

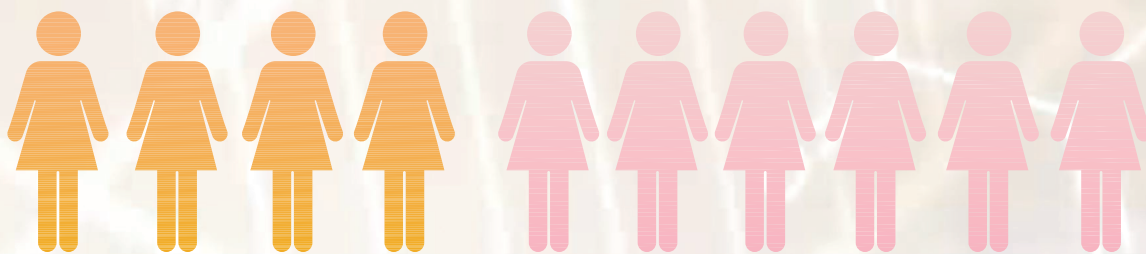
РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА

2022 № 2 (2)



МУТАЦИЯ PIK3CA

при раке молочной железы



≈ 40%

пациентов с HR+/HER2 - мРМЖ
имеют мутацию PIK3CA¹⁻³

Мутация в гене **PIK3CA** встречается у **4 из 10** пациентов с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным раком молочной железы¹⁻³.

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ МИНЗДРАВА РФ, 2020

«Рекомендуется выполнить биопсию и патолого-анатомическое исследование биопсийного (операционного) материала первичной опухоли и/или метастатических очагов в органах и тканях (во всех возможных случаях при прогрессировании после первичного лечения раннего и местнораспространенного РМЖ) и **определение мутаций в гене PIK3CA** у пациентов с метастатическим гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ»⁵.

► ЧТО?

PIK3CA – ген, кодирующий белок фосфотидилинозитол-3-киназу (PI3K) – один из ключевых регуляторов пролиферации клеток. Мутация в гене PIK3CA является фактором неблагоприятного прогноза, обнаруживается уже на ранних стадиях в первичной опухоли и сохраняется в очагах метастазирования на более поздних стадиях^{4,6}.

► КОМУ?

Тестирование рекомендовано проводить всем пациентам с распространенным гормонозависимым HER2-отрицательным РМЖ, в том числе⁵:

- ▶ пациентам с прогрессированием на фоне или после завершения адъювантной гормонотерапии;
- ▶ пациентам, получающим терапию метастатического РМЖ;
- ▶ пациентам с впервые обнаруженным метастатическим РМЖ.

► КАК?

Методом ПЦР с использованием ДНК, выделенной из парафинового блока ткани первичной опухоли или метастаза.

В рамках программы **RUSSCO Cancergenome***
Сайт: www.cancergenome.ru
Телефон горячей линии: 8-800-600-36-80

В рамках программы **ООО «Астон Хэлс»***
Сайт: <https://aston-health.com/>
Телефон горячей линии: 8-800-100-31-87

*При поддержке ООО «Новартис Фарма»

1. Sobhani N., Roviello G., Corona S.P., et al. The prognostic value of PI3K mutational status in breast cancer: A meta-analysis. J Cell Biochem. 2018;119(6):4287–4292. Doi: 10.1002/jcb.26687.
2. Martínez-Sáez O., et al. Frequency and spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer. Breast Cancer Research. 2020; 22:45. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01284-9>.
3. Signorovitch J., et al. PIK3CA mutation status and progression-free survival in advanced hormone receptor positive (HR+)/human endocrine receptor negative (HER2-) metastatic breast cancer (mBC): A meta-analysis of published clinical trials. J Clin Oncol. 2020;38(15_suppl):1069-1069. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.1069.
4. Arthur L. et al. Breast Cancer Res Treat. 2014;147(1):211-219. doi: 10.1007/s10549-014-3080-x.
5. Клинические рекомендации. Рак молочной железы. 2021. <http://cr.rosminzdrav.ru/schema/379>. Дат доступа 15.02.2021. 6. Razavi P., et al. Cancer Cell. 2018;34(3):427–438.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2018.08.008.

Общая выживаемость считается «золотым стандартом» для оценки клинической пользы противоопухолевой терапии¹⁻³

Общая выживаемость^{1,2}—

это самая предпочтительная конечная точка
для адекватной оценки выживаемости
при проведении исследований рака молочной железы

~70%
пациентов:

Прожить
как можно
дольше⁴

~60%
ОНКОЛОГОВ:

Продлить
жизнь!⁵



1. US Food and Drug Administration. Clinical trial endpoints for the approval of cancer drugs and biologics. Available at: <https://www.fda.gov/media/71195/download> дата последнего доступа: 15.04.2022
2. https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf дата последнего доступа: 15.04.2022

3. Hurvitz SA. Evolving options for the treatment of metastatic breast cancer: progression-free survival as an endpoint. Cancer Treat Rev. 2011 Nov;37(7):495-504

4. Pfizer Oncology, «Meaningful goals in the management of mBC», June 2017. (Online-Accessed 20 May 2019). Available: https://www.breastcancervision.com/sites/default/files/section-pdf/mBC_goals-whitepaper_final_with_date.pdf.

5. Zanotti G, Hunger M, Perkins J, Horblyuk, Martin M. Treatment patterns and real world clinical outcomes in ER+/HER2-post-menopausal metastatic breast cancer patients in the United States. BMC Cancer. 2017;17(1):393.

При поддержке ООО «Новартис Фарма»

125315, г. Москва, Ленинградский пр., д. 70
Тел. +7 (495) 967-12-70, факс +7 (495) 967-12-68, www.novartis.ru

454606/ONCO/A4/05.22/3000



РЕАЛЬНАЯ КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА: ДАННЫЕ И ДОКАЗАТЕЛЬСТВА



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. м. 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
Гусев Александр Владимирович
к. т. н., г. Москва, Россия
Зурдинова Аида Аширалиевна
д. м. н., доцент, г. Бишкек, Кыргызстан
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., г. Москва, Россия
Козлов Роман Сергеевич
член-корр. РАН, д. м. н., проф., г. Смоленск, Россия
Костюк Александр Владимирович
д. м. н., г. Алматы, Республика Казахстан
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
Плавинский Святослав Леонидович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Павлыш Андрей Владиславович
д. м. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Рахимов Кайролла Дюсенбаевич
акад. НАН РК, д. м. н., проф., Алматы, Казахстан
Рождественский Дмитрий Анатольевич
к. т. н., г. Москва, Россия

САЙТЫ

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

ЖУРНАЛЫ

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

WEB-порталы

HealthEconomics.ru
Hospital-Apteka.ru
Market-Access-Solutions.ru
Izdat-Ok.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

Романов Борис Константинович
д. м. н., доцент, г. Москва, Россия
Рудакова Алла Всеволодовна
д. фарм. н., проф., г. Санкт-Петербург, Россия
Ряженев Василий Вячеславович
к. фарм. н., г. Москва, Россия
Самсонов Михаил Юрьевич
к. м. н., г. Москва, Россия
Сычёв Дмитрий Алексеевич
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Москва, Россия
Фролов Максим Юрьевич
к. м. н., г. Волгоград, Россия
Хохлов Александр Леонидович
д. м. н., проф., акад. РАН, г. Ярославль, 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

ВЫПУСКАЮЩАЯ ГРУППА

Афанасьева Елена Владимировна
Генеральный директор ООО «Издательство ОКИ»
☎ + 7 (916) 986-04-65 ✉ eva88@list.ru
🏠 www.Izdat-Ok.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: 03.08.2022.
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.

СОДЕРЖАНИЕ

ИСХОДЫ, СООБЩАЕМЫЕ ПАЦИЕНТАМИ

Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения

Мухина С. М., Орлова Е. В...... 1

РЕГУЛЯТОРНАЯ СИСТЕМА

Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики

Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. 8

МЕТОДОЛОГИЯ

Объединение данных реальной клинической практики с результатами рандомизированных клинических исследований для лучшей информированности при принятии решений в онкологии

Усманова Т. А., Вербицкая Е. В. 21

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

SENTINEL SYSTEM — электронная система для сбора данных реальной клинической практики

Еременко Е. О., Баранова М. И. 32

БИОМЕДИЦИНСКАЯ ЭТИКА

Этическая экспертиза исследований реальной клинической практики

Вольская Е. А., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. 41

CONTENTS

PATIENT-REPORTED OUTCOMES

Patient-reported outcomes: an overview of applications

Mukhina S. M., Orlova E. V. 1

REGULATORY SYSTEM

Electronic medical records as a source of real-world clinical data

Gusev A. V., Zingerman B. V., Tyufilin D. S., Zinchenko V. V. 8

METHODOLOGY

Combining real-world data with randomized controlled trials results in better information oncology decision making

Usmanova T. A., Verbitskaya E. V. 21

INTERNATIONAL EXPERIENCE

SENTINEL SYSTEM – electronic system for collecting real-world data

Eremenko E. O., Baranova M. I. 32

BIOMEDICAL ETHICS

Ethical review of real-world study

Volskaya E. A., Khokhlov A. L., Belousov D. Yu. 41

Исходы, сообщаемые пациентами: обзор направлений применения

Мухина С. М. , Орлова Е. В. 

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

Аннотация

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

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

Для цитирования:

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

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

Patient-reported outcomes: an overview of applications

Mukhina S. M. , Orlova E. V. 

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

Abstract

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

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

For citation:

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

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

Актуальность

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

Определения

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

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

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

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

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

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

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

Методологии сбора и анализа PRO

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

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

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

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

Информационные системы для сбора исходов, сообщаемых пациентами

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

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

Использование данных PRO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

RWD/RWE

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

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

Ограничения использования PROM

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

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

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

Современные подходы для сбора данных от пациента

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

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

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

ЭМК — совокупность электронных персональных медицинских записей, относящихся к одному

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

В РФ правила сбора, хранения и использования ЭМК, а также права доступа к ней устанавливаются медицинской организацией на основе национального стандарта ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения» [15].

Таблица 1. Использование PRO в клинической практике и выгода электронного интегрирования данных [16]			
Использование	Описание	Пример	Электронная интеграция
Необходимость оценки	Определить необходимость терапевтического вмешательства	Депрессия	Высокий балл требует направления к специалистам
Совместное принятие решений	Предоставлять баллы PRO пациентам и врачам перед выбором нового лечения	Информация о боли, физической функции, предоставленная пациентам до планирования оперативного вмешательства (эндопротезирование сустава)	Позволяет в режиме реального времени моделировать прогнозируемое улучшение с течением времени на основе исходных клинических характеристик пациента
Управление симптомами	Отслеживает предполагаемые и непреднамеренные эффекты лечения и определяет возможности управления симптомами	Мониторинг химиотерапии для отслеживания предполагаемых нежелательных явлений	Результаты отслеживаются в Интернете в режиме реального времени
Оценка результатов	Отслеживает восстановление после вмешательства и оценивает эффективность лечения	Регулярное измерение утомляемости, сексуальной функции и депрессии после начала антигипертензивного лечения	Предоставляет ряд настраиваемых параметров отчётности в режиме реального времени для оценки выздоровления пациента
Улучшение качества	Предоставляет баллы на уровне населения для оценки клинической практики	Измерение распространённости симптомов	Необходимо для регистрации действий по оказанию медицинской помощи, связанных с симптомами
Примечание: PRO — исходы, сообщаемые пациентами.			

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

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

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

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

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

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

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

Выводы и рекомендации

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

email: sonicsmux@mail.ru

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

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

email: ev-orlova@mail.ru

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

Литература

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

- outcome measures: a retrospective evaluation. *BMC Health Serv Res.* 2021;21 (1):626. doi: 10.1186/s12913-021-06626-7
3. Исследования реальной клинической практики/А.С. Колбин и соавт. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. ISBN 978-5-4465-2902-5 [Real-world data. Kolbin A. S. et al. — М.: Publishing House OKI: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. ISBN 978-5-4465-2902-5].
4. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims: Guidance for industry. US Food and Drug Administration. <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/patient-reported-outcome-measures-use-medical-product-development-support-labeling-claims>. Published December 2009. Accessed December 28, 2020.
5. Wong RL, Morgans AK. Integration of Patient Reported Outcomes in Drug Development in Genitourinary Cancers. *Curr Oncol Rep.* 2020;22 (3):21. doi: 10.1007/s11912-020-0890-3
6. Ameer B. Patient-Reported Outcomes: Listening for What Is Most Important in Clinical Care and Patient-Focused Drug Development. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 2021;61:845-7. <https://doi.org/10.1002/jcph>
7. Valsangkar N, Fernandez F, Khullar O. Patient reported outcomes: integration into clinical practices. *J Thorac Dis.* 2020;12 (11):6940-6. doi: 10.21037/jtd. 2020.03.91
8. Psotka MA, von Maltzahn R, Anatchkova M, et al. Patient-reported outcomes in chronic heart failure: applicability for regulatory approval. *JACC-Heart Fail.* 2016;4 (10):791-804.
9. Patrick DL, Burke LB, Powers JH, et al. Patient-reported outcomes to support medical product labeling claims: FDA perspective. *Value Health.* 2007;10 Suppl 2: S125–37. doi: 10.1111/j.1524-4733.2007.00275.x
10. AMCP Partnership Forum: Improving Quality, Value, and Outcomes with Patient-Reported Outcomes. *J Manag Care Spec Pharm.* 2018;24 (3):304-310. doi: 10.18553/jmcp. 2018.17491
11. Колбин А.С. Резолюция по результатам работы конференции: «RWD/RWE — Инструменты исследования реальной клинической практики: сегодня и завтра». *Реальная клиническая практика: данные и доказательства.* 2021;1 (1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-5>. [Kolbin AS. Resolution based on the results of the conference: «RWD/RWE — Research Tools of Real-World Clinical Practice Today and Tomorrow». *Real-World Data & Evidence.* 2021;1 (1). <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-5>].
12. Anker SD, Agewall S, Borggrefe M, et al. The importance of patient-reported outcomes: a call for their comprehensive integration in cardiovascular clinical trials. *Eur Heart J.* 2014;35 (30):2001-9. doi: 10.1093/eurheartj/ehu205
13. Решение Совета ЕЭК от 17.03.2022 №36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». [Decision of the EEC Council dated March 17, 2022 No. 36 «On Amendments to the Rules for Registration and Examination of Medicinal Products for Medical Use»].
14. Van Der Wees PJ, Nijhuis-Van Der Sanden MW, Ayanian JZ, et al. Integrating the use of patient-reported outcomes for both clinical practice and performance measurement: views of experts from 3 countries. *Milbank Q.* 2014;92 (4):754-75. doi: 10.1111/1468-0009.12091
15. ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения (с Поправкой)». Дата введения: 01.01.2008 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200048924>. [GOST R 52636-2006 «Electronic medical record. General provisions (as amended)». Date of introduction: 01/01/2008 Access mode: <http://docs.cntd.ru/document/1200048924>].
16. Jensen RE, Rothrock NE, DeWitt EM, et al. The role of technical advances in the adoption and integration of patient-reported outcomes in clinical care. *Med Care.* 2015;53 (2):153-9. doi: 10.1097/MLR. 0000000000000289. myrwd

Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики

Гусев А. В.^{1,2} , Зингерман Б. В.⁴ , Тюфилин Д. С.² , Зинченко В. В.³ 

¹ — ООО «К-Скай», Россия, Петрозаводск

² — Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Россия, Москва

³ — Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Россия, Москва

⁴ — ООО «ТелеПат», Россия, Москва

Аннотация

В настоящее время в здравоохранении Российской Федерации идёт активное внедрение информационных технологий. Доля государственных и муниципальных медицинских организаций, внедривших различные медицинские информационные системы, увеличилась с 3,9% в 2007 г. до 91% в 2021-м. Одна из ключевых задач информатизации — внедрение электронных медицинских карт (ЭМК), в которых накапливаются большие объёмы данных реальной клинической практики (Real-World Data; RWD). При всей значимости ЭМК как источника RWD, в них имеются ряд недостатков, таких как децентрализованный характер систем ведения баз данных, неструктурированное хранение информации и т. д. В статье представлено описание последовательных процессов по сбору качественных RWD на основе ЭМК, включая применение технологий искусственного интеллекта, для целей научных исследований, создания систем поддержки принятия решений, статистического анализа и т. д. Основу предложенной методики составляет централизованный сбор сведений из ЭМК в так называемом озере данных, где накапливается как можно большее количество «сырых данных» по пациенту (raw data), и последующее извлечение данных из неструктурированных записей посредством моделей natural language processing (NLP). Предложенная технология, при условии постоянного совершенствования, позволит получить правильное и всестороннее решение для умелого понимания любого текста из любой медицинской записи.

Ключевые слова: данные реальной клинической практики; электронная медицинская карта; большие данные; искусственный интеллект; машинное обучение; система поддержки принятия решений

Для цитирования:

Гусев А. В., Зингерман Б. В., Тюфилин Д. С., Зинченко В. В. Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):8 — 20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-13>.

Поступила: 13 мая 2022 г. Одобрена: 15 мая 2022 г. Опубликовано: 7 июня 2022 г.

Electronic medical records as a source of real-world clinical data

Gusev A. V.^{1,2} , Zingerman B. V.⁴ , Tyufilin D. S.² , Zinchenko V. V.³ 

¹ — LLC «K-Sky», Russia, Petrozavodsk

² — Federal State Budgetary Institution «Central Research Institute for the Organization and Informatization of Healthcare» of the Ministry of Health of Russia, Russia, Moscow

³ — State Budgetary Institution of Healthcare of the City of Moscow «Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Department of Health of the City of Moscow», Russia, Moscow

⁴ — LLC «TelePat», Russia, Moscow

Abstract

Currently, information technologies are being actively introduced in the healthcare of the Russian Federation. The share of state and municipal medical organizations that have implemented various medical information systems increased from 3.9% in 2007 to 91% in 2021. One of the key tasks of informatization is the introduction of electronic medical records (EMRs), which accumulate large amounts of Real-World Data (RWD). Despite the importance of EHR as a source of RWD, they have a number of shortcomings, such as the decentralized nature of database management systems, unstructured information storage, etc. The article describes the sequential processes for collecting high-quality RWD based on EHR, including the use of artificial intelligence technologies, for the purposes of scientific research, the creation of decision support systems, statistical analysis, etc. The basis of the proposed methodology is the centralized collection of information from EMR in the so-called data lakes, where as much as possible of raw data on the patient is accumulated and subsequent extraction of data from unstructured records through natural language processing (NLP) models. The proposed technology, subject to continuous improvement, will provide a correct and comprehensive solution for the skilful understanding of any text from any medical record.

Keywords: real-world clinical data; electronic medical record; big data; artificial intelligence; machine learning; decision support system

For citation:

Gusev AV, Zingerman BV, Tyufilin DS, Zinchenko VV. Electronic medical records as a source of real-world clinical data. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):8 — 20. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrwd-13>.

Received: May 13, 2022. **Accepted:** May 15, 2022. **Published:** June 7, 2022.

Введение

Цифровое здравоохранение является одним из самых больших и быстрорастущих технологических рынков [1]. Повсеместное внедрение электронных медицинских карт (ЭМК), лабораторных и радиологических информационных систем, персональных медицинских устройств и телемедицинских технологий обеспечивает постоянное создание и накопление в здравоохранении так называемых больших данных (*англ.* big data), объём которых удваивается каждый год [2]. Если в 2013 г. произведено 153 экзабайта, то в 2020 г. — уже порядка 2314 экзабайт, что означает общий темп роста не менее 48% ежегодно. Ожидается, что мировой рынок больших данных в здравоохранении уже в 2023 г. достигнет \$9,5 млрд [3].

Развитие искусственного интеллекта (ИИ) и технологий анализа больших данных позволяет создавать новые программные продукты и сервисы, являющиеся основой цифровой трансформации как лечебно-диагностических процессов в медицинских организациях, так и системы здравоохранения в целом. Более того, применение больших данных и ИИ приводит к изменению уже существующих направлений в работе фармацевтической отрасли, включая исследования реальной клинической практики (*англ.* Real-World Data; RWD) [4].

Одним из основных источников данных реальной клинической практики (ДРКП) являются системы ведения ЭМК [5]. Правильная работа с этим источником, включая централизованный сбор сведений из часто децентрализованных медицинских информационных систем (МИС), очистку и подготовку, извлечение информации с помощью ИИ и других технологий, позволяет оценивать распространённость заболеваний и факторов риска [6].

В настоящей статье мы рассмотрим основные процессы извлечения ДРКП из ЭМК и обеспечения качества этих процессов.

Общие сведения об информатизации здравоохранения РФ

Исследования и разработки в сфере применения различных информационных технологий в здравоохранении нашей страны начались ещё в середине 60-х гг. прошлого века. Создание первых программных средств в основном проводилось в ведущих научных школах, НИИ и медицинских вузах бывшего СССР. Вначале создаваемое программное обеспечение (ПО) было предназначено для автоматизи-

рованного формирования статистических отчётов и работы бухгалтерии, затем постепенно информатизация стала внедряться в лечебно-диагностический процесс, начиная с учёта поступающих пациентов, ведения врачебных записей и информационной поддержки [7].

Создание коммерческого рынка МИС произошло в РФ на рубеже конца 90-х — начала 2000-х гг., когда появлялись отдельные программы для диагностики и первые МИС, позволявшие вести некое подобие ЭМК. К середине 2000-х гг. в среде практического здравоохранения в целом сформировалось понимание, что информационные технологии действительно могут стать эффективным инструментом для развития медицины, но в то же время уровень их использования в медицинских организациях (МО) был невысок [8].

Ввиду отсутствия финансирования и регулирования со стороны государства проекты информатизации, как правило, запускались по инициативе руководителей, интересовавшихся новыми технологиями. Чаще всего первые компьютеры появлялись в отделениях статистики и бухгалтерии для автоматизации управленческой деятельности, компьютерная техника и ПО приобретались на собственные средства МО. Профессиональная разработка первых отечественных развиваемых МИС велась, в большинстве случаев, небольшими (20-30 человек) частными компаниями, работавшими по заказу ограниченного круга МО. В значительной степени эта работа представляла собой создание плохо тиражируемых заказных систем, ориентированных на специфику работы заказчиков [9]. Тем не менее на рынке появлялись всё новые компании-разработчики, пик числа которых, по данным интернет-каталога «Медицинские информационные технологии» Ассоциации развития медицинских информационных технологий [10], пришёлся на 2012 г. (рис. 1).

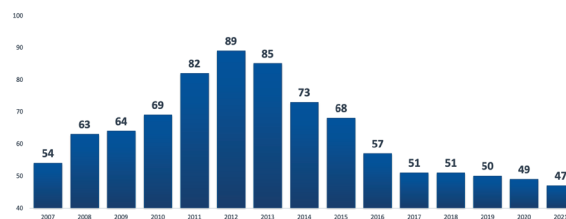


Рис. 1. Динамика числа компаний — разработчиков МИС МО в РФ 2007-2021 гг., по данным Ассоциации развития медицинских информационных технологий

По мнению разработчиков и пользователей МИС в 2003-2008 гг., важнейшим стимулом развития отрасли должно было стать государственное регулирование [11]. Отвечая на этот отраслевой вызов, в 2008 г. Министерство здравоохранения и социального развития РФ начало подготовку к запуску федерального проекта по масштабной информатизации — созданию Единой государственной информационной системы в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ), фактический старт которого пришёлся на 2011 г.

За 2011-2021 гг. в здравоохранении РФ реализовано несколько этапов и государственных программ, начиная с «Базовой информатизации» в рамках проекта ЕГИСЗ в 2011-2012 гг. и заканчивая запуском в 2019 г. федерального проекта «Создание единого цифрового контура в сфере здравоохранения на основе ЕГИСЗ». Постоянное развитие необходимой инфраструктуры, закупки и внедрение различного ПО обеспечили рост числа МО, внедривших МИС, включая ведение ЭМК. Если в 2007 г. доля таких МО составляла 3,9%, в 2009-м — 10,6%, а в 2011 г. — 15% [12], то уже в 2012 г. она увеличилась до 36,4%. По итогам работы за 2021 г. этот показатель достиг значения в 91% (рис. 2).

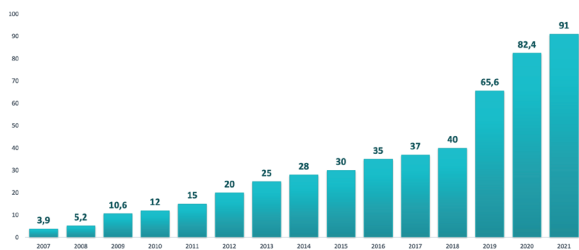


Рис. 2. Динамика доли государственных и муниципальных МО в РФ, внедривших МИС МО

В 2017-2018 гг. при активном участии Министерства здравоохранения РФ в целом определена и утверждена действующая на данный момент система нормативно-правового и технического регулирования. Её основу составляет статья 91 «Информационное обеспечение в сфере здравоохранения» Федерального закона №323-ФЗ, введённая Федеральным законом «О внесении изменений в отдельные законодательные акты РФ по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» №242-ФЗ от 29.07.2017 г. [13].

В настоящее время всё информационное обеспечение в сфере здравоохранения разделяется на 2 крупных блока: «Информационные системы в сфере здравоохранения» и «Иные информационные системы». К первому блоку относятся программные продукты, созданные по заказу государственных организаций. В соответствии с действующим законодательством они классифицируются по 3 основным уровням (рис. 3):

- **федеральные государственные информационные системы (ГИС)** в сфере здравоохранения, включая Единую государственную информационную систему в сфере здравоохранения (ЕГИСЗ) и Государственную информационную систему обязательного медицинского страхования (ГИС ОМС);
- **государственные информационные системы** в сфере здравоохранения (ГИСЗ) субъектов РФ;
- **учрежденные информационные системы**, представленные медицинскими информационными системами медицинской организации (МИС МО) и информационными системами фармацевтических организаций (ИС ФО).

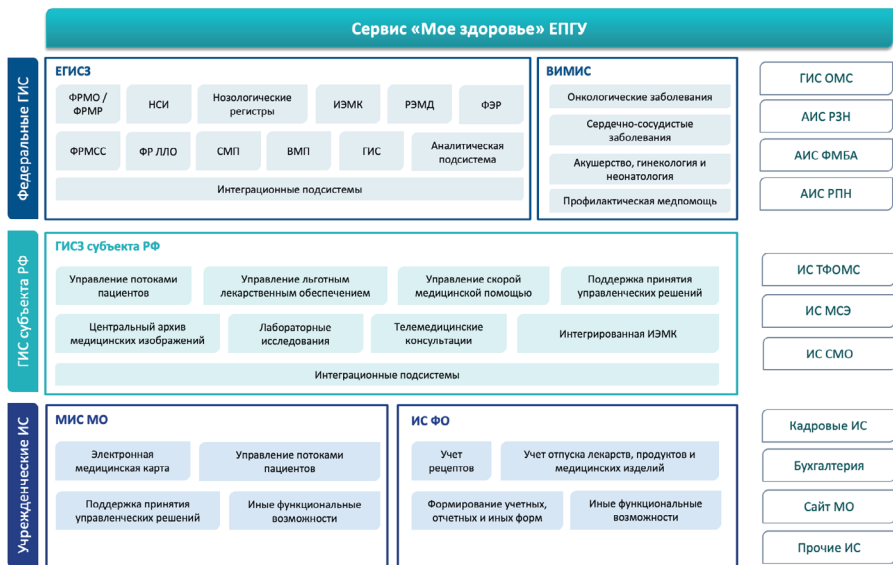


Рис. 3. Функциональная схема информационных систем в сфере здравоохранения в РФ

Все остальные программные продукты, предназначенные для применения в сфере здравоохранения, но разрабатываемые и выводимые на рынок частными компаниями, относятся к так называемым «Иным информационным системам».

Требования к структуре, функциям, порядку и срокам обмена информацией между информационными системами в сфере здравоохранения, включая ЕГИСЗ, ГИС субъектов РФ и МИС МО, определены постановлением Правительства № 140 от 09.02.2022 № 140 «О единой государственной информационной системе в сфере здравоохранения», которое пришло на смену выпущенному в 2018 г. постановлению Правительства № 555. Требования к иным информационным системам, включая требования по защите информации и порядку подключения «Иных ИС» к ЕГИСЗ и другим информационным системам в сфере здравоохранения, определены постановлением Правительства № 447 от 12.04.2018 «О порядке взаимодействия государственных и негосударственных информационных систем в сфере здравоохранения».

В настоящее время нормативное регулирование информатизации здравоохранения включает свыше 30 постановлений и распоряжений Правительства и свыше 40 приказов Министерства здравоохранения, при этом процесс совершенствования нормативного регулирования не останавливается.

Электронные медицинские карты: определение, распространённость, применимое законодательство

Проблематика определения и утверждения терминологии в сфере ЭМК существует в нашей стране как минимум с начала 2000-х годов, когда были предприняты первые попытки предложить единые определения, в т.ч. используя для этого перевод и адаптацию выпущенных международных стандартов в сфере цифрового здравоохранения. В 2006 г. национальным стандартом ГОСТ Р 52636-2006 был введён термин «Электронная история болезни» (ЭИБ) [14], под которым подразумевалась любая электронная медицинская документация. В настоящее время этот термин вышел из общепринятого применения, поскольку часто «история болезни» ассоциировалась с госпитальным этапом. В 2008 г. был утверждён ГОСТ Р ИСО/ТС 18308-2008 «Информатизация здоровья. Требования к архитектуре электронного учёта здоровья», в котором был предложен термин «электронный учёт здоровья», являющийся некорректным переводом термина *electronic health record* (EHR), хотя именно международный термин EHR ближе всего к термину «ЭМК» [15]. В 2009 г. в работе [16] был представлен обзор различных вариантов терминов и сформулированы предложения по их определению.

В 2013 г. ведущими отраслевыми экспертами был разработан комплекс терминов и определений по электронной медицинской карте, представленный в работе [17]. Данные разработки легли в основу проекта национальных стандартов, который включал ГОСТы «Электронная медицинская карта. Основные принципы, термины и определения», «Электронная медицинская карта, используемая в медицинской организации» и «Интегрированная электронная медицинская карта». Данные документы были одобрены Экспертным советом Министерства здравоохранения России по вопросам использования ИКТ в здравоохранении 10.10.2015 года. Однако затем среди экспертов возник спор о том, каким способом следует регламентировать электронный документооборот (ЭДО), и в частности ЭМК, — с помощью стандартов (добровольного применения) или с помощью приказов Министерства здравоохранения (обязательных к применению). В результате проекты ГОСТ так и не были утверждены.

Таким образом, на сегодняшний день отсутствует нормативное утверждение термина «электронная медицинская карта». ГОСТ Р 52636-2006 по-прежнему остаётся единственным действующим документом, описывающим процессы организации электронного документооборота, связанного с ЭМК.

В этой связи мы пользуемся работой [17], которой предусмотрены следующие понятия:

- **Персональная медицинская запись (ПМЗ)** — любая запись, имеющая отношение к здоровью конкретного человека и выполненная конкретным лицом. ПМЗ — это первичная структурная единица информации о здоровье субъекта, характеризующаяся конкретным автором, отвечающим за содержимое этой записи, конкретным контекстом и моментом выполнения этой записи.

Примечание 1. Это определение несколько расширено по сравнению с ГОСТ Р 52636-2006 за счёт записей о здоровье, которые могут быть сделаны самим пациентом или его доверенными лицами (например, родителями).

Примечание 2. Информация, имеющая отношение к состоянию здоровья, может быть передана по электронным каналам связи непосредственно с медицинского устройства, однако такая запись должна быть подтверждена человеком, отвечающим за организацию измерения, произведённого с помощью данного устройства.

- **Электронная персональная медицинская запись (ЭПМЗ)** — любая персональная медицинская запись, размещённая на электронном

носителе. ЭПМЗ привязана к конкретному электронному хранилищу и характеризуется определённым жизненным циклом в этом хранилище.

- **Электронная медицинская карта (ЭМК)** — совокупность электронных персональных медицинских записей (ЭПМЗ), относящихся к одному человеку, собираемых, хранящихся и используемых в медицинской организации.

Примечание 1. Термин «ЭМК» является аналогом международного термина Electronic Medical Record (EMR).

Примечание 2. Термин «ЭМК» предполагает объединение всей информации (всех ЭПМЗ) о пациенте, имеющейся в данной медицинской организации в электронной форме. При этом ЭПМЗ внутри ЭМК могут быть дополнительно объединены в группы, относящиеся, например, к конкретному законченному случаю заболевания (в амбулаторной практике) или к конкретной госпитализации (при стационарном лечении). Некоторые ЭПМЗ могут не входить ни в одну из групп и не относиться ни к какой конкретной госпитализации или законченному случаю заболевания.

- **Интегрированная электронная медицинская карта (ИЭМК)** — совокупность электронных персональных медицинских записей (ЭПМЗ), относящихся к одному человеку, собираемых, передаваемых и используемых несколькими медицинскими организациями. Входящие в ИЭМК ЭПМЗ могут храниться как централизованно, так и распределённо (в различных МО). При распределённом хранении доступ к отдельным ЭПМЗ, входящим в ИЭМК, осуществляется через централизованный индекс, содержащий информацию о месте хранения и способе доступа к каждой ЭПМЗ. ИЭМК может быть создана группой МО или органом управления здравоохранения.

Примечание: Термин «ИЭМК» является аналогом международного термина Electronic Health Record (EHR).

ИЭМК — это инструмент интеграции медицинских данных, собираемых из различных источников, который может использоваться на различных уровнях. Сегодня этот термин чаще всего используется для региональных (ГИС субъекта РФ) и федеральной (ЕГИСЗ) систем, но он также может использоваться и для сетей клиник или ведомственных сетей, использующих различные МИС [18].

- **Персональная электронная медицинская карта (ПЭМК)** — совокупность электронных

персональных медицинских записей (ЭПМЗ), поступивших из различных источников и относящихся к одному человеку, который и осуществляет их сбор, управление ими, а также определяет права доступа к ним. ПЭМК относится к документам личного хранения и может храниться её субъектом на собственных электронных носителях (личном компьютере, устройствах флэш-памяти и др.) или в специализированных хранилищах, доступных через информационно-телекоммуникационную сеть Интернет.

Примечание 1. Термин «ПЭМК» является аналогом международного термина Personal Health Record (PHR).

ПЭМК предоставляет пациенту и его доверенным лицам возможность вносить информацию о состоянии собственного здоровья, физиологических параметрах своего организма и иную информацию, связанную с собственным здоровьем. Ведение ПЭМК обеспечивает большую приверженность и вовлечённость пациента в лечебный процесс, является эффективным средством поддержания здорового образа жизни, повышает вовлечённость человека в заботу о собственном здоровье и приверженность проводимому лечению. В той или иной степени к ПЭМК сегодня относятся различные классы «личных кабинетов пациентов», создаваемых на различных уровнях от конкретных медицинских организаций до федерального сервиса «Моё здоровье» на едином портале госуслуг.

Приведённая выше терминология стала общепринятой и широко используется в различных, в том числе нормативных, документах [19, 20]. В соответствии с [15] первичными и основными целями ведения ЭМК являются:

- сбор и хранение в электронном виде максимально доступного объёма информации о здоровье конкретного пациента;
- оперативное предоставление доступа к этой информации уполномоченным медицинским работникам, самому пациенту и его доверенным лицам в максимально удобной и доступной для конкретного пользователя форме;
- построение на базе этой информации специализированных электронных сервисов, ориентированных как на медицинский персонал, так и на самого пациента и обеспечивающих увеличение безопасности и качества медицинского обслуживания, а также повышение качества жизни и здоровья пациентов.

Таким образом, понятие ЭМК тесно связано с комплексом задач, охватывающих документирование процессов диагностики и лечения конкретного пациента с помощью информационных технологий, а также процессов диспансеризации, ведения здорового образа жизни и любой другой информации, связанной со здоровьем конкретного индивида. Информация, собираемая в ЭМК, служит, в первую очередь, для обеспечения непрерывности, преемственности и качества лечения.

Согласно [19], ведение ЭМК в МИС МО включает:

- сбор, систематизацию и обработку сведений о лицах, которым оказывается медицинская помощь, а также о лицах, в отношении которых проводятся медицинские экспертизы, медицинские осмотры и медицинские освидетельствования;
- назначение диагностических и лабораторных исследований, формирование направления на диагностические и лабораторные исследования;
- получение и выдачу результатов диагностических и лабораторных исследований, медицинских заключений и (или) ссылок на изображения из архивов медицинских изображений;
- учёт временной нетрудоспособности;
- ведение индивидуальных программы абилитации и реабилитации;
- формирование рецептов на лекарственные препараты и медицинские изделия;
- выдачу отражающих состояние здоровья пациента медицинских документов (их копий), справок и выписок.

Вместе с этим ведение ЭМК, согласно [15], предполагает также ряд вторичных целей, которые могут быть обеспечены в соответствии с требованиями и возможностями конкретных МО, органов управления здравоохранения или провайдеров различных услуг в сфере цифрового здравоохранения. К ним относятся:

- учёт деятельности и автоматизированное построение аналитической и финансовой отчётности МО на базе первичной медицинской информации, получаемой из ЭМК;
- управление МО или здравоохранением региона, а также планирование и выработка политики в отношении медицинских организаций и здравоохранения в целом;
- контроль качества и обоснованности проведённого лечения, юридическое подтверждение проведённого лечения;
- проведение научных и клинических исследований на базе анализа обезличенных данных,

извлечённых из ЭМК, в т. ч. с использованием технологий ИИ;

- использование обезличенных данных из ЭМК для обучения студентов медицинских специальностей, врачей и пациентов, а также для машинного обучения с целью создания новых продуктов в сфере ИИ;
- иные, определённые законодательством, функции, связанные с обеспечением общественного здоровья и безопасности.

Таким образом, хотя стандарт [15] и предусматривает использование ЭМК как источника данных реальной клинической практики, важно подчеркнуть, что это является вторичной целью ведения ЭМК, что обеспечивает особенности и недостатки ЭМК как источника ДРКП, которые мы рассмотрим далее.

Важно подчеркнуть, что за те 15 лет, которые прошли с начала обсуждения темы ЭМК, не только значительно выросли объёмы медицинской информации, собираемой в электронном виде, но и значительно усложнилась структура источников этой информации. Если ранее основным источником данных в ЭМК были медицинские записи, формируемые медработниками внутри единой МИС, то сегодня к этому добавились:

- данные, вносимые самим пациентом с использованием телемедицинских технологий и дистанционного мониторинга (сведения о самочувствии, состоянии, измерениях физиологических параметров, приёме лекарственных препаратов и др.);
- данные от различных медицинских приборов, используемых пациентом в домашних условиях;
- данные, полученные из различных коммерческих медорганизаций (в первую очередь — клинических лабораторий) и предоставляемые самим пациентом;
- данные об образе жизни, которые могут быть получены из различных немедицинских источников (социальных сетей, сотовых операторов, торговых сетей, фитнес-центров и др.).

Эти немедицинские данные также являются ценнейшим и перспективным ресурсом для научного и медицинского анализа, что требует объединения их в единую ЭМК пациента.

Электронные медицинские карты как источник данных реальной клинической практики

В зарубежной литературе представлено множество примеров использования ЭМК в качестве источника ДРКП. Так, *Hernandez-Boussard et al.* (2019) определили, являются ли данные ЭМК до-

статочными для формирования достоверных клинических утверждений и принятия соответствующих решений в рамках медицинской помощи пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями. На основании анализа полученных 10840 записей авторы показали, что точность результатов на 98,3% соответствовала данным проведённых ранее рандомизированных клинических исследований (РКИ) [21].

Схожее исследование провели *Kibbelaar et al.* (2017) в рамках нидерландского проекта NemoBase, целью которого являлось обогащение результатов РКИ данными из ЭМК и формирование на основе анализа клинических рекомендаций для пациентов с онкогематологической патологией [22].

Исследовательский коллектив *Moja et al.* (2016) в рамках проекта ONCO-CODES занимался разработкой системы поддержки принятия решений для онкологов, основанной на анализе данных ЭМК, формируемых на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Авторам удалось доказать эффективность и безопасность разработанной системы [23].

В рамках исследования *Griffith et al.* (2019) изучали возможность использования данных ЭМК пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого для формирования прогноза излечения пациентов, используя критерии существующих клинических рекомендаций. Авторы установили, что такой подход может быть оправдан при использовании комплексно как клинических данных, так и результатов объективных инструментальных исследований [24].

Использование ЭМК в качестве источника ДРКП, в т.ч. с точки зрения машинного обучения и научных исследований, подвергается критике в силу следующих недостатков:

1. Низкое качество и удобство интерфейса ЭМК.
2. Применение разработчиками функций повторного использования (копирования) однажды внесённых данных в новые записи [25].
3. Децентрализованный характер систем ведения ЭМК, многие из которых созданы на устаревших технологиях и используют локально устанавливаемые в МО сервера без возможности ведения единой общей БД.
4. Отсутствие единой нормативно-справочной информации для кодирования записей в электронных медицинских документах [26].

5. Пропуски данных и некачественное заполнение экранных форм пользователями [27].
6. Около 80% информации ЭМК представлено в виде неструктурированных записей, в том числе хранимых в виде обычных текстовых документов [28, 29, 30, 31].

Причинами отмеченных недостатков являются:

1. Низкий уровень заинтересованности компаний — разработчиков ЭМК в повышении качества данных и удобства интерфейса, т.к. их выручка в основном зависит от размера клиентской базы и реального уровня использования ЭМК в медицинской организации, а не качества собираемой в ЭМК информации.
2. Отсутствие законодательных и иных программ мотивации повышать качество и полноту сведений, формируемых в ЭМК.
3. Высокие затраты времени на заполнение подробных экранных форм электронных медицинских документов, что делает данный способ менее популярным среди разработчиков по сравнению с использованием шаблонов и свободно заполняемых полей.

Тем не менее, несмотря на отмеченные проблемы, ЭМК являются одним из самых важных источников ДРКП. При правильном использовании ЭМК можно получить огромное количество информации, направленное на решение различных задач в системе здравоохранения. С целью уменьшения рисков, вызываемых существующими на сегодня проблемами в использовании ЭМК, важно обеспечивать корректное извлечение данных.

Извлечение данных из электронных медицинских карт: общая схема

Внедрение продуманной стратегии, включающей ряд взаимосвязанных последовательных этапов обработки данных, и её последующая качественная реализация — ключевой фактор успеха при получении ДРКП из ЭМК (рис. 4). Без подобной специальной подготовки информация из ЭМК будет непригодной для задач машинной обработки, включая формирование наборов данных для целей научных исследований, создания систем искусственного интеллекта (ИИ), статистического анализа и т.д.



Рис. 4. Схема формирования наборов данных реальной клинической практики из систем ведения электронных медицинских карт

Рассмотрим подробнее каждый из процессов.

Накопление медицинских записей в системах ведения ЭМК

Важнейшей проблемой накопления данных в ЭМК является значительное нежелание врачей работать с МИС. Эта проблема существует во всём мире. Более того, неудобство интерфейсов ЭМК и повышенная нагрузка на врачей в связи с необходимостью использования ЭМК являются одной из основных причин их эмоционального «выгорания» [32].

Не секрет, что даже в медорганизациях с высоким уровнем внедрения МИС все карты пациентов ведутся в бумажном формате, хотя и с компьютерными распечатками. Конечно, у врача появляется повод для недовольства: нужно внести запись и в компьютер, и в бумажную карту, искать информацию либо в компьютере, либо в бумажной карте. Такие действия порождают неудобство и усиливают нагрузку. Основной причиной такого дублирования до последнего времени было отсутствие легитимного статуса электронного документооборота (ЭДО). Однако с февраля 2021 года эта проблема была решена с выходом приказа Министерства здравоохранения № 947н [20], разрешившего использовать ЭДО без дублирования на бумажном носителе и прояснившего основные проблемы такого безбумажного использования. Однако год, прошедший с момента вступления в силу приказа № 947н, показал, что сама по себе юридическая возможность ЭДО ещё не достаточна. Такой документооборот необходимо активно стимулировать.

Сегодня единственным стимулом для ЭДО являются нормативные требования, обязывающие передавать определённые медицинские документы в ЕГИСЗ. Это даже включено в лицензионные требования для медицинских организаций. Такое стимулирование приводит к тому, что ЭМК состоит в основном из формально требуемых документов — статталонов, выписок, реестров счетов и других документов, включающих не очень большой объём именно медицинских данных о пациен-

те. Такое насыщение ЭМК формально требуемыми документами значительно снижает ценность ЭМК для аналитической и научной работы.

Необходимо вырабатывать позитивные стимулы и программы мотивации для насыщения ЭМК именно медицинскими документами, содержащими клинически ценную информацию. Для этого ЭМК должна стать полезной врачам в их повседневной деятельности. В частности, работой [32] отмечены следующие ценности:

- способность передавать данные коллегам в электронном виде (это требуется 70% врачей);
- обеспечивать доступ к ЭМК из дома (76%);
- делиться результатами исследований с пациентами (48%).

С учётом требований законодательства о защите персональных данных, система ведения ЭМК должна обезличить накопленные персональные данные пациента и передать их в централизованную систему озера данных (*англ.* data lake). Процесс обезличивания должен осуществляться строго в защищённой инфраструктуре оператора (медицинской организации или ведомственного ЦОДа в случае централизованной МИС). Обезличивание необходимо реализовывать по единым техническим принципам во всех системах ведения ЭМК. Подобный подход обеспечит в последующем соединение различных эпизодов обращения пациента за медицинской помощью, полученных из разных МО и систем ведения ЭМК, в единую интегрированную ЭМК пациента (ИЭМК).

Централизованный сбор «сырых данных» из ЭМК в озеро данных

Главной задачей озера данных является централизованное накопление как можно большего количества любой необработанной информации по пациенту — так называемых «сырых данных» (*англ.* raw data). Чем больше «сырых данных» будет накоплено, тем лучше. Очень важно, чтобы в озеро данных были загружены все эпизоды обращения па-

циента за медицинской помощью, включая случаи амбулаторного и стационарного лечения по всем поводам, данные об обращении в станцию скорой медицинской помощи, данные диспансеризации, реабилитации и т. д.

Ценность озера данных будет намного больше, если, кроме данных из обезличенных ЭМК, в него можно будет загрузить данные самих пациентов,

включая сведения из аккаунтов социальных сетей, данные носимых устройств, справочную информацию об условиях жизни пациента, включая характеристики места жительства, окружающей среды, данные об условиях, вредных и опасных факторах места труда, характеристики системы здравоохранения в районе постоянного проживания пациента и т. д. (рис. 5).



Рис. 5. Состав данных, которые необходимо собирать в озере данных

С технической точки зрения существует несколько ключевых требований к озеру данных:

Исключение любой возможности воссоздания из принятых данных идентификаторов пациента, включая фамилию, имя и отчество, номера документов, удостоверяющих личность, полисов страхования и СНИЛС, номера телефонов, адреса электронной почты и т. д.

Приём информации из систем ведения ЭМК в виде структурированных электронных медицинских документов (СЭМД), основанных на стандарте HL7 CDA 3.0.

Автоматическое объединение различных эпизодов течения заболеваний пациента, полученных из несовместимых друг с другом и разнородных источников информации, вокруг пациента.

Извлечение данных из неструктурированных записей

Для извлечения из неструктурированных медицинских записей возможно применение различных технологий, в т. ч. natural language processing (NLP). С технической точки зрения задачей данного этапа является анализ сохранённых, в т. ч. неструктурированных, записей с целью выделения из них отдель-

ных структурированных признаков (англ. features). Различные типы признаков представлены в табл. 1.

Таблица 1. Виды признаков, извлекаемых из «сырых данных»	
Признак	Пример
Бинарный	Курение, приём антигипертензивных препаратов и т. д.
Числовой	Температура, ЧСС, АД, рост, масса тела, значения лабораторных тестов и т. д.
Дата	Дата рождения, дата события, дата смерти и т. д.
Текстовый	Симптом, место работы и т. д.
Код из справочника	Код МКБ, пол и т. д.

Для этого разрабатываются модели машинного обучения, которые могут находить заранее определённые признаки в получаемых на вход текстовых блоках и возвращать структурированную информацию, которая уже затем будет записана в базу данных и будет пригодна для дальнейшей обработки (рис. 6).

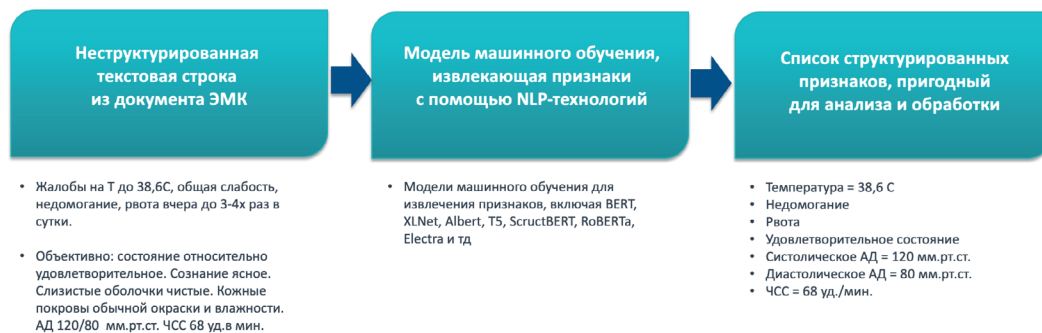


Рис. 6. Пример извлечения структурированных признаков из текстовой записи с помощью моделей NLP

Конечно, получить 100%-но правильное и всестороннее решение, которое бы умело понимать любой текст и извлекать любые признаки, будет очень сложно. Однако работая постоянно над совершенствованием NLP-моделей, разработчики могут получить достаточно мощный инструмент для обработки и извлечения данных практически из любой медицинской записи.

Формирование цифрового профиля

После извлечения признаков из всех накопленных в озере данных документов возможно формирование так называемого цифрового профиля пациента. Иногда в литературе комплексно собранные по пациенту данные называют цифровым двойником пациента (англ. digital twin) [33], что, на наш взгляд, является не совсем корректным, поскольку цифровые двойники должны позволять проводить полноценное моделирование изменения объекта в различных условиях, что без комплекса математических моделей здоровья пациента и его заболеваний невозможно.

Чем больше разнообразных данных о пациенте накоплено в его цифровом профиле, тем больше его

ценность с точки зрения проведения исследований ДРКП, а также выполнения задач исследований и разработок в сфере ИИ [34]. Состав таких данных представлен на рис. 7.

Обязательной задачей данного процесса является форматно-логический контроль каждого извлечённого признака. Для этого в справочнике соответствующей информационной системы должны храниться границы допустимых значений для соответствующей единицы измерения. В случае если NLP-модели извлекли какое-то значение признака, которое не укладывается в допустимые границы, информационная система должна пометить это значение как некорректное, чтобы исключить дальнейшую обработку. Не рекомендуется удалять ошибочные записи из базы данных системы. Они необходимы для последующего анализа причин появления некачественных данных, определения распространённости их в разрезе различных МО или систем ведения ЭМК. Такой анализ может представлять весомую ценность для последующих мер повышения качества ведения записей в ЭМК.

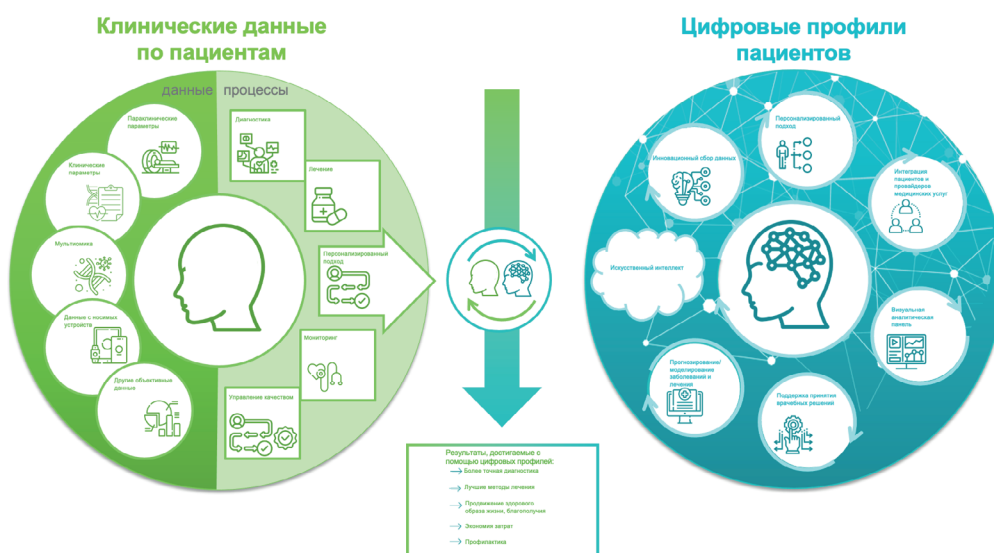


Рис. 7. Концепция цифрового профиля пациента по [34]

Также на данном этапе осуществляется комплексная интерпретация всех подготовленных данных: проверка на дубли и противоречивость данных, расчёт вторичных признаков (например, ИМТ из извлечённых данных о массе тела и росте), выявление и фиксация финальных сведений о факторах риска, зарегистрированных заболеваниях, прогнозах и т. д.

Формирование наборов данных по запросу

Сформированные цифровые профили пациентов полностью хранятся в базе данных в структурированном виде, пригодном для выполнения запросов, аналитической обработки и формирования наборов данных на основании определённых критериев. Сформированные наборы могут быть выгружены в виде машиночитаемых файлов (например, в формате CSV) и использоваться для дальнейшего анализа и обработки, в том числе в научных исследованиях, машинном обучении и т. д.

Заключение

В российском здравоохранении вот уже более 10 лет реализуется ряд крупных государственных проектов по цифровой трансформации, которые обеспечили накопление в медицинских организациях архивов ЭМК. Развитие технологий обработки больших данных, таких как ИИ, позволяет извлекать из накапливаемых ЭМК ценную клиническую информацию и использовать её как для создания инновационных продуктов, таких как системы поддержки принятия врачебных решений, так и для проведения исследований реальной клинической практики.

В настоящее время ЭМК являются одним из самых важных источников ДРКП. Внедрение продуманной стратегии, включающей ряд взаимосвязанных последовательных этапов обработки данных, и её последующая качественная реализация, в свою очередь, является ключевым фактором успеха при получении ДРКП из ЭМК. Мы выделили 5 ключевых этапов, позволяющих получить чёткие наборы данных для достижения конкретных задач:

- 1) накопление медицинских записей в системах ведения ЭМК;
- 2) централизованный сбор обезличенных медицинских записей из ЭМК в т. н. озере данных;
- 3) извлечение признаков из неструктурированных медицинских документов;
- 4) формирование цифрового профиля пациента;
- 5) формирование наборов данных по запросу.

Каждый из представленных этапов содержит ряд требований и последовательные процессы их проведения.

Для того чтобы обеспечить доверие к разработкам и выводам, формируемым на основе анализа

ДРКП, полученных из ЭМК, необходимо обеспечивать качество выполнения всех этапов и процессов формирования наборов ДРКП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Авторы выражают благодарность Т. А. Гольдиной, руководителю направления по данным рутинной практики и научной коммуникации, АО «Санофи Россия», за оказанную помощь при написании настоящей статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: статья опубликована без финансовой поддержки.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гусев Александр Владимирович — кандидат технических наук, директор по развитию бизнеса ООО «К-Скай», Петрозаводск, Россия

Автор, ответственный за переписку

email: agusev@webiomed.ai

 <https://orcid.org/0000-0002-7380-8460>

Зингерман Борис Валентинович — директор ООО «ТелеПат», Москва, Россия

email: boriszing@gmail.com

 <https://orcid.org/0000-0002-1855-1834>

Тюфилин Денис Сергеевич — начальник управления стратегического развития здравоохранения ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава России, Москва, Россия

email: tyufilinds@mednet.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-9174-6419>

Зинченко Виктория Валерьевна — начальник сектора клинических и технических испытаний Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

email: v.zinchenko@npcmr.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2307-725X>

Литература

1. Digital Health Market Size By Technology, Telehealth, mHealth, Apps, Health Analytics, Digital Health System (EHR), By Component, Industry Analysis Report, Regional Outlook, Application Potential, Price Trends, Competitive Market Share & Forecast, 2020-2026. <https://www.gminsights.com/industry-analysis/digital-health-market>.

2. Harnessing the Power of Data in Health: Stanford Medicine 2017 Health Trends Report. <https://med.stanford.edu/content/dam/sm/sm-news/documents/StanfordMedicineHealthTrendsWhitePaper2017.pdf>.
3. 2020 Global Health Care Outlook. <https://www2.deloitte.com/global/en/pages/life-sciences-and-healthcare/articles/global-health-care-sector-outlook.html>.
4. Гольдина Т.А., Колбин А.С., Белоусов Д.Ю., Боровская В.Г. Обзор исследований реальной клинической практики. *Качественная клиническая практика*. 2021; (1):56-63. <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2021-1-56-63>.
5. Kim HS, Lee S, & Kim JH. Real-world Evidence versus Randomized Controlled Trial: Clinical Research Based on Electronic Medical Records. *Journal of Korean medical science*. 2018;33 (34):e213. <https://doi.org/10.3346/jkms.2018.33.e213>.
6. Ka-Shing Cheung. Application of Big Data analysis in gastrointestinal research/Ka-Shing Cheung, Wai K Leung, Wai-Kay Seto. 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31293336/>.
7. Гаспарян С.А., Пашкина Е.С. Страницы истории информатизации здравоохранения России. — М., 2002. — 304 с.
8. Фролов С.В., Маковеев С.Н., Семёнова С.В., Фареа С.Г. Современные тенденции развития рынка медицинских информационных систем. *Вестник Тамбовского государственного технического университета*. 2010;16 (2):266-72.
9. Гусев А.В., Романов Ф.А., Дуданов И.П. Обзор медицинских информационных систем на отечественном рынке в 2005 году. *Медицинский академический журнал*. 2005;5 (3):Приложение 7. 72-84.
10. Ассоциация развития медицинских информационных технологий. <https://www.armit.ru/>.
11. Гусев А.В. Обзор рынка комплексных медицинских информационных систем. *Врач и информационные технологии*. 2009; (6):4-17.
12. Гусев А.В. Медицинские информационные системы: состояние, уровень использования и тенденции. *Врач и информационные технологии*. 2011; (3):6-14.
13. Бойко Е.Л. Цифровое здравоохранение. *Вестник Росздравнадзора*. 2018; (3):5-8.
14. ГОСТ Р 52636-2006 «Электронная история болезни. Общие положения». <https://docs.cntd.ru/document/1200048924>.
15. ГОСТ Р ИСО/ТС 18308-2008 «Информатизация здоровья. Требования к архитектуре электронного учёта здоровья». <https://docs.cntd.ru/document/1200067414>.
16. Емелин И.В., Зингерман Б.В., Лебедев Г.С. Проблемы определения ключевых терминов медицинской информатики. Информационно-измерительные и управляющие системы. 2009; (12):15-23.
17. Зингерман Б.В., Шкловский-Корди Н.Е. Электронная медицинская карта и принципы её организации. *Врач и информационные технологии*. 2013; (2):37-58.
18. Зингерман Б.В., Шкловский-Корди Н.Е. Интегрированная электронная медицинская карта: задачи и проблемы. *Врач и информационные технологии*. 2015; (1):24-34.
19. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.12.2018 № 911н «Об утверждении требований к государственным информационным системам в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, медицинским информационным системам медицинских организаций и информационным системам фармацевтических организаций».
20. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 07.09.2020 № 947н «Об утверждении Порядка организации системы документооборота в сфере охраны здоровья в части ведения медицинской документации в форме электронных документов».
21. Hernandez-Boussard T, Monda KL, Crespo BC, & Riskin D. Real world evidence in cardiovascular medicine: ensuring data validity in electronic health record-based studies. *Journal of the American Medical Informatics Association: JAMIA*. 2019;26 (11):1189-94. <https://doi.org/10.1093/jamia/ocz119>.
22. Kibbelaar RE, Oortgiesen BE, van der Wal-Oost AM, Boslooper K, Coebergh JW, Veeger NJGM, Joosten P, Storm H, van Roon EN, Hoogendoorn M. Bridging the gap between the randomised clinical trial world and the real world by combination of population-based registry and electronic health record data: A case study in haemato-oncology. *Eur J Cancer*. 2017 Nov;86:178-85. doi: 10.1016/j.ejca.2017.09.007. Epub 2017 Oct 6. PMID: 28992561. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.09.007>.
23. Moja L, Passardi A, Capobussi M, Banzi R, Ruggerio F, Kwag K, Liberati EG, Mangia M, Kunnamo I, Cinquini M, Vespignani R, Colamartini A, Di Iorio V, Massa I, González-Lorenzo M, Bertizolo L, Nyberg P, Grimshaw J, Bonovas S, Nanni O. Implementing an evidence-based computerized decision support system linked to electronic health records to improve care for cancer patients: the ONCO-CODES study protocol for a randomized controlled trial. *Implement Sci*. 2016 Nov 25;11 (1):153. doi: 10.1186/s13012-016-0514-3. PMID: 27884165; PMCID: PMC5123241. <https://doi.org/10.1186/s13012-016-0514-3>.

24. Griffith SD, Tucker M, Bowser B, Calkins G, Chang CJ, Guardino E, Khozin S, Kraut J, You P, Schrag D, Miksad RA. Generating Real-World Tumor Burden Endpoints from Electronic Health Record Data: Comparison of RECIST, Radiology-Anchored, and Clinician-Anchored Approaches for Abstracting Real-World Progression in Non-Small Cell Lung Cancer. *Adv Ther*. 2019 Aug;36 (8):2122-36. doi: 10.1007/s12325-019-00970-1. Epub 2019 May 28. PMID: 31140124; PMCID: PMC6822856. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00970-1>.
25. Wang MD, Khanna R, and Najafi N. Characterizing the Source of Text in Electronic Health Record Progress Notes. *JAMA Internal Medicine*. 2017;177 (8):1212-3.
26. Topol EJ. Editor. Deep Medicine: How Artificial Intelligence Can Make Healthcare Human Again. New York: Basic Books, 2019.
27. Hulsen T, Jamuar SS, Moody AR, Karnes JH, Varga O, Hedensted S, Spreafico R, Hafler DA and McKinney EF. From Big Data to Precision Medicine. *Front. Med*. 2019;6:34. doi: 10.3389/fmed.2019.00034
28. Gilmore-Bykovskyi AL, Block LM, Walljasper L, Hill N, Gleason C, Shah MN. Unstructured clinical documentation reflecting cognitive and behavioral dysfunction: toward an EHR-based phenotype for cognitive impairment. *J Am Med Inform Assoc*. 2018 Sep 1;25 (9):1206-12. doi: 10.1093/jamia/ocy070. PMID: 29947805; PMCID: PMC6118865.
29. 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 Sep;22 (5):1589-604. doi: 10.1109/JBHI.2017.2767063. Epub 2017 Oct 27. PMID: 29989977; PMCID: PMC6043423.
30. Kong HJ. Managing Unstructured Big Data in Healthcare System. *Healthcare informatics research*. 2019;25 (1):1-2. <https://doi.org/10.4258/hir.2019.25.1.1>.
31. Исследование полноты и структурированности данных медицинских информационных систем Санкт-Петербурга. <https://actcognitive.org/proekty/city-healthcare?>.
32. Kroth PJ, Morioka-Douglas N, Veres S, et al. Association of Electronic Health Record Design and Use Factors With Clinician Stress and Burnout. *JAMA Netw Open*. Published online August 16, 2019;2 (8):e199609. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.9609
33. Björnsson B, Borrebaeck C, Elander N et al. Digital twins to personalize medicine. *Genome Med*. 2020;12:4. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0701-3>.
34. Voigt I, Inojosa H, Dillenseger A, Haase R, Akgün K, Ziemssen T. Digital Twins for Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021 May 3; 12:669811. doi: 10.3389/fimmu.2021.669811. PMID:34012452;PMCID:PMC8128142.<https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.669811>. 

Объединение данных реальной клинической практики с результатами рандомизированных клинических исследований для лучшей информированности при принятии решений в онкологии

Усманова Т. А. , Вербицкая Е. В. 

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

Аннотация

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» оценки действенности противоопухолевой терапии. Несмотря на высокую внутреннюю валидность таких исследований, их обобщаемость, то есть возможность перенести полученные результаты на широкую популяцию пациентов, ограничена, в связи с чем пользователи и работники системы здравоохранения могут столкнуться с более низкой эффективностью вмешательства в реальной практике, чем было заявлено в РКИ. Можно выделить множество причин формирования разрыва между действенностью и эффективностью (efficacy-effectiveness gap; EEG), то есть мерой воздействия в РКИ и в реальной клинической практике (РКП). Сюда относятся, например, различные характеристики пациентов в испытании и в РКП, приверженность терапии, особенности оказания медицинской помощи и другие. Для того чтобы проиллюстрировать эту проблему, представлен обзор ряда исследований, посвящённых оценке величины и анализу возможных причин указанного несоответствия. В большинстве приведённых исследований был выявлен EEG, предложены вероятные объяснения его наличия, а также произведены дополнительные оценки для установления вклада различных факторов в его величину. Авторы этих публикаций показывают, что, в отличие от участников РКИ, «реальные» пациенты старше, имеют худший функциональный статус, большее количество сопутствующих заболеваний, чаще являются женщинами, реже завершают начатое лечение или переход к следующей линии терапии. Кроме того, в данной статье предложены различные аналитические подходы к определению веса основных причинных факторов в формировании несоответствия между действенностью и эффективностью, что может использоваться при разработке методологии соответствующих исследований.

Имея в доступе информацию о размере EEG при использовании различных схем лечения в своём регионе и понимая, в какой степени тот или иной фактор может оказать влияние на величину этого разрыва, клиницист сможет прогнозировать эффективность лечения и выбирать оптимальную тактику для конкретного больного.

Ключевые слова: действенность; эффективность; несоответствие между действенностью и эффективностью; доказательства, собранные в реальной клинической практике; RWD; RWE

Для цитирования:

Усманова Т. А., Вербицкая Е. В. Объединение данных реальной клинической практики с результатами рандомизированных клинических исследований для лучшей информированности при принятии решений в онкологии. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):21 — 31. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-14>.

Поступила: 25 мая 2022 г. Одобрена: 06 июня 2022 г. Опубликовано: 01 августа 2022 г.

Combining real-world data with randomized controlled trials results in better information oncology decision making

Usmanova T. A. , Verbitskaya E. V. 

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

Abstract

Randomized controlled trials (RCTs) are the gold standard for testing the efficacy of cancer therapy. Although the results of clinical trials have high internal validity, their generalizability, that is, the ability to transfer the results to a wide patient population, is limited. Therefore, users and health care workers may experience less effective intervention in real practice than stated in the RCT. There are many reasons for the formation of a gap between efficacy and effectiveness (efficacy-effectiveness gap; EEG), that is, the measure of impact on RCTs and the real-world. These reasons include, for example, different characteristics of patients in the trial and real practice, compliance to treatment, features of medical care, and others.

To illustrate this problem, a review of some studies on the estimation of the magnitude and analysis of the possible causes of this gap is presented. In most of the studies cited, EEG was identified, its probable explanations were proposed, and additional estimates were made to establish the contribution of various factors to its magnitude. These publications authors show that real-world patients are older, have worse functional status, and have a greater number of comorbidities. They are women mostly and are less likely to complete the treatment they have started or move to the next line of therapy, in contrast to participants in RCTs. Additionally, this article proposes various analytical approaches to determine the weight of the main causal factors in the formation of a discrepancy between efficacy and effectiveness, which can be used in the development of the methodology of relevant studies.

Knowing the size of the EEG when using different treatment regimens in their region and understanding the extent to which one or another factor can influence the size of this gap, the clinician will be able to predict the effectiveness of treatment and choose the best therapy for a particular patient.

Keywords: efficacy; effectiveness; efficacy-effectiveness gap; EEG; real-world evidence; RWD; RWE

For citation:

Usmanova TA, Verbitskaya EV. Combining real-world data with randomized controlled trials results in better information oncology decision making. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2):21 — 31. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrdw-14>.

Received: May 25, 2022. **Accepted:** June 06, 2022. **Published:** August 01, 2022.

Введение

Основным способом оценки действенности противоопухолевой терапии является проведение клинических исследований. Благодаря тщательно продуманному дизайну, строгим критериям отбора участников, максимальному исключению дополнительных воздействующих факторов мы получаем высокую внутреннюю валидность результатов таких исследований, то есть имеем право сделать вывод о том, что различия в исходах зависят от способа терапии. Однако перенести полученные результаты на широкую популяцию пациентов зачастую не просто [1]. Учитывая результаты соответствующих рандомизированных клинических исследований (РКИ) при принятии решений, клиницисты сталкиваются с низкой внешней валидностью (или обобщаемостью), то есть с возможностью обоснованно применить их результаты к определённой группе пациентов в конкретных клинических условиях в рутинной практике, особенно в случаях, когда исследования финансируются фармацевтическими компаниями [2]. Хотя критерии включения и исключения предназначены для того, чтобы обезопасить участников исследования путём исключения испытуемых, у которых ожидается низкая эффективность или высокая токсичность терапии, чрезмерно строгие критерии отбора приводят к тому, что исследуемая группа не отражает популяцию пациентов, получающих лечение в реальных условиях. Так, в США менее 3% онкологических больных участвуют в клинических исследованиях. Это связано как с недоступностью участия для некоторых пациентов, так и со строгостью критериев отбора, в связи с которыми в исследования зачастую попадают более молодые и здоровые пациенты [3]. Эти факторы наряду со многими другими, такими как практика назначения и применения лекарственных препаратов, приверженность лечению, влияние врача, доступ к медицинской помощи, разные способы измерения эффекта, приводят к форми-

рованию разрыва между «действенностью» (*англ.* efficacy), или величиной оценки воздействия в идеальных условиях, то есть при проведении РКИ, и «эффективностью» (*англ.* effectiveness), или величиной оценки воздействия при применении этого вмешательства в условиях реальной клинической практики [4-7]. Это несоответствие именуется «разрывом между действенностью и эффективностью» (*англ.* efficacy-effectiveness gap; EEG) и определяется как различия в соотношении «польза-риск», полученные на этапе клинических исследований и на этапе применения лекарственного средства в условиях реальной медицинской практики [5]. Наличие EEG, предположение о возможных причинах данного явления, а также пути его преодоления продемонстрированы в ряде публикаций, систематический обзор которых представили Филиппова А.В. и Колбин А.С. [6]. Среди 18 включённых в обзор статей авторы 16 пришли к выводу о том, что, по результатам их наблюдений, указанное несоответствие действительно существует, и авторы 2 статей заключили, что в их исследованиях несоответствия не обнаружено [6].

Онкологам особенно важно иметь хотя бы примерное представление о величине EEG не только для ответа на терзающий всех пациентов вопрос об их прогнозе, но и с целью выбора наиболее эффективной тактики терапии для конкретного больного. Стоит заметить, что самым надёжным способом установить причинно-следственную связь между участием в испытании и исходом была бы рандомизация пациентов на тех, которым будет предложено участие в РКИ, и тем, кому не будет. Но проведение такого исследования трудно осуществимо по практическим и этическим соображениям. Вместо этого сравнение основано на наблюдательных (обсервационных) исследованиях, в которых основное внимание уделяется представлению характеристик и абсолютных различий в выживаемости между пациентами, которые были

или не были включены в испытание [3]. Ввиду того, что величина этого разрыва до сих пор часто остаётся недооценённой, рассмотрим выводы нескольких авторов по этой проблеме.

Обзор публикаций, оценивающих несоответствие между действенностью и эффективностью

Группой *Unger JM et al.* проведено сравнение результатов выживания среди онкологических больных, получавших лечение в клинических исследованиях и вне их. Данные клинических исследований были получены от SWOG, национального консорциума клинических исследований, спонсируемого Национальным институтом рака, а данные реальной практики были взяты из базы данных Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER; Наблюдения, эпидемиология и конечные результаты). Анализируемые клинические исследования были поделены на обладающие хорошим и плохим прогнозом. В первую группу вошло 11 исследований, двухлетняя выживаемость в которых составила 50% и более, а во вторую — 10 исследований с двухлетней выживаемостью менее 50%. Показано, что наибольшая разница в выживаемости между онкологическими пациентами, получающими лечение в условиях клинического исследования и в реальной практике, наблюдается в первый год. Ни в одном из исследований с хорошим прогнозом выживаемость пациентов SWOG статистически значимо не отличалась от выживаемости пациентов SEER, тогда как в девяти из 10 исследований с плохим прогнозом у пациентов SWOG был статистически значимо более низкий риск смерти ($p < 0,001$). Авторы говорят, что несмотря на то, что в клинические исследования не попадают пациенты с плохим прогнозом или сопутствующими заболеваниями в анамнезе, обусловленные этим фактом различия в выживаемости могут не сохраняться с течением времени, если исследуемая когорта в остальном репрезентативна для общей онкологической популяции в отношении гистологии и стадии рака. Интересно также, что при анализе причин смерти смертность, не связанная с раком, была несколько ниже у пациентов SWOG на протяжении всех 5 лет наблюдения, а смертность, связанная с раком у пациентов SWOG, была заметно ниже в первый год, но аналогична пациентам SEER в последующие годы [3]. То есть, вероятно, меньшая смертность пациентов в РКИ по не связанным с раком причинам вызвана попаданием в исследования более здоровых пациентов без сопутствующей патологии в связи с критериями отбора, более низкая смертность от рака в первый год наблюдения обусловлена изначально лучшим прогнозом таких больных, а к выравниванию выживаемости приводят особенности опухоли.

Авторы анализа, проведённого при поддержке Канадского центра прикладных исследований в области борьбы с раком (ARCC), представили количественную оценку величины различий в выживаемости и токсичности между клиническими исследованиями и реальной практикой для современной системной терапии рака. Методология их исследования включала получение из данных РКИ сведений о выживаемости и частоте нежелательных явлений для каждого показания к приёму лекарственного препарата. Реальные данные по выживаемости и показателям госпитализации во время лечения были получены из канадских популяционных баз данных. При оценке медиан общей и годичной выживаемости EEG для каждого показания к приёму лекарственного препарата рассчитывали как разницу между данными реальной практики и РКИ. Анализ времени до события проводили с использованием анализа выживаемости Каплана — Мейера. На основе результатов клинических исследований были воссозданы псевдоиндивидуальные данные пациентов путём оцифровки опубликованных кривых общей выживаемости (ОВ). Различия в ОВ между доказательствами, собранными в реальной клинической практике (*англ.* Real-World Evidence; RWE), и данными клинических исследований были представлены в виде коэффициента риска (*англ.* hazard ratio; HR) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Также авторы оценили различия в токсичности. Для этого они определяли разницу между частотой госпитализации пациентов в реальной практике и частотой серьёзных нежелательных явлений, наблюдавшихся в РКИ. В обзор вошло 20 вариантов системной терапии с 29 показаниями к её проведению. Авторы работы проанализировали 29 РКИ, в результатах которых либо были представлены медиана ОВ и годичная выживаемость, либо была опубликована кривая общей выживаемости Каплана — Мейера. Данные РКИ включали 8905 пациентов, а для RWE было выявлено в общей сложности 18240 пациентов, получавших парентеральную системную терапию. При сравнении ОВ из 29 проанализированных показаний в 28 (97%) была продемонстрирована более низкая ОВ в реальной практике по сравнению с данными клинических исследований. Более высокую эффективность в реальной практике продемонстрировал только пеметрексед при немелкоклеточном раке лёгкого с годичной выживаемостью 31% по сравнению с 30% в РКИ. Медиана средней разницы ОВ составила 5,2 месяца (межквартильный диапазон (IQR) 3,0-12,1 месяца), что свидетельствует об улучшении выживаемости в когорте клинических исследований. Средняя разница в годичной выживаемости между когортой клинических исследований и RWE составила 11% (IQR, 7-21%). Наибольшие расхождения в показа-

телях выживаемости наблюдались для терапии рака молочной железы и опухолей мочеполовой системы, наименьшие — для рака лёгкого. При анализе подгрупп по линиям терапии большая разница в выживаемости наблюдалась для терапии второй линии (HR, 1,61 [95% ДИ, 1,50-1,74]) по сравнению с терапией первой линии (HR, 1,43 [95% ДИ, 1,35-1,51]). Также было обнаружено, что реальная когорта старше (средний возраст 66 лет [IQR, 62-70 лет]), чем когорта клинических исследований (средний возраст 61 год [IQR, 57-63 года]), а время до прекращения лечения в реальной практике короче в среднем на 1,4 месяца (IQR, 0,4-1,8 месяца). При анализе токсичности большая частота отмечена в реальной практике, средняя разница составила 14% (IQR, 9-22%). Авторы отмечают, что хотя более низкая продолжительность лечения может быть вторична и обусловлена особенностями пациента или токсичностью лечения, она также может отражать более низкую эффективность лечения в реальной практике. В данной публикации подчёркивается важность получения RWE для улучшения консультирования пациентов в отношении эффективности и токсичности системной терапии. Кроме того, выявление разрыва между действенностью и эффективностью подчёркивает необходимость сбора RWE после принятия результатов об эффективности, полученных в РКИ, для постоянной переоценки используемых технологий [8].

Группой *Cramer-van der Welle CM et al.* проведено исследование по оценке EEG для пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого. Авторы исследования использовали данные голландского регистра онкологических заболеваний о 568 пациентах с мелкоклеточным раком лёгкого, которые получали лечение в семи крупных больницах. В ходе исследования был рассчитан «фактор Действенность-Эффективность (ДЭ)», представляющий собой отношение наблюдаемой ОВ каждого «реального» пациента (т.е. эффективность) к медиане общей выживаемости для пациентов, получающих аналогичное лечение в РКИ (т.е. действенность). Величина оцениваемого относительно 1,0 фактора ДЭ показывает степень различия ОВ в реальной практике по сравнению с результатами клинического исследования. Также в данном исследовании оценивали токсичность, с целью чего отбирали наблюдения с уменьшением дозы, ранним прекращением лечения и/или переходом на другое лечение в пределах данной линии. Обращает на себя внимание несколько выводов. Во-первых, общая выживаемость в реальных условиях на 21% ниже, чем в РКИ (медиана фактора ДЭ равна 0,79; 95% ДИ от 0,68 до 0,84; $p<0,001$), что соответствовало абсолютной разнице в медиане ОВ примерно в 2 месяца, причём медиана ОВ была короче

для всех режимов терапии. Во-вторых, было показано, что больший EEG наблюдается для пациентов в возрасте ≥ 65 лет и с количеством баллов по шкале оценки общего состояния онкологического больного (шкала ECOG) ≥ 2 : при анализе величины EEG в зависимости от возраста он составил 9% у пациентов <65 лет (фактор ДЭ 0,91, $p=0,045$) и 28% у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (фактор ДЭ 0,72, $p<0,001$; $n=319$), а при анализе в зависимости от количества баллов по шкале ECOG величина несоответствия между действенностью и эффективностью у пациентов с ECOG 0-1 составила 14% (фактор ДЭ 0,86, $p<0,001$) против 38% у пациентов с ECOG ≥ 2 (фактор ДЭ 0,62, $p<0,001$; $n=141$). При совпадении обоих факторов (возраст ≥ 65 лет и количество баллов по шкале ECOG ≥ 2 ($n=104$)) EEG составил 43%. Как средний возраст, так и доля пациентов с ECOG ≥ 2 в реальном мире были больше, чем в РКИ (66 против 62 лет и 25% против 17%; оба $p<0,001$). Также показано, что более высокий возраст и ECOG-статус приводили к значительному увеличению токсичности [9]. Данное исследование не только продемонстрировало наличие разрыва между действенностью и эффективностью, но также частично объяснило его этиологию несоответствием характеристик пациентов, включаемых в РКИ и получающих лечение в условиях реального мира. Также авторы отмечают, что результаты их анализа согласуются с выполненным ранее *Povsic et al.* систематическим обзором реальной эффективности лечения мелкоклеточного рака лёгкого [10].

Тремя годами ранее упомянутая выше группа *Cramer-van der Welle C. M. et al.* провела аналогичное исследование для немелкоклеточного метастатического рака лёгкого, в котором были показаны сходные результаты — для всех схем терапии реальная ОВ была короче, чем ОВ, зафиксированная в РКИ. Медиана фактора ДЭ составила 0,77 (95% ДИ 0,70-0,85; $p<0,001$), причём EEG составил 19% у пациентов с количеством баллов по шкале ECOG 0-1 (фактор ДЭ 0,81, $p<0,001$) и 61% у пациентов с баллами по шкале ECOG ≥ 2 (фактор ДЭ 0,39, $p<0,001$; $n=140$, 12%). Также важно заметить, что в данном исследовании такие переменные, как возраст на момент постановки диагноза, пол, наличие сопутствующих заболеваний, гистологический тип опухоли и год постановки диагноза, не показали статистически значимой связи с EEG. Интересен и ещё один результат: вклад в величину несоответствия между действенностью и эффективностью, который вносит совокупность таких факторов, как более раннее завершение лечения, отсутствие перехода к другим линиям терапии, а также более высокий ECOG-статус пациентов реального мира, составляет лишь 35%, из которых

5,2% приходится на различия в ECOG-статусе. Одним из предположений, которое выдвигают авторы для объяснения EEG, является отбор в клиническое исследование более мотивированных пациентов [11].

Те же авторы провели и сравнение реальной эффективности с действенностью в РКИ для иммунотерапии пембролизумабом и ниволумабом при IV стадии немелкоклеточного рака лёгкого. Сравнивались ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) для первой линии иммунотерапии пембролизумабом и второй линии ниволумабом как наиболее часто назначаемых вариантов. Исследователи рассчитали не только фактор ДЭ, но и отношение рисков (HR). При расчёте фактора ДЭ медиана ОВ в реальной практике оказалась на 55% короче для пембролизумаба и на 35% короче для ниволумаба (коэффициент ДЭ 0,45 и 0,65 соответственно). Для пембролизумаба не выявлено существенной разницы в медиане ВБП (фактор ДЭ 0,85), а для ниволумаба медиана ВБП оказалась даже на 61% выше (фактор ДЭ 1,61), чем в РКИ. При расчёте отношения рисков оба варианта иммунотерапии показали сопоставимые результаты ВБП как в реальной практике, так и в исследованиях (HR 1,08 (95% ДИ 0,75-1,55) для пембролизумаба и HR 0,91 (95% ДИ 0,74-1,14) для ниволумаба), однако в реальных условиях ОВ была значительно короче для первой линии пембролизумаба (медиана ОВ 15,8 против 30 месяцев, HR 1,55; 95% ДИ 1,07-2,25). Частично этот разрыв можно объяснить тем, что в реальном мире меньшее количество пациентов переходят к следующей линии лечения (в два раза реже для первой линии и в 1,5 раза для второй линии терапии). Также при поиске объясняющих факторов для EEG установлено, что фактором, положительно коррелирующим с более длительными ВБП и ОВ, является развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений, которые чаще наблюдались в условиях РКИ. Показана взаимосвязь более низких результатов лечения с более высоким ECOG-статусом. Это ещё раз подтверждает существующее мнение о том, что в исследования отбираются наиболее «сохранные» пациенты, в то время как пациенты с большими баллами по шкале ECOG в клинической практике также стремятся к получению иммунотерапии, что приводит к усугублению EEG. Кроме того, как полагают авторы, пациенты, получавшие иммунотерапию посредством участия в клиническом испытании, в случае неудачи имеют более высокую внутреннюю готовность искать дальнейшие варианты лечения, а клиники, занимающиеся включением в исследования, с готовностью сообщают им о других экспериментальных методах лечения [12]. До публикации результатов этой работы Mamtani R, Lund J

и Hubbard RA [1] высказывали предположение, что для иммунотерапии будет наблюдаться выраженный EEG вследствие того, что она является привлекательным вариантом для пожилых и ослабленных пациентов, так как может давать потенциальную долгосрочную пользу, обладает благоприятным профилем токсичности, не метаболизируется в печени и почках, благодаря чему может назначаться пациентам с органной дисфункцией. Результаты описанного исследования не в полной мере подтверждают их прогноз. Вероятно, больший EEG наблюдался бы в случае анализа когорты, получающей исследуемую терапию по программе расширенного доступа. Такие программы предполагают использование экспериментального препарата у пациентов с серьёзными или угрожающими жизни заболеваниями, которые не могут быть включены в клиническое исследование, потому что не соответствуют критериям включения, и которые испробовали все стандартные режимы терапии. В случае проведения подобного анализа для иммунотерапии было бы полезно получить гипотетическое распределение выживания, которое наблюдалось бы, если бы пациенты из реального мира напоминали участников РКИ.

Известно, что две трети противоопухолевых лекарственных препаратов одобрены на основе суррогатных конечных точек, таких как выживаемость без прогрессирования или время до прогрессирования, измеренных в РКИ [13]. Возникают сложности при оценке на их основе ОВ в реальной практике. В качестве примера помощи врачам в преодолении этих трудностей можно привести систему ценностей Американского общества клинической онкологии (ASCO), целью которой является помощь врачам и пациентам в выборе предпочтительных методов лечения [14]. В состав такого его показателя, как «чистая польза для здоровья», входит компонент клинической пользы, в значительной мере зависящий от отношения рисков (HR), измеренного в РКИ. В обновлённой версии системы ценностей ASCO от мая 2016 г. компоненту клинической пользы назначается поправочный коэффициент 0,8 (т.е. снижение количества баллов на 20%) для РКИ с суррогатными конечными точками, такими как ВБП, по сравнению с РКИ, в которых конечной точкой является общая выживаемость [15]. Иными словами, ASCO предполагает, что реальное снижение смертности в результате лечения будет на 20% меньше по величине, чем это заявлено в клиническом испытании, где конечной точкой являлось ВБП [16]. В США при финансовой поддержке компании Novartis группой Lakdawalla et al. было проведено сравнение эффективности противоопухолевой терапии в реальном мире с результатами, полученными в условиях РКИ, для пяти наиболее

распространённых локализаций опухолей: рака молочной железы, колоректального рака, рака лёгких, яичников и поджелудочной железы [16]. Особенностью данной работы является то, что она не только продемонстрировала наличие разрыва между действенностью/эффективностью и высказала предположения о его причинах, но и оценила, как величина разрыва соотносится с тем, какие конечные точки (твёрдые или суррогатные) использованы при оценке результатов РКИ. В статье также оценивали, каков был бы этот разрыв, если бы пациенты в реальном мире соответствовали критериям отбора в клиническом испытании. Как и в описанной выше работе, исследователями проведён ретроспективный анализ базы данных SEER системы Medicare. Приведём основные, на наш взгляд, результаты этого масштабного и грамотно спланированного анализа. Для обзора был взят период получения пациентами лечения с 1991 по 2010 год. Обнаружено, что если пациенты в реальном мире подходят для участия в РКИ, то реальная ОВ оказывается сопоставима с ОВ, наблюдаемой в РКИ. Однако для этих пациентов эффективность, основанная на общей выживаемости в реальном мире, будет на 16% ниже, чем действенность, измеренная в РКИ на основе суррогатных конечных точек. Таким образом, для прогнозирования ОВ в реальном мире следует корректировать в меньшую сторону примерно на эту величину показатель действительности, основанный на суррогатных конечных точках. Также показано, что среди исследований, в которых в качестве конечной точки используется ОВ, более надёжно прогнозировали исходы в реальном мире те из них, в которых были большие размеры выборки, использовались более поздние линии терапии, исследование проводилось в США, а ожидаемая продолжительность жизни была меньше (рак поджелудочной железы и лёгкого). «Реальные» пациенты отличались от пациентов в РКИ: исходная когорта включала преимущественно пожилых пациентов со средним возрастом на момент лечения более 70 лет, более половины пациентов имели рак IV стадии на момент постановки диагноза, наблюдался больший процент женщин. В когорте, включавшей всех пациентов, а не только тех, которые имели право на участие в РКИ, коэффициент риска смерти для реального мира был на 8,2% выше (95% ДИ 5,7-10,8%), чем коэффициент риска смерти в РКИ при использовании ОВ в качестве конечной точки, и на 24,9% (95% ДИ 22,0-28,0%), чем в РКИ с использованием суррогатных конечных точек. Также авторы приводят поправочный коэффициент для системы ценностей ASCO, основанный на полученных ими эмпирических данных. Для различных схем лечения он различается как в большую, так и в меньшую сторону [16].

Хотя представленные выше данные не оставляют сомнений в существовании EEG в отношении лечения онкологических заболеваний со стабильно более низкой эффективностью и большей токсичностью, наблюдаемыми в реальном мире, они не в полной мере помогают установить этиологию этого разрыва. Большинство из проанализированных исследований на основании сравнения пациентов обеих групп позволяют заключить, что пациенты реального мира старше, имеют худший ECOG-статус, большее количество сопутствующих заболеваний, чаще досрочно прекращают начатое лечение или получают более низкую дозу лекарственного препарата, реже переходят к другим линиям терапии, среди них выше процентное соотношение женщин, чем среди участников РКИ. Также можно предположить, что эти больные менее комплаентны, не полностью соответствуют показаниям к назначаемой терапии, чаще проживают далеко от крупных медицинских центров с соответствующими ограничениями для получения регулярного наблюдения и медицинской помощи. Кроме того, пациенты в реальном мире, помимо сравниваемых линий лечения, могут получать предшествующую или последующую терапию, возможно отсутствующую у пациентов в РКИ, иметь специфические для заболевания факторы, наличие которых ограничило бы их участие в клиническом испытании, вследствие чего они могут демонстрировать более низкую эффективность лечения. Требуется дальнейшее изучение этиологии EEG для оценки вклада каждого из возможных факторов в его величину.

Стратегии по улучшению обобщаемости

Хотя этиология EEG до сих пор не вполне ясна, однако уже сейчас, благодаря, в частности, описанным выше исследованиям и полученным в них результатам, можно выделить более значимые компоненты EEG, а также структурировать используемые подходы для оценки вклада некоторых из них. Как показать, какая часть EEG обусловлена различиями характеристик «реальных» пациентов и пациентов — участников РКИ, и оценить долю, приходящуюся на остальные факторы? С этой целью можно использовать методы, позволяющие согласовать характеристики пациентов, включённых в РКИ и оцениваемых в исследованиях реальной практики. Одним из них является метод согласованного скорректированного непрямого сравнения (*англ. matching adjusted indirect comparison*). Изначально данный метод использовался для осуществления не прямых сравнений на основании результатов РКИ двух вариантов вмешательства с идентичным контролем, когда для одного из них доступны индивидуальные данные пациентов, а второй содержит только агрегированные данные. Для реализации этого подхода

используются первичные индивидуальные данные пациентов для одного из РКИ, включённых в сеть доказательств непрямого сравнения, для приведения их в соответствие с характеристиками пациентов, включённых в другое РКИ [17], и затем с помощью процедуры взвешивания сравнивается ответ между двумя РКИ, но уже в идеально сбалансированных популяциях [17, 18]. Применение данной методики позволяет уменьшить гетерогенность популяций. Применительно к оценке вклада характеристик пациентов в клинических исследованиях и реальной практике суть подхода выглядит следующим образом: так как данные по конкретным субъектам в РКИ зачастую недоступны, но у нас есть доступ к данным пациентов реального мира (например, из эпидемиологических баз данных, реестров пациентов или медицинских карт), возможно приведение анализируемой когорты пациентов реального мира в соответствие с когортой РКИ, а затем выполнение расчёта EEG на сбалансированных таким образом группах. В результате выполнения этого действия мы получим величину EEG, которая наблюдалась бы, если бы реальная популяция соответствовала популяции участников РКИ. Имея величину EEG, рассчитанную для исходного состава реальной популяции, не составляет труда вычислить разницу между этими показателями, благодаря чему можно оценить, какая часть EEG обусловлена различиями характеристик «реальных» пациентов и пациентов — участников РКИ, то есть какая часть разрыва связана с критериями отбора в РКИ. Также можно предположить, что оставшаяся часть разрыва во многом опосредована преимуществами, получаемыми в результате участия в испытании, например большей приверженностью лечению или тщательному мониторингу токсичности.

Альтернативой для преодоления недоступности информации о конкретном испытуемом являются методы воссоздания данных о выживаемости на основе опубликованных в результатах РКИ кривых Каплана — Мейера [19]. На основе этих графиков получают псевдоиндивидуальные данные пациентов с последующим прямым сравнением результатов терапии в реальной практике и в исследованиях с использованием метода регрессии выживаемости для оценки величины «испытательного» эффекта. Разница в выживаемости между пациентами в РКИ и в реальной практике после поправки на характеристики пациентов представляет собой часть EEG, которая не может быть объяснена различиями больных [20].

Но так ли необходимо оценивать EEG? Возможно, было бы лучше повысить обобщаемость результатов РКИ? Рассмотрим несколько подходов для приближения к этой цели с присущими им ограничениями. Конечно, лучшим способом повысить

внешнюю валидность исследований было бы создание репрезентативной выборки субъектов в исследовании [21]. Однако для этого требуется, во-первых, заранее знать точный состав интересующей популяции, а во-вторых, иметь доступ ко всем представителям данной популяции. Даже если бы эти критерии были соблюдены, создание случайной выборки из всей популяции было бы дорогостоящим и оказалось бы возможным лишь в том случае, если бы все выбранные субъекты были готовы к участию. В противном случае преимущества случайной выборки теряются [22], так как типы субъектов, которые соглашаются на участие, могут значительно отличаться от тех, кто в итоге будет получать вмешательство в реальной практике. Также возможно создание целенаправленной выборки на основании набора характеристик, присущих целевой популяции. Но и тут есть нюанс: если исследуемое вмешательство разрабатывается для одной целевой популяции, впоследствии лица, принимающие решения, могут быть заинтересованы в распространении результатов данного исследования на другие популяции [23]. То есть создание идеально обобщаемой выборки в РКИ изначально представляется невыполнимой задачей.

Помимо проведения исследований по оценке EEG, существует ряд аналитических стратегий, разработанных для прогнозирования эффектов вмешательства на популяции после проведения исследования (или, чаще, серии исследований). Некоторые из этих стратегий состоят в простом документировании различных факторов, связанных с обобщаемостью. Другие, в том числе постстратификационные методы, методы, связанные с метаанализом, и метод повторного взвешивания, на самом деле нацелены на выполнение поставленной задачи. Постстратификация является наиболее простым и распространённым способом оценки эффектов лечения в популяции посредством разбиения выборки на подгруппы по результатам рандомизированного исследования. Она оценивает эффекты лечения для конкретных подгрупп в исследовании, а затем усредняет их, используя пропорции населения, чтобы оценить средний эффект для реальной популяции. К примеру, если в исследовании участвовали 20% женщин и 80% мужчин, а в интересующей популяции соотношение составляло бы 50/50, последующая стратификация брала бы равновзвешенное среднее специфических оценок эффекта для мужчин и женщин из исследования для ответа на вопрос, каким будет эффект в популяции. Этот метод очень прост, но ограничен количеством переменных, для которых могут быть сделаны корректировки. Постстратификационные ячейки (подгруппы) могут оказаться очень маленькими даже при попытке постстратификации по основным демографическим данным,

таким как пол, раса, этническая принадлежность и возрастные группы. Другой набор методов полезен, когда по определённой теме доступно несколько исследований. К ним относятся метаанализ, подходы к синтезу исследований и методы взвешивания. Целью метаанализа является объединение результатов нескольких сходных исследований, однако он уделяет мало внимания тому, насколько пациенты в исследованиях похожи на «реальных». Исследовательский синтез отвечает той же цели, что и метаанализ, но потенциально способен решить проблему обобщаемости [23]. Он позволяет объединить результаты различных типов исследований, например информацию об эффектах программы из рандомизированного исследования с информацией из наблюдательного (обсервационного) исследования, которое может содержать более репрезентативную выборку [24]. То есть использование этого метода может приблизить нас к поставленной цели — объединить данные реальной практики и результаты РКИ. А методы взвешивания могут помочь оценить эффекты терапии на уровне популяции на основе данных РКИ. При этом подходе испытуемые взвешиваются, чтобы они походили на популяцию. Также можно использовать коэффициенты склонности (*англ.* propensity score) [25] для обобщения и оценки сходства рандомизированной пробной выборки и целевой популяции. Этот аналитический подход обеспечивает суммарную оценку различий в наблюдаемых характеристиках индивидуумов в исследовании и в популяции. Затем можно использовать методы коррекции коэффициентов склонности, чтобы, во-первых, изучить, насколько хорошо эти характеристики отражают различия между выборкой и генеральной совокупностью, а затем оценить, каковы будут эффекты для генеральной совокупности [23]. Данный метод похож на постстратификацию, но позволяет учесть больше ковариат. Как мы видим, описанные подходы к улучшению обобщаемости результатов контролируемых исследований достаточно сложны, не всегда применимы и, в конце концов, даже при их использовании полученная информация будет теоретической и потребует проверки в исследованиях реальной клинической практики.

Однако на основании описанных аналитических стратегий по прогнозированию эффективности на целевой популяции можно было бы разработать методы для детальной оценки вклада различных факторов в величину EEG. Например, упомянутый выше подход, основанный на применении коэффициентов склонности, отлично подходит для сравнения результатов терапии в двух наблюдательных исследованиях. Кратко опишем суть данного метода: при сравнении двух способов лечения в эксперименте путём рандомизации мы делим испытуемых на две группы, каждая из которых получает свой ва-

риант терапии. Поскольку можно ожидать, что состав двух групп будет идентичен, имеет смысл проведение прямого сравнения ответа на терапию. В наблюдательных же исследованиях результаты, полученные в ходе прямого сравнения, будут вводить в заблуждение, так как состав групп неслучаен и может существенно различаться (под коэффициентом склонности в нашей ситуации понимается условная вероятность назначения индивидууму определённого варианта лечения на основании присутствия у него тех или иных ковариат). Чтобы преодолеть эту трудность, *Rosenbaum & Rubin* (1983 г.) [25] определили балансирующие баллы, которые могут быть использованы для построения подгрупп похожих людей в каждой группе лечения. Ожидается, что сравнения подгрупп дадут хорошую информацию о разнице между методами лечения [26]. Кроме того, методы взвешивания можно использовать для количественной оценки соотношения между действительностью и эффективностью, связанного с конкретными характеристиками пациента, такими как возраст или количество баллов по шкале ECOG. Путём взвешивания может быть скорректировано распределение времени выживания, наблюдаемое для реальных пациентов, для получения гипотетического распределения выживания, которое бы наблюдалось, если бы пациенты из реального мира напоминали участников клинических исследований [1]. Таким образом, взвешивание распределения времени выживания, наблюдаемого у реальных пациентов, можно использовать для согласования распределения характеристик пациентов на основе представленных в результатах клинических исследований средних значений с использованием описанного выше метода согласованного скорректированного непрямого сравнения [18].

Вклад в величину EEG, вероятно, может вносить и влияние вмешивающихся факторов (или конфаундинг-факторов). Данным термином описывается связь между двумя и более причинными факторами, наблюдаемыми в наборе данных, в котором логически невозможно разделить вклады отдельных причинных факторов на изучаемый исход [5]. Влияние конфаундинг-факторов — это ситуация, когда мера связи между воздействующим фактором и исходом искажена из-за взаимосвязи воздействующего (изучаемого) фактора с другим фактором, иногда неизвестным исследователю, также влияющим на исход. Например, когда на эффект фармакологического лечения могут оказывать влияние раса или генетические факторы, которые могут быть известны или нет [27]. Применительно к пациентам, получающим противоопухолевую терапию в реальных условиях, можно привести следующие примеры: пациент мог досрочно прекратить лечение, как вследствие низкой приверженности, так

и из-за развития нежелательных реакций; исчезнуть из системы медицинского наблюдения по причине как прекращения обращения за медицинской помощью, так и смерти или смены места жительства; перейти на приём другого лекарственного препарата, как из-за неэффективности терапии, так и вследствие недоступности принимаемого ранее лекарственного средства в его регионе или развития нежелательных реакций. При необходимости оценить вклад факторов, имеющих конфаундеры, при разработке методологии исследования можно использовать подход ограничения на включение пациентов или подбор сходных пар [5]. До тех пор пока не будет произведена корректировка или поправка на конфаундер, его влияние невозможно отличить от влияния изучаемого фактора воздействия.

Благодаря полученным с помощью вышеописанных методов данным можно оценить, какая часть EEG обусловлена различиями характеристик «реальных» пациентов и пациентов — участников РКИ, то есть какая часть разрыва связана с критериями отбора в РКИ, какая приходится на преимущества, получаемые в результате участия в испытаниях, а какая опосредована другими факторами.

В дополнение к методам, которые учитывают различия в характеристиках пациентов, необходимы соответствующие методы для устранения различий в качестве и полноте данных. Сбор данных в клинических исследованиях осуществляется очень тщательно, в то время как в электронных медицинских картах или иных источниках данных реального мира ключевые показатели, например ECOG-статус, могут отсутствовать или регистрироваться не с таким постоянством, как в РКИ. Для преодоления ограничений, связанных с качеством данных, необходимы методы, которые учитывают отсутствующие или подверженные ошибкам ковариаты [1]. Для достижения этой цели возможно проведение анализа чувствительности, то есть оценки влияния возможных неточностей на исход основного анализа [5]. В электронных медицинских картах могут отсутствовать данные вследствие ухода пациентов из системы здравоохранения или отсутствия регулярной оценки (например, для выявления прогрессирования). Систематическое отсутствие сбора данных о смертности приводит к переоценке выживаемости по сравнению с реальными данными [28], что может привести к недооценке величины EEG. Это не имеет практического значения при онкологических заболеваниях с низкой выживаемостью, но если выживаемость более высокая, отсутствие данных может привести к необъективности оценок вследствие цензурирования пациентов. Во избежание этой систематической ошибки, следует тщательно продумывать, когда подвергать цензуре пациентов, вышедших из-под наблюдения [29].

Если постоянно проводить анализ данных реального мира, сравнения действенности и эффективности, а также влияния на результаты факторов, удастся накопить большой массив данных, охватывающий всевозможные целевые популяции в различных регионах. На основании постоянно обновляющихся сведений возможно будет создание статистической модели, непрерывно обучающейся на вновь появляющихся данных. С её помощью можно будет мгновенно рассчитать предполагаемую эффективность лечения в зависимости от характеристик пациентов. Если заключить полученную модель в регулярно обновляющуюся компьютерную программу с понятным интерфейсом, это поможет клиницистам в принятии решений и, возможно, внесёт больше определённости в жизнь пациентов.

Заключение

Хотя клинические исследования остаются «золотым стандартом» оценки действенности терапии, их дизайн не позволяет учесть обстоятельства применения лечебных схем в условиях реальной клинической практики, в связи с чем для широких групп населения эффективность лечения зачастую сложно предугадать. Несмотря на положительные результаты, продемонстрированные в исследованиях, возможна ситуация, когда применение вмешательства в реальной клинической практике не приведёт к улучшению исходов для «реальных» пациентов, особенно если они сильно отличаются от испытуемых по ряду характеристик. В статье описаны аналитические стратегии, которые можно использовать для оценки EEG и вклада различных факторов в его величину. На наш взгляд, улучшить информированность клиницистов при принятии решений можно путём применения следующих последовательных шагов:

- 1) Проводить надлежащим образом спланированные пострегистрационные исследования на реальных популяциях пациентов в отношении как можно большего числа подходов к терапии онкологических заболеваний в различных регионах.
- 2) На основании данных, полученных в этих исследованиях, а также в РКИ, производить оценку разрыва между действенностью и эффективностью.
- 3) Оценивать, какая доля от общего показателя разрыва приходится на различия в характеристиках пациентов, и выдвигать предположения о том, какие факторы вносят наибольший вклад в долю разрыва, оставшуюся после исключения их несоответствия.
- 4) Разрабатывать, по возможности, методологические подходы для оценки вклада этих факторов в общий уровень разрыва.

- 5) Разрабатывать и применять методы для учёта отсутствующих данных.
- 6) Использовать методы, позволяющие нивелировать возможные ошибки, например анализ чувствительности.
- 7) Учитывать возможность наличия конфаундинг-факторов и использовать методы борьбы с ними.
- 8) На основе постоянно обновляющихся данных составить модель для расчёта вероятности ответа на терапию.

Таким образом, имея перед глазами вышеперечисленную совокупность данных, а также оценивая особенности пациента и другие вероятные влияющие факторы в каждом конкретном случае, онколог сможет предугадать, насколько эффективным окажется лечение у конкретного больного.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов. Усманова Т.А. — поиск литературы, анализ, написание статьи; Вербицкая Е.В. — редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Усманова Татьяна Андреевна — клинический ординатор кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Автор, ответственный за переписку

email: smirnovatatyana01@gmail.com,

 <https://orcid.org/0000-0003-2827-1382>

Вербицкая Елена Владимировна — доцент кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины, зав. отделом биомедицинской статистики, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

email: elena.verbitskaya@gmail.com,

 <https://orcid.org/0000-0003-3770-993X>

Литература

1. Mamtani R, Lund J, Hubbard RA. Considering the totality of evidence: Combining real-world data with clinical trial results to better inform decision-making. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Jun. 01, 2021;30 (6):814-6. doi: 10.1002/pds. 5218
2. Rothwell PM. External validity of randomised controlled trials: «to whom do the results of this trial apply? *Lancet* (London, England). Jan. 2005;365 (9453):82-93. doi: 10.1016/S0140-6736 (04) 17670-8
3. Unger JM et al. Comparison of survival outcomes among cancer patients treated in and out of clinical trials. *J. Natl. Cancer Inst.* 2014;106 (3). doi: 10.1093/JNCI/DJU002
4. European Commission. Enterprise and Industry Directorate General for Health & Consumers. High level pharmaceutical forum 2005-2008: conclusions and recommendations. 2008.
5. Исследования реальной клинической практики / А.С. Колбин, Д.Ю. Белоусов, С.К. Зырянов, В.В. Омеляновский, Д.А. Сычёв, А.Л. Хохлов, С.Л. Плавинский, Б.К. Романов, М.В. Журавлёва, Е.В. Вербицкая, Е.А. Вольская, Д.А. Рождественский, С.В. Глаголев, М.Ю. Фролов, А.В. Рудакова, А.В. Павлыш, Ю.Е. Балыкина, А.А. Курылёв, А.В. Иванов, Д.С. Козлов, С.Б. Васильченко, Т.И. Галимов, О.А. Логиновская, С.А. Мишинова, Т.А. Гольдина, В.А. Булатов, Е.В. Лаврентьева, В.В. Горин, Л.А. Худова, В.В. Секачёв, И.В. Ефименко, Л.И. Карпенко, А.А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — Доступно по: <https://izdat-oki.ru/issledovaniya-realnoj-klinicheskoy-praktiki>. [Kolbin AS et al. Real-world data study. — М.: Publishing House OKI: Buki Vedi, 2020. — 208 p.: ill. — ISBN 978-5-4465-2902-5].
6. Филиппова А.В., Колбин А.С. Соответствие результатов клинических исследований и реальной медицинской практики. *Учёные записки СПбГМУ им. И.П. Павлова*. May 2018;25 (1):7-14. doi: 10.24884/1607-4181-2018-25-1-7-14
7. Eichler H-G et al. Bridging the efficacy — effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response. *Nat. Rev. Drug Discov.* Jul. 2011;10 (7):495-506. doi: 10.1038/nrd3501
8. Phillips CM et al. Assessing the efficacy-effectiveness gap for cancer therapies: A comparison of overall survival and toxicity between clinical trial and population-based, real-world data for contemporary parenteral cancer therapeutics. *Cancer*. Apr. 2020;126 (8):1717-26. doi: 10.1002/CNCR. 32697
9. Cramer-van der Welle CM et al. Systematic evaluation of the efficacy-effectiveness gap of systemic treatments in extensive disease small cell lung cancer. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* Apr. 2021;30 (4):445-50. doi: 10.1002/pds. 5179
10. Povsic M, Enstone A, Wyn R, Kornalska K, Penrod JR, Yuan Y. Real-world effectiveness and tolerability of small-cell lung cancer (SCLC) treatments: A systematic literature review (SLR). *PLoS*

- One. Jul. 2019;14 (7). doi: 10.1371/JOURNAL.PONE.0219622
11. Cramer-van der Welle CM, Peters BJM, Schramel FMNH, Klungel OH, Groen HJM, Van De Garde EMW. Systematic evaluation of the efficacy-effectiveness gap of systemic treatments in metastatic nonsmall cell lung cancer. *Eur. Respir. J.* 2018;52 (6). doi: 10.1183/13993003.01100-2018
 12. Cramer-van der Welle CM et al. Real-world outcomes versus clinical trial results of immuno-therapy in stage IV non-small cell lung cancer (NSCLC) in the Netherlands. *Sci. Rep.* Dec. 2021;11 (1). doi: 10.1038/S41598-021-85696-3
 13. Kim C, Prasad V. Cancer Drugs Approved on the Basis of a Surrogate End Point and Subsequent Overall Survival: An Analysis of 5 Years of US Food and Drug Administration Approvals. *JAMA Intern. Med.* Dec. 2015;175 (12):1992-4. doi: 10.1001/JAMAINTERNMED.2015.5868
 14. Schnipper LE et al. American Society of Clinical Oncology Statement: A Conceptual Framework to Assess the Value of Cancer Treatment Options. *J. Clin. Oncol.* Aug. 2015;33 (23):2563-77. doi: 10.1200/JCO.2015.61.6706
 15. Schnipper LE et al. Updating the American Society of Clinical Oncology Value Framework: Revisions and Reflections in Response to Comments Received. *J. Clin. Oncol.* Aug. 2016;34 (24):2925-33. doi: 10.1200/JCO.2016.68.2518
 16. Lakdawalla DN et al. Predicting Real-World Effectiveness of Cancer Therapies Using Overall Survival and Progression-Free Survival from Clinical Trials: Empirical Evidence for the ASCO Value Framework. *Value Health.* Jul. 2017;20 (7):866-75. doi: 10.1016/J.JVAL.2017.04.003
 17. Signorovitch JE et al. Comparative effectiveness without head-to-head trials: A method for matching-adjusted indirect comparisons applied to psoriasis treatment with adalimumab or etanercept. *Pharmacoeconomics.* 2010;28 (10):935-45. doi: 10.2165/11538370-000000000-00000
 18. Signorovitch JE et al. Matching-adjusted indirect comparisons: a new tool for timely comparative effectiveness research. *Value Health.* Sep. 2012;15 (6):940-7. doi: 10.1016/J.JVAL.2012.05.004
 19. Guyot P, Ades AE, Ouwens MJNM, Welton NJ. Enhanced secondary analysis of survival data: reconstructing the data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med. Res. Methodol.* Feb. 2012;12. doi: 10.1186/1471-2288-12-9
 20. Webster-Clark MA, Sanoff HK, Stürmer T, Peacock Hinton S, Lund JL. Diagnostic Assessment of Assumptions for External Validity: An Example Using Data in Metastatic Colorectal Cancer. *Epidemiology.* Jan. 2019;30 (1):103-11. doi: 10.1097/EDE.0000000000000926
 21. Braslow JT, Duan N, Starks SL, Polo A, Bromley E, Wells KB. Generalizability of studies on mental health treatment and outcomes, 1981 to 1996. *Psychiatr. Serv.* Oct. 2005;56 (10):1261-8. doi: 10.1176/APPI.PS.56.10.1261
 22. Shadish WR. The logic of generalization: Five principles common to experiments and ethnographies. *Am. J. Community Psychol.* Jun. 1995;23 (3):419-28. doi: 10.1007/BF02506951
 23. Stuart EA, Bradshaw CP, Leaf PJ. Assessing the generalizability of randomized trial results to target populations. *Prev. Sci.* Apr. 2015;16 (3):475-85. doi: 10.1007/S11121-014-0513-Z
 24. Imai K, King G, Stuart EA. Misunderstandings between experimentalists and observationalists about causal inference. *J.R. Stat. Soc. Ser. A.* Apr. 2008;171 (2):481-502. doi: 10.1111/J.1467-985X.2007.00527.X
 25. Rosenbaum PR. Model-Based Direct Adjustment. *J. Am. Stat. Assoc.* Jun. 1987;82 (398):387. doi: 10.2307/2289440
 26. Danielsson S. The propensity score and estimation in nonrandom surveys-an overview. *Mod. Stat. Surv. Methods.* 2002;1 (2000):1-8. Accessed: May 11, 2022. [Online]. Available: <https://www.semanticscholar.org/paper/The-propensity-score-and-estimation-in-nonrandom-Danielsson/9904c874c40eb5b90a018ad2ccf93be58af8f65c>.
 27. Miquel S, Porta OUP. International Epidemiological Association, Dictionary of Epidemiology — Oxford Reference. 2008.
 28. Carrigan G et al. An evaluation of the impact of missing deaths on overall survival analyses of advanced non-small cell lung cancer patients conducted in an electronic health records database. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.* May 2019;28 (5):572-81. doi: 10.1002/PDS.4758
 29. Lesko CR, Edwards JK, Cole SR, Moore RD, Lau B. When to Censor? *Am. J. Epidemiol.* Mar. 2018;187 (3):623–32. doi: 10.1093/AJE/KWX281 

SENTINEL SYSTEM — электронная система для сбора данных реальной клинической практики

Еременко Е. О. , Баранова М. И.

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

Аннотация

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

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

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

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

Для цитирования:

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

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

SENTINEL SYSTEM — electronic system for collecting real-world data

Eremenko E. O. , Baranova M. I.

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

Abstract

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

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

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

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

For citation:

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

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

Введение: FDA Sentinel System

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

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

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

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

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

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

Организационная структура Sentinel

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

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

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

Инфраструктура и принцип работы Sentinel

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

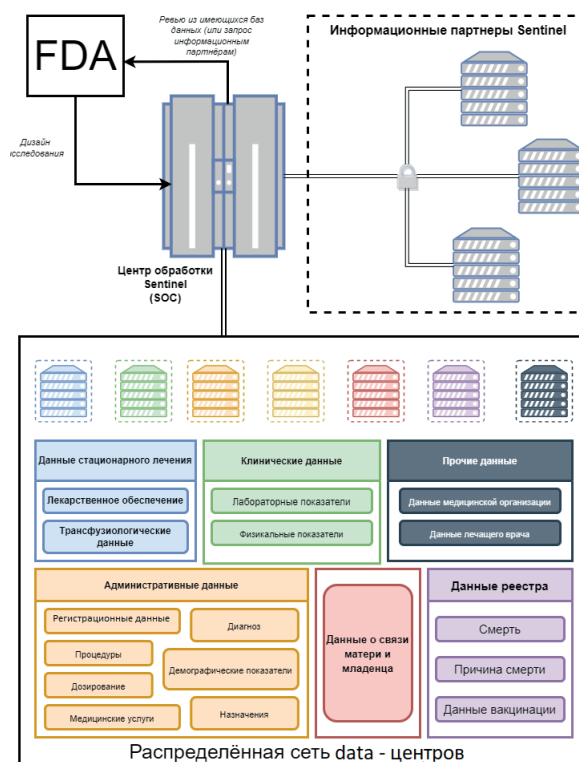


Рис. Структура модели данных Sentinel

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

Основные проекты Sentinel

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

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

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

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

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

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

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

Sentinel и беременность

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

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

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

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

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

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

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

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

Sentinel и хронические заболевания

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

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

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

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

Sentinel в эпоху COVID-19

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Существующие недостатки Sentinel

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

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

Выводы

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

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

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

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

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

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

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Автор, ответственный за переписку

email: skuggavin@gmail.com,

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

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

email: baranova_m_i@mail.ru

Литература

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

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

Этическая экспертиза исследований реальной клинической практики

Вольская Е. А.¹ , Хохлов А. Л.² , Белоусов Д. Ю.³ 

¹ - ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва, Россия

² - ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет», Ярославль, Россия

³ - ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва, Россия

Аннотация

Настоящая статья посвящена этической экспертизе планируемых исследований реальной клинической практике. Рассматривается правовая основа такой экспертизы. Большинство исследований реальной клинической практики имеют неинтервенционный характер, поэтому этическая экспертиза таких исследований схожа с экспертизой наблюдательных исследований.

Ключевые слова: этическая экспертиза; реальная клиническая практика; неинтервенционные исследования; интервенционные исследования; конфиденциальность; персональные данные; конфаундинг; биомедицинская этика; этический комитет; наблюдательные исследования

Для цитирования:

Вольская Е. А., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. Этическая экспертиза исследований реальной клинической практики. *Реальная клиническая практика: данные и доказательства*. 2022;2 (2):41 — 44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-16>.

Поступила: 30 июня 2022 г. Одобрена: 01 августа 2022 г. Опубликовано: 02 августа 2022 г.

Ethical review of real-world study

Vol'skaya E. A.¹ , Khokhlov A. L.² , Belousov D. Yu.³ 

¹ - First Moscow State Medical University named after I. M. Sechenov, Moscow, Russia

² - Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

³ - LLC «Center for Pharmacoeconomics Research», Moscow, Russia

Abstract

This article is devoted to an ethical review of planned real-world studies. The legal basis of such examinations has also been considered. Most real-world studies are non-interventional, so the ethical review of such studies is similar to that of observational studies.

Keywords: real-world study; real-world data; ethical review; ethical committee; non-interventional study; interventional study; confidentiality; personal data; confounding

For citation:

Vol'skaya EA, Khokhlov AL, Belousov DY. Ethical review of real-world study. *Real-World Data & Evidence*. 2022;2 (2): 41 — 44. <https://doi.org/10.37489/2782-3784-myrd-16>.

Received: June 30, 2022. Accepted: August 01, 2022. Published: August 02, 2022.

Введение

Этическая экспертиза проектов исследований реальной клинической практики основывается на общих этических нормах, сформулированных в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (ВМА), в которой сказано, что для всех исследований с участием людей в качестве субъектов исследования должно быть получено одобрение Комитета по этике (КЭ) [1]. Соответственно, проведение исследования реальной клинической практики, как и любое клиническое исследование, требует рассмотрения КЭ, включая

наличие информированного согласия потенциальных участников на доступ к идентифицируемым медицинским записям и (или) персональным данным [2].

Правовая основа

Согласно текущему законодательству РФ, нет требований к обязательному рассмотрению пакета документов неинтервенционных исследований КЭ. Также не определены требования к этому пакету документов. Закон №61-ФЗ [3] и приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года

№ 200н [4] распространяются только на клинические интервенционные исследования.

Однако поскольку исследования реальной клинической практики могут носить не только неинтервенционный характер, но и интервенционный, то на них может распространяться действие правил Надлежащей клинической практики ЕАЭС [5], Надлежащей практики фармаконадзора ЕАЭС [6], Рекомендаций Комитетам по этике, осуществляющим экспертизу биомедицинских исследований ВОЗ [7], Закона № 61-ФЗ [3] и приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 года № 200н [8].

Рассмотрение Комитетом по этике

Следуя основополагающим этическим принципам, Комитеты по этике, имеющие стандартные операционные процедуры (СОП) по экспертизе проектов неинтервенционных исследований и исследований реальной клинической практики, а также некоторый опыт такой работы, могут руководствоваться следующими установками [8]. При проведении этической экспертизы необходимо:

- 1) определить неинтервенционный или интервенционный характер исследования;
- 2) убедиться в том, что цели исследования носят научный характер;
- 3) оценить полноту, достоверность, доступность изложения информации для пациента;
- 4) оценить предусмотренные меры защиты персональных данных пациентов;
- 5) оценить процедуру получения согласия пациента (или его законного представителя) на обработку его персональных данных, соответствие формы информированного согласия действующим законодательным требованиям и этическим нормам;
- 6) удостовериться, что нагрузка на пациента в ходе исследования не превышает минимальную;
- 7) оценить адекватность оплаты врачам-наблюдателям трудоёмкости заполнения документов (регистрационных карт, анкет, опросников и пр.).

Неинтервенционный характер большинства исследований реальной клинической практики в существенной мере определяется критериями включения и исключения. Так, если исследование представляет собой наблюдательную программу применения лекарственного препарата в рутинной медицинской практике, то основным критерием включения должно быть состоявшееся до включения в исследование назначение данного лекарственного препарата или лечение пациента исследуемым лекарственным препаратом. Такой критерий указывает на независимость назначения лекарственного препарата от участия пациента в исследовании.

Также в протоколе исследования не должно содержаться никаких указаний врачу-наблюдателю по ведению пациента. В большинстве протоколов содержится описание стандартных схем применения исследуемого лекарственного препарата, в том числе указаний по назначению дополнительной фармакотерапии при необходимости. Очевидно, спонсоры считают целесообразным напомнить эти схемы врачам, хотя в неинтервенционных исследованиях это не обязательно, ведь врач действует в условиях рутинной медицинской практики в соответствии со своими знаниями, опытом и интуицией. К сожалению, бывают случаи, когда спонсоры в этих напоминающих схемах дают чёткие дополнительные указания.

Например, «...при отсутствии контроля показателей... назначают препараты группы X (за исключением препаратов подгруппы Y)». Это исключение необходимо разработчикам протокола для получения результатов применения исследуемого лекарственного препарата без влияния вмешивающихся факторов, способных повлиять на этот результат.

Однако такое указание врачу является прямым вмешательством в процесс ведения пациента и нарушает принцип неинтервенционности, поэтому в таких случаях приём лекарственного препарата подгруппы Y следует сразу же вводить в критерии исключения и вывода пациента из исследования [8].

Научный характер исследования реальной клинической практики определяется поставленными целями, разработанным протоколом, планом статистического анализа и планом публикаций [8].

Научная целесообразность проведения исследования должна быть обоснована во Введении в протоколе исследования. Комитет по этике должен убедиться в том, что научная направленность исследования превалирует над маркетинговой составляющей, что участие в исследовании не стимулирует врачей к увеличению числа назначений исследуемого лекарственного препарата. Поэтому Комитетам по этике приходится также обращать внимание на соответствие предусмотренного вознаграждения трудоёмкости выполняемых работ [8].

Оценка содержания и формы Информации для пациента — одна из важнейших практических задач Комитетов по этике при экспертизе любых видов исследований. Такая оценка при проведении исследований реальной клинической практики имеет свои особенности.

При проведении этической экспертизы основное внимание уделяется [8]:

- чёткости объяснений сути исследования. Содержание исследования должно быть ясно изложено. Проводимое врачом лечение, польза от назначенных лекарственных препаратов и риски, связанные с их приёмом, не следует

описывать подробно — так, как это требуется в Информации для пациента (Информационном листке пациента) клинического исследования, — поскольку в неинтервенционном исследовании участие пациента заключается вовсе не в приёме ЛП и процедурах обследования, а в предоставлении согласия на обработку персональных данных;

- изложению деталей обработки персональных данных, полученных в ходе исследования: следует описать виды обработки (сбор, распространение и передачу третьим лицам, использование, хранение и так далее), методы обезличивания информации, сроки хранения (если оно предусмотрено), круг лиц, имеющих доступ к первичной медицинской документации (амбулаторной или медицинской карте), то есть доступ к необезличенным персональным данным, круг лиц, которые будут работать с обезличенными данными;
- изложению прав пациента на защиту его персональных данных (если применимо), в том числе на отзыв согласия на обработку данных;
- наконец, формулировкам согласия на доступ к персональным данным и на их обработку.

К сожалению, информация, касающаяся конфиденциальности персональных данных, нередко излагается недостаточно чётко, особенно если речь идёт о переводе с международной мастер-версии. Следует учитывать, что в разных странах законы о конфиденциальности персональных данных и неприкосновенности частной жизни, базируясь на единых принципах и правах человека, в деталях существенно различаются. В РФ действует весьма строгий Федеральный закон № 152-ФЗ «О персональных данных» [9]. Нормами этого закона следует руководствоваться при составлении информации об обработке персональных данных и при разработке формы согласия [8].

Что касается структуры изложения информации, то было бы желательно, если бы в документе выделялись блоки по следующим вопросам [8]:

- доступ к первичной медицинской документации;
- обезличивание персональных данных в регистрационных картах, опросниках, анкетах и т. п.;
- распространение (передача) обезличенных персональных данных, их передача (в том числе в другие страны), их дальнейшая обработка (использование, хранение, уничтожение);
- право пациента отозвать согласие на обработку персональных данных. Однако следует чётко понимать, что если после процедуры обезличивания данных их невозможно будет

идентифицировать в общем массиве, то пациент должен быть об этом информирован, поскольку это важный момент, который может повлиять на его решение участвовать в исследовании.

Если речь идёт об обработке необезличенных персональных данных, то форма согласия должна соответствовать требованиям Федерального закона № 152-ФЗ «О персональных данных» [9]. Если речь идёт об обработке обезличенных данных, достаточно формы согласия, в которой должно быть чётко указано, что пациент даёт согласие, разрешает использование и хранение его данных в обезличенном виде. Также следует предусматривать получение разрешения на доступ к медицинской документации представителей спонсора и Комитетов по этике исключительно в целях контроля регистрируемых персональных данных [8].

Не меньшее внимание следует уделять процедуре получения согласия на использование персональных данных. К сожалению, достаточно редко в протоколах описана процедура получения согласия пациента на участие в исследовании. Как правило, не определён момент, когда врач предлагает участие в исследовании реальной клинической практики и информирует пациента (или его законного представителя) в устной и письменной форме (предоставив информацию для пациента с формой информированного согласия), сколько времени получает пациент или его законный представитель на принятие решения, после получения согласия — когда состоится визит скрининга (если такой предусмотрен) или визит включения и так далее. Всё это имеет значение как с точки зрения обеспечения прав участников исследования, так и для оценки неинтервенционного характера исследования реальной клинической практики [8].

В исследованиях реальной клинической практики допускаются дополнительные по отношению к рутинному ведению пациента процедуры, если их выполнение не превышает минимальной нагрузки на пациента, но соответствует научным целям исследования. Это может быть забор капиллярной крови на анализ, проведение электрокардиографии или других неинвазивных методов исследования, анкетирование, не требующее существенных затрат времени от пациента и прочего. Все эти дополнительные процедуры должны быть отражены в Информации для пациента, в том числе связанные с ними потенциальные неудобства и риски [10].

Заключение

Исследования реальной клинической практики охватывают все данные, собранные вне рандомизированных клинических исследований, и отражает

ежедневный опыт применения лекарственного препарата как в клинике, так и в амбулаторном звене здравоохранения.

Реальная клиническая практика — довольно сложный механизм, в котором на конечные результаты лечения влияет большое количество факторов.

Задача КЭ, прежде всего, — вселить уверенность, что все персональные данные участников исследования защищены; взвесить ту пользу, какую исследования в реальной клинической практике принесёт пациентам, и какая информация будет получена врачами и исследователями.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Вольская Е. А., Хохлов А. Л., Белоусов Д. Ю. — написание статьи, редактирование статьи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вольская Елена Алексеевна — к. и. н., ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова», Москва

Автор, ответственный за переписку

email: vols-elena@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0974-1142>

Хохлов Александр Леонидович — д. м. н., профессор, академик РАН, зав. кафедрой клинической фармакологии и этики применения лекарств ЮНЕСКО ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Председатель Совета по этике при Министерстве здравоохранения РФ, Ярославль

email: al460935@yandex.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-0032-0341>

Белоусов Дмитрий Юрьевич — выпускающий редактор ООО «Издательство ОКИ», генеральный директор ООО «Центр фармакоэкономических исследований», Москва

email: clinvest@mail.ru

 <https://orcid.org/0000-0002-2164-8290>

Литература

1. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. Этические принципы

проведения медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта. Принята на 18-й Генеральной ассамблее ВМА, Хельсинки, Финляндия, июнь 1964 г., изменения внесены на 64-й Генеральной ассамблее ВМА, Форталеа, Бразилия, октябрь 2013 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6f8P>.

2. Исследования реальной клинической практики/А. С. Колбин, Д. Ю. Белоусов, С. К. Зырянов, В. В. Омеляновский, Д. А. Сычёв, А. Л. Хохлов, С. Л. Плавинский, Б. К. Романов, М. В. Журавлёва, Е. В. Вербицкая, Е. А. Вольская, Д. А. Рождественский, С. В. Глаголев, М. Ю. Фролов, А. В. Рудакова, А. В. Павлыш, Ю. Е. Балыкина, А. А. Курылёв, А. В. Иванов, Д. С. Козлов, С. Б. Васильченко, Т. И. Галимов, О. А. Логиновская, С. А. Мишинова, Т. А. Гольдина, В. А. Булатов, Е. В. Лаврентьева, В. В. Горин, Л. А. Худова, В. В. Секачёв, И. В. Ефименко, Л. И. Карпенко, А. А. Поликарпова. — М.: Издательство ОКИ: Буки Веди, 2020. — 208 с.: ил. — ISBN 978-5-4465-2902-5. — Режим доступа: <https://clck.ru/QkeeP>.
3. Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 № 61-ФЗ (с изменениями на 13 июля 2020 года). Режим доступа: <https://clck.ru/U6fHe>.
4. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 1 апреля 2016 г. № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики». Режим доступа: <https://clck.ru/UH3UG>.
5. Решение № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6fDe>.
6. Решение № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза» от 03.11.2016 г. Режим доступа: <https://clck.ru/U6yNX>.
7. Руководства для работы комитетов по этике, проводящих экспертизу биомедицинских исследований. Всемирная организация здравоохранения. 2000 г. Режим доступа: <https://clck.ru/SSqAB>.
8. Вольская Е. А. Основы надлежащей практики неинтервенционных исследований лекарственных препаратов // *Качественная клиническая практика*. — 2011. — № 1. — С. 19-24. — Режим доступа: <https://clck.ru/U8Ron>.
9. Федеральный закон «О персональных данных» от 27.07.2006 № 152-ФЗ. Режим доступа: <https://clck.ru/UH34W>. 

