследований режимов применения по 750 мг каждые 8 часов и по 1000 мг каждые 12 часов не позволяет обосновать выбор стратегии «более частых или более высоких» доз.

Цель исследования (Objective) — сравнить эффективность достижения целевого значения площади под фармакокинетической кривой и безопасность двух различных режимов дозирования ванкомицина у пациентов с инфекциями костей и суставов.

Материалы и методы / Materials and methods

В проспективное наблюдательное исследование было включено 20 пациентов. Критериями включения были: женский пол, возраст от 35 до 65 лет, наличие показаний к назначению ванкомицина, планируется проведение санитизирующей операции по поводу хронического остеомиелита и/или имплантат-ассоциированной инфекции и/или инфекционного артрита, локализация инфекции — длинные трубчатые кости или крупные суставы верхней или нижней конечности.

Критериями невключения были факторы, способные оказывать значимое влияние на фармакокинетические характеристики: масса тела менее 50 кг или более 100 кг, ампутация конечности, снижение выделительной функции почек (уровень креатинина в сыворотке свыше 80 мкмоль/л), наличие любого диагностированного заболевания мочевыделительной системы, назначение лекарственных препаратов или их комбинаций с высоким потенциалом нефротоксичности, анемия средней степени тяжести (гемоглобин менее 90 г/л); выраженная гипопroteinемия (общий белок ниже 60 г/л), тяжёлое сопутствующее заболевание или клинически нестабильное состояние пациента — сепсис, септический шок, декомпенсация любых хронических заболеваний.

В соответствии со стандартными локальными протоколами, принятыми в клинике, все пациенты периоперационно рутинно получали эмпирически инфузионную антибактериальную терапию ванкомицином и цефоперазоном+ [сульбактам]. Внутривенное инфузионное введение ванкомицина начинали интраоперационно после взятия тканевых биоптатов для МБИ. Пациенты были распределены на две группы по 10 человек в зависимости от режима дозирования ванкомицина. В группе 1 нагрузочная доза ванкомицина («Ванкотер АФ», порошок 750 мг, производитель «АлФарма», РФ) составляла 1500 мг, поддерживающая — 750 мг каждые 8 часов, в течение 7 суток пациенты получали препарат. В группе 2 нагрузочная доза ванкомицина («Ванкомицин», лиофилизат 1000 мг, производитель «Белмедпрепараты», РБ) составляла 2000 мг, поддерживающая — 1000 мг, каждые 12 часов, также в течение 7 суток. Инфузию нагрузочной дозы выполняли

1 https://heiromed.de/wp-content/uploads/2024/01/Breakpoint_Tables-01.01.2024

2 Инструкция по медицинскому применению препарата «Ванкомицин» (РУ № ЛСР-000126/09).

в течение 90–120 минут, продолжительность инфузии поддерживающих доз была 60 минут.

Кроме того, в соответствии с локальными протоколами пациенты получали обезболивающие препараты (трамадол, парацетамол, кетопрофен), профилактику венозных тромбозов (дабигатран этексилат), профилактику гастропатии и кровотечений из желудочно-кишечного тракта (омепразол).

На третьи сутки после начала терапии у пациентов исследовали уровни ванкомицина в сыворотке. Определение концентраций ванкомицина в сыворотке крови проводили на жидкостном хроматографе Shimadzu Prominence-I LC-2030C (Япония) методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с фотометрическим детектированием в режиме градиентного элюирования. Кровь забирали для определения максимальной концентрации ванкомицина (V_1) пробу через час после окончания инфузии, для определения остаточной концентрации (V_2) — непосредственно перед инфузией следующей дозы антибиотика. За критерий эффективности приняли достижение целевого уровня площади под фармакокинетической кривой в течение 24 часов (AUC_{24}) в пределах 400–600 ч·мкг/мл. Значения AUC_{24} менее 400 ч·мкг/мл расценивали как недостаточный уровень, а превосходящие 600 ч·мкг/мл считали избыточным.

Показатель AUC_{24} (24-часовая площадь под фармакокинетической кривой) рассчитывали, исходя из условия, что клиренс ванкомицина является процессом первого порядка (рис. 1) [12].

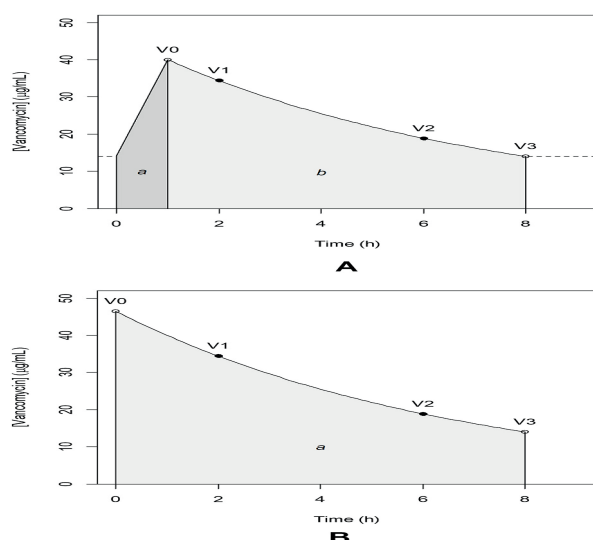


Рис. 1. Графическое представление способа расчёта площади под фармакокинетической кривой (AUC) по Deng Y et al. 2023

Fig. 1. Graphical representation of the method for calculating the area under the pharmacokinetic curve (AUC) by Deng Y et al. 2023

Константу скорости элиминации первого порядка k ($\approx 1/\tau$) вычисляли по формуле $k = -\ln(V_2/V_1)/\Delta t$, тогда период полувыведения для клиренса рассчитывали следующим образом: $t_{1/2} = -\ln(0,5)/k$. При расчёте площади под кривой (AUC) использовали следующие данные: продолжительность инфузии, длительность времени между инфузиями, показатели V_1 и V_2 , количество инфузий за сутки. Концентрацию ванкомицина V_0 (пиковую концентрацию непосредственно в конце инфузии) определяли, экстраполируя во времени V_1 с учётом расчётного значения константы- k . Общую AUC для однократного цикла введения рассчитывали как сумму двух полей a и b , где поле $a = (V_3 + V_0)/\text{число инфузий} \times \text{продолжительность инфузии (ч)}$; поле $b = (V_0 - V_3)/k$, при этом в нашем случае концентрация V_3 , соответствующая моменту начала инфузии следующей дозы ванкомицина совпадала со значением V_2 . AUC_{24} определяли как сумму AUC по числу доз, полученных пациентом в течение суток, таким образом, у пациентов группы 1 $AUC_{24} = 3 \times AUC$, у пациентов группы 2 $AUC_{24} = 2 \times AUC$.

Безопасность оценивали по отсутствию кожных и постинъекционных нежелательных реакций, снижения диуреза, лабораторных признаков нефротоксичности и гематологической токсичности ванкомицина. Клинический анализ и биохимическое исследование крови выполняли в предоперационном периоде и далее на 7 сутки после операции. Длительность наблюдения составила 7 суток (до окончания курса стартовой эмпирической антибиотикотерапии), но у одной пациентки была продлена до 13 суток, т.е. до выписки из стационара, в связи с развитием нежелательной лекарственной реакции.

Первичные данные пациентов регистрировали в электронный журнал MS Excel. Далее статистическую обработку собранных данных выполняли на программном обеспечении IBM SPSS Statistics версия 27. Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро-Уилка. Поскольку не все измеряемые показатели имели распределение близкое к нормальному, то мерой центральной тенденции приняли медиану (Me) и межквартильный интервал (Q_1-Q_3), критерием статистической значимости принимали критерий Манна-Уитни и χ^2 Пирсона, данные считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляционную связь оценивали с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r), силу корреляции интерпретировали по шкале Чеддока.

Результаты / Results

Пациентки обеих групп на момент включения в исследование были сопоставимы по антропометрическим характеристикам. Несмотря на то, что медиана возраста у пациентов в группе 1

несколько меньше, чем в группе 2: 46 (38-61) лет и 62 (50-63) года, различия были статистически незначимы ($p=0,22$). Рост составлял 163 (160-170) см и 164 (162-167) см, а масса тела — 70 (60-85) кг и 71 (63-77) кг в первой и второй группах, соответственно.

С-реактивный белок, являющийся динамичным и чувствительным маркером активности воспалительной реакции как одной из наиболее возможных причин острого повреждения почек [13–15], находился в пределах значений, которые характерны для пациентов с хронической ортопедической инфекцией без генерализации процесса, выявленные межгрупповые различия были статистически незначимы. Среди основных показателей клеточного состава крови и биохимических показателей статистически значимые отличия имелись только по количеству тромбоцитов и уровню общего белка крови, но эти значения находились в пределах референсных интервалов показателей и не могло

оказать существенного влияния на фармакокинетику препарата. Уровни креатинина крови и клиренса креатинина в группах сравнения на момент включения в исследование были сопоставимы (табл. 1). В группе 1 и 2 продолжительность операции и объём кровопотери также значимо не различались и составили соответственно 170 (135-208) мин против 127 (75-160) мин ($p=0,145$) и 500 (400-700) мл и 450 (300-600) мл ($p=0,529$).

Межгрупповое сравнение фармакокинетических параметров показало наличие статистически значимых различий по остаточной концентрации ванкомицина (табл. 2). Минимальный уровень AUC_{24} составил 237 ч·мкг/мл. Максимальное значение AUC_{24} — 1028 ч·мкг/мл было зарегистрировано у единственной пациентки с нефропатией. Кроме этого, ещё у двух пациенток были зарегистрированы близкие к этому значения AUC_{24} (927 и 1023 ч·мкг/мл), однако у них признаков нефропатии не было выявлено.

Таблица 1. Исследуемые лабораторные показатели в дооперационном периоде в исследуемых группах
Table 1. Laboratory parameters studied in the preoperative period in the study groups

Показатель	Референсные значения	Группа 1	Группа 2	p
СРБ, Ме (Q1-Q3), мг/л	0–5	24,3 (8–44,5)	8,2 (0,7–29,6)	0,28
Общий белок, Ме (Q1-Q3), г/л	66–87	80,3 (75,5–82,7)	72,3 (68,9–75,6)	0,005*
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	44–80	57,5 (53–61)	52,5 (45–62)	0,353
Клиренс креатинина, Ме (Q1-Q3), мл/мин	>75	111,6 (105,8–137,4)	128,7 (107,4–154,1)	0,481
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	4–9	7,7 (6,3–9,1)	6,8 (5,2–7,8)	0,315
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^9$ /л	150–400	359 (337–395)	236 (213–320)	0,015*
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	120–160	121 (114–130)	117 (103–122)	0,28
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $n \cdot 10^{12}$ /л	3,9–5	4,4 (4,2–4,7)	4,2 (3,7–4,5)	0,089

Примечания: СРБ — С-реактивный белок; * — различия статистически достоверны.
 Notes: CRP — C-reactive protein; * — differences are statistically significant.

Таблица 2. Фармакокинетические показатели в исследуемых группах
Table 2. Pharmacokinetic parameters in the study groups

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
V_1 , Ме (Q1-Q3), мкг/мл	44,6 (37,6–51,3)	48 (33,2–68,5)	0,631
V_2 , Ме (Q1-Q3), мкг/мл	12,8 (10,4–17,1)	5,3 (4,5–9,1)	0,002*
AUC_{24} , Ме (Q1-Q3), ч·мкг/мл	698,8 (566,9–755,6)	636,9 (432,5–749,1)	0,684
Недостаточный AUC_{24} , (n)	1	2	0,7
Целевой AUC_{24} , (n)	2	3	
Избыточный AUC_{24} , (n)	7	5	

Примечание: * — различия статистически достоверны.
 Note: * — differences are statistically significant

На 7 сутки после операции и начала антибиотикотерапии между группами не наблюдалось статистически значимых различий в уровне исследуемых лабораторных показателей (табл. 3). В клиническом анализе крови отсутствовали признаки медикаментозно обусловленной гематологической токсичности. Выявленная анемия от лёгкой до средней степени тяжести, так же, как и гипопроотеинемия

трактовались как постгеморрагические изменения. Некоторое повышение уровня С-реактивного белка относительно дооперационного уровня, при нормальном уровне лейкоцитов, было обусловлено неспецифической воспалительной реакцией на операционную травму. Уровень креатинина и его клиренса не имели значимой динамики в исследуемых группах.

Таблица 3. Исследуемые лабораторные показатели в послеоперационном периоде
Table 3. Laboratory parameters studied in the postoperative period

Показатель	Группа 1	Группа 2	p
СРБ, Ме (Q1-Q3), мг/л	23,8 (14,1–32,1)	12 (5,2–51,7)	0,315
Общий белок, Ме (Q1-Q3), г/л	62,3 (56–63,1)	56,8 (53,6–62,3)	0,218
Креатинин, Ме (Q1-Q3), мкмоль/л	51 (46–62)	47 (40–53)	0,143
Клиренс креатинина, Ме (Q1-Q3), мл/мин	120 (104–146)	138 (129–168)	0,28
Лейкоциты, Ме (Q1-Q3), $\text{н} \cdot 10^9/\text{л}$	6,4 (4,7–7,4)	4,9 (4,4–6,1)	0,436
Тромбоциты, Ме (Q1-Q3), $\text{н} \cdot 10^9/\text{л}$	307 (259–341)	247 (218–304)	0,143
Гемоглобин, Ме (Q1-Q3), г/л	92,5 (81–98)	94,5 (90–100)	0,481
Эритроциты, Ме (Q1-Q3), $\text{н} \cdot 10^{12}/\text{л}$	3,4 (2,9–3,5)	3,3 (3,1–3,4)	0,971

Примечание: СРБ — С-реактивный белок.

Note: CRP — C-reactive protein.

На 7-е сутки после операции установлена статистически значимая ($p=0,042$) корреляционная связь ($r = 0,458$) средней силы между остаточной концентрации ванкомицина и уровнем креатинина в сыворотке крови. При этом корреляционной связи между клиренсом креатинина и сывороточными концентрациями ванкомицина или его AUC_{24} не было выявлено, что могло быть обусловлено малым числом наблюдений в группах.

В одном случае в группе 1 было диагностировано развитие нефропатии, предположительно связанной с ванкомицином. Нежелательная реакция развилась у пациентки Р. 51 года, массой тела 86 кг, ростом 174 см, поступившей для санирующей операции на нижней конечности. Пациентка не имела заболеваний органов мочевыделительной системы. Обращает внимание большая продолжительность оперативного вмешательства (330 минут) с большим объёмом кровопотери (1200 мл). На 3 сутки у пациентки уровни V_1 и V_2 составили 56,2 мкг/мл и 30,6 мкг/мл, соответственно, показатель AUC_{24} составил 1028 ч·мкг/мл. В срочном порядке было выполнено исследование крови, выявлено: анемия средней степени тяжести — гемоглобин — 81 г/л, гипопроотеинемия — общий белок — 63 г/л, креатинин сыворотки крови — 147 мкмоль/л, клиренс креатинина снизился до 55 мл/мин, т. е. зарегистрировано снижение клиренса креатинина более чем на 50 % от исходного уровня, что соответствует

современным критериям ванкомицин-индуцированного острого повреждения почек [16]. Терапия ванкомицином была прекращена, антибактериальная терапия была скорректирована в соответствии с результатами микробиологического исследования интраоперационных образцов; проводилась симптоматическая терапия. Пациентка была выписана на 13 сутки после операции с положительной динамикой.

Обсуждение / Discussion

Наше исследование не показало статистически значимых различий как для средней тенденции показателя AUC_{24} , так и для частоты его попадания в пределы целевого диапазона между исследуемыми группами. Но превышение целевого диапазона встречалось чаще, чем достижение целевых значений: в группе 1 — в 3,5 раза, в группе 2 — в 1,5 раза. Аналогичная тенденция к превышению целевого уровня фармакокинетических характеристик при попытках интенсификации режима дозирования была описана нами ранее [2, 6].

Недостижение целевого уровня AUC_{24} у пациентов в группах 1 и 2 наблюдалось соответственно в 10 и 20 % случаев. Это существенно ниже, чем, если бы мы использовали как целевой показатель остаточную сывороточную концентрацию ванкомицина, в таком случае в группе 1 не достигали целевого уровня 60 %, а в группе 2 — 100 % пациентов.

В нашем исследовании статистически значимая связь параметров фармакокинетики ванкомицина и показателей состояния почек имела только между уровнем креатинина и остаточной сывороточной концентрацией ванкомицина, что возможно связано с небольшим объёмом и однородностью сравниваемых групп. Это соответствует ранним работам, в которых указывалось на большее значение именно остаточных концентраций ванкомицина как предиктора острого повреждения почек [17]. В более поздних исследованиях приводятся аргументы о большей надёжности подбора дозы ванкомицина, на основании определения площади под фармакокинетической кривой [16, 18].

Измеряемые сывороточные концентрации и (или) расчёт площади под фармакокинетической кривой, а также её отношение к МИК представляются доступными и относительно простыми способами для подбора оптимального режима дозирования и контроля его эффективности и безопасности. Предполагается, что расчёт AUC и основанное на этом подходе дозирование ванкомицина позволяют эффективнее предупреждать развитие ванкомицин-индуцированной нефропатии [19].

Для оптимизации режима дозирования рекомендуют также применение отношения площади под кривой «концентрация-время» за 24 часа к $AUC_{24}/МИК$, которое прогнозирует эффективность ванкомицина при наименее вероятном риске нефрологической и гематологической токсичности. В исследовании, посвященном лечению бактериемии, вызванной метициллин-резистентными *S. aureus* (MRSA), было показано, что отношение $AUC_{24}/МИК$ от 400 ч·мкг/мл и выше, ассоциировано с наибольшей клинической эффективностью. Максимальным порогом, за которым значимо повышается риск нефротоксичности считают 600 ч·мкг/мл. Эти значения достижимы обычно при условии, что МИК не превышает 1 мкг/мл. [20]. Также известно, что минимальный уровень данного показателя для достижения эффективности ванкомицина против инфекций, вызванных другими патогенами может быть ниже: для коагулазонегативных стафилококков — не менее 300 ч·мкг/мл, при энтерококковой бактериемии целевое значение $AUC_{24}/МИК$ должно быть не ниже 389 ч·мкг/мл [21, 22]. Однако на данный момент в отношении коагулазонегативных стафилококков не получено данных, свидетельствующих о зависимости исхода от величины отношения $AUC_{24}/МИК$ [23]. Таким образом, необходимость подбора дозы для достижения необходимого соотношения $AUC_{24}/МИК$ в большей степени опирается на доказательства, полученные при изучении отдельных инфекций кровотока. Величина же самой МИК может значительно варьировать (в 1,5–2 раза) в зависимости от используемого

метода определения — e-test или метод серийных разведений [16]. Следует заметить, что во многих случаях бывает достаточно проблематично доказать значимость высоких концентраций ванкомицина в улучшении клинических исходов [24].

Между тем широкое применение ванкомицина для лечения ортопедических инфекций, таких как остеомиелит, перипротезные и имплантат-ассоциированные инфекции, побуждает к настойчивым поискам терапевтической тактики и объективных параметров подбора дозы, позволяющих добиваться лучшего насыщения антибиотиком костной ткани в области инфекционного очага и достижения эффективного соотношения AUC/МИК. При этом следует учитывать, что проникновение препарата в кость составляет порядка 40 % от его сывороточного уровня, однако данный показатель может в значительной степени варьировать в зависимости от васкуляризации и типа костной ткани (губчатая или кортикальная) [25, 26]. Имеются данные, о том, что пенетрация ванкомицина в перимплантарную область и очаг остеомиелита, ниже, чем в интактную костную ткань [27], что может вызывать необходимость поддержания плазменных концентраций ванкомицина или показателя AUC на верхней границе терапевтического диапазона, в том числе за счёт интенсификации режима дозирования.

В настоящее время для большинства препаратов ванкомицина, зарегистрированных в Российской Федерации, установлены очень узкие рамки дозирования в пределах максимальной суточной дозы равной 2 граммам. Тем не менее, официальная инструкция одного из препаратов (ПУ № ЛСР-000126/09) содержит указания на возможность применения суточной дозы до 3 грамм при бактериальном менингите для взрослых пациентов, а еще одного (ПУ № ЛП-№ (003043) — (ПГ-РУ)) — основывает рекомендации по дозированию ванкомицина, исходя из массы тела пациента и мониторинга сывороточных концентраций препарата, и ограничивает только максимальную разовую дозу — 2 грамма.

Для ванкомицина не существует абсолютного «безопасного коридора» концентраций, когда полностью отсутствует вероятность токсичности. Однако, уровень AUC_{24} выше 600 ч·мкг/мл или минимальная концентрация выше 15 мкг/мл ассоциируются с повышенным риском нефротоксичности [28, 29]. Исходя из этих ориентиров пациенты группы 2 имели меньший риск возникновения нефропатии.

Рассматривая случай нефропатии у одной из пациенток, включённой в наше исследование, следует учесть наличие у данной пациентки дополнительного фактора риска острого поражения почек — значительной кровопотери, способной

негативным образом влиять на выделительную функцию почек [10, 30, 31]. Впрочем, в другом случае с массивной интраоперационной кровопотерей (3100 мл) не было отмечено развитие нефропатии, также как и в двух других случаях, когда показатель $AUC_{24}/МИК$ составил 926 ч·мкг/мл и 1023 ч·мкг/мл. Мы полагаем, что за исключением предсуществующего снижения функции почек, прочие факторы риска не могут быть облигатными предикторами развития острой нефропатии. В свою очередь их наличие и тем более их комбинация у пациента должны повышать настороженность клинициста и определять тактику динамического контроля в процессе лечения.

В настоящее время предложены различные методики оценки функции почек и расчёта дозы ванкомицина. В частности, показана возможность применения новых фармакокинетических моделей в клинике [32]. Поскольку расчёт площади под фармакокинетической кривой за 24 часа может быть выполнен с использованием различных способов, их результаты могут различаться и влиять на соотношение $AUC_{24}/МИК$ [33, 34]. Настоящее исследование имеет ряд ограничений, которые необходимо учитывать при интерпретации результатов. Небольшая выборка (всего 20 пациентов) ограничивает статистическую мощность и не позволяет окончательно судить о наличии или отсутствии различий между группами. Включение в исследование только женщин с узкими критериями отбора (возраст 35–65 лет, нормальная масса тела, сохранная функция почек, отсутствие тяжёлой сопутствующей патологии) уменьшает возможность экстраполяции его результатов на мужчин, пожилых пациентов, лиц с ожирением или нарушениями выделительной функции. Расчёт AUC_{24} проводили упрощённым методом по двум точкам, а не с помощью полного логарифмического или байесовского моделирования, что может вносить систематическую ошибку. В группах использовали препараты разных

производителей («Ванкотер АФ» и «Ванкомицин»), что создаёт дополнительную неопределённость при сравнении режимов. Наконец, пациенты получали сопутствующие нефротоксичные препараты (НПВП, цефалоспорины), что не позволяет однозначно отделить влияние именно ванкомицина на развитие нежелательных явлений.

Заключение / Conclusion

Оба рассмотренных режима дозирования ванкомицина показали сопоставимую эффективность в достижении целевого значения для площади под фармакокинетической кривой. При этом, более интенсивный режим дозирования ванкомицина, характеризуется повышенным риском развития нефротоксичности. Целевое значение отношения $AUC_{24}/МИК$ не может быть строго регламентировано, поскольку этот расчётный показатель зависит от вида возбудителя, минимальной ингибирующей концентрации ванкомицина и метода её расчёта, метода, которым была рассчитана площадь под фармакокинетической кривой, а также локализации инфекционного очага.

Определение уровня остаточной сывороточной концентрации ванкомицина во многих ситуациях может быть достаточным исследованием для осуществления предиктивной оценки риска нефротоксичности. Расчёт отношения $AUC_{24}/МИК$ ванкомицина на основании определения двух концентраций в сыворотке у взрослых пациентов целесообразно выполнять в старших возрастных группах; пациентов с отклонениями массы тела и/или роста от средних для популяции значений; кроме того, при необходимости планирования длительного курса терапии пациентам с известным возбудителем и $МИК$ ванкомицина.

С учётом имеющихся ограничений исследования, полученные данные следует рассматривать как предварительные и требующие подтверждения в более крупных и разнородных когортах пациентов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Authors' participation

All authors contributed equally to the preparation of the publication.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Борисов Алексей Михайлович — врач-клинический фармаколог, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: laennec1@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3449-8196

РИНЦ SPIN-код: 2928-4410

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

Божкова Светлана Анатольевна — д. м. н., профессор, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

РИНЦ SPIN-код: 3086-3694

Литература / References

1. Бурцев А.В., Тряпичников А.С., Ермаков А.М., и др. Первичные данные локального регистра по перипротезной инфекции тазобедренного сустава Национального медицинского исследовательского центра травматологии и ортопедии им. академика Г.И. Илизарова. *Травматология и ортопедия России*. 2024;30(2):16-28. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17431>. [Burtsev A.V., Tryapichnikov A.S., Ermakov A.M., et al. Primary Data from the Local Registry of Periprosthetic Hip Infection at the National Ilizarov Medical Research Centre for Traumatology and Orthopaedics. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2024;30(2):16-28. (In Russ.)].
2. Винклер Т, Трампущ А, Ренц Н, и др. Классификация и алгоритм диагностики и лечения перипротезной инфекции тазобедренного сустава. *Травматология и ортопедия России*. 2016;22(1):33-45. doi:10.21823/2311-2905-2016-0-1-33-45 [Winkler T, Trampuz A, Renz N, et al. Classification and algorithm for diagnosis and treatment of hip prosthetic joint infection. *Trauma-*

ABOUT THE AUTHORS

Aleksey M. Borisov — clinical pharmacologist, R. R. Vreden National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: laennec1@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0003-3449-8196

RSCI SPIN-code: 2928-4410

Alina R. Kasimova — Cand. Sci. (Med.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First State Medical University named after academician I. P. Pavlov; Clinical pharmacologist in National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedists named after RR Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: kasi-alina@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0001-6284-7133

RSCI SPIN-code: 3131-4385

Svetlana A. Bozhkova — Dr. Sci. (Med.), Professor, R. R. Vreden National Medical Research Center for Traumatology and Orthopedics, St. Petersburg, Russian Federation

e-mail: clinpharm-rniito@yandex.ru

ORCID ID: 0000-0002-2083-2424

RSCI SPIN-code: 3086-3694

3. Касимова АР, Божкова СА, Туфанова ОС, и др. Выбор антибиотиков для лечения ортопедической инфекции, вызванной грамположительными возбудителями, по результатам 12-летнего наблюдения. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(2):5-17. doi: 10.17816/2311-2905-17680 [Kasimova AR, Bozhkova SA, Tufanova OS, et al. Choice of Antibiotics for the Treatment of Orthopedic Infection Caused by Gram-Positive Pathogens, Based on a 12-Year Follow-Up. Part 1: Penicillins, Cephalosporins, Glycopeptides, Oxazolidinones, Fusidic Acid, Rifampicin. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(2):5-17. (In Russ.)].
4. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the

- Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
5. Song X, Han M. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin, at Three Reported Infusion Modes, for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: Focus on Novel Infusion Mode. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 7;12:874401. doi: 10.3389/fcimb.2022.874401.
 6. Туфанова О.С., Касимова А.Р., Божкова С.А. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии ванкомицином у пациентов с ортопедической инфекцией с помощью методики терапевтического лекарственного мониторинга. *Безопасность и риск фармакотерапии.* 2022;10(2):128-138. Doi: 10.30895/2312-7821-2022-10-2-128-138 [Tufanova O.S., Kasimova A.R., Bozhkova S.A. Therapeutic Drug Monitoring for Evaluation of the Efficacy and Safety of Vancomycin in Patients with Orthopaedic Infections. *Safety and Risk of Pharmacotherapy.* 2022;10(2):128-138. (In Russ.)].
 7. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Pharmacotherapy.* 2009 Nov;29(11):1275-9. doi: 10.1592/phco.2009.11.1275.
 8. Rapti V, Giannitsioti E, Spernovasilis N, et al. The Evolving Landscape of Infective Endocarditis: Difficult-to-Treat Resistance Bacteria and Novel Diagnostics at the Foreground. *J Clin Med.* 2025 Mar 19;14(6):2087. doi: 10.3390/jcm14062087.
 9. Wheat W, Simiyu B, Andonie G, Bellfi L. Clinical Impact of Vancomycin MIC on Outcomes in Patients With Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia. *Clin Ther.* 2024 Jun;46(6):444-450. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.01.012.
 10. Пак Ю.Г., Ягудаев Д.М., Кадыров З.А., Фаниев М.В. Объем интраоперационной кровопотери и функциональное состояние почек при различных способах хирургического лечения крупных и сложных камней почек. *Экспериментальная и клиническая урология* 2023;16(3):165-171. Doi: 10.29188/2222-8543-2023-16-3-165-171 [Pak Yu.G., Yagudaev D.M., Kadyrov Z.A., Faniev M.V. The volume of intraoperative blood loss and the functional state of the kidneys in various methods of surgical treatment of large and complex kidney stones. *Experimental and Clinical Urology* 2023;16(3):165-171 (In Russ.)].
 11. Spindola MAC, Solé D, Aun MV, et al. Atualização sobre reações de hipersensibilidade perioperatória: documento conjunto da Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA) e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (ASBAI) – Parte I: tratamento e orientação pós- crise [Update on perioperative hypersensitivity reactions: joint document of the Brazilian Society of Anesthesiology (SBA) and Brazilian Association of Allergy and Immunology (ASBAI) - Part I: post-crisis guidelines and treatment]. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Sep-Oct;70(5):534-548. doi: 10.1016/j.bjan.2020.06.004.
 12. Deng Y, Rebolledo ZW, Pettengill MA, Stickle DF. Characteristics and calculations of paired vancomycin measurements for determination of 24-h area-under-curve (AUC). *Pract Lab Med.* 2023 Jan 28;34:e00310. doi: 10.1016/j.plabm.2023.e00310.
 13. Poston JT, Koyner JL. Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ.* 2019 Jan 9;364:k4891. doi: 10.1136/bmj.k4891.
 14. Zuk A, Bonventre JV. Acute Kidney Injury. *Annu Rev Med.* 2016;67:293-307. doi: 10.1146/annurev-med-050214-013407.
 15. Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012 Apr;2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041.
 16. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm.* 2020 May 19;77(11):835-864. doi: 10.1093/ajhp/zxaa036.
 17. Rice TL. Simplified dosing and monitoring of vancomycin for the burn care clinician. *Burns.* 1992 Oct;18(5):355-61. doi: 10.1016/0305-4179(92)90032-p.
 18. Finch NA, Zasowski EJ, Murray KP, Mynatt RP, Zhao JJ, Yost R, Pogue JM, Rybak MJ. A Quasi-Experiment To Study the Impact of Vancomycin Area under the Concentration-Time Curve-Guided Dosing on Vancomycin-Associated Nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2017 Nov 22;61(12):e01293-17. doi: 10.1128/AAC.01293-17.
 19. Lim AS, Foo SHW, Benjamin Seng JJ, Magdeline Ng TT, Chng HT, Han Z. Area-Under-Curve-Guided Versus Trough-Guided Monitoring of Vancomycin and Its Impact on Nephrotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ther Drug*

- Monit.* 2023 Aug 1;45(4):519-532. doi: 10.1097/FTD.0000000000001075.
20. Song X, Han M. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Target Attainment of Vancomycin, at Three Reported Infusion Modes, for Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Bloodstream Infections in Critically Ill Patients: Focus on Novel Infusion Mode. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Jul 7;12:874401. doi: 10.3389/fcimb.2022.874401.
 21. Gwee A, Duffull SB, Daley AJ, et al. Identifying a therapeutic target for vancomycin against staphylococci in young infants. *J Antimicrob Chemother.* 2022 Feb 23;77(3):704-710. doi: 10.1093/jac/dkab469.
 22. Jumah MTB, Vasoo S, Menon SR, et al. Pharmacokinetic/Pharmacodynamic Determinants of Vancomycin Efficacy in Enterococcal Bacteremia. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Feb 23;62(3):e01602-17. doi: 10.1128/AAC.01602-17.
 23. Wheat W, Simiyu B, Andonie G, Bellfi L. Clinical Impact of Vancomycin MIC on Outcomes in Patients With Coagulase-negative Staphylococcal Bacteremia. *Clin Ther.* 2024 Jun;46(6):444-450. doi: 10.1016/j.clinthera.2024.01.012.
 24. Pai MP, Neely M, Rodvold KA, Lodise TP. Innovative approaches to optimizing the delivery of vancomycin in individual patients. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014 Nov 20;77:50-7. doi: 10.1016/j.addr.2014.05.016.
 25. Thabit AK, Fatani DF, Bamakhrama MS, et al. Antibiotic penetration into bone and joints: An updated review. *Int J Infect Dis.* 2019 Apr;81:128-136. doi: 10.1016/j.ijid.2019.02.005.
 26. Landersdorfer CB, Lee WL, Nation RL, et al. Penetration of Vancomycin into Noninfected Bone in Patients Undergoing Total Joint Arthroplasty Evaluated by a Minimal Physiologically Based Population Pharmacokinetic Modeling Approach. *Mol Pharm.* 2023 Mar 6;20(3):1509-1518. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.2c00724.
 27. Bue M, Hanberg P, Koch J, et al. Single-dose bone pharmacokinetics of vancomycin in a porcine implant-associated osteomyelitis model. *J Orthop Res.* 2018 Apr;36(4):1093-1098. doi: 10.1002/jor.23776.
 28. Aljefri DM, Avedissian SN, Rhodes NJ, et al. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2019 Nov 13;69(11):1881-1887. doi: 10.1093/cid/ciz051.
 29. Elyasi S, Khalili H, Dashti-Khavidaki S, Mohamadpour A. Vancomycin-induced nephrotoxicity: mechanism, incidence, risk factors and special populations. A literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012 Sep;68(9):1243-55. doi: 10.1007/s00228-012-1259-9.
 30. Ida M, Sumida M, Naito Y, et al. Impacto da hipotensão e perda sanguínea intraoperatórias na lesão renal aguda após cirurgia de pâncreas [Impact of intraoperative hypotension and blood loss on acute kidney injury after pancreas surgery]. *Braz J Anesthesiol.* 2020 Jul-Aug;70(4):343-348. doi: 10.1016/j.bjan.2020.04.011.
 31. Глушков Н. И., Иванов М. А., Самко К. В., и др. Операции на абдоминальном отделе аорты и острое повреждение почек. *Вестник хирургии имени И. И. Грекова.* 2020;179(2):20–25. DOI:10.24884/0042-4625-2020-179-2-20-25. [Glushkov N. I., Ivanov M. A., Samko K. V., et al. Abdominal aorta surgical intervention and acute renal injury. *Grekov's Bulletin of Surgery.* 2020;179(2):20–25. (In Russ.)].
 32. Takada K, Samura M, Igarashi Y, et al. Development and validation of a population pharmacokinetic model of vancomycin for patients of advanced age. *J Pharm Health Care Sci.* 2025 Mar 12;11(1):18. doi: 10.1186/s40780-025-00423-8.
 33. Раменская Г.В., Шохин И.Е., Лукина М.В., и др. Математическое моделирование параметров фармакокинетики ванкомицина: возможности и сравнение с результатами терапевтического лекарственного мониторинга. *БИОМЕДИЦИНА.* 2018;(4):51-62. [Ramenskaya G.V., Shokhin I.E., Lukina M.V., et al. Mathematical modeling of vancomycin pharmacokinetics parameters: opportunities and comparison with the results of therapeutic drug monitoring. *Journal Biomed.* 2018;(4):51-62. (In Russ.)].
 34. Deng Y, Rebolledo ZW, Pettengill MA, Stickle DF. Characteristics and calculations of paired vancomycin measurements for determination of 24-h area-under-curve (AUC). *Pract Lab Med.* 2023 Jan 28;34:e00310. doi: 10.1016/j.plabm.2023.e00310.



Аналитические методы в работе с данными реальной клинической практики и доказательствами реальной клинической практики: критический обзор

Идриса К. ¹, Драгунс В. ², Булкрэн М.С. ¹

¹ ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ООО «Экс Севен Ресеч», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Формирование медицинских доказательств все меньше опирается исключительно на рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и всё больше — на данные реальной клинической практики (RWD). Собираемые в различных условиях рутинной клинической практики, данные RWD служат основой для получения доказательств, основанных на данных реальной клинической практики (RWE), предоставляя понимание исходов пациентов, эффективности лечения и организации здравоохранения. Хотя RWE повышает обобщаемость результатов и экономическую эффективность по сравнению с РКИ, присущая ей сложность, такие как проблемы с качеством данных, пропущенные значения, смешивающие факторы (конфаундинг) и ошибки отбора, требует применения строгих аналитических подходов.

Методы. В данном критическом обзоре обобщается спектр аналитических методологий, применяемых к RWD, начиная с традиционных статистических методов и подходов (фреймворков) к каузальному анализу и заканчивая машинным обучением и продвинутыми методами, включая обработку естественного языка (NLP), байесовское моделирование и сетевой анализ. Каждый подход оценивается с точки зрения его сильных сторон, ограничений и пригодности для решения уникальных задач, возникающих при работе с RWD.

Результаты. Традиционные статистические модели обеспечивают интерпретируемость и контроль наблюдаемых смешивающих факторов, но ограничены строгими допущениями и уязвимы перед неучтёнными смешивающими факторами. Методы каузального анализа, такие как инструментальные переменные и имитация целевого исследования, усиливают каузальную интерпретацию, но требуют строгих допущений и специализированных знаний. Подходы машинного обучения превосходны в прогнозировании и анализе многомерных данных, но сталкиваются с проблемами интерпретируемости и обобщаемости. Продвинутые методы, включая NLP и байесовские модели, расширяют аналитические возможности, но требуют значительного опыта и вычислительных ресурсов. Во всех категориях триангуляция (использование нескольких методов) повышает надёжность и достоверность результатов.

Выводы. RWE играет критическую роль в разработке лекарств, пострегистрационном наблюдении, сравнительных исследованиях эффективности, исследованиях в области экономики здравоохранения и оценки исходов (HEOR), а также в персонализированной медицине. Будущий прогресс зависит от новых инноваций, таких как федеративное обучение, генерация синтетических данных и объяснимый ИИ (XAI), наряду с достижениями в области интеграции данных, гармонизации и воспроизводимости результатов. Методологическая прозрачность, строгая валидация и междисциплинарное сотрудничество необходимы для обеспечения того, чтобы RWE предоставляла надёжные, этичные и клинически значимые выводы, способные служить основой для регуляторных решений и оптимизации здравоохранения во всём мире.

Ключевые слова: доказательства реальной клинической практики; RWE; данные реальной клинической практики; RWD; каузальный анализ; машинное обучение; аналитика в здравоохранении

Для цитирования: Идриса К., Драгунс В., Булкрэн М.С. Аналитические методы в работе с данными реальной клинической практики и доказательствами реальной клинической практики: критический обзор. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):44-55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-103>. EDN: NKOOPM.

Поступила: 16.03.2026. В доработанном виде: 20.04.2026. Принята к печати: 06.05.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Analytical methods in real-world data/evidence (RWD/E): a critical review

Kiryowa Idrisa¹, Vitaly Draguns², Mohamed Said Boulkrane¹

¹ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation

²X7 Research LLC, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Background. Healthcare evidence generation is shifting beyond randomized controlled trials (RCTs) to embrace real-world data (RWD). Collected from diverse routine care settings, RWD underpins real-world evidence (RWE), offering insights into patient outcomes, treatment effectiveness, and healthcare delivery. While RWE enhances generalizability and cost-effectiveness compared with RCTs, its inherent complexities such as data quality issues, missingness, confounding, and selection bias demand rigorous analytical approaches.

Methods. This critical review synthesizes the spectrum of analytical methodologies applied to RWD, ranging from traditional statistical techniques and causal inference frameworks to machine learning and advanced methods including natural language processing (NLP), Bayesian modeling, and network analysis. Each approach is appraised in terms of strengths, limitations, and suitability for addressing the unique challenges of RWD.

Results. Traditional statistical models provide interpretability and control for observed confounding but are limited by strong assumptions and vulnerability to unmeasured confounders. Causal inference methods, such as instrumental variables and target trial emulation, strengthen causal interpretation but require strong assumptions and specialized expertise. Machine learning approaches excel in prediction and high-dimensional data analysis but face interpretability and generalizability challenges. Advanced methods, including NLP and Bayesian models, extend analytical capacity but demand significant expertise and computational resources. Across categories, triangulation of multiple methods enhances robustness and credibility.

Conclusions. RWE plays a critical role in drug development, post-market surveillance, comparative effectiveness research, health economics and outcomes research, and personalized medicine. Future progress hinges on emerging innovations such as federated learning, synthetic data generation, and explainable AI (XAI), alongside advances in data integration, harmonization, and reproducibility. Methodological transparency, rigorous validation, and interdisciplinary collaboration are essential to ensure that RWE delivers trustworthy, ethical, and clinically actionable insights capable of informing regulatory decisions and optimizing healthcare globally.

Keywords: real-world evidence; RWE; real-world data; RWD; causal inference; machine learning; healthcare analytics

For citation: Idrisa K, Draguns VYu, Boulkrane MS. Analytical methods in real-world data/evidence (RWD/E): a critical review. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):44-55. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-103>. EDN: NKOOPM.

Received: 16.03.2026. **Revision received:** 20.04.2026. **Accepted:** 06.05.2026. **Published:** 30.06.2026.

Introduction

The development and application of clinical evidence has resulted in a profound paradigm change in the healthcare environment [1]. Randomized controlled trials (RCTs) have long been regarded as the gold standard for assessing the efficacy and safety of medical products due to their ability to reduce bias through randomization [2]. However, RCTs frequently include highly selected patient populations, take place in controlled surroundings, and can be prohibitively expensive and time-consuming [3, 4]. These constraints frequently limit the generalizability of their findings to the numerous patient populations and clinical practice settings encountered in the real world [5, 6]. In response to these challenges, real-world data (RWD) has emerged as a crucial complementary source of information [7]. RWD refers to data about patient health status and/or healthcare delivery that is routinely obtained from a range of sources other than standard randomized controlled trials [8–10]. RWD is defined by the US Food and Drug Administration

(FDA) as data produced from sources such as electronic health records (EHRs), medical claims data, product and disease registries, and data collected from mobile devices and other digital health technologies [11]. The examination of RWD yields real-world evidence (RWE), which is clinical evidence about the use and possible benefits or dangers of a medical product [11, 12]. This increased emphasis on RWD and RWE represents a fundamental shift in evidence creation, motivated by the awareness that RWD provides higher generalizability to various patient populations and real-world clinical settings, typically at a lower cost than traditional trials [13]. This trend suggests that regulatory agencies, payers, clinicians, and the pharmaceutical industry are increasingly valuing external validity and cost-efficiency alongside the internal validity previously prioritized by RCTs, necessitating a strong foundation for RWE creation [14, 15].

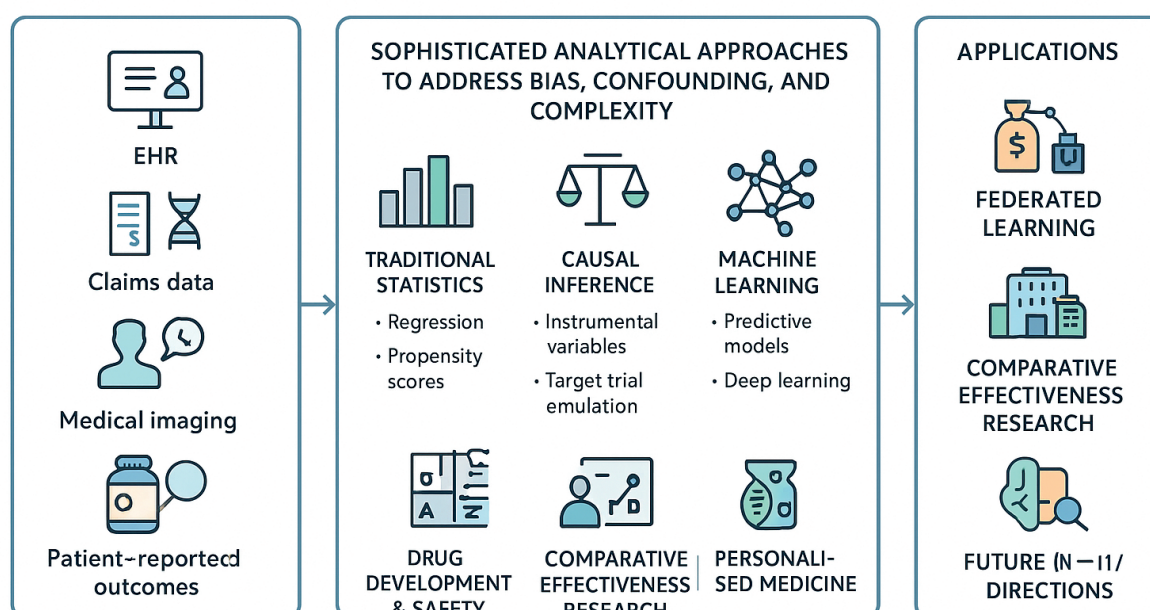
While RWD has enormous potential to provide a broader, more representative view of patient

populations and clinical practice, its inherent complexities present significant analytical challenges [15]. Because RWD is not collected for research purposes, it leads to issues such as data quality inconsistencies, missing information, confounding factors, and various types of selection bias [12, 16]. These issues are common across various RWD sources and, if not addressed, can lead to misleading or inaccurate evidence. The principle “flawed input leads to flawed output” is especially important in the context of RWE [17]. Inadequate analytical approaches for RWD can produce unreliable data while also undermining trust in the broader RWD/RWE paradigm. If the data produced is insufficient, it can lead to bad decisions in crucial areas such as medication development, regulatory approvals, and clinical practice. Repeated instances of unreliable RWE may weaken trust among regulatory agencies, such as the FDA, and the broader medical community, hampering the very progress that RWD and RWE want to achieve. This circumstance highlights the important necessity for methodological transparency, thorough validation, and the use of sophisticated analytical approaches to ensure that the RWE generated is credible and actionable [18]. This review seeks to assess the range of analytical approaches used in RWD/RWE research, which include but not limited to statistical approaches, advanced machine learning algorithms, and specialized causal inference techniques to assess their respective strengths, limitations, and applicability in addressing the unique challenges of RWD/RWE analytics [8, 19]. Furthermore, it identifies present methodological limitations and suggests future options for developing and applying these analytical tools thereby

aiming to be a significant resource for researchers, physicians, and policymakers seeking to understand and implement rigorous analytical approaches for producing high-quality and dependable RWE.

Foundations of Real-World Data and Evidence

RWD includes information about patient health status and/or healthcare delivery that is frequently acquired from sources other than RCTs [5]; hence, understanding the fundamentals of RWD and RWE is critical for grasping their analytical journey from raw data to meaningful insights. This data comes from a variety of sources, including electronic health records (EHRs), medical claims data, product and disease registries, and, increasingly, data collected from mobile devices and other digital health technologies [20]. Raw data (RWD) is essentially the raw material (observations from routine clinical practice or administrative processes) for real-world evidence (RWE) [11]. RWE is the clinical evidence regarding the use and potential benefits or risks of a medical product derived from RWD analysis [12]; thus, it represents the refined product (the actionable insight that emerges after rigorous analytical processing of RWD [14]), and it is increasingly being used for critical functions such as regulatory decision-making, informing drug development strategies, and conducting post-market surveillance of medical products [5]. The quality and dependability of RWE are completely dependent on the quality of the underlying RWD and, more importantly, the analytical techniques used on it since such data maybe incomplete and lack end-point due to the fact that its initial purpose is not research [21].



Toward reproducibility, transparency, and ethical RWE for global healthcare impact

Fig. 1. From Real-World Data to Reliable Real-World Evidence

Common Sources and Types of RWD

RWD comes from a variety of sources, each providing unique insights and posing distinct analytical issues given that most of the collected data is unstructured, voluminous, and dynamic [22].

Electronic health records (EHRs) are comprehensive digital records of patient health information that include diagnoses, procedures, prescriptions, laboratory data, clinical notes, and more [18]. They provide extensive, longitudinal clinical detail, resulting in a thorough comprehension of patient journeys. However, because EHR data are primarily used for clinical treatment rather than research, they may contain structured and unstructured information (e. g. images, clinical notes etc.), missing data, coding variations, and errors [23, 24]. These require careful and intensive pre-processing. This type of RWD had created unprecedented opportunities for data-driven approaches in healthcare (pattern recognition, preoperative planning and others) [23, 25, 26]. This data has recently been reported to be more useful with the use of new analytical techniques such as Machine Learning and Neural networks to improve predictions in selected outcomes those linked to administrative and data usage hence allowing validation and replication of findings from RCT [27, 28].

Medical Claims Data are administrative datasets primarily generated for billing and reimbursement purposes, these provide a valuable insights into healthcare utilization and expenditures for large populations [29].

This type of data is a rich source for tracking diagnoses and procedures but has significant limitations. A notable drawback is the lack of detailed clinical information, such as specific laboratory results, disease severity, or lifestyle factors [26]. Furthermore, these datasets often only reflect services for which a claim was successfully processed, potentially excluding services that were not billed or reimbursed [23].

Patient registrations are organized systems that collect standardized data on individuals who have a given disease, condition, or are undergoing a specific intervention [26]. They frequently have greater data quality for specific outcomes and exposures important to their objective, but their generalizability may be limited to the group enrolled.

Patient-Generated Health Data (PGHD) is gathered through wearables and mobile technologies, is a rapidly expanding domain of real-world data [26]. These sources, which include data from wearable sensors and mobile applications, offer continuous and granular insights into patient behavior, physiological metrics (heart rate and sleep patterns), and symptoms in real time [30]. However, the use of PGHD presents notable challenges, including data heterogeneity, validity concerns, and significant privacy issues.

The integration of these diverse Real-World Data (RWD) sources such as Electronic Health Records (EHRs), claims data, patient registries, genomics, and PGHD results in complex, multi-modal datasets. While these datasets provide an unprecedented



Fig. 2. RWD Types and Sources (source: [Swift et al., 2018])

opportunity for a holistic understanding of patient health, they also amplify the complexities related to data harmonization, interoperability, and the selection of appropriate analytical methodologies [31].

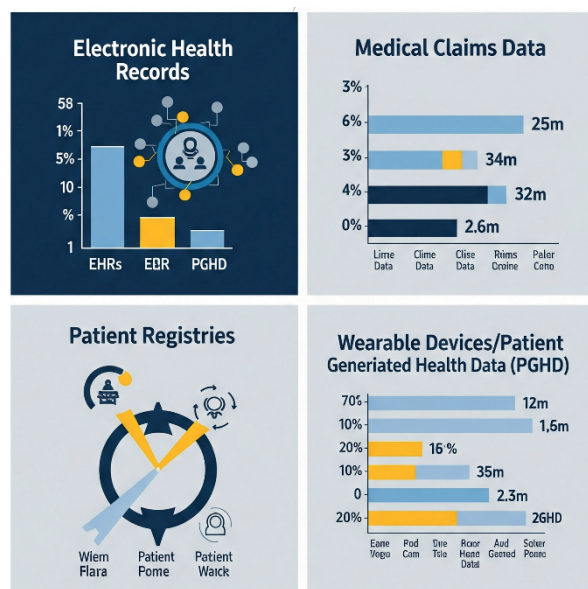


Fig. 3. RWD sources and their respective data effectiveness

Challenges in RWD analytics

The utility of real-world data (RWD) is inherently dependent on both its quality and the robustness of the analytical methodologies employed. Since RWD is frequently collected for purposes unrelated to research, issues such as inconsistencies, coding variability, inaccurate entries, and substantial amounts of missing data are common, potentially undermining study validity [32]. Moreover, unlike randomized controlled trials (RCTs), the observational nature of RWD precludes, and random allocation of treatment lead to several potential biases. These include confounding by indication, in which treatment decisions are correlated with clinical outcomes; selection bias, arising from systematic differences between exposed and unexposed populations; and information bias, resulting from systematic errors in data collection [33, 34]. Heterogeneity in RWD is another key limitation, reflecting variability in patient demographics, clinical practice patterns, and data capture methodologies across healthcare systems, which complicates the synthesis and generalization of findings [35]. Furthermore, the non-experimental nature of RWD poses substantial challenges for causal inference, necessitating careful methodological adjustments to mitigate residual confounding and bias [36].

Table 1. Sources, data, application and limitations in RWD analytics

Source Type & Data	Strengths (Analytical)	Limitations (Analytical)	References
<i>Electronic Health Records (EHRs).</i> Diagnoses, Procedures, Medications, Lab Results, Clinical Notes, Demographics.	Rich clinical detail, Longitudinal patient history, Reflects real-world practice	Unstructured data, Missingness, Coding variability, Data entry errors	25
<i>Medical Claims Data.</i> Billing Codes (ICD, CPT), Utilization, Costs, Dates of Service, Provider Information.	Large populations, Cost-effectiveness data, Healthcare utilization patterns	Lack of clinical depth (e. g., lab results, severity), No direct clinical outcomes	33
<i>Patient Registries.</i> Disease-specific outcomes, Treatment details, Demographics, Quality of life.	High data quality for specific outcomes, Targeted populations, Follow-up data	Limited generalizability, Potential selection bias (volunteer bias)	26
<i>Wearable Devices / Patient-Generated Health Data (PGHD).</i> Activity, Heart Rate, Sleep Patterns, Self-reported symptoms, Glucose levels.	Continuous, Granular, Behavioral insights, Data from outside clinical settings	Data validity and reliability issues, Privacy concerns, Heterogeneity of devices/formats	32

Analytical Methodologies for RWD/RWE

The unique characteristics of RWD necessitate a diverse toolkit of analytical methodologies, while foundational statistical methods remain relevant, the complexities of RWD often demand more advanced causal inference techniques and machine learning approaches to generate robust and reliable evidence [8].

Real-world evidence (RWE) studies frequently employ traditional statistical methods as foundational tools for descriptive analyses and preliminary hypothesis testing. Regression models, including linear

regression for continuous outcomes, logistic regression for binary outcomes, and Cox proportional hazards regression for time-to-event outcomes, are commonly used to model associations and predict outcomes [22]. These models necessitate careful covariate adjustment to address confounding variables [37]. Propensity score methods are critical for mitigating confounding in observational studies by balancing observed covariates between treatment and control groups. Approaches include matching pairing treated and untreated individuals with similar propensity scores; weighting using

Table 2. Comprehensive Overview of Analytical Methods in Real-World Data Studies

Category	Methodology	Summative description	Reference
Traditional Statistics	Linear Regression	Models work with continuous outcomes based on explanatory variables. Predicting changes in blood pressure. Simple, interpretable, widely used. Sensitive to confounding; assumes linearity.	22, 37
	Logistic Regression	Models operate on binary outcomes using predictor variables. Predicting disease presence/absence. Handle binary data effectively. Requires correct model specification.	
	Cox Proportional Hazards Regression	Models use time-to-event data. Survival analysis in oncology. Efficient with censored data. Assumes proportional hazards.	
Propensity Score Methods	Matching	Pairs treated and untreated individuals with similar propensity scores. Reducing bias in treatment effect estimation. Balances observed covariates. Limited by measured variables only.	38
	Weighting (IPTW)	Assigns weights to create balanced pseudo-populations. Comparative effectiveness research. Mimics randomization. Sensitive to extreme weights.	
	Stratification	Divides participants into strata by propensity scores. Analysis within strata to improve comparability. Simple to implement. Reduces sample size per stratum.	
Causal Inference	Instrumental Variables (IV)	Uses external variables affecting treatment but not the outcome. Evaluating policy impacts on treatment. Addresses the unmeasured confounding. Requires strong instrument validity.	12, 18
	Difference-in-Differences (DiD)	Compares outcome changes over time between groups. Policy changes evaluation. Controls for time-invariant confounding. Assumes parallel trends.	
	Regression Discontinuity Design (RDD)	Leverages treatment assignment thresholds. Threshold-based intervention analysis. Strong internal validity. Limited external generalizability.	
	Target Trial Emulation	Designs observational studies to mimic RCTs. Comparative drug safety/effectiveness studies. Increases transparency, reduces bias. Requires detailed, high-quality data.	
Machine Learning	Predictive Modeling (RF, GBM)	Learn patterns from data to predict outcomes. Adverse event risk prediction. Handles high-dimensional datasets. May lack interpretability.	43
	Unsupervised Learning	Finds hidden structure in unlabeled data. Patient phenotyping. Identifies novel subgroups. Require large datasets.	
	Deep Learning & Image Analysis	Learning hierarchical features from raw data. Automated medical image interpretation. Excels at unstructured data processing. Computationally intensive.	
Advanced Methods	Natural Language Processing (NLP)	Extracts structured data from unstructured clinical text. Identifying adverse events from clinical notes. Unlocks rich clinical details. Requires large, annotated corpora.	40–42
	Bayesian Methods	Incorporates prior knowledge into statistical inference. Rare disease modeling. Handles uncertainty; integrates expert knowledge. Sensitive to choice of priors.	
	Network Analysis	Examine relationships between healthcare entities. Drug – drug interaction mapping. Captures complex interdependencies. Interpretation can be challenging.	

inverse probability of treatment weighting (IPTW) to generate a balanced synthetic population; and stratification dividing participants into strata by propensity scores [38]. Causal inference methods aim to establish cause effect relationships in the presence of confounding and selection bias [18]. Instrumental variables (IV) exploit exogenous variation that influences treatment assignment but not the outcome, allowing estimation of causal effects even with unmeasured confounding. Difference-in-differences (DiD) compare pre- and post-intervention changes between treatment and control groups, while regression discontinuity designs (RDD) leverage threshold-based treatment assignment [12]. Target trial emulation explicitly structures observational studies to mimic randomized controlled trials, enhancing transparency in assumptions [39].

Beyond core analytical categories, advanced methodologies provide specialized capabilities for real-world data (RWD) analysis. Natural Language Processing (NLP) is particularly valuable for extracting structured information from unstructured text sources such as clinical notes, discharge summaries, and pathology reports within electronic health records (EHRs). By leveraging NLP, researchers can access nuanced clinical details often overlooked by structured data alone [40]. Bayesian methods offer a flexible statistical framework that incorporates prior knowledge or expert opinion into the analytical process. This approach is especially advantageous when addressing uncertainty or analyzing limited datasets, such as those in rare disease research [41]. Network analysis enables the exploration of complex interconnections among entities such as drugs, diseases, genes, or patients. Applying network theory to RWD can reveal important patterns, including drug-drug interactions, disease progression pathways, and patient similarity networks, thereby supporting a more integrated understanding of clinical and biological systems [42].

Critical Appraisal of Analytical Methods

The generation of robust real-world evidence (RWE) depends on the careful analysis of real-world data (RWD) hence keen evaluation of analytical methods used must be done, particularly their strengths, limitations, and suitability for specific data and research contexts. By this, it allows us to understand the best methodology and also to predict the expected results.

Traditional statistical methods, such as regression models and propensity score techniques, remain foundational due to their interpretability and widespread use in controlling observed confounders [22, 37]. These approaches are well suited for hypothesis testing with structured data but are highly vulnerable to unmeasured confounding, restrictive model assumptions, and difficulties handling high-dimensional data [44, 45]. Causal inference methods, such as instrumental variables, regression discontinuity, and

target trial emulation, explicitly aim to address confounding and selection bias [12, 18]. These approaches strengthen causal interpretation in observational settings and improve the credibility of findings for regulatory purposes [38, 46]. However, they rely on strong, often untestable assumptions such as valid instruments or no unmeasured confounding which make results sensitive to be specific and necessitate substantial methodological expertise [47].

Machine learning approaches excel at pattern discovery, prediction, and modeling non-linear interactions in high-dimensional RWD [43]. They automate feature extraction, support risk stratification, and enable novel insights into patient phenotypes. However, they are often criticized for their “black box” nature, raising interpretability and transparency challenges in clinical and regulatory contexts [43, 48]. Moreover, generalizability remains a concern, as models trained on one dataset may fail in another, underscoring the importance of rigorous validation [44]. Advanced methodologies such as natural language processing (NLP), Bayesian methods, and network analysis extend analytical capacity [40–42]. NLP enables extraction of rich information from unstructured clinical notes [49], Bayesian methods allow incorporation of prior knowledge to model uncertainty in sparse datasets [41], and network analysis reveals structural relationships among diseases, drugs, and patients [42]. Despite these strengths, their implementation requires specialized expertise, substantial computational resources, and careful handling of model assumptions [50].

Considerations for Bias, Confounding, and Generalizability

Bias mitigation and confounding control are critical in RWE research. While tools such as propensity scores and instrumental variables reduce confounding, no single method fully addresses unmeasured confounders [33, 35]. Sensitivity analysis and triangulation comparing results across multiple approaches therefore it is indispensable for robustness [22, 46]. Even although RWD generally enhances external validity compared to RCTs, machine learning models may still lack portability across populations, thus highlighting the necessity of external validation [51].

Applications and Future Directions of RWD/E

The analytical rigor applied to real-world data (RWD) translates into substantial impacts across multiple domains of healthcare, underscoring the transformative potential of real-world evidence (RWE).

Drug Development and Post-Market Surveillance. RWE is increasingly integrated into the lifecycle of medical products, from early development to post-market monitoring. It accelerates drug development

Table 3. Critical Appraisal of Analytical Methods in Real-World Evidence (RWE)

Method Category	Strengths	Limitations	Bias & Confounding Considerations	Regulatory & Ethical Implications	References
Traditional Statistics (Regression, Propensity Scores)	Widely understood; transparent; effective for hypothesis testing; good for controlling observed confounders.	Vulnerable to unmeasured confounding; relies on strong assumptions (e. g., linearity, proportional hazards); limited handling of high-dimensional/unstructured data.	Can address observed confounders but fails with unmeasured ones.	Well-accepted by regulators due to interpretability; limited use for complex RWD.	44, 45
Causal Inference Methods (IV, RDD, Target Trial Emulation)	Designed to address confounding and selection bias; enables causal inference; enhances credibility of RWE for decision-making.	Relies on untestable assumptions (e. g., valid instruments, no unmeasured confounding); requires specialized expertise; sensitive to model specification.	Stronger control of confounding compared to traditional statistics, but assumptions remain critical.	Increasingly valued in regulatory settings for causal interpretation; requires transparency in assumptions.	38, 46
Machine Learning Approaches (Predictive Models, Phenotyping)	Handles high-dimensional and complex data; captures non-linear relationships; automates feature engineering; strong for prediction.	Interpretability issues ("black box"); poor generalizability across datasets; requires very large, high-quality data.	Can reduce bias in feature selection but not inherently designed for causal inference.	Regulatory concerns about transparency and explainability; risks of algorithmic bias.	22, 43, 48
Advanced Methods (NLP, Bayesian, Network Analysis)	NLP extracts insights from unstructured text; Bayesian methods integrate prior knowledge & handle uncertainty; network analysis captures complex interrelationships.	Requires specialized expertise; computationally intensive; results sensitive to model assumptions.	Helps uncover hidden biases and patterns in complex systems; Bayesian methods useful for rare diseases.	Ethical implications in text mining and network inference; computational demands may limit regulatory adoption.	40–42

by informing trial design, optimizing eligibility criteria, and identifying patient subgroups more likely to benefit from specific therapies [52]. Post-approval, RWE plays a crucial role in pharmacovigilance by detecting rare adverse events, evaluating long-term outcomes, and complementing randomized controlled trials (RCTs) with evidence from diverse populations in routine care [52, 53].

Comparative Effectiveness Research (CER). RWD supports comparative effectiveness research (CER) by enabling head-to-head comparisons of interventions in real-world clinical settings [12]. This extends beyond the controlled environment of RCTs to assess treatments as they are applied in practice, offering insights for treatment guidelines, payer decision-making, and policy development [54]. The observational design of CER makes it particularly valuable when RCTs are infeasible due to ethical or logistical constraints [6].

Health Economics and Outcomes Research (HEOR). HEOR relies heavily on RWE to evaluate

the economic and societal value of interventions [55]. RWD enables cost-effectiveness assessments, burden-of-illness studies, and evaluations of real-world resource utilization, informing reimbursement decisions and value-based care models [55, 56].

Personalized Medicine and Precision Health. Personalized medicine depends on the integration of RWD with genomic, imaging, and phenotypic data to tailor treatments to individual characteristics [57]. These insights enable stratification of patients based on genetic or clinical markers, enhancing prediction of therapeutic responses and risks. The analytical shift is from population-level inference to individualized risk prediction, requiring advanced machine learning and statistical approaches to handle high-dimensional, multi-modal datasets [57, 58].

Emerging Analytical Techniques. Innovations in data science are critical for maximizing the value of RWD:

- **Federated Learning** allows distributed model training across institutions without centralizing sensitive patient data, addressing privacy concerns and enabling large-scale, collaborative research [54].
- **Synthetic Data Generation** uses generative AI to create realistic, privacy-preserving data for research and method development [55].
- **Explainable AI (XAI)** seeks to improve interpretability of machine learning predictions, fostering trust in clinical practice and regulatory contexts [53].

Integration of Diverse Data Sources. Future progress depends on integrating heterogeneous RWD sources such as EHRs, claims, genomics, imaging, and social determinants of health into comprehensive patient profiles. Data harmonization and multi-modal analysis are necessary to derive robust insights [54].

Standardization and Reproducibility. A major challenge is the lack of standardization in data formats, terminologies, and analytic pipelines. Adoption of FAIR (Findable, Accessible, Interoperable, Reusable) principles and frameworks like the OMOP Common Data Model is essential to improve reproducibility and regulatory acceptance [53].

Role of AI and Advanced Computing. The scale and complexity of RWD necessitate the use of AI, high-performance computing, and cloud infrastructure for processing large datasets, training models, and conducting causal inference analyses. These tools are indispensable for unlocking the full potential of RWE [58].

Recommendations for Best Practices. Future directions emphasize methodological transparency, rigorous validation, interdisciplinary collaboration, and researcher training in advanced data science and ethics. These steps are crucial for ensuring the credibility, reproducibility, and ethical integrity of RWE [52].

Conclusion

Real-world data (RWD) and real-world evidence (RWE) have emerged as transformative pillars in contemporary healthcare, offering the ability to generate clinically meaningful insights that extend beyond the constraints of randomized controlled trials. By reflecting routine clinical practice, RWD enables the assessment of treatment effectiveness, safety, and patient-centered outcomes across diverse populations. However, the inherent complexities of RWD including but not limited to issues of data quality, missingness, heterogeneity, and confounding demand analytical rigor and innovation. This review has underscored the breadth of analytical methodologies available for RWD analysis, spanning traditional statistical models, causal inference frameworks, machine learning techniques, and advanced approaches such as natural language processing, Bayesian modeling, and network analysis. Each method presents distinct advantages and limitations, but no single strategy offers a comprehensive solution. A triangulated, multi-method approach that leverages complementary strengths is essential for enhancing validity, mitigating bias, and ensuring the robustness of findings. Future directions highlight the importance of emerging methods such as federated learning, synthetic data generation, and explainable artificial intelligence (XAI), which collectively address key concerns around data privacy, scalability, and interpretability. Equally critical are efforts to integrate heterogeneous data sources, promote standardization through common data models, and ensure reproducibility of findings across contexts. Methodological transparency, rigorous validation, and interdisciplinary collaboration will be indispensable in advancing the credibility and acceptance of RWE in clinical, regulatory, and policy decision-making. Ultimately, the promise of RWD and RWE lies not merely in methodological sophistication but in their ethical and responsible application. By aligning innovation with principles of fairness, privacy, and equity, the healthcare community can fully harness the potential of RWE to advance personalized medicine, inform evidence-based practice, and optimize healthcare delivery worldwide.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

All authors contributed equally to the preparation of the publication.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Authors' participation

Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Идриса Кирёва — Магистрант, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: 408079@edu.itmo.ru
ORCID ID: 0009-0007-3178-0424

Драгунс Виталий — зам. генерального директора ООО «Экс Севен Ресеч», Санкт-Петербург, Российская Федерация
e-mail: vdraguns@x7cpr.com
ORCID ID: 0009-0000-4454-2782

Булкран Мохамед Саид — доцент, ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет ИТМО», Санкт-Петербург, Российская Федерация
Автор, ответственный за переписку
e-mail: mboulkrane@itmo.ru
ORCID ID: 0000-0002-1204-5041

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Kiryowa Idrisa — MSc, Student, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: 408079@edu.itmo.ru
ORCID ID: 0009-0007-3178-0424

Vitaly Draguns — deputy general director, X7 Research LLC, St. Petersburg, Russian Federation
e-mail: vdraguns@x7cpr.com
ORCID ID: 0009-0000-4454-2782

Mohamed Said Boulkrane — Associate Professor, ITMO University, St. Petersburg, Russian Federation
Corresponding author
e-mail: mboulkrane@itmo.ru
ORCID ID: 0000-0002-1204-5041

References

1. Alemayehu D, Ali R, Alvir JMaJ, et al. Examination of Data, Analytical Issues and Proposed Methods for Conducting Comparative Effectiveness Research Using “Real-World Data.” *J Manag Care Pharm.* 2011;17(9 Supp A):1-37. doi:10.18553/jmcp.2011.17.s9-a.1
2. Price G, Mackay R, Aznar M, et al. Learning healthcare systems and rapid learning in radiation oncology: Where are we and where are we going? *Radiother Oncol.* 2021;164:183-195. doi:10.1016/j.radonc.2021.09.030
3. Chodankar D. Introduction to real-world evidence studies. *Perspect Clin Res.* 2021;12(3):171-174. doi:10.4103/picr.picr_62_21
4. Freemantle N, Strack T. Real-world effectiveness of new medicines should be evaluated by appropriately designed clinical trials. *J Clin Epidemiol.* 2010;63(10):1053-1058. doi:10.1016/j.jclinepi.2009.07.013
5. Berger ML, Lipset C, Gutteridge A, Axelsen K, Subedi P, Madigan D. Optimizing the Leveraging of Real-World Data to Improve the Development and Use of Medicines. *Value Health.* 2015; 18(1):127-130. doi:10.1016/j.jval.2014.10.009
6. Franklin JM, Schneeweiss S. When and How Can Real World Data Analyses Substitute for Randomized Controlled Trials? *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(6):924-933. doi:10.1002/cpt.857
7. Friedman C, Rubin J, Brown J, et al. Toward a science of learning systems: a research agenda for the high-functioning Learning Health System. *J Am Med Inform Assoc.* 2015;22(1):43-50. doi:10.1136/amiajnl-2014-002977
8. Craddock M, Dempsey C, Abdulwahid D, et al. Challenges and opportunities for real-world evidence in clinical oncology—a view from the UK: proceedings of a national workshop. *ESMO Real World Data Digit Oncol.* 2024;6:100089. doi:10.1016/j.esmorw.2024.100089
9. Guérin J, Nahid A, Tassy L, et al. Consore: A Powerful Federated Data Mining Tool Driving a French Research Network to Accelerate Cancer Research. *Int J Environ Res Public Health.* 2024;21(2):189. doi:10.3390/ijerph21020189
10. Makady A, De Boer A, Hillege H, Klungel O, Goettsch W. What Is Real-World Data? A Review of Definitions Based on Literature and Stakeholder Interviews. *Value Health.* 2017;20(7):858-865. doi:10.1016/j.jval.2017.03.008
11. US Food & Drug Administration. Real world evidence. June 9, 2025. Accessed August 7, 2025. <https://www.fda.gov/science-research/science-and-research-special-topics/real-world-evidence>
12. Dang A. Real-World Evidence: A Primer. *Pharm Med.* 2023;37(1):25-36. doi:10.1007/s40290-022-00456-6
13. Roche N, Reddel HK, Agusti A, et al. Integrating real-life studies in the global therapeutic research framework. *Lancet Respir Med.* 2013;1(10):e29-e30. doi:10.1016/S2213-2600(13)70199-1

14. Kim HS, Lee S, Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *JKorean Med Sci*. 2018;33(34):e213. doi:10.3346/jkms.2018.33.e213
15. Rudrapatna VA, Butte AJ. Opportunities and challenges in using real-world data for health care. *J Clin Invest*. 2020;130(2):565-574. doi:10.1172/JCI129197
16. Hegde H, Shimpi N, Panny A, Glurich I, Christie P, Acharya A. MICE vs PPCA: Missing data imputation in healthcare. *Inform Med Unlocked*. 2019;17:100275. doi:10.1016/j.imu.2019.100275
17. Blonde L, Khunti K, Harris SB, Meizinger C, Skolnik NS. Interpretation and Impact of Real-World Clinical Data for the Practicing Clinician. *Adv Ther*. 2018;35(11):1763-1774. doi:10.1007/s12325-018-0805-y
18. Murray EJ, Swanson SA, Hernán MA. Guidelines for estimating causal effects in pragmatic randomized trials. *arXiv*. Preprint posted online November 19, 2019;arXiv:1911.06030. doi:10.48550/arXiv.1911.06030
19. Eichler H, Koenig F, Arlett P, et al. Are Novel, Nonrandomized Analytic Methods Fit for Decision Making? The Need for Prospective, Controlled, and Transparent Validation. *Clin Pharmacol Ther*. 2020;107(4):773-779. doi:10.1002/cpt.1638
20. Association of the British Pharmaceutical Industry. Demonstrating value with real world data: a practical guide. In: 2016. <https://www.abpi.org.uk/media/wugogbxq/2011-06-13-abpi-guidance-de-monstrating-value-with-real-world-data.pdf>
21. Makady A, Goettsch W. Review of Policies And Perspectives on Real-World Data for Drug Development and Assessment (Imi-Getreal Deliverable). *Value Health*. 2015;18(7):A567. doi:10.1016/j.jval.2015.09.1863
22. Liu F, Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol*. 2022;22(1):287. doi:10.1186/s12874-022-01768-6
23. Chishtie J, Sapiro N, Wiebe N, et al. Use of Epic Electronic Health Record System for Health Care Research: Scoping Review. *J Med Internet Res*. 2023;25:e51003. doi:10.2196/51003
24. Sun W, Cai Z, Li Y, Liu F, Fang S, Wang G. Data Processing and Text Mining Technologies on Electronic Medical Records: A Review. *J Healthc Eng*. 2018;2018:1-9. doi:10.1155/2018/4302425
25. Shickel B, Tighe PJ, Bihorac A, Rashidi P. Deep EHR: A Survey of Recent Advances in Deep Learning Techniques for Electronic Health Record (EHR) Analysis. *IEEE J Biomed Health Inform*. 2018;22(5):1589-1604. doi:10.1109/JBHI.2017.2767063
26. Subrahmanya SVG, Shetty DK, Patil V, et al. The role of data science in healthcare advancements: applications, benefits, and future prospects. *Ir J Med Sci* 1971 -. 2022;191(4):1473-1483. doi:10.1007/s11845-021-02730-z
27. Bartlett VL, Dhruva SS, Shah ND, Ryan P, Ross JS. Feasibility of Using Real-World Data to Replicate Clinical Trial Evidence. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912869. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.12869
28. Veturi Y, Lucas A, Bradford Y, et al. A unified framework identifies new links between plasma lipids and diseases from electronic medical records across large-scale cohorts. *Nat Genet*. 2021; 53(7):972-981. doi:10.1038/s41588-021-00879-y
29. Javaid M, Haleem A, Singh RP. Health informatics to enhance the healthcare industry's culture: An extensive analysis of its features, contributions, applications and limitations. *Inform Health*. 2024;1(2):123-148. doi:10.1016/j.infh.2024.05.001
30. Bazo R, Da Costa CA, Seewald LA, et al. A Survey About Real-Time Location Systems in Healthcare Environments. *J Med Syst*. 2021;45(3):35. doi:10.1007/s10916-021-01710-1
31. Simon BD, Ozyoruk KB, Gelikman DG, Harmon SA, Türkbeý B. The future of multimodal artificial intelligence models for integrating imaging and clinical metadata: a narrative review. *Diagn Interv Radiol*. Published online October 2, 2024. doi:10.4274/dir.2024.242631
32. Curtis LH, Sola-Morales O, Heidt J, et al. Regulatory and HTA Considerations for Development of REAL-WORLD Data Derived External Controls. *ClinPharmacolTher*. 2023;114(2):303-315. doi:10.1002/cpt.2913
33. Al-Sahab B, Leviton A, Loddenkemper T, Paneth N, Zhang B. Biases in Electronic Health Records Data for Generating Real-World Evidence: An Overview. *J Healthc Inform Res*. 2024; 8(1):121-139. doi:10.1007/s41666-023-00153-2
34. Segal JB, Varadhan R, Groenwold RHH, et al. Assessing Heterogeneity of Treatment Effect in Real-World Data. *Ann Intern Med*. 2023;176(4):536-544. doi:10.7326/M22-1510
35. Moler Zapata S. *Methods to Address Confounding and Heterogeneity in Cost-Effectiveness Analyses Using Real-World Data*. London School of Hygiene & Tropical Medicine; 2023. doi:10.17037/PUBS.04671315
36. Monti S, Grosso V, Todoerti M, Caporali R. Randomized controlled trials and real-world data: differences and similarities to untangle literature data. *Rheumatology*. 2018;57(Supplement_7):vii54-vii58. doi:10.1093/rheumatology/key109
37. Linden A, Yarnold PR. Combining machine learning and propensity score weighting to estimate

- causal effects in multivalued treatments. *J Eval Clin Pract.* 2016;22(6):875-885. doi:10.1111/jep.12610
38. Prosperi M, Guo Y, Sperrin M, et al. Causal inference and counterfactual prediction in machine learning for actionable healthcare. *Nat Mach Intell.* 2020;2(7):369-375. doi:10.1038/s42256-020-0197-y
 39. Cui P, Shen Z, Li S, et al. Causal Inference Meets Machine Learning. In: *Proceedings of the 26th ACM SIGKDD International Conference on Knowledge Discovery & Data Mining.* ACM; 2020:3527-3528. doi:10.1145/3394486.3406460
 40. Tsai WC, Tsai YC, Kuo KC, et al. Natural language processing and network analysis in patients withdrawing from life-sustaining treatments: a retrospective cohort study. *BMC Palliat Care.* 2022;21(1):225. doi:10.1186/s12904-022-01119-8
 41. Arora P, Boyne D, Slater JJ, Gupta A, Brenner DR, Druzdel MJ. Bayesian Networks for Risk Prediction Using Real-World Data: A Tool for Precision Medicine. *Value Health.* 2019;22(4):439-445. doi:10.1016/j.jval.2019.01.006
 42. Ray J, Johnny O, Trovati M, Sotiriadis S, Bessis N. The Rise of Big Data Science: A Survey of Techniques, Methods and Approaches in the Field of Natural Language Processing and Network Theory. *Big Data and Cognitive Computing.* 2018; 2(3):22. <https://doi.org/10.3390/bdcc2030022>
 43. Liu F. Data Science Methods for Real-World Evidence Generation in Real-World Data. *Annu Rev Biomed Data Sci.* 2024;7(1):201-224. doi:10.1146/annurev-biodatasci-102423-113220
 44. Leist AK, Klee M, Kim JH, et al. Mapping of machine learning approaches for description, prediction, and causal inference in the social and health sciences. *Sci Adv.* 2022;8(42):eabk1942. doi:10.1126/sciadv.abk1942
 45. Weberpals J, Becker T, Davies J, et al. Deep Learning-based Propensity Scores for Confounding Control in Comparative Effectiveness Research: A Large-scale, Real-world Data Study. *Epidemiology.* 2021;32(3):378-388. doi:10.1097/EDE.0000000000001338
 46. Crown WH. Real-World Evidence, Causal Inference, and Machine Learning. *Value Health.* 2019;22(5):587-592. doi:10.1016/j.jval.2019.03.001
 47. Keith KA, Jensen D, O'Connor B. Text and Causal Inference: A Review of Using Text to Remove Confounding from Causal Estimates. Published online 2020. doi:10.48550/ARXIV.2005.00649
 48. Zhao Y, Yu Y, Wang H, et al. Correction to: Machine Learning in Causal Inference: Application in Pharmacovigilance. *Drug Saf.* 2022;45(8):927-927. doi:10.1007/s40264-022-01199-8
 49. Feder A, Keith KA, Manzoor E, et al. Causal Inference in Natural Language Processing: Estimation, Prediction, Interpretation and Beyond. *Trans Assoc Comput Linguist.* 2022;10:1138-1158. doi:10.1162/tacl_a_00511
 50. Kammoun A, Slama R, Tabia H, Ouni T, Abid M. Generative Adversarial Networks for face generation: A survey. *ACM Comput Surv.* Published online March 31, 2022:1122445.1122456. doi:10.1145/1122445.1122456
 51. Wood-Doughty Z. BALANCING THE ASSUMPTIONS OF CAUSAL INFERENCE AND NATURAL LANGUAGE PROCESSING. Published online August 2021. <https://jscholarship.library.jhu.edu/server/api/core/bitstreams/1ff558b0-700c-4c93-8914-70dbc90241fc/content>
 52. Zou KH, Salem LA, Ray A, eds. *Real-World Evidence in a Patient-Centric Digital Era.* First edition. CRC Press; 2023. doi:10.1201/9781003017523
 53. Fleurence R, Wang X, Bian J, et al. Generative AI in Health Economics and Outcomes Research: A Taxonomy of Key Definitions and Emerging Applications, an ISPOR Working Group Report. *arXiv.* Preprint posted online 2024. doi:10.48550/ARXIV.2410.20204
 54. Chahal CAA, Alahdab F, Asatryan B, et al. Data Interoperability and Harmonization in Cardiovascular Genomic and Precision Medicine. *Circ Genomic Precis Med.* 2025;18(3). doi:10.1161/CIRCGEN.124.004624
 55. Chirikov V, Kroep S. RWD197 Literature Review on the Use of Synthetic Data and AI Advances for Patient-Centered, Sustainable HEOR. *Value Health.* 2024;27(12):S612. doi:10.1016/j.jval.2024.10.3754
 56. Jafar R. Artificial Intelligence Applications in HEOR. Cytel. August 6, 2024. <https://cytel.com/perspectives/artificial-intelligence-applications-in-heor/>
 57. Zou KH, Li JZ. Enhanced Patient-Centricity: How the Biopharmaceutical Industry Is Optimizing Patient Care through AI/ML/DL. *Healthcare.* 2022;10(10):1997. doi:10.3390/healthcare10101997
 58. Vargas-Santiago M, León-Velasco DA, Maldonado-Sifuentes CE, Chanona-Hernandez L. A State-of-the-Art Review of Artificial Intelligence (AI) Applications in Healthcare: Advances in Diabetes, Cancer, Epidemiology, and Mortality Prediction. *Computers.* 2025;14(4):143. doi:10.3390/computers14040143



Возможность применения моделей искусственного интеллекта в рамках рутинных процессов фармаконадзора

Широбоков Я. Е., Молчанова Ю. А., Чумак Е. П., Скрипкин А. Ю.

АО «Р-Фарм», Москва, Российская Федерация

Аннотация

Введение. Искусственный интеллект (ИИ) прошёл стремительный путь развития в фармаконадзоре (ФН): от экспериментального применения до рассмотрения в качестве одного из ключевых инструментов повседневной практики. Относительно простые модели искусственного интеллекта (ИИ-модель), включая статистические методы выявления сигналов безопасности, используются в ФН на протяжении десятилетий, тогда как последние достижения в области обработки естественного языка (Natural Language Processing; NLP) существенно расширили спектр возможного применения.

Цель. Настоящая статья посвящена критическому анализу потенциала NLP-систем для оптимизации рутинных задач ФН с учётом требований к защите данных. Отдельно рассматривается применение ИИ-моделей семантического поиска на основе иных архитектурных подходов, в частности embedding-моделей и retrieval-augmented generation.

Основные положения. Выделяются процессы, не предполагающие работу с персональными данными и допускающие использование открытых ИИ-решений (поиск и систематизация научной литературы, генерация резюме публикаций), а также процессы, связанные с обработкой конфиденциальной информации (например, извлечение данных из индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях, автоматическое формирование описаний клинических случаев, анализ соотношения «польза-риск», проверка соответствия регуляторным требованиям и стандартам отчётности), для которых требуется применение корпоративных ИИ-систем, развернутых в защищённой инфраструктуре. В статье также рассматриваются ограничения и риски, практические аспекты внедрения, а также вопросы обеспечения надёжности, воспроизводимости и прозрачности используемых решений.

Заключение. ИИ-модели и, в частности, NLP-модели, обладают значительным потенциалом для внедрения в рутинные процессы ФН, т.к. способны существенно сократить временные затраты на выполнение рутинных задач. Вместе с тем успешная интеграция ИИ-моделей невозможна без системного подхода к управлению сопутствующими рисками. При соблюдении этих условий ИИ способен стать полноценным инструментом повышения эффективности процессов ФН.

Ключевые слова: фармаконадзор; искусственный интеллект; NLP; LLM; CIOMS; рутинные процессы

Для цитирования: Широбоков Я. Е., Молчанова Ю. А., Чумак Е. П., Скрипкин А. Ю. Возможность применения моделей искусственного интеллекта в рамках рутинных процессов фармаконадзора. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):56-67. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-104>. EDN: ZBXLQV.

Поступила: 18.05.2026. **В доработанном виде:** 20.06.2026. **Принята к печати:** 26.06.2026. **Опубликована:** 30.06.2026.

Possibility of using artificial intelligence models in routine pharmacovigilance processes

Yaroslav E. Shirobokov, Yuliya A. Molchanova, Eugenia P. Chumak, Aleksei Yu. Skripkin

JSC R-Pharm, Moscow, Russian Federation

Abstract

Introduction. Artificial intelligence (AI) has undergone rapid development in pharmacovigilance (PV), evolving from experimental application to being considered a key tool in daily practice. Relatively simple AI models, including statistical signal detection methods, have been used in PV for decades, while recent advances in Natural Language Processing (NLP) have significantly expanded the scope of potential applications.

Objective. This article provides a critical analysis of the potential of NLP systems to optimize routine PV tasks, taking into account data protection requirements. The application of semantic search AI models based on alternative architectural approaches, specifically embedding models and retrieval-augmented generation (RAG), is examined separately.

Main points. The authors distinguish between processes that do not involve personal data and allow the use of open AI solutions (searching and systematizing scientific literature, generating publication summaries), and processes involving the handling of confidential information (e. g., data extraction from Individual Case Safety Reports (ICSRs), automated generation of clinical case descriptions, benefit-risk analysis, and compliance with regulatory requirements and reporting standards), which require the use of corporate AI systems deployed within a secure infrastructure. The article also discusses limitations, risks, practical implementation aspects, as well as issues of ensuring the reliability, reproducibility, and transparency of the solutions used.

Conclusion. AI models, particularly NLP models, have significant potential for integration into routine PV processes. However, successful integration of AI models is impossible without a systematic approach to managing associated risks. Subject to these conditions, AI can become a robust tool for increasing the efficiency of PV processes.

Keywords: pharmacovigilance; artificial intelligence; NLP; LLM; CIOMS; routine processes

For citation: Shirobokov YaE, Molchanova YuA, Chumak EP, Skripkin AYU. Possibility of using artificial intelligence models in routine pharmacovigilance processes. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):56-67. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-104>. EDN: ZBXLQV.

Received: 18.05.2026. **Revision received:** 20.06.2026. **Accepted:** 26.06.2026. **Published:** 30.06.2026.

Введение / Introduction

Современный этап развития общества характеризуется стремительным внедрением цифровых технологий, среди которых особое место занимает искусственный интеллект (ИИ) [1]. Особую роль в развитии современных интеллектуальных систем играют нейронные сети — математические модели, функционирующие по принципу биологических нейронных систем человека [2]. Нейронные сети представляют собой совокупность взаимосвязанных искусственных нейронов, организованных в слои, где каждый нейрон принимает входные данные, обрабатывает их и передает результат следующему слою. В процессе обучения нейронная сеть корректирует весовые коэффициенты связей между нейронами, увеличивая вес правильных ответов и уменьшая вес ошибочных [3]. Современные нейросетевые технологии позволяют выполнять обработку больших массивов данных, выявлять скрытые закономерности, прогнозировать результаты и автоматизировать процессы принятия решений. Благодаря способности к самообучению и адаптации нейросети получили широкое распространение в медицине, экономике, промышленности, образовании, аналитике данных и информационных технологиях.

В настоящее время существует множество архитектур нейронных сетей, различающихся принципами организации и обработки информации. В числе примеров архитектур нейронных сетей можно выделить нейронные сети прямого распространения (Feed Forward Neural Network; FFNN), рекуррентные нейронные сети (Recurrent Neural Network; RNN), сети долгой краткосрочной памяти (Long Short-Term Memory; LSTM) и свёрточные нейронные сети (Convolutional Neural Network; CNN) [4].

Отдельным и наиболее современным направлением развития нейронных сетей является

архитектура, основанная на механизме внимания, — в частности, трансформер (Transformer). Трансформер — это архитектура нейронной сети, которая наиболее эффективна для обработки последовательностей данных. Трансформеры, как и рекуррентные нейронные сети, также предназначены для обработки последовательностей, таких как текст на естественном языке [5, 6].

Одной из разновидностей ИИ являются большие языковые модели (Large Language Models; LLM), основанные на архитектуре трансформеров и обученные на огромных массивах текстовых данных для выполнения широкого спектра задач, связанных с обработкой естественного языка (Natural Language Processing; NLP), таких как генерация текста, перевод, суммаризация, вопросно-ответные системы, кодирование и другие [7].

Основной задачей NLP является обеспечение эффективного взаимодействия между человеком и компьютерной системой посредством естественного языка. Современные NLP-модели применяются в интеллектуальных поисковых системах, голосовых помощниках, чат-ботах, системах автоматического перевода, анализе тональности текста, обработке документов и генерации текстовой информации [8]. Интеллектуальный анализ текста включает ряд методов, используемых для характеристики и преобразования текста. В рамках интеллектуального анализа текста NLP представляет собой набор синтаксических и/или семантических алгоритмов обработки, основанных на правилах или статистических данных, которые могут использоваться для сегментации, извлечения или анализа текстовых данных. Различие подходов состоит в том, что интеллектуальный анализ текста использует сами слова в качестве единицы анализа

(например, частота, наличие или отсутствие конкретных интересующих слов), в то время как методы NLP используют базовые метаданные, включая содержание и шаблоны фраз. И NLP, и интеллектуальный анализ текста используются в ряде онлайн-областей, связанных со здоровьем, таких как психическое здоровье, онкология и инфекционные заболевания [9].

В настоящее время NLP-модели активно реализуются как в отечественных, так и в зарубежных интеллектуальных системах. Среди российских разработок можно выделить такие платформы как GigaChat, Алиса, Gureev Pro AI. Среди зарубежных NLP-платформ наибольшее распространение получили Claude AI, ChatGPT, Google Gemini, DeepSeek, Kimi, Qwen и Perplexity AI. Данные системы основаны на архитектуре Transformer и способны выполнять глубокий анализ информации, генерировать тексты, осуществлять интеллектуальный поиск, обрабатывать научные материалы, создавать программный код и автоматизировать аналитическую деятельность [6].

Развитие технологий ИИ открывает новые возможности для автоматизации рутинных процессов фармаконадзора, однако их внедрение требует оценки эффективности, надёжности и соответствия требованиям защиты данных. Актуальность данной проблемы обусловлена ростом объёма информации о безопасности лекарственных средств и необходимостью повышения качества и скорости её обработки. Исследование возможностей применения NLP-систем и других ИИ-моделей имеет важное значение для совершенствования процессов мониторинга безопасности лекарственных препаратов и дальнейшего развития цифровых технологий в фармацевтической отрасли.

Применение ИИ-моделей для оптимизации рутинных процессов фармаконадзора и преимуществ их внедрения / Application of AI models for optimizing routine pharmacovigilance processes and the benefits of their implementation

При оценке потенциала внедрения ИИ-моделей в процессы ФН необходимо принимать во внимание ряд существенных аспектов, подробно изложенных в отчёте рабочей группы XIV Совета международных организаций медицинских наук (CIOMS) «Искусственный интеллект в фармаконадзоре» [10].

Одним из фундаментальных аспектов среди них является защита конфиденциальности данных. В рамках своей профессиональной деятельности специалисты по ФН работают с персональными данными пациентов, а действующее законодательство, нормативные акты и руководящие документы предусматривают комплекс мер, направленный на обеспечение конфиденциальности, анонимности,

автономии и контроля в отношении чувствительных и потенциально идентифицируемых медицинских данных. Помимо этого, значительная часть деятельности в сфере ФН связана с внутренними документами компании, которые в соответствии с соглашениями о конфиденциальности не подлежат разглашению третьим сторонам.

Совокупность указанных ограничений исключает возможность использования общедоступных решений, таких как Claude, ChatGPT, Google Gemini и других, несмотря на то что данные модели представляют собой готовые к применению инструменты с широким спектром функциональных возможностей, не требующие длительного обучения. Вместе с тем ряд процессов в ФН предполагает работу с открытыми данными, что допускает применение перечисленных моделей. Указанные процессы рассматриваются ниже.

Поиск и систематизация научной литературы / Scientific literature search and systematization

Поиск научной литературы — один из процессов, охватывающий практически все направления ФН: оценку причинно-следственной связи, анализ сигналов, составление периодических отчётов по безопасности (ПООБ) и планов управления рисками (ПУР), подготовку обучающих материалов в рамках дополнительных мер минимизации рисков, проведение оценки соотношения «польза-риск», подготовку ответов на запросы регуляторных органов и ряд других задач.

Необходимо подчеркнуть, что в данной главе не рассматривается применение ИИ для мониторинга научной медицинской литературы на еженедельной основе или за определённый временной период. Речь идёт о возможности тематического поиска литературы по заранее заданным критериям.

Также данное направление является единственным в настоящей статье, где рассматривается применение не NLP-моделей, а моделей семантического поиска.

Процесс поиска нужной литературы зачастую осуществляется вручную. Специалист обращается к библиографическим базам данных (PubMed, Google Scholar, КиберЛенинка, eLIBRARY), формирует запрос с применением ключевых слов, фильтров, логических операторов (И, ИЛИ, НЕ), после чего последовательно просматривает заголовки и аннотации статей для оценки их релевантности. Данный процесс достаточно трудоёмок. Можно столкнуться как с необходимостью просмотра значительного массива публикаций, большинство из которых не отвечают критериям отбора, так и с малым числом публикаций или их полным отсутствием. В результате приходится расширять запрос, убирать фильтры или обобщать критерии, что

неизбежно влечёт за собой дополнительный объём работы, который не всегда приводит к нужному результату.

Применение ИИ-моделей способно существенно оптимизировать данный процесс, прежде всего за счёт исключения этапа сплошного просмотра всех предложенных публикаций. По сравнению с ручным поиском в библиографических базах данных применение ИИ-моделей обладают рядом значимых преимуществ:

- более высокая точность поиска. При грамотно составленном запросе ИИ-модель, как правило, выдаёт релевантные статьи с их кратким описанием. Это позволяет оперативно оценить соответствие публикации заданным критериям;
- расширенные возможности поиска по критериям, недоступным в стандартных библиографических базах. Например, поиск метаанализов или систематических обзоров с наличием показателей относительного или абсолютного риска, ретроспективных исследований с анализом факторов риска, или описаний клинических случаев с данными о времени развития нежелательной реакции от момента начала применения препарата;
- информирование об отсутствии релевантных публикаций. В отличие от ручного поиска, при котором специалист тратит время, прежде чем убедиться в отсутствии статей по заданной теме, ИИ-модель сообщает об этом незамедлительно. Это позволяет сразу скорректировать критерии поиска или принять решение об отсутствии статей по рассматриваемому вопросу;
- существенное сокращение времени. Благодаря повышенной точности и расширенным критериям поиска значительно снижаются временные затраты на получение необходимых данных.

Таким образом, применение ИИ-моделей для поиска и систематизации научной литературы позволяет значительно повысить скорость и эффективность одного из наиболее трудоёмких вспомогательных процессов в ФН.

Извлечение данных с помощью больших языковых моделей, генерация резюме публикаций / Data Extraction Using Large Language Models and Generation of Publication Summaries

Следующим этапом после нахождения релевантной публикации является её прочтение с целью извлечения необходимых данных. Опытные специалисты, как правило, не читают статью целиком, а целенаправленно ищут нужную информацию по ключевым словам или обращаются непосредственно к соответствующему разделу. Тем не менее даже такой подход требует времени и не исключает риска пропуска важных данных, особенно если искомая

информация содержится в объёмных таблицах или графиках, или специалист работает в условиях высокой нагрузки.

Применение LLM позволяет существенно ускорить этот процесс. Достаточно сформулировать запрос с указанием необходимых данных, после чего модель либо представит резюме запрашиваемой информации, либо сообщит об её отсутствии в статье. Дополнительным преимуществом данного подхода является простота верификации ответа, так как любой фрагмент, сгенерированный моделью, можно проверить, найдя соответствующий текст в исходной публикации. Практическим примером применения данного сценария может служить извлечение данных для характеристики рисков в разделе 16.4 ПООБ или модуле CVII ПУР (например, факторов риска, времени развития нежелательной реакции от начала применения препарата, специфических клинических проявлений, исходов и мер по обратимости).

Другим сценарием является подготовка резюме публикации, например, для разделов 11, 17.1, 17.2, 18.1 ПООБ или модуля CI ПУР. В данном случае достаточно указать, какие аспекты статьи должны быть отражены в резюме. Следует учитывать, что стиль изложения, генерируемый моделью при первых итерациях, может не в полной мере соответствовать требованиям конкретного документа. Для достижения приемлемого результата необходима предварительная калибровка модели. При работе с открытыми решениями, в большинстве случаев, достаточно вручную отредактировать несколько текстов, загрузить их в качестве образцов и задать инструкцию придерживаться заданного стиля. После такой калибровки модель становится готовым инструментом, способным значительно сократить временные затраты на подготовку документов.

Применение LLM в описанном ключе возможно и для работы с внутренними документами компании, например, для извлечения данных о нежелательных явлениях, зафиксированных в ходе клинического исследования, из соответствующего отчёта. Однако в этом случае использование открытых моделей недопустимо и требуются внутренние, обученные на корпоративных данных решения с налаженной системой периодического контроля качества. Данный аспект будет подробнее рассмотрен ниже.

Подготовка и обработка индивидуальных сообщений о нежелательных реакциях / Preparation and Processing of Individual Case Safety Reports (ICSRs)

Число ИСНР, поступающих в отделы ФН фармацевтических компаний, неуклонно растёт. При этом качество и объём содержащихся в них данных существенно варьируются: от кратких сообщений

с минимальным набором сведений (демографические характеристики пациента и описание нежелательной реакции) до обширных неструктурированных текстов или копий документов в формате pdf или jpg, включающих сложные лабораторные показатели и клинически значимую информацию, которую специалист может не заметить при ручной обработке. Примерами такой информации служат несоответствие фактического показателя к применению препарата зарегистрированному показанию (например, его off-label назначение при почечноклеточном раке вследствие ошибочной интерпретации, вызванной визуальным сходством терминов с зарегистрированным показанием, — лечение печёночноклеточного рака) или ошибки в расчёте дозы относительно массы тела пациента и др. Дополнительную нагрузку создают периоды резкого увеличения потока ИСНР (как это наблюдалось в период пандемии коронавирусной инфекции), которые при ограниченном штате сотрудников неизбежно ведут к снижению качества обработки сообщений и риску пропуска клинически важных сведений. Вместе с тем фармацевтические компании сохраняют обязанность своевременно реагировать на сообщения о нежелательных реакциях в целях защиты общественного здоровья и оперативного выявления и устранения проблем по безопасности.

Ранее для решения этих задач применялся подход на основе распознавания именованных сущностей (Named Entity Recognition; NER) — технология, позволяющая выявлять и классифицировать ключевые элементы информации в неструктурированных текстах (наименования нежелательных реакций, квалификация репортера, страна, специфические термины) с использованием заранее заданной разметки. Однако на практике данный подход не обеспечил стабильного улучшения процессов обработки ИСНР [10].

Применение LLM открывает новые возможности для ускорения обработки ИСНР при сохранении качества. Хорошо обученная LLM способна извлекать из исходных данных (например, E2B-файлов, форм CIOMS, публикаций в научной литературе) заранее определённый перечень сведений: 4 минимальных критерия валидности ИСНР, медицинский анамнез, дату начала применения подозреваемого препарата, время развития и разрешения нежелательной реакции, исход и сопутствующую терапию. На основе извлечённых данных модель может проводить анализ случая, оценку причинно-следственной связи и определять недостающую информацию, которую необходимо запросить для полноценной оценки. Следующим шагом LLM формирует структурированное резюме случая в заранее установленном формате и стиле изложения (например, по логике *anamnesis morbi*).

Рабочая группа XIV CIOMS в своем отчёте [10] уже описала практический сценарий применения LLM для извлечения данных при обработке ИСНР. В нем представлены результаты экспериментального исследования, в рамках которого был выстроен полуавтоматический процесс обработки ИСНР, состоящий из трёх этапов. На первом этапе входные документы различных форматов приводились к единому виду. Затем модель GPT-4 извлекала данные с помощью структурированного JSON-шаблона, содержащего подсказки о вероятном расположении информации в документе. На третьем этапе текстовые ответы модели автоматически сопоставлялись с предопределёнными значениями полей. Для оценки эффективности был разработан графический интерфейс, позволявший сравнить полностью ручную обработку с процессом, дополненным ИИ. Четыре опытных специалиста были случайным образом распределены между двумя вариантами работы, а система фиксировала чистое время обработки.

Согласно полученным результатам, точность извлечения составила 85–100 % для документов по клиническим исследованиям, 60–100 % для сообщений из программ поддержки пациентов и 67–100 % для случаев из медицинской литературы. Применение LLM сократило затраты времени на 39 %, что позволило сэкономить в среднем около 20 минут на каждое извещение. Из примерно 69 точек данных, извлечённых моделью, ручной корректировки требовали лишь 2,4 [10].

Таким образом, такой подход позволяет существенно сократить время обработки ИСНР, снизить риск пропуска клинически значимой информации и максимально унифицировать стиль описания случаев.

Подготовка справочных, информационных материалов и адаптация текстов / Preparation of Reference and Information Materials and Text Adaptation

Важным направлением ФН является подготовка информационных материалов для специалистов здравоохранения (например, руководств для врачей) и пациентов (например, памяток) в рамках дополнительных мер минимизации рисков.

Согласно требованиям надлежающей практики ФН [11], образовательные инструменты должны быть адаптированы к потребностям целевой аудитории. На практике это означает необходимость обеспечить понятность текста как для специалистов здравоохранения, так и для пациентов, не имеющих медицинского образования. При этом адаптация профессионального медицинского текста, содержащего узкоспециализированную терминологию, к формату, доступному для пациента представляет

некоторые затруднения даже для опытного специалиста и требует временных затрат. В случае препаратов с инновационным механизмом действия (например, средств генной терапии) подготовка доступного обучающего материала может вызывать затруднения и для аудитории врачей.

Применение LLM способно существенно ускорить этот процесс. Модель может оперативно формулировать сложные описания, адаптируя язык и стиль изложения под конкретную целевую аудиторию — от специалиста здравоохранения до пациента. По аналогии с обработкой ИСНР, описанной выше, LLM способна формировать структурированный текст на основе имеющихся исходных материалов (например, общая характеристика лекарственного препарата, научные публикации, иные информационные источники) в соответствии с заранее заданной структурой или шаблоном. Данный подход применим и при подготовке разделов по безопасности листка-вкладыша для пациента. LLM позволяет адаптировать текст из общей характеристики лекарственного препарата, упрощая медицинский нарратив при полном сохранении его смысла.

Таким образом, применение LLM при подготовке информационных материалов позволяет существенно сократить временные затраты на создание и адаптацию текстов для различных целевых аудиторий. Особую ценность данный подход представляет в работе со сложными терапевтическими областями, где адаптация профессионального медицинского текста для пациентов является трудоёмкой задачей.

Анализ соотношения «польза-риск» / Benefit-Risk Analysis

Одной из ключевых целей ФН является оценка того, превышает ли польза от применения лекарственного препарата его потенциальные риски, по результатам анализа накопленных данных о безопасности. Внедрение NLP в процесс оценки соотношения «польза-риск» представляет собой перспективное направление развития ФН.

На сегодняшний день разработано множество методов оценки потенциальной пользы и рисков лекарственной терапии, которые классифицируются на количественные, полуколичественные и качественные. Тем не менее на практике преобладают качественные методы, среди которых наибольшее распространение получили PrOACT-URL, Benefit-Risk Framework, модель BRAT (Benefit-Risk Action Team) и ряд других [12]. Несмотря на методологические различия между ними, все перечисленные подходы можно интегрировать с NLP-системами.

Вместе с тем, из всех рассматриваемых в настоящей статье направлений применения ИИ данное направление является наиболее трудоёмким с точки

зрения реализации. Качественные методики, как правило, предполагают ответы на определённый набор вопросов. Например:

- какое заболевание подлежит лечению и какова степень его тяжести;
- в чём выражается ожидаемая польза (излечение, продление жизни, купирование симптомов);
- какие риски сопряжены с применением препарата, какова их частота и управляемость;
- существуют ли альтернативные варианты терапии и каковы их сравнительные преимущества и недостатки.

Для формирования ответа на каждый из этих вопросов модели необходимы специфические обучающие данные: общая характеристика лекарственного препарата, отчёты о клинических исследованиях, эпидемиологические данные, клинические рекомендации и другие источники. Таким образом, разработка подобной модели требует значительных временных затрат на сбор данных, обучение и последующую валидацию качества.

Тем не менее, внедрение такой модели позволяет автоматизировать рутинную часть работы, а именно анализ и систематизацию больших массивов данных с последующим их описанием, оставляя специалисту самый ответственный этап — итоговое взвешивание и принятие решения. Такой подход обеспечивает прозрачность оценки для регуляторных органов и способствует повышению качества, объективности, доказательности, воспроизводимости и достоверности проводимой оценки, снижая влияние человеческого фактора, когда специалист может непреднамеренно акцентировать внимание на данных, подтверждающих его мнение о препарате. При этом принципиально важно, что ИИ не замещает экспертное суждение специалиста, а усиливает его, концентрируя человеческий ресурс на этапах, требующих профессиональной и этической ответственности.

Пример применения ИИ-модели для схожего сценария представлен в отчёте CIOMS [10]. Рабочая группа исследовала применимость ИИ-моделей для автоматизации, стандартизации и поддержки принятия экспертных решений в области оценки причинно-следственной связи. Для обучения и тестирования моделей использовался обширный гетерогенный набор данных, объединявший спонтанные сообщения, данные клинических исследований и медицинскую литературу. Набор включал демографические характеристики пациентов, анамнез, сопутствующие заболевания, широкий спектр лекарственных препаратов и вакцин, а также разнообразные типы нежелательных явлений, закодированных по терминологии MedDRA. Архитектура модели предусматривала извлечение признаков из

структурированных полей и текстовых нарративов с применением NLP и LLM, расчёт суррогатных метрик, в частности, по шкале Наранжо или критериям ВОЗ, и финальную классификацию степени причинно-следственной связи от «сомнительной» до «определённой».

Данная модель показала высокую воспроизводимость результатов, существенно снижая субъективный фактор. ИИ-модель эффективно учитывала скрытые кофакторы, такие как возраст, сопутствующую терапию, которые нередко упускаются при ручном анализе. ИИ-модель успешно классифицировала случаи по уровню неопределённости: очевидные и хорошо задокументированные реакции обрабатывались автоматически, тогда как сложные и пограничные направлялись на углублённый консиллум к экспертам [10].

Несмотря на то, что данный пример относится к оценке причинно-следственной связи, а не к анализу соотношения «польза-риск» напрямую, он наглядно демонстрирует принципиальную применимость аналогичного подхода и в этой области. Логика процесса во многом схожа: обучение модели на большом массиве разнородных данных с последующим заполнением заранее определённых полей на их основе. Отличие состоит лишь в том, что в случае анализа соотношения «польза-риск» эти поля определяются не шкалой Наранжо или критериями ВОЗ, а, например, структурой методологии PrOACT-URL.

Проверка соответствия регуляторным требованиям и стандартам отчётности / Regulatory Compliance and Reporting Standards Verification

Все документы в сфере ФН должны соответствовать установленным требованиям и следовать определённой структуре, включая обязательные разделы, регламентированные документами соответствующих регуляторных органов и отраслевых стандартов (ЕЭК, CIOMS, FDA, EMA, ICH).

Несмотря на то, что основные требования к структуре документов унифицированы, отдельные аспекты могут варьироваться, что создаёт дополнительные сложности для фармацевтических компаний, осуществляющих деятельность в нескольких странах с разными регуляторными органами. Необходимость детального изучения каждого регуляторного документа и шаблона с целью выявления таких различий является трудоёмкой и времязатратной задачей, не исключающей риска пропуска важных требований и, как следствие, отклонений и повторных подач документов.

Одним из инструментов решения данной проблемы может служить применение NLP-моделей в двух основных сценариях.

Первый сценарий — проверка соответствия формальным требованиям к структуре документов. NLP-модели с шаблонным распознаванием или специализированные чек-листы, интегрированные с LLM, способны верифицировать наличие всех обязательных разделов и выявлять несоответствия форматам CIOMS, FDA и других регуляторных органов.

Второй сценарий — проверка соответствия содержания документа. NLP-модель может анализировать текст документа и сопоставлять его с требованиями руководящих документов регуляторов. Например, проверять, соответствует ли структура ПООБ рекомендациям ICH E2C (R2), отражены ли требования модуля IX Надлежащей практики фармаконадзора в описании сигнала безопасности, корректно ли интерпретированы серьёзность нежелательной реакции и причинно-следственная связь. Особую практическую ценность данный подход представляет в ситуациях, когда одно и то же ИСНР необходимо направить одновременно в Росздравнадзор, FDA и EMA, каждый из которых предъявляет собственные требования к языку, формату и степени детализации.

Внедрение NLP-моделей в процессы проверки документации позволяет специалисту по ФН сосредоточиться на содержательной и медицинской составляющей документа, не отвлекаясь на верификацию соответствия формальным требованиям. Ожидается также снижение числа запросов со стороны регуляторных органов, обусловленных формальными несоответствиями. В случае же поступления подобных запросов NLP-модели могут дополнительно применяться для анализа и систематизации замечаний регулятора, формируя тем самым расширенную базу требований, которая будет учитываться при последующей проверке документов.

Основные ограничения и риски ИИ-моделей / Key Limitations and Risks of AI Models

В предыдущих главах рассмотрены преимущества внедрения ИИ-моделей в практическую деятельность специалиста по ФН, а именно сокращение времени выполнения рутинных задач, повышение стандартизации и качества документов, возможность сосредоточиться на экспертной аналитической работе, а также снижение влияния человеческого фактора при обработке больших объёмов данных. Вместе с тем применение ИИ-моделей сопряжено с рядом существенных ограничений и рисков, которые рассматриваются в данном разделе.

Риск ошибок и недостоверной генерации («галлюцинации»). Несмотря на постепенное повышение качества современных LLM, они по-прежнему

подвержены так называемым «галлюцинациям» — генерации правдоподобных, но фактически недостоверных ответов, содержащих сфабрикованные факты, ложные ссылки или логические ошибки. В контексте ФН это может повлечь серьезные последствия, среди которых: неверная оценка серьезности случая и, как следствие, несвоевременная подача ИСНР в регуляторный орган, выявление ложных сигналов или наоборот пропуск существующих, некорректная оценка соотношения «польза-риск», неточные формулировки в памятке для пациента или листке-вкладыше, вводящие пациента в заблуждение. Поскольку точность информации в ФН непосредственно влияет на безопасность пациентов и своевременность выявления проблем безопасности, риск недостоверной генерации должен быть в обязательном порядке учтен при планировании применения LLM [10].

Аналогичный риск существует и при использовании моделей семантического поиска для систематизации литературы. При отсутствии публикаций по заданным критериям модель может сгенерировать несуществующую статью с правдоподобно указанными авторами, названием журнала и даже идентификатором DOI.

Недетерминированность. Генеративные модели не детерминированы. То есть они выдают разные ответы на один и тот же запрос без изменения самой модели. Это затрудняет проверку стабильности системы [10].

Зависимость от качества и количества данных. Качество работы ИИ-моделей зависит от качества обучающих данных. Однако данные ФН часто характеризуются несогласованностью, неполнотой, ошибками кодирования и высокой вариативностью. Также ИИ-модели могут показывать неудовлетворительные результаты для отдельных групп населения (разделение по расе, гендеру, возрасту или социально-экономическим факторам) или редких нежелательных реакций, если эти данные были мало представлены в обучающей выборке. Всё это снижает точность ИИ-моделей [10].

Перенос и усиление предвзятости человека. Поскольку ИИ-модели обучаются на данных, созданных людьми, они будут перенимать и, возможно, даже усиливать скрытую или явную предвзятость и дискриминационные паттерны человека [10].

Риск утечки конфиденциальных данных. Как отмечалось ранее, использование открытых ИИ-моделей при работе с персональными данными пациентов и внутренней документацией компании категорически недопустимо. Вместе с тем даже при разработке собственной ИИ-модели, функционирующей в рамках корпоративной инфраструктуры, полностью исключить риск утечки данных не представляется возможным [10].

Описанные ограничения и риски носят критически важный характер при планировании внедрения ИИ-моделей в рутинные процессы ФН и обуславливают необходимость валидации, систематической проверки результатов («фактчекинг»), контроля качества обучающих и последующих генерируемых данных, а также реализации технических мер защиты от несанкционированного доступа и утечек информации. Указанные меры подробно рассматриваются в следующем разделе.

Практические аспекты внедрения / Practical Aspects of Implementation

Для полноценного внедрения ИИ-моделей в деятельность специалиста по ФН необходимо обеспечить достоверность и надёжность принимаемых ими решений. Достоверность означает, что модель достигает поставленной цели в пределах допустимых параметров [10]. Для этого требуется предварительное определение приемлемых показателей производительности, подбора репрезентативных данных для обучения и тестирования, оценка эффективности модели в реалистичных условиях и её интеграции в действующую систему обеспечения качества. Надёжность, в свою очередь, означает стабильное достижение поставленных целей с учётом вариативности входных данных. В своем отчёте CIOMS выделяет 5 ключевых аспектов, которые необходимо принимать во внимание при внедрении ИИ-модели [10].

Спецификация задачи предполагает чёткое определение цели и области применения модели, разработку документированных требований и критериев оценки, а также формирование тестовых наборов данных, отражающих предполагаемую область применения.

Оценка производительности подразумевает демонстрацию адекватной точности и надёжности модели в реалистичных условиях с применением как количественных метрик (точность, полнота), так и качественного анализа результатов.

Устойчивость характеризует способность модели сохранять стабильную работу при вариациях и дрейфе данных (в т. ч. при случайных изменениях формата). Для её обеспечения необходимо тестирование на различных подвыборках (по источникам, регионам, языкам), а также проведение испытаний на устойчивость к намеренным искажениям входных данных.

Стабильность означает воспроизводимость результатов при повторных запусках на одних и тех же данных. Для её обеспечения необходимы повторные прогоны, ведение журналов параметров, верификация версии модели и оценка степени согласованности выходных данных для стохастических методов.

Адаптивность (возможность дообучения) — возможность обновления модели на основе новых данных. Данный аспект предполагает непрерывный мониторинг производительности, выявление дрейфа данных, наличие механизма дообучения на актуальных данных, а также разработку плана управления изменениями с переоценкой модели на основе эталонных наборов данных.

Неотъемлемым условием внедрения ИИ-моделей в процессы ФН является обеспечение их прозрачности [10]. Требуется открытое информирование о том, когда и каким образом ИИ-модели применяются для решения ключевых задач. При этом описание применяемых решений должно быть исчерпывающим: необходимо раскрывать архитектуру модели, характер ожидаемых входных и выходных данных, а также уровень и форму взаимодействия человека с ИИ-моделью.

Особой формой прозрачности является объяснимость ИИ-модели — возможность понять, каким образом система пришла к конкретному результату. Практическое значение объяснимости состоит в том, что она позволяет понять логику формирования ответа ИИ-модели и, при необходимости, оспорить полученный результат.

Вместе с тем необходимо учитывать существенное ограничение генеративных LLM: несмотря на то что такие модели могут формировать внешне убедительные обоснования своих результатов, эти обоснования представляют собой лингвистические конструкции, а не отражение реальных внутренних вычислений модели, и по своей сути являются постфактум рационализацией. В связи с этим для применения в ФН предпочтительно использование архитектуры Retrieval-Augmented Generation (генерация ответа, дополненная результатами поиска), которая не позволяет модели «фантазировать», а заставляет искать ответы строго в рамках изолированной базы документов. Ещё одним техническим решением для борьбы с галлюцинациями, ложной аргументацией и недетерминированностью LLM является привязка к источнику, т.е. требование предоставлять обоснования, привязанные к конкретным доказательствам (с ссылками на фрагменты входных данных или исходные документы). До включения сгенерированных LLM обоснований в аудиторский след рекомендуется проведение тестов на их достоверность [10].

Если говорить о качестве данных, то одним из требований к формированию обучающих данных можно считать структурную полноту каждого обучающего материала. Такой материал должен содержать заранее определённый набор обязательных элементов, и, при отсутствии хотя бы одного из них, обучающий материал признаётся непригодным для

включения в обучающую выборку независимо от качества остального содержимого.

Для минимизации эффекта переноса предвзятостей и ошибок человека возможно привлечение к оценке качества обучающих данных нескольких специалистов, а также специалистов с различным профессиональным профилем (например, клинических фармакологов, регуляторных экспертов и специалистов по безопасности лекарственных средств). Расхождение в оценках будет являться основанием корректировки обучающего материала перед его включением в обучающую выборку.

А вот для решения проблемы недостаточности количества данных для обучения ИИ-модели на текущий момент нет готового решения. Применение синтетических данных в ФН нельзя считать безопасным и надёжным по умолчанию. В связи с этим в ситуациях, когда объём доступных обучающих данных недостаточен, более обоснованным решением будет временный отказ от применения ИИ-модели в данном направлении с одновременным целенаправленным накоплением необходимых данных для последующего переобучения модели.

Обеспечение конфиденциальности данных при работе с ИИ-моделями предполагает реализацию комплекса мер. Согласно рекомендациям CIOMS [10], основными мерами защиты являются анонимизация и псевдонимизация данных. Практическим примером служит обучение алгоритмов на де-идентифицированных ИСНР, в которых персональные данные (инициалы и адреса пациентов и т.п.) заменены на условные идентификаторы или указан только возраст пациента в полных годах вместо точной даты рождения. Также при подготовке обучающих данных необходимо убедиться, что в них содержится только необходимая информация и отсутствует лишняя и ненужная для обучения модели.

К другим мерам защиты относятся использование закрытых локальных моделей, функционирующих в защищённом контуре, организация мониторинга запросов и данных, проведение регулярных аудитов вводимых и выводимых данных, применение политики хранения и удаления данных, закрепление требований к защите данных в договорных соглашениях с подрядчиками, проведения оценки воздействия на защиту данных, назначения ответственного сотрудника по защите данных, а также обеспечение регулярного обучения персонала и проведение аудитов [10].

Для успешной реализации всех перечисленных аспектов внедрения ИИ-модели недостаточно одного или двух человек. Требуется формирование многопрофильной команды. Успешная интеграция ИИ в процессы ФН требует привлечения междисциплинарной экспертизы на всех этапах жизненного цикла системы — от разработки до повседневной

эксплуатации. Это достигается посредством тесного взаимодействия специалистов различных направлений: ФН, обеспечения качества, науки о данных, информационных технологий, анализа платформ, этики, юриспруденции, защиты персональных данных и управления проектами [10].

Принципиально важно, чтобы сотрудники, непосредственно работающие, например, с ИСНР, принимали участие на этапах проектирования, тестирования и внедрения ИИ-моделей. Это является необходимым условием для обеспечения соответствия разрабатываемых решений реальным задачам и ожиданиям конечных пользователей.

Даже хорошо обученная и прошедшая валидацию ИИ-модель, разработанная на большом массиве вариативных данных, требует постоянного человеческого контроля. Уровень контроля над ИИ-моделью должен соответствовать потенциальным последствиям её ошибок или искажённых выводов [10]. В зависимости от характера наблюдаемой активности и степени автономии системы выделяют три формы человеческого надзора:

- *ННТЛ (Human-in-the-Loop, человек в цикле)* — человек участвует в принятии решений на каждом этапе работы системы.
- *НОТЛ (Human-on-the-Loop, человек над циклом)* — человек вовлечён в проектирование и мониторинг системы, однако не участвует в каждом отдельном решении.
- *ННС (Human-in-Command, человек управляет)* — человек определяет стратегию применения ИИ, включая условия его использования и право отказать от него.

На начальных этапах внедрения предусматривается высокий уровень участия человека (ННТЛ).

По мере накопления уверенности в стабильности работы системы степень вовлечённости специалиста по ФН в контроль качества выдаваемых решений может быть постепенно снижена.

Приведённые здесь аспекты по внедрению не являются исчерпывающими (особенно в части валидации), но могут служить основой для начального этапа внедрения ИИ-моделей в рутинные процессы ФН.

Закключение / Conclusion

ИИ-модели и, в частности, NLP-модели обладают значительным потенциалом для внедрения в рутинные процессы ФН, так как позволяют существенно сократить временные затраты на выполнение рутинных задач, повысить стандартизацию и качество документов, снизить влияние человеческого фактора. Всё это позволяет специалисту по ФН уделять больше времени экспертной аналитической работе.

Вместе с тем успешная интеграция ИИ-моделей невозможна без системного подхода к управлению сопутствующими рисками. Принципиально важно, что ИИ не замещает профессиональное суждение специалиста, а выступает инструментом его поддержки. Ответственность за принятые решения остаётся за человеком.

Внедрение ИИ-моделей в рутинные процессы ФН не является единовременным решением. Это непрерывный процесс, требующий междисциплинарного взаимодействия, чёткой спецификации задач, систематической валидации и поэтапного роста доверия к системе на основе верифицированных результатов. При соблюдении этих условий ИИ способен стать полноценным инструментом повышения эффективности процессов ФН.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы. Широбоков Я. Е. — поиск и анализ литературы, написание черновика рукописи; Молчанова Ю. А. — поиск литературы, написание статьи; Чумак Е. П. — редактирование статьи; Скрипкин А. Ю. — редактирование статьи.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the research and preparation of the manuscript, read and approved the final version of the article before publication, and agreed to be responsible for all aspects of the work, including proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work. Shirobokov Y. E. — literature search and analysis, manuscript writing; Molchanova Yu. A. — literature search and analysis, manuscript writing; Chumak E. P. — manuscript editing; Skripkin A. Yu. — manuscript editing.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Широбокров Ярослав Евгеньевич — к. фарм. н., специалист группы экспертизы безопасности лекарственных средств департамента безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: ye.shirobokov@rpharm.ru

ORCID ID: 0000-0002-7313-3432

РИНЦ SPIN-код: 5767-3000

Молчанова Юлия Андреевна — специалист группы экспертизы безопасности лекарственных средств департамента безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Российская Федерация

e-mail: ya.molchanova@rpharm.ru

ORCID ID: 0009-0009-5649-2159

Чумак Евгения Павловна — к. м. н., руководитель группы экспертизы безопасности лекарственных средств департамента безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Российская Федерация

e-mail: chumak@rpharm.ru

Скрипкин Алексей Юрьевич — директор департамента безопасности лекарственных средств АО «Р-Фарм», Российская Федерация

e-mail: skripkin@rpharm.ru

ABOUT THE AUTHORS

Yaroslav E. Shirobokov — Cand. Sci. (Pharm.), Specialist of Drug Safety Expertise Group, Drug Safety and Pharmacovigilance department, JSC R-Pharm, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: ye.shirobokov@rpharm.ru

ORCID ID: 0000-0002-7313-3432

RSCI SPIN-code: 5767-3000

Yuliya A. Molchanova — Specialist of Drug Safety Expertise Group, Drug Safety and Pharmacovigilance department, JSC R-Pharm, Russian Federation

e-mail: ya.molchanova@rpharm.ru

ORCID ID: 0009-0009-5649-2159

Eugenia P. Chumak — Cand. Sci. (Med.), Head of Drug Safety Expertise Group, Drug Safety and Pharmacovigilance department, JSC R-Pharm, Russian Federation

e-mail: chumak@rpharm.ru

Aleksei Yu. Skripkin — Director of Drug Safety and Pharmacovigilance department, JSC R-Pharm, Russian Federation

e-mail: skripkin@rpharm.ru

Литература / References

1. Фоменко Н. М., Кузьмина Д. А., Миргород Е. П. Применение искусственного интеллекта в сфере государственного управления: риски, возможности, перспективы. *Вестник евразийской науки*. 2025;17(4):73FAVN425. [Fomenko N.M., Kuzmina D.A., Mirgorod E.P. Application of artificial intelligence in the field of public administration: risks, opportunities, prospects. *The Eurasian Scientific Journal*. 2025;17(4):73FAVN425 (In Russ.)].
2. Haykin S. *Neural Networks and Learning Machines*. 3rd ed. Pearson Education, 2009.
3. Goodfellow I., Bengio Y., Courville A. *Deep Learning*. MIT Press, 2016.
4. ГОСТ Р 71476-2024. Искусственный интеллект. Концепции и терминология искусственного интеллекта. М.: Российский институт стандартизации, 2024. 62 с. [GOST R 71476-2024. Artificial Intelligence. Concepts and Terminology of Artificial Intelligence. Moscow: Russian Institute of Standardization, 2024. 62 p. (In Russ.)].
5. Рахимов Т. Ю., Харисов А. Р. Исследование применимости нейросетевой архитектуры трансформера в детекции сетевых вторжений (DDoS, DrDoS). *Вестник науки*. 2026;4(97): 880-915. [Rakhimov T. Yu., Kharisov A. R. Study of the applicability of the transformer neural network architecture in detecting network intrusions (DDoS, DrDoS). *Science Bulletin*. 2026;4(97): 880-915. (In Russ.)].
6. Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention Is All You Need. *Advances in Neural Information Processing Systems*. 2017. arXiv:1706.03762.
7. Габидуллина Л. Ф., Котловский М. Ю. Этика применения LLM-моделей в медицине и науке. *Медицинская этика*. 2025;(3):9–13. DOI: 10.24075/medet.2025.016. [Gabidullina L.F., Kotlovskiy M.Yu. Ethics of applying LLM-models in

- medicine and science. *Medicla Ethics*. 2025;(3): 9–13. doi: 10.24075/medet.2025.016 (In Russ.).
8. Goldberg Y. Neural Network Methods for Natural Language Processing. Morgan & Claypool Publishers, 2017.
9. Dreisbach C, Koleck TA, Bourne PE, Bakken S. A systematic review of natural language processing and text mining of symptoms from electronic patient-authored text data. *Int J Med Inform*. 2019 May;125:37-46. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2019.02.008.
10. Artificial intelligence in pharmacovigilance. CIOMS Working Group XIV report. Geneva: Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 2025.
11. Решение Совета ЕЭК № 87 от 3 ноября 2016 г. Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза. [Decision of the EEC Council No. 87 of November 3, 2016 On approval of the Rules of Good Pharmacovigilance Practice of the Eurasian Economic Union.]
12. Переверзев А.П., Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., и др. Качественные методы определения отношения польза / риск фармакотерапии. *Безопасность и риска фармакотерапии*. 2014;(2):22-27 [Pereverzev A.P., Mironov A.N., Bunyatyan N.D., et al. Qualitative methods of benefit / risk assessment. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2014;(2):22-27. (In Russ.)].



Экономические аспекты респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первых лет жизни на основе реальных данных

Колбин А. С.^{1,2}, Лиознов Д. А.^{1,3}, Касимова А. Р.^{1,4}, Даниленко Д. М.³, Столяров К. А.³,
Балыкина Ю. Е.², Проскурин М. А.²

¹ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова», Санкт-Петербург, Российская Федерация

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

³ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация

⁴ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Аннотация

Актуальность. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) идентифицирован как наиболее распространённая причина острых вирусных инфекций дыхательных путей у младенцев и детей. Сама РСВ-инфекция в большинстве случаев протекает в лёгкой или среднетяжёлых формах, не требующих госпитализации. Преобладание нетяжёлых форм РСВ-инфекции у детей не означает отсутствия последствий заболевания для экономики страны и общества в целом. При тяжёлых формах заболевания может потребоваться госпитализация, что существенно увеличивает нагрузку на бюджет.

Цель. Оценка социально-экономического бремени РСВ-инфекции у детей первых двух лет жизни в Российской Федерации на основе комбинации реальных данных эпидемиологического надзора, экспертного распределения пациентов по тяжести течения заболевания и моделирования затрат.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование для моделирования бремени за 1 год (один сезон) включены данные обезличенной базы традиционного лабораторного надзора за гриппом и ОРВИ ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» в сезоны 2022–2023, 2023–2024 и 2024–2025 гг. На основании подтвержденных лабораторно показателей заболеваемости РСВИ в городах России, находящихся под непрерывным многолетним мониторингом (минимально 5,8 % — максимально 12,3 % в структуре ОРВИ), проведена экстраполяция на всех детей 0–2-летнего возраста в стране. Минимальное расчётное число случаев РСВИ в сезон 245 723, максимальное 521 101. Эксперты выделили 4 модели пациентов на основании тяжести течения, необходимости в госпитализации, в том числе в отделение реанимации, осложнений заболевания. Проведена оценка прямых медицинских (скорая помощь, стационарное и амбулаторное лечение, лекарственная терапия), прямых немедицинских (выплаты по временной нетрудоспособности родителю по уходу за больным ребёнком) и не прямых затрат (недополученный ВВП в связи с уходом родителя за ребёнком, а также стоимость потерянных лет жизни при летальном исходе у ребёнка). Горизонт анализа — один эпидемический сезон с учётом отдалённых экономических последствий при смертельном исходе в процессе госпитализации (дисконтирование 3,5 %).

Результаты. Суммарные прямые медицинские затраты на лечение в условиях стационара могут достигать 12,9 млрд. руб., а в амбулаторных условиях — 1,01 млрд. руб. в год (сезон) в результате РСВ-инфекции у детей 0–2-летнего возраста. Прямые немедицинские затраты рассчитаны как 9,6 млрд руб., а недополученный вследствие ухода за ребёнком ВВП — не менее, чем 7,7 млрд. руб. Итого общие затраты оценены в сумму более 32 млрд. руб. При определении социально-экономического бремени РСВИ с учётом расходов на один сезон и стоимости непрожитых лет жизни общие потери как бюджета, так и общества могут составить 3,31 трлн. руб. (минимально) или 7,01 трлн. руб. (максимально). Анализ чувствительности подтвердил устойчивость модели к изменению параметра заболеваемости.

Заключение. Социально-экономическое бремя РСВ-инфекции у детей 0–2 лет достигает существенных размеров и характеризуется прогрессивным ростом при увеличении заболеваемости. Расходы здравоохранения, потери в экономике и социальной сфере диктуют необходимость совершенствования мер профилактики у наиболее уязвимой возрастной группы — детей 0–2 лет жизни.

Ключевые слова: респираторно-синцитиальная вирусная инфекция; дети раннего возраста; стоимость болезни; реальные данные; моделирование

Для цитирования: Колбин А. С., Лиознов Д. А., Касимова А. Р., Даниленко Д. М., Столяров К. А., Балыкина Ю. Е., Проскурин М. А. Экономические аспекты респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей первых лет жизни на основе реальных данных. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2026;6(2):68–80. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-105>. EDN: YXMDHX.

Поступила: 25.04.2026. В доработанном виде: 27.05.2026. Принята к печати: 28.06.2026. Опубликовано: 30.06.2026.

Economic aspects of respiratory syncytial viral infection in children first years of life based on real data

Alexey S. Kolbin^{1,2}, Dmitriy A. Lioznov^{1,3}, Alina R. Kasimova^{1,4}, Darya M. Danilenko³, Kirill A. Stolyarov³, Yulia E. Balykina², Maxim A. Proskurin²

¹First State Medical University named after academician I. P. Pavlov, St. Petersburg, Russian Federation

²St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

³Research Institute of Influenza named after AA Smorodintsev, St. Petersburg, Russian Federation

⁴National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedists named after RR Vreden, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract

Actuality. Respiratory syncytial viral (RSV) is a most common reason for acute respiratory infections in infants and children. Prevalence of non-severe RSV infection forms in kids does not mean absent its influence for country economics and society at all. Severe cases of RSV infections could require hospitalization, that increases budget impact.

Objective. Social-economic burden of RSV infection evaluation in children first two years of life in Russian Federation basing on real data of epidemiologic monitoring, experts' opinion for patients' separation in depends on severity of illness and modelling of expenditures.

Materials and methods. Data of non-personal base of traditional flu and acute respiratory infections laboratory monitoring of National institute of flu named after Smorodintsev (seasons 2022–2023, 2023–2024, 2024–2025 yy) were included into retrospective analysis for burden modelling for 1 year (season). Extrapolation of monitoring results of proven laboratory indicators of RSV infection prevalence in cities of detection (minimum 5,8 %, maximum 12,3 % out of prevalence of acute respiratory viral infections), were made on all kids 0–2 y. o. population in the country. Minimal calculated amount of RSV infection was 245 723, maximal — 521 101 per season. Four models of patients based on illness severity and necessity in hospitalization, including ICU, complications have been defined by medical experts. Direct medical (ambulance, out- and in-patient treatment) indirect medical (cost of parental seek live) as well as indirect costs (GDP loss in case of parental seek live and cost of life years loss due to premature death of child) were calculated. Horizon of analysis — one epidemic season, and long-term economic consequences in case of death during hospitalization (discount rate 3.5 %).

Results. Total direct medical expenditures in hospitals can reach 12.9 bln RUR, and for out-patient treatment — 1.01 bln RUR annually (season) of RSV infection. Direct non-medical expenditures were calculated as 9.6 bln RUR, and GDP loss due to parental seek live — no less than 7.7 bln RUR. Total common expenditures were reached in 32 bln RUR. If we can calculate burden of RSV infection in case of premature death in severe illness total budget loss could reach 3.31 trillion RUR (minimal) or 7.01 trillion RUR (maximal). Sensitivity analysis confirmed stability of model to prevalence RSV infection parameter changing.

Conclusion. Social-economic burden of RSV infection in children 0–2 y. o. has a huge size and has progressive dynamic in case of prevalence increasing. Healthcare costs, economic and social losses dictate the need to improve prevention measures in the most vulnerable age group — children aged 0–2 years.

Keywords: respiratory syncytial viral infection in children; cost of illness; real-world data; modelling

For citation: Kolbin AS, Lioznov DA, Kasimova AR, Danilenko DM, Stolyarov KA, Balykina YuE, Proskurin MA. Economic aspects of respiratory syncytial viral infection in children first years of life based on real data. *Real-World Data & Evidence*. 2026;6(2):68-80. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-105>. EDN: YXMDHX.

Received: 25.04.2026. **Revision received:** 27.05.2026. **Accepted:** 28.06.2026. **Published:** 30.06.2026.

Актуальность / Actuality

Острые респираторные инфекции (ОРИ) — самые распространенные заболевания человека, при этом дети наиболее уязвимы. Заболеваемость ОРИ в детской популяции в среднем в 2–3 раза выше, чем среди взрослых [1–2]. Респираторно-синцитиальный вирус (РСВ) идентифицирован как наиболее распространенная причина острых вирусных инфекций дыхательных путей у младенцев и детей [1–5]. Ежегодно в мире у детей в возрасте до 5 лет регистрируют 33 миллиона случаев РСВ-инфекции, что приводит к госпитализации 3,6 млн человек и 118 200 смертям [6]. Среди недоношенных детей

уровень РСВ-ассоциированной частоты госпитализаций значительно выше — в 1,69–3,87 раза, чем у младенцев, родившихся в срок [7]. Непродолжительный постинфекционный иммунитет и наличие нескольких генотипов вируса определяют высокую вероятность повторного заболевания [8–10].

Закономерно, что большая часть ОРИ протекает в лёгкой и среднетяжелой формах, не требующих госпитализации. Вследствие недостаточной лабораторной верификации этиологии на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи большинство случаев РСВ-инфекции у детей

и взрослых не попадает в официальную статистику. Преобладание нетяжёлых форм РСВ-инфекции у детей не означает отсутствие последствий заболевания для экономики и общества в целом. Неполные данные официальной статистики оказывают существенное влияние на расчёты экономического бремени РСВ-инфекции, что требует моделирования подсчетов. В тоже время, информация о более чем 3 млн госпитализаций и не менее, чем 100 тыс. случаев смертей детей до 5-летнего возраста ежегодно в мире от РСВ-инфекции и её осложнений, позволяют считать это заболевание социально значимым и экономически затратным, как в моменте, так и в перспективе [11]. Даже относительно нетяжёлые случаи болезни у детей в первые два года жизни могут приводить к развитию бактериальных осложнений, таких как бронхит, пневмония, острый средний отит, способствовать развитию бронхиальной астмы и др., что по требует дополнительных затрат на лечение.

Оценка экономического бремени РСВ-инфекции в нашей стране была проведена относительно недавно [12]. Методом моделирования установлено, что средние медицинские затраты на один случай РСВ-инфекции с поражением нижних дыхательных путей составляют 7315 руб. у детей в возрасте до 1 года, 5369 руб. у детей в возрасте от 1 до 2 лет и 4530 руб. у детей 2–5 лет. Более высокие затраты у детей в возрасте до 1 года обусловлены большей предполагаемой частотой госпитализаций, средние затраты на которые колебались от 34 239 до 46 219 руб. В целом экономическое бремя, обусловленное РСВ-инфекцией, составило по расчётам авторов 12,23 млрд руб., в т. ч. медицинские затраты — 2,27 млрд руб. (18,5 %). Это исследование проведено во многом на предположениях и научных допущениях, в том числе, как подчёркивают сами авторы, с учётом данных зарубежных метаанализов. Не умаляя значимости вышеупомянутого исследования, всё же считаем, что ключевыми нерешёнными вопросами, требующими уточнения и развития, являются оценка бремени РСВ-инфекции у детей 0–2-летнего возраста, как наиболее уязвимой группы, на основе реальных клинико-эпидемиологических данных, а также уточнение непрямых затрат общества вследствие смертности детей в этом возрасте от РСВ-инфекции.

Многолетние актуальные данные обезличенного мониторинга за РСВ-инфекцией, проводимого ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева» Минздрава России, позволяют провести расчёт социально-экономического бремени этого заболевания в популяции детей в возрасте 0–2 лет в России, что и стало *целью* исследования.

Материалы и методы / Materials and methods

Оценка числа случаев РСВ-инфекции у детей в возрасте 0–2 года в 2022–2025 гг. проведена на основании анализа обезличенной базы подтвержденных лабораторно данных мониторинга ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева». Информацию о случаях гриппа и ОРВИ НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева получал в сезоне 2022–2023 гг. из 18 городов-опорных баз, в 2023–2024 гг. — из 21 и в 2024–2025 гг. — из 34 городов. Наибольшая доля РСВ-инфекции (12,3 %) в структуре ОРВИ отмечена в сезоне 2022–2023 гг., наименьшая (5,8 %) — в 2024–2025 гг.

Для экстраполяции в целях определения количества заболевших в этой возрастной когорте населения по всей нашей стране был введён специальный поправочный коэффициент, рассчитанный следующим образом:

$$ПК = 1 / (\text{население 0–2-летнего возраста в городах охвата мониторингом} / \text{население 0–2-летнего возраста РФ}), \quad \text{где}$$

ПК — поправочный коэффициент;

население 0–2-летнего возраста в городах охвата мониторингом НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева — 1 491 711 чел.;

население 0–2-летнего возраста в Российской Федерации на 2024 г. — 3 955 095 чел.¹.

Рассчитанный таким образом поправочный коэффициент составляет 2,65. Его применение заключается в следующем: исходя из мониторинга НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева в сезоне 2024–2025 гг. в 34 городах страны у детей в возрасте 0–2 года зафиксировано 1 597 882 случая ОРВИ. Следуя логике минимальной — максимальной заболеваемости РСВ-инфекцией в этой группе больных с учётом вышеприведённых данных, возможно рассчитать число случаев в масштабах страны. Для этого число случаев в городах мониторинга умножается на поправочный коэффициент (научное допущение на основе реальных подтверждённых лабораторно данных). Минимальное количество случаев, рассчитанное подобным образом, составило 1 597 882 случая ОРВИ $\times$ 5,8 % случаев РСВ-инфекции $\times$ 2,65 = 245 723 случая РСВ-инфекции в стране. Максимальное, рассчитанное подобным образом, — 1 597 882 $\times$ 12,3 % $\times$ 2,65 = 521 101 случай РСВ-инфекции (табл. 1). Также, согласно агрегированным данным НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева, 83,8 % детей получили медицинскую помощь амбулаторно, а остальные 16,2 % были госпитализированы, в том числе часть — в отделение реанимации и интенсивной терапии.

1 Федеральная служба государственной статистики ссылка активна 1.04.2026

Таблица 1. Заболеваемость РСВ-инфекцией
Table 1. Prevalence of RSV infection

Параметр / Parameter	Минимальный / Minimal	Максимальный / Maximal	Источник / Source
Количество детей от 0 до 2 лет в Российской Федерации	3 955 095		Росстат
Количество детей от 0 до 2 лет в городах мониторинга	1 491 711		Собственные данные НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева
Количество ОРВИ у детей от 0 до 2 лет в городах мониторинга, 2024 г.	1 597 882		Собственные данные НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева
РСВ-инфекция у детей 0–2-летнего возраста в Российской Федерации	245 723	521 101	Расчётные данные
Из них госпитализированы (уровень 16,2 %)	39 807	84 418	Расчётные данные
Из них пролечены амбулаторно (уровень 83,8 %)	205 916	436 683	Расчётные данные

Нами проведено разделение клинических случаев РСВ-инфекции на 4 группы (модели пациента) с учётом характера течения заболевания:

Модель 1 — лёгкое течение заболевания, без осложнений, не требующее госпитализации;

Модель 2 — лёгкое течение заболевания, нетяжёлые осложнения, не требующие госпитализации;

Модель 3 — среднетяжёлое течение заболевания, без существенных осложнений, требующее госпитализации без помещения ребёнка в отделение реанимации;

Модель 4 — тяжёлое течение заболевания, осложнённое, требующее госпитализации, в том числе в реанимационное отделение.

При этом пациенты, получающие лечение амбулаторно, распределены между моделями 1–2 в соотношении 50 % на 50 % (допущение). Госпитализированные больные на основании данных НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева распределялись между моделями 3–4 в соотношении 72,7 % и 27,3 % соответственно. Для моделей 1–2 суммарное минимальное расчётное число составило 205 916 случаев, а максимальное — 436 683. Для Модели 3 — минимальное число 28 940 случаев, максимальное — 61 372. Для Модели 4 — 10 867 и 23 046 случаев, соответственно.

Расчёт бремени болезни проводили на один сезон; для оценки отсроченных последствий РСВ-инфекции моделирование выполняли на всю ожидаемую продолжительность жизни. Рассмотрены прямые медицинские (затраты на оказание скорой медицинской помощи (СМП), затраты на стационарное и амбулаторное лечение) и немедицинские затраты (выплаты по временной нетрудоспособности

родителю по уходу за больным ребёнком), а также не прямые затраты (потери валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с невыходом на работу одного из родителей по уходу за больным ребёнком).

Стоимость лекарственных средств, включённых в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), рассчитывали исходя из зарегистрированной предельной отпускной цены² с учётом НДС и торговой надбавки, препаратов, не включённых в ЖНВЛП, — по данным портала ФармИндекс.

Затраты на оказание амбулаторной медицинской помощи определяются длительностью заболевания и необходимым количеством визитов в поликлинику, и представлены тарифами фонда обязательного медицинского страхования (ОМС) по г. Санкт-Петербургу [13]. Стоимость вызова скорой медицинской помощи определена в 6 119,90 руб. Затраты на оказание стационарной медицинской помощи в моделях 3 и 4 определены с учётом тяжести течения заболевания и необходимостью пребывания в отделении реанимации. Затраты на стационарную помощь также оценивали по тарифам г. Санкт-Петербург [13].

При оценке прямых немедицинских затрат (выплат по временной нетрудоспособности одного из родителей при уходе за больным ребёнком) учитывали, что средняя выплата по листу нетрудоспособности в 2025 г. составляла 3 205,86 руб. в день и доля родителей, приступивших к трудовой деятельности, оценивалась в 80 %.

Также определено недополучение ВВП (не прямые затраты или затраты, связанные с утратой производительности) в связи с уходом одного из

2 <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

родителей за ребёнком. ВВП на душу населения в 2024 г. составил 2 571,71 руб./день.

При оценке отдалённых последствий в случае смерти ребёнка от РСВ-инфекции оценивали не только экономические потери, которые включают недополучение ВВП в горизонте непрожитых лет, а также саму стоимость этих лет, то есть фактические и потенциальные потери. Их рассчитывали по формуле:

$$\text{Спл} = \text{Сгсж} \times (\text{ОПЖ} - \text{в}), \quad \text{где}$$

Спл — стоимость потерянных лет в результате смерти ребёнка в определённом году;

Сгсж — стоимость года статистической жизни в определённом году;

ОПЖ — ожидаемая продолжительность жизни;

в — возраст умершего ребёнка (при рассмотрении возраста 0–2 года он принят, в среднем, за 1 год).

Стоимость года непрожитой жизни определена в 513 тыс. руб. [14]. Ожидаемая продолжительность в России в 2025 г. составила 73,4 года. На основании данных Росстата по состоянию на 2024 г. вероятность ожидавшейся занятости в экономике в соответствующих возрастных группах составила в среднем 32 года. Дисконтирование стоимости потерянных лет жизни и ВВП в случае смерти ребёнка от РСВ-инфекции осуществляли по ставке 3,5 %.

Для моделей 1–2 помощь больным РСВ-инфекцией оказывает участковый педиатр, при развитии некоторых бактериальных осложнений — оториноларинголог (ЛОР) и пульмонолог.

В рамках Модели 1 считалось, что ребёнку однократно оказывают помощь на дому (стоимость 1 039,6 руб.) и 2 раза в поликлинике (955,3 руб. х 2) в течение периода болезни. Для расчёта стоимости оказания медицинской помощи использовали действующие тарифы [13]. Длительность неосложнённой РСВИ составляет 10 дней. При РСВ-инфекции

лёгкой степени тяжести терапия осуществляется по общим принципам лечения — нормализация температуры тела, применение противокашлевых лекарственных средств при надсадном кашле, использование деконгестантов для облегчения носового дыхания, всё это укладывается в сумму в 2 735 руб. Исходя из представленных данных общие прямые медицинские затраты на одного ребёнка составляют 5 686 руб. Непрямые медицинские затраты (выплаты по уходу за ребёнком) составят 25 647 руб., а потери ВВП вследствие ухода родителя за больным ребёнком — 20 547 руб.

Для Модели 2 предусмотрели посещение педиатром на дому 2 раза и визиты к нему в поликлинику трижды, также включили осмотр отоларинголога и пульмонолога — стоимости по 669,1 руб. и 661,0 руб. соответственно. Длительность заболевания 15–18 дней, затраты на лекарственную терапию больше, чем в Модели 1, в связи с назначением дополнительных лекарственных препаратов согласно клиническим рекомендациям по лечению ОРВИ у детей³ для облегчения кашля, насморка, в том числе и с учётом доли пациентов с увеличенной продолжительностью заболевания из-за развития осложнений, например отита. В общей сложности стоимость лекарственных препаратов оценена в 3 288 руб., а суммарные прямые медицинские затраты 9 563 руб./пациент. Выплаты родителю по листку нетрудоспособности по уходу за ребёнком составят 39 240 руб., потери ВВП — 31 478 руб.

Прямые затраты на лечение для Модели 3 определены из расчёта предшествующего лечения амбулаторно и последующей госпитализации с наличием (25 %) или отсутствием (75 %) внебольничной пневмонии (продолжительность 14 или 7 дней, соответственно (табл. 2)). Учтено, что в стационар пациента доставляет бригада скорой помощи. Таким образом, суммарные прямые медицинские затраты на одного пациента оцениваются в 131 661 руб., не прямые медицинские — в 61 681 руб., не прямые — в 49 480 руб.

Таблица 2. Прямые медицинские расходы при госпитализации ребёнка с РСВ-инфекцией [13]
Table 2. Direct medical costs during hospitalization with RSV infection [13]

Наименование кода тарифного соглашения / Tariff code	Тариф, руб. / Tariff, RUB	Койко-день / Days of hospitalization
Модель 3 и 4: Грипп, ОРВИ	80 093,00	7
Модель 3 и 4: Внебольничная пневмония (до 3-х лет)	159 051,20	14
Модель 4: Сепсис тяжёлый (SOFA <4) для реанимации	599 135,00	15
Модель 4: Сепсис тяжёлый (SOFA ≥4) для реанимации	1 339 574,40	30

3 https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/25_2

Для Модели 4 учтены все затраты как для Модели 3 (оказание скорой медицинской помощи, стационарного лечения и амбулаторной помощи в течение 10 дней после выписки из стационара) и добавлены стоимости пребывания в реанимационном отделении (табл. 2). При оценке затрат на пребывание в реанимации учитывалась вероятность того, что в 80 % случаев помощь оказывается по тарифу «Сепсис тяжёлый (SOFA <4) для реанимации», в остальных — по тарифу «Сепсис тяжёлый (SOFA ≥ 4) для реанимации». Непрямые медицинские расходы составили 107 845 руб. с учётом доли пациентов с увеличенной продолжительностью заболевания из-за развития различных осложнений (10 %) как в Модели 2, с учётом доли пациентов с развитием пневмонии (25 %), которым необходима госпитализация большей продолжительностью (14 дней), как в Модели 3 и с учётом разной продолжительности пребывания в реанимации (15 дней в 80 % случаев и 30 дней в 20 %). Непрямые расходы составили 86 512 руб.

Надёжность результатов во всех моделях оценивали анализом чувствительности по основному параметру — размеру популяции. Таким образом, исследование представляло собой моделирование

затрат исходя из размера популяции на основе базовых реальных клинико-эпидемиологических данных мониторинга НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева. Расчёт бремени РСВ-инфекции был осуществлён с позиции государства и общества.

Результаты / Results

На рис. 1–3 и в табл. 3 представлены полученные результаты.

При оценке затрат на одного больного РСВ-инфекцией в течение одного сезона получены следующие значения: суммарные прямые и непрямые медицинские и непрямые затраты закономерно возрастали от модели к модели (от 1 до 4) и составили 51,9 тыс. руб., 80,3 тыс. руб., 242,8 тыс. руб., 1,07 млн руб. соответственно.

Отдельно рассмотрены непрямые затраты (потери), связанные со смертельным исходом при РСВ-инфекции, а именно, стоимость непрожитых лет жизни. При этом считалось, что такой исход может быть применим только в Моделях 3 и 4. Так, в расчёте на всю рассматриваемую популяцию для Моделей 3 и 4 они составили соответственно 2,3 трлн руб. и 894,1 млрд руб. в течение всей жизни.

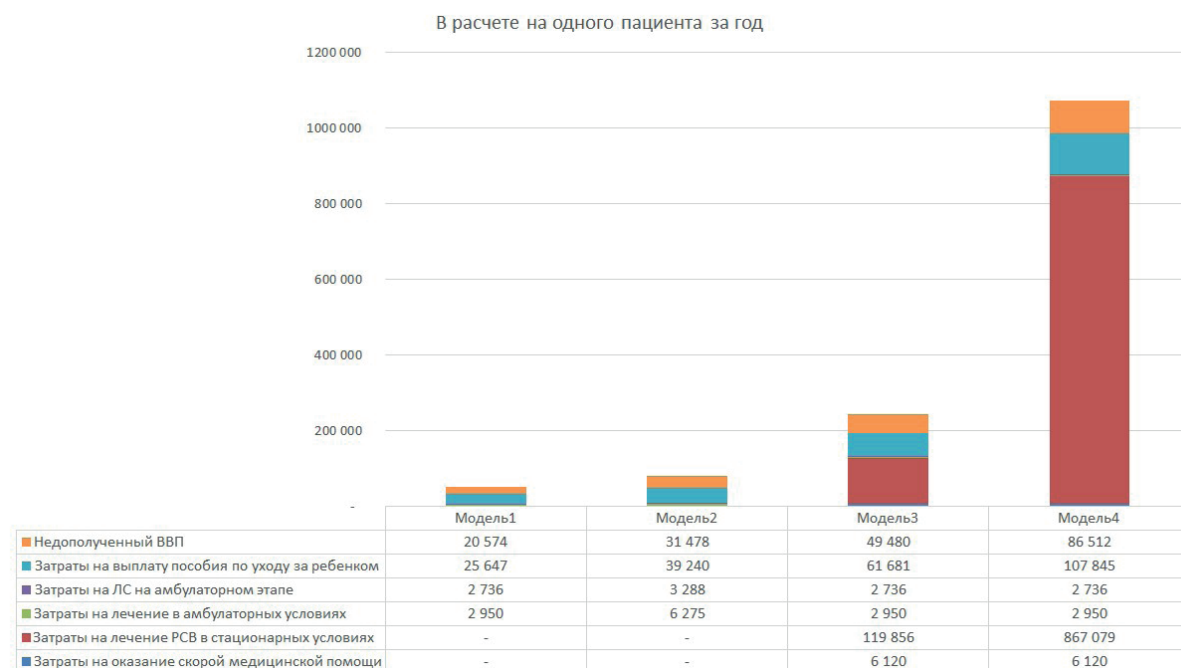


Рис. 1а. Суммарные затраты в расчёте на одного больного РСВИ в возрасте от 0 до 2 лет в год в зависимости от тяжести заболевания

Fig. 1A. Total expenditures in RSV infection in children 0–2 y. o. in season depending on illness severity

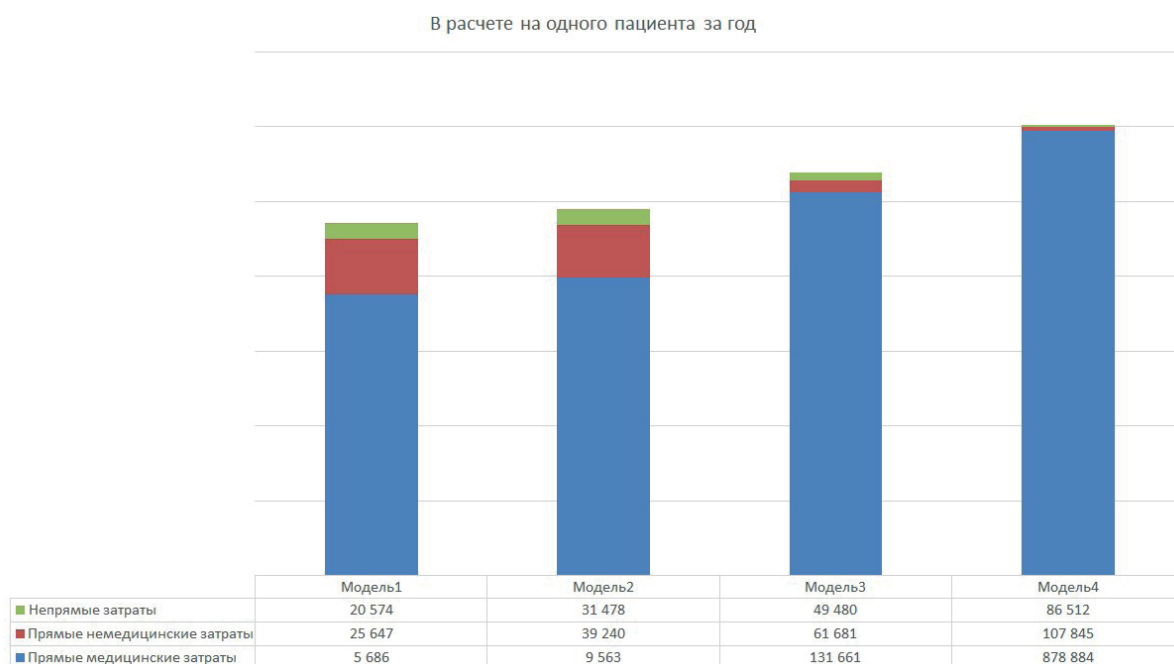


Рис. 16. Структура суммарных затрат в расчёте на одного пациента с РСВ инфекцией в зависимости от Модели

Fig. 1B. The structure of total expenditures for one patient with RSV infection selected by Model

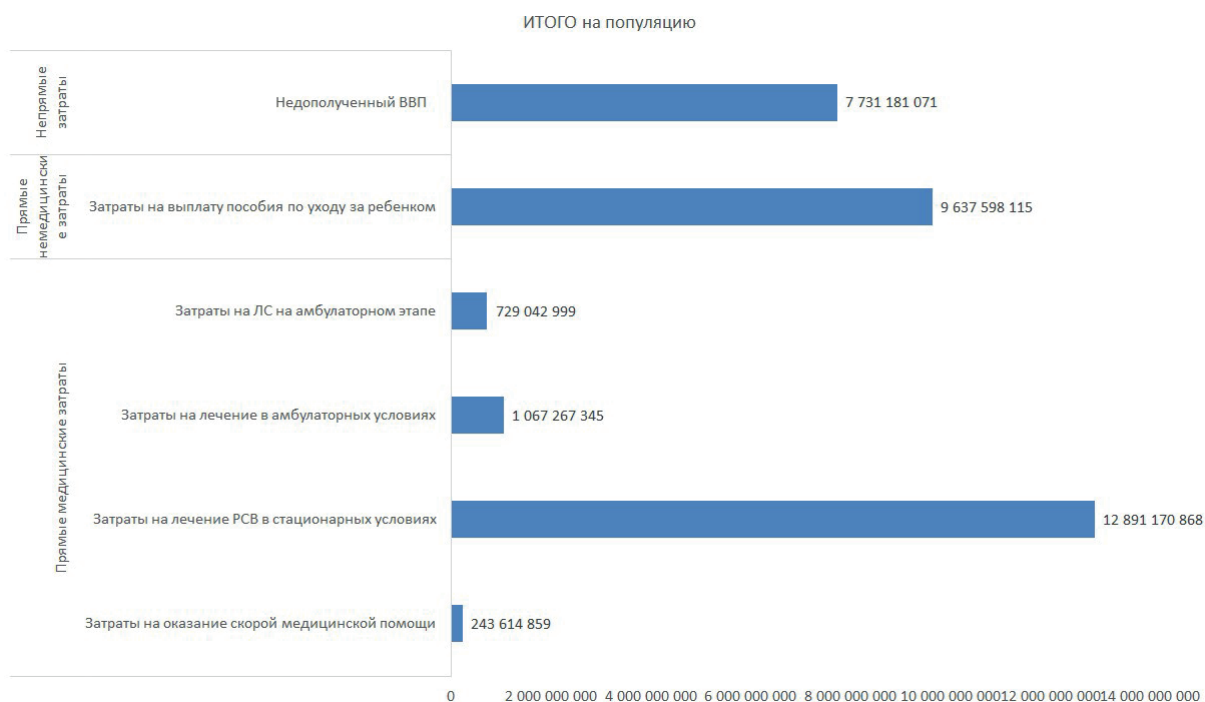


Рис. 2. Суммарные затраты в расчёте на целевую популяцию детей в течение одного сезона для минимального расчётного значения случаев РСВ-инфекции (без учёта затрат на отдалённые последствия)

Fig. 2. Total expenditures for the target population during one season in minimal calculated cases of RSV infection (without cost of long-term consequences)

Таблица 3. Суммарные затраты в расчёте на целевую популяцию детей Table 3. Total costs for the target kids' population						
Вид затрат Kinds of costs	Затраты Definition	Модель 1 (102 958 случаев РСВ) Model 1	Модель 2 (102 958 случаев РСВ) Model 2	Модель 3 (28 940 случаев РСВ) Model 3	Модель 4 (10 867 случаев РСВ) Model 4	ИТОГО на популяцию
Прямые медицинские затраты	Затраты на оказание скорой медицинской помощи, руб.	-	-	177 109 906	66 504 953	243 614 859
	Затраты на лечение РСВ-инфекции в стационарных условиях, руб.	-	-	3 468 626 852	9 422 544 016	12 891 170 868
	Затраты на лечение РСВ-инфекции в амбулаторных условиях, руб.	303 746 692	646 082 042	85 378 788	32 059 823	1 067 267 345
	Затраты на лекарственную терапию на амбулаторном этапе, руб.	281 651 476	338 495 660	79 168 143	29 727 720	729 042 999
Прямые немедицинские затраты	Затраты на выплату пособия по уходу за ребенком, руб.	2 640 553 953	4 040 047 549	1 785 042 479	1 171 954 134	9 637 598 115
Непрямые затраты	Недополученный ВВП, руб.	2 118 224 945	3 240 884 167	1 431 942 530	940 129 429	7 731 181 071
ИТОГО на популяцию за 1 сезон		5 344 177 066	8 265 509 417	7 027 268 698	11 662 920 075	32 299 875 256
Отдалённые последствия РСВИ	Стоимость потерянных непрожитых лет, руб.	-	-	2 381 226 209 644	894 152 910 166	3 275 379 119 810
ИТОГО на популяцию за 1 сезон + отдалённые последствия (стоимость потерянных непрожитых лет)		5 344 177 066	8 265 509 417	2 388 253 478 342	905 815 830 241	3 307 678 995 066

Примечание: РСВ — респираторно-синцициальная вирусная инфекция.
Notes: PCB — respiratory syncytial viral infection.

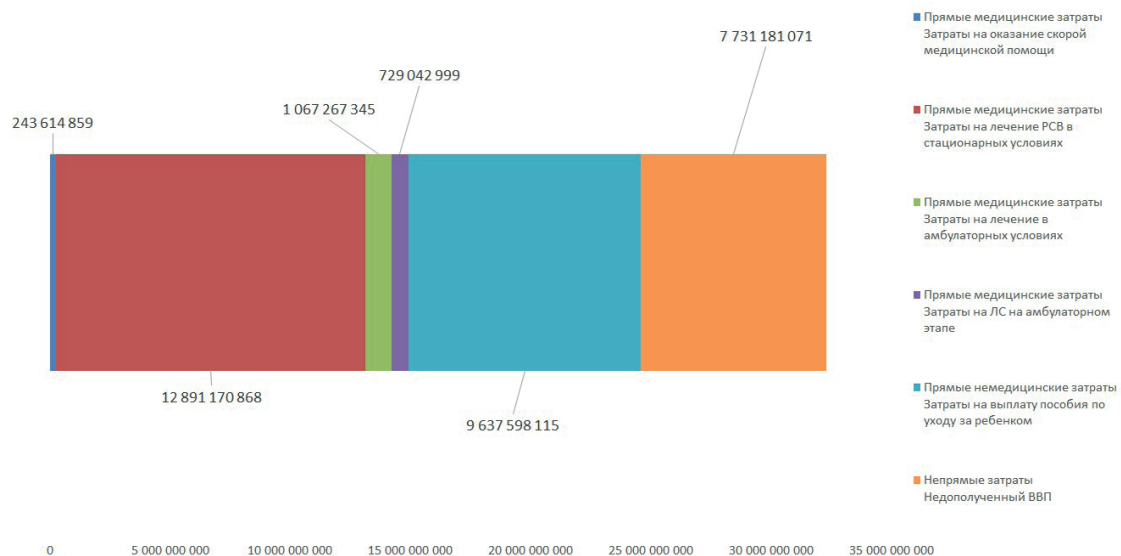


Рис. 3а. Средневзвешенные затраты на лечение РСВ-инфекции в расчёте на целевую популяцию без учёта стоимости потерянных лет жизни

Fig. 3A. Weighted average expenditures for RSV infection treatment in target population without cost of life lost years

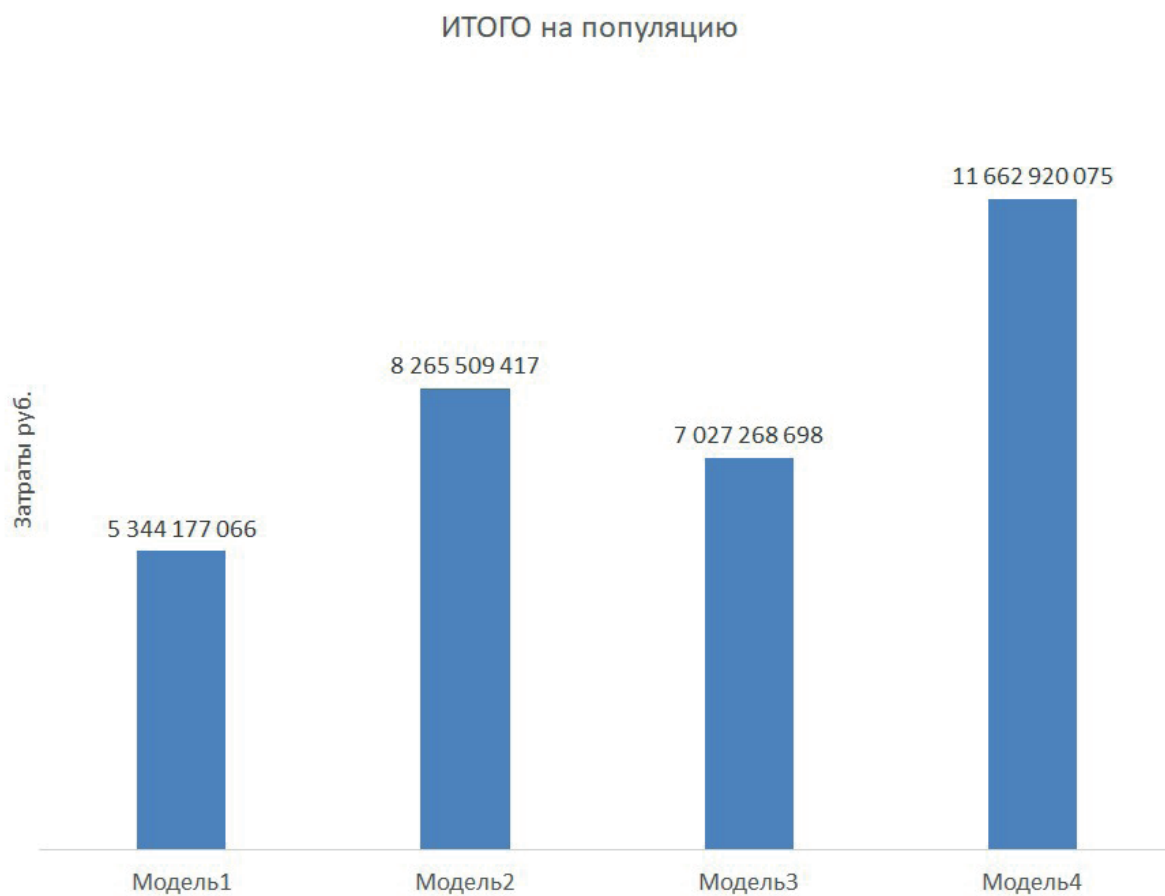


Рис. 3б. Итоговые затраты на популяцию при различной тяжести РСВ-инфекции без учёта стоимости потерянных лет жизни

Fig. 3B. Total cost depending on severity of RSV infection for target population without cost of life years lost

Таким образом, при расчёте на популяцию пациентов в 245 723 человека, суммарные затраты (с учётом трат на отдалённые последствия РСВИ) составили 3,3 трлн руб. Из них на прямые медицинские затраты приходилось 14 931 096 071 руб., или 46,2 % от затрат на период лечения без учёта отдалённых последствий. При этом большая часть из прямых медицинских затрат являлась расходами на лечение в стационарных условиях — 12 891 170 868 руб. Относительно общего экономического бремени прямые медицинские затраты занимали 0,45 %. Большая часть суммарных

затрат приходилась на расходы, связанные с отдалёнными последствиями РСВ-инфекции — стоимость потерянных (непрожитых) лет. Она составляла 3 275 379 119 810 руб. или 99 % от общего экономического бремени. Аналогичным образом рассчитанное социально-экономическое бремя РСВ-инфекции при максимальном расчётном числе случаев за сезон (521 102) составило 7,014 трлн. руб.

На рис. 4 приведены результаты анализа чувствительности при изменении численности случаев РСВ-инфекции.

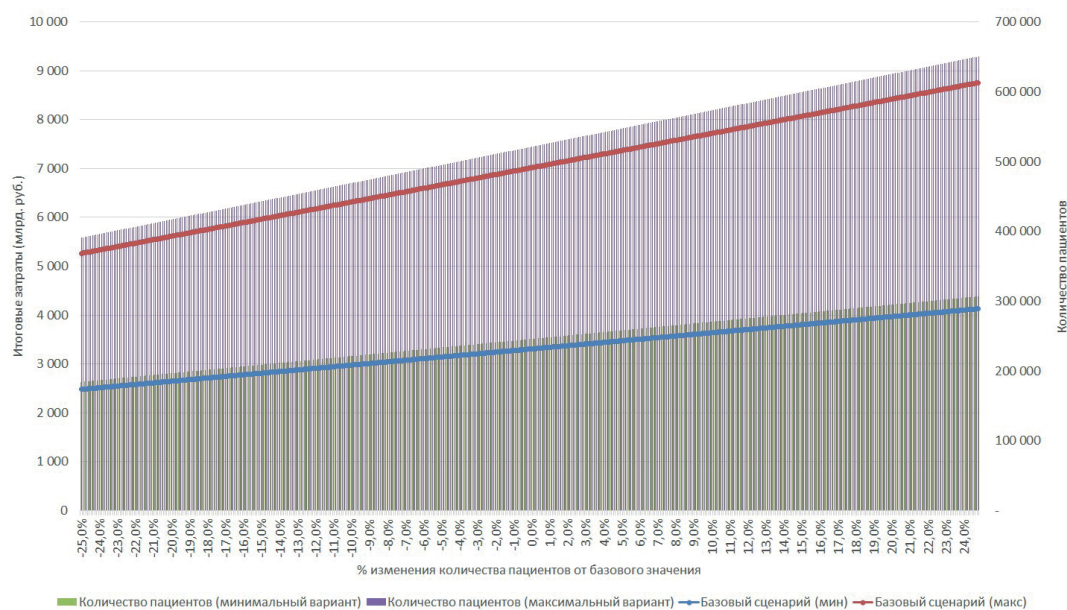


Рис. 4. Динамика затрат в случае изменения числа РСВ-инфекции
Fig. 4. The dynamic costs in RSV infection cases change (sensitivity analysis)

Таким образом, результаты анализа чувствительности показали, что при отклонении ключевых показателей (размер популяции) разница затрат между сценариями с минимальным и максимальным количеством случаев РСВ-инфекции оставалась положительной, что свидетельствует об устойчивости модели.

Обсуждение / Discussion

Нами впервые рассчитано экономическое бремя РСВ-инфекции у детей 0–2-летнего возраста для Российской Федерации на основе комбинации реальных данных эпиднадзора, экспертного мнения о 4-х вариантах тяжести течения РСВ-инфекции у детей и моделирования. Полученные результаты убедительно свидетельствуют о социально-экономической нагрузке на общество, связанной с РСВ-инфекцией, и возможной недооценке его последствий для государства. Следует отметить, что учтены как прямые медицинские и немедицинские, так и непрямые затраты в горизонте одного

сезона подъёма заболеваемости, при этом максимально разделены группы детей в зависимости от тяжести течения заболевания на основе экспертной клинической оценки. Отдельно проведена оценка стоимости потерянных лет жизни при наступлении летального исхода у ребёнка на фоне тяжёлого течения РСВ-инфекции.

На амбулаторном этапе лечения затраты на одного ребёнка, возможно, невысокие, — 51 906 руб./пациент без осложнений и 80 280 руб./пациент при наличии осложнений (суммарные). Но с учётом потенциального количества заболевающих они выливаются в значительные расходы общественного здравоохранения. В случае среднетяжёлого и тяжёлого течения РСВ-инфекции большая часть прямых медицинских затрат — это расходы на лечение в стационаре.

Различия в оценках бремени РСВ-инфекции разными авторами подчеркивают сложность его расчётов для болезней, протекающих остро, имеющих сезонность. Также на расчёты влияют уровень

летальности и отдалённые последствия инфекции, лечение вероятно развившихся заболеваний на протяжении длительного времени, таких как бронхиальная астма, например, триггером для которой может быть РСВ-инфекция.

Закключение / Conclusion

Респираторно-синцитиальная вирусная инфекция у детей 0–2 лет жизни характеризуется существенным социально-экономическим бременем для общества и государства. При этом затраты на один случай определяются тяжестью течения и тактикой ведения пациента (амбулаторно, в круглосуточном стационаре с/без поступления в отделение интенсивной терапии).

Рост числа случаев РСВ-инфекции приводит к пропорциональному увеличению всех компонентов бремени — прямых медицинских и неме-

дицинских расходов, не прямых затрат, в том числе — и во многом определяющим бремя — стоимости потерянных лет жизни.

Общее социально-экономическое бремя РСВ-инфекции у детей 0–2 лет жизни оценивается как существенное (с учётом стоимости потерянных лет жизни) и может составлять от 3,31 трлн руб. до 7,01 трлн руб.

Снижение социально-экономического бремени РСВ-инфекции у детей 0–2 лет жизни возможно при организации мер профилактики как самого заболевания, так и его осложнений, в том числе и с помощью иммунизации. Снижение нагрузки на бюджет только для снижения прямых медицинских расходов при эффективной массовой сезонной профилактике (иммунизации), особенно у детей первого года жизни, может дать существенную экономическую отдачу.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в связи с данной публикацией.

Участие авторов

Колбин А. С. и Лioзнов Д. А. — концепция исследования, редактирование текста рукописи, Касимова А. Р. — реализация исследования, расчёты, написание рукописи, Даниленко Д. А. — анализ данных, конструктивная валидация полученных эпидемиологических данных, написание рукописи, Столяров К. А. — получение и обработка эпидемиологических данных, Балыкина Ю. Е. и Проскурин М. А. — построение модели стоимости болезни, обработка экономических данных.

Финансирование

Исследование выполнено без целевого внешнего финансирования.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Колбин Алексей Сергеевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; профессор кафедры фармакологии медицинского факультета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация

Автор, ответственный за переписку

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

РИНЦ SPIN-код: 7966-0845

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest in connection with this publication.

Participation of authors

Kolbin AS and Lioznov DA — conception of analysis, editing of the manuscript, Kasimova AR — analysis realization, calculation, writing of the manuscript, Danilenko DA — analysis of epidemiological data, validation of epidemiological data, Stolyarov KA — epidemiological data generation and processing, Balykina YuE and Proskurin MA — modelling of cost of illness, processing of the economic data.

Financing

The study was carried out without targeted external funding.

ABOUT THE AUTHORS

Alexey S. Kolbin — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First State Medical University named after academician I. P. Pavlov; professor of the Department of Pharmacology, Medical Faculty, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation

Corresponding author

e-mail: alex.kolbin@mail.ru

ORCID ID: 0000-0002-1919-2909

RSCI SPIN-code: 7966-0845

Люзнов Дмитрий Анатольевич — д. м. н., профессор, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; директор ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0003-3643-7354
РИНЦ SPIN-код: 3321-6532

Касимова Алина Рашидовна — к. м. н., доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова»; врач-клинический фармаколог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии им. Р. Р. Вредена», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0001-6284-7133
РИНЦ SPIN-код: 3131-4385

Даниленко Дарья Михайловна — к. б. н., зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0001-6174-0836
РИНЦ SPIN-код: 6422-6236

Столяров Кирилл Александрович — ведущий программист ФГБУ «НИИ гриппа им. А. А. Смородинцева», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0002-1765-2799
РИНЦ SPIN-код: 8280-9724

Балыкина Юлия Ефимовна — к. ф.-м. н., кафедра процессов управления, факультет прикладной математики, ФГБОУ ВО СПбГУ, Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0003-2143-0440
РИНЦ SPIN-код: 1886-5256

Проскурин Максим Александрович — ассистент кафедры математического моделирования энергетических систем, факультет прикладной математики-процессов управления, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Российская Федерация
ORCID ID: 0000-0002-9468-0953
РИНЦ SPIN-код: 7406-2352

Литература / References

1. Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А., Обухова О.О. и соавт. Этиологическая структура острых респираторных вирусных инфекций у детей, госпитализированных в стационар в 2015-2018 гг. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2021;10(2):47-53. [Ryabichenko T.I.,

Dmitry A. Lioznov — Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Infectious Diseases and epidemiology, First State Medical University named after academician I. P. Pavlov; Director of Research Institute of Influenza named after AA Smorodintsev, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0003-3643-7354
RSCI SPIN-code: 3321-6532

Alina R. Kasimova — MD, PhD, associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Evidence-Based Medicine, First State Medical University named after academician I. P. Pavlov; Clinical pharmacologist in National Medical Research Center of Traumatology and Orthopedists named after RR Vreden, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0001-6284-7133
RSCI SPIN-code: 3131-4385

Daria M. Danilenko — Cand. Sci. (Biol.), Deputy Director for Research Institute of Influenza named after AA Smorodintsev, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0001-6174-0836
RSCI SPIN-code: 6422-6236

Kirill A. Stolyarov — IT lead in Research Institute of Influenza named after AA Smorodintsev, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0002-1765-2799
RSCI SPIN code: 8280-9724

Julia E. Balykina — Cand. Sci. (Phys. and Math.), Department of control processes, faculty of applied mathematics, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0003-2143-0440
RSCI SPIN code: 1886-5256

Maksim A. Proskurin — assistant of the Department of mathematical modeling of energy systems, faculty of applied mathematics and control processes, St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russian Federation
ORCID ID: 0000-0002-9468-0953
RSCI SPIN code: 7406-2352

Skosireva G.A., Obukhova O.O. et al. Etiological structure of acute respiratory infections in hospitalized children in 2015-2018 yy. *Infectious diseases: news, opinions, education*. 2021;10(2):47-53. (In Rus.)] doi: 10.33029/2305-3496-2021-10-2-47-53.

2. Ramaekers K., Keyaerts E., Rector A. et al. Prevalence and seasonality of six respiratory viruses during five consecutive epidemic seasons in Belgium. *J Clin Virol.* 2017;94:72-78 doi: 10.1016/j.jcv.2017.07.011
3. Zhu G, Xu D, Zhang Y et al. Epidemiological characteristics of four common respiratory viral infections in children. *Virol J.* 2021;18(1):10. doi: 10.1186/s12985-020-01475-y.
4. Brittain-Long R, Nord S, Olofsson S et al. Multiplex real-time PCR for detection of respiratory tract infections. *J. Clin. Virol.* 2008;41 (1):53–56. doi: 10.1016/j.jcv.2007.10.029.
5. Pun JCS, Tao KP, Yam SLS et al. Respiratory viral infection patterns in hospitalised children before and after COVID-19 in Hong Kong. *Viruses.* 2024;16(11):1786. doi: 10.3390/v16111786.
6. Mazur NI, Caballero MT, Nunes MC. Severe respiratory syncytial virus infection in children: burden, management, and emerging therapies. *Lancet.* 2024;404(10458):1143-1156. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01716-1.
7. Wang X, Li Y, Shi T at al.; Respiratory Virus Global Epidemiology Network; RESCEU investigators. Global disease burden of and risk factors for acute lower respiratory infections caused by respiratory syncytial virus in preterm infants and young children in 2019: a systematic review and meta-analysis of aggregated and individual participant data. *Lancet.* 2024;403(10433):1241-1253. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00138-7.
8. Natural Reinfection with Respiratory Syncytial Virus Does Not Boost Virus-Specific T-Cell Immunity | Pediatric Research. <https://www.nature.com/articles/pr2002190>. Accessed 19.04.2026.
9. Muñoz-Escalante JC, Comas-García A, Bernal-Silva S et al. Respiratory syncytial virus A genotype classification based on systematic intergenotypic and intragenotypic sequence analysis. *Sci. Rep.* 2019; 9(1):20097. doi: 10.1038/s41598-019-56552-2.
10. Nduaguba SO, Tran PT, Choi Y, Winterstein AG. Respiratory syncytial virus reinfections among infants and young children in the United States, 2011–2019, *PLOS ONE.* 2023;18(2):e0281555. doi: 10.1371/journal.pone.0281555.
11. Zhang XL, Zhang X, Hua W et al. Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children. *World J Pediatr.* 2024;20(1):11-25. doi: 10.1007/s12519-023-00777-9.
12. Игнатьева В.И., Овсянников Д.Ю., Цыганков А.Е. и соавт. Социально-экономическое бремя респираторно-синцитиальной вирусной инфекции нижних дыхательных путей у детей в возрасте от рождения до 5 лет в Российской Федерации: результаты моделирования. *ФАРМАКОЭКОНОМИКА. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология.* 2023; 16 (4): 517–525. [Ignatyeva V.I., Ovsyanikov D.Yu., Tsygankov A.E. et al. Socio-economic burden of respiratory syncytial viral infection of the lower respiratory tract in children aged from birth to 5 years in the Russian Federation: modeling results. *FARMAKOEKONOMIKA. Modern Pharmacoeconomics and Pharmacoepidemiology.* 2023; 16 (4): 517–525 (in Russ.)]. doi: 10.17749/2070-4909/farmakoeconomika.2023.217.
13. Закон Санкт-Петербурга №812-176 от 19.12.2024 "О территориальной программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи в Санкт-Петербурге на 2025 год и на плановый период 2026 и 2027 годов». Обращение к ресурсу 12.11.2025. [The Law of St. Petersburg No. 812-176 dated 12/19/2024 "On the territorial program of state guarantees of free medical care to citizens in St. Petersburg for 2025 and for the planned period of 2026 and 2027". (In Russ.)] <http://zdrav.spb.ru/media/filebrowser>. Accessed 12.11.2025.
14. Варшавский А.Е., Кузнецова М.С. Оценка экономического ущерба при сокращении продолжительности жизни людей в результате основных видов заболеваний. *Национальные интересы: приоритеты и безопасность.* 2023;19(12):2206–2236. [Varshavsky A.E., Kuznetsova M.S. Assessment of economic damage from reduction in life expectancy due to major types of diseases. *National Interests: Priorities and Security.* 2023;19(12): 2206-2236. (In Russ.)] doi: 10.24891/ni.19.12.2206.

ОЦЕНКА ОТВЕТА ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПНГ

Критерии эффективности патогенетической терапии ПНГ ингибиторами комплемента

Гематологический ответ		Гемоглобин, г/л	Частота трансфузий эритроцитов	Комментарий
Оптимальный ответ	Полный ответ	>120	Не проводятся	
	Хороший ответ	100-120		
Субоптимальный ответ	Частичный ответ	80-100	И <2 доз за полгода	Необходимо исключить костно-мозговую недостаточность
	Малый ответ (отсутствие ответа)	<80	И/или >2 доз за полгода	

Лабораторные критерии внутри- и внесосудистого гемолиза

ВНУТРИСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ЛДГ (ЛДГ > 1,5xВГН)



Наличие гемосидерина в моче



Повышенный свободный гемоглобин плазмы крови

ВНЕСОСУДИСТЫЙ ГЕМОЛИЗ

Отсутствие нормализации уровня гемоглобина



Повышение уровня ретикулоцитов (>120 тыс./мкл)



Положительная прямая проба Кумбса



Гипербилирубинемия за счет непрямой фракции > 1,5xВГН

ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; ПНГ – пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Клинические рекомендации. Пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Одобрено научно-практическим Советом Минздрава РФ. 2024 г. 101 с. ID 695. [Электронный ресурс]. URL: Рубрикатор КР (minzdrav.gov.ru) (дата посещения 07.11.2024).

Материал предназначен исключительно для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских и фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Материал подготовлен при поддержке компании ООО «Новartis Фарма».

ООО «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр-т, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967 12 70, факс: +7 495 969 21 60, www.novartis.ru

FA-11301824/HEMA/PDF/ALL/11.24/O

