

## ИНФОРМАЦИОННЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ОЦЕНКЕ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

О. В. Жукова<sup>1</sup> ✉, А. Л. Хохлов<sup>2</sup><sup>1</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет Минздрава России, Нижний Новгород, Россия<sup>2</sup> Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России, Ярославль, Россия

Рассматриваются особенности оценки данных реальной клинической практики. Также приведены подходы к обработке материалов для поддержки принятия решений в медицине и здравоохранении. Разработка стандартизованных методов анализа с возможностью получения унифицированного показателя для оценки данных рутинной клинической практики в сочетании с развитием информационных технологий является направлением развития концепции результат-ориентированного здравоохранения. Представлена классификация информационных технологий, применяемых в медицине и здравоохранении. Приведены основные характеристики и особенности функционирования разработанных программных модулей для автоматизированной оценки данных реальной клинической практики: программа для распределения лекарственных препаратов по уровням клинической эффективности; программа для оценки эффективности терапии за расчетный период; программа для определения интервала клинической эффективности лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** данные реальной клинической практики, RWD/RWE, информационные технологии, автоматизированная оценка, программный модуль

✉ **Для корреспонденции:** Ольга Вячеславовна Жукова  
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1, г. Нижний Новгород, 603950, Россия; ov-zhukova@mail.ru

**Поступила:** 06.08.2021 **Статья принята к печати:** 21.08.2021 **Опубликована онлайн:** 30.09.2021

**DOI:** 10.24075/medet.2021.020

## INFORMATION TECHNOLOGY IN THE EVALUATION OF RWD / RWE (REAL-WORLD DATA/REAL-WORLD EVIDENCE)

Zhukova OV<sup>1</sup> ✉, Khokholov AL<sup>2</sup><sup>1</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia<sup>2</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

The features of evaluating data from real clinical practice are discussed. Approaches to material processing for decision support in medicine and health care are also given. The development of standardized methods of analysis with the possibility of obtaining a unified indicator for assessing data from routine clinical practice, combined with the development of information technology is the direction of development of the concept of result-oriented health care. The classification of information technologies used in medicine and public health is presented. The main characteristics and functioning features of the developed software modules for automated data evaluation of real clinical practice are presented: a program for the distribution of drugs on the levels of clinical efficacy, a program to assess the effectiveness of therapy for the specified period; a program to determine the interval of clinical efficacy of drugs.

**Keywords:** real clinical practice data, RWD/RWE, information technology, automated assessment, software module

✉ **Correspondence should be addressed to:** Olga V. Zhukova  
pl. Minina i Pozharskogo 10/1, Nizhniy Novgorod, 603950, Russia; ov-zhukova@mail.ru

**Received:** 06.08.2021 **Accepted:** 21.08.2021 **Published online:** 30.09.2021

**DOI:** 10.24075/medet.2021.020

Оказание медицинской помощи при различных нозологиях осуществляется в соответствии с клиническими рекомендациями. Заключение о включении или невключении лекарственных препаратов (ЛП) в клинические рекомендации основывается на принципах доказательной медицины. Основой доказательной медицины являются рандомизированные контролируемые исследования, проводимые на предрегистрационном этапе ЛП. Они, безусловно, имеют уровень доказательности, что учитывается в клинических рекомендациях. В клинических исследованиях статистически значимо оцениваются эффекты ЛП, однако их не всегда возможно воспроизвести в условиях реальной клинической практики. Обусловлено это тем, что при переносе медицинской технологии или ЛП в широкую практику использования, не учитывается оценка эффективности и безопасности использования ЛП у пациентов с сопутствующими заболеваниями в условиях полипрагмазии. При этом во многих случаях остается нерешенным вопрос, какая из нозологий является основной, а какая сопутствующей. В условиях большого

количества межлекарственных взаимодействий, имеющих значительное место в условиях реальной клинической практики, показатели эффективности и безопасности ЛП могут отличаться от полученных при клинических испытаниях. К тому же ограничением клинических исследований является отсутствие оценки долгосрочных эффектов. Это в свою очередь отражается на клинико-экономических показателях и социально-экономических последствиях лечения. Поэтому систематизация методов, разработка методологии и алгоритмов проведения комплексной оценки в условиях реальной клинической практики являются востребованными на современном этапе развития здравоохранения. Результаты, полученные в результате такой оценки, могут быть основанием для внесения изменений и дополнений в клинические рекомендации, ограничительные перечни ЛП. Поэтому в настоящее время приобретают значимость неинтервенционные исследования. Термин «неинтервенционные исследования» впервые был использован в ноябре 2016 г., когда были утверждены

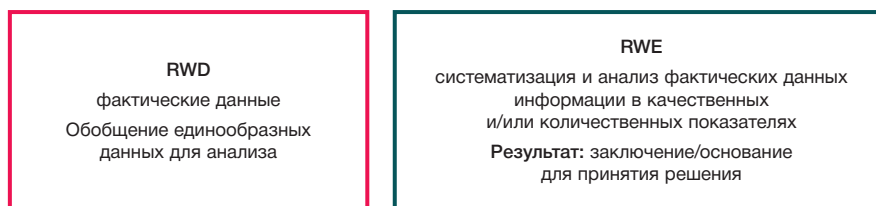


Рис. 1. Данные реальной клинической практики и доказательства, полученные на их основе (RWD/RWE)

«Правила надлежащей практики фармаконадзора» и «Правила надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза (ЕАЭС)» [1, 2]. В настоящее время этот термин в связи с распространением коронавирусной инфекции нашел более широкое применение на федеральном уровне.

Постановлением Правительства РФ № 441 от 03.04.2020 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов» регламентировано, что «изучение эффективности применения лекарственных препаратов осуществляется в рамках малоинтервенционного исследования с соблюдением принципов надлежащей клинической практики» [3]. В результате таких исследований оцениваются данные реальной клинической практики (Real World Data) и доказательства, полученные на основе их анализа (Real World Evidence).

Данные реальной клинической практики (RWD) являются информацией о состоянии здоровья пациента и/или об оказании медицинской помощи. Источниками получения RWD в большинстве случаев являются медицинские карты (преимущественно электронные); данные страховых компаний; данные системы фармаконадзора; регистры пациентов. RWD собираются за рамками предрегистрационных клинических исследований.

Доказательства, полученные на основе анализа данных реальной клинической практики (RWE) представляют собой результат оценки (качественной и/или количественной) применения медицинской технологии в типичной врачебной практике. RWE являются обобщающими данными фактического применения медицинской технологии / ЛП (рис. 1).

RWD, представляя собой лишь фактические данные, не несут значимой информации о применении ЛП и являются основой для проведения анализа, результаты которого способны ответить на вопросы в области рутинного применения ЛП, межлекарственных взаимодействий между ЛП в условиях полипрагмазии (в том числе долгосрочные эффекты терапии).

В 2018 г. FDA приступили к созданию так называемой «Рамочной программы по совокупности доказательств в реальной клинической практике». В здравоохранении это первый шаг по систематизации данных реальной клинической практики и алгоритмов разработки их оценки [4]. Данный подход способен привести к повышению доступности и улучшению качества медицинской помощи, а также к значительному повышению эффективности затрат в системе здравоохранения. Внедрение принципов анализа

данных реальной клинической практики в сочетании с развитием информационных технологий должно стать основой реформирования системы здравоохранения.

#### ТЕХНОЛОГИИ ОБРАБОТКИ ДАННЫХ ДЛЯ ПОДДЕРЖКИ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ

Основной задачей использования информационных технологий является формирование оптимального решения. Процесс формирования решения включает систему поддержки принятия решения в виде прикладных программ и управляющее звено, задающее входные данные и оценивающее полученный результат [5]. Среди широко используемых информационных технологий можно выделить:

- OLAP-технологии (от англ. *online analytical processing*, интерактивная аналитическая обработка) — технология обработки данных, заключающаяся в подготовке суммарной (агрегированной) информации на основе больших массивов данных, структурированных по многомерному принципу;
- технологии извлечения знаний из данных;
- методологию SADT (Structured Analysis and Design Technique, техника структурированного анализа и проектирования);
- RAD (Rapid Application Development, быстрая разработка приложений);
- CASE (Computer-Aided Software/System Engineering) — инструментальные средства, используемые при проектировании систем.

Перечисленные информационные технологии охватывают весь спектр работ по созданию и сопровождению программного обеспечения (главным образом анализ и разработку, составление проектной документации, кодирование и тестирование системы) и технологии имитационного моделирования (табл.).

#### ПРОГРАММНЫЕ МОДУЛИ ДЛЯ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ОЦЕНКИ ДАННЫХ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ

**1. Программа для распределения ЛП по уровням клинической эффективности** (компьютерная программа). Программа разработана на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio (License Certificate Number: 24247). Данный программный модуль основан на методике определения весовых коэффициентов Фишберна (рис. 2).

Входными данными, заносимыми пользователем, являются наименования ЛП или схем фармакотерапии (могут иметь условные названия, например, 1 ... n); количество назначений каждого из анализируемых ЛП или схем (абс. число); количество положительных исходов, полученных в результате использования ЛП или схемы фармакотерапии (абс. число). Значения клинической эффективности, определяемые как отношение количества положительных исходов к общему количеству назначений, рассчитываются автоматически, после чего проводится

Таблица. Классификация информационных технологий, применяемых в медицине и здравоохранении

Информационные технологии	Характеристика информационных технологий
OLAP (online analytical processing, интерактивная аналитическая обработка)-технологии	Формирование суммарной (агрегированной) информации на основе больших массивов данных, структурированных по многомерному принципу, и применение для представления данных средств визуализации. Работает с ретроспективными архивами, хранящими информацию за значительный период времени
Технологии извлечения знаний из данных	Анализ информации с целью нахождения в числовых и текстовых данных ранее неизвестных. Ключевой процесс данной ETL-технологии (Extract, Transform, Load — «извлечение, преобразование, загрузка»). ETL включает в себя: <ul style="list-style-type: none"> <li>• извлечение данных из внешних источников;</li> <li>• их трансформацию и очистку, чтобы они соответствовали требованиям модели;</li> <li>• загрузку их в хранилище данных</li> </ul>
Методология SADT, RAD- и CASE-технологии	Методология SADT (Structured Analysis and Design Technique) — технологии структурного анализа и проектирования. Служит основой для CASE-технологии (Computer-Aided Software/System Engineering — компьютерная разработка программного обеспечения/систем) и RAD-технологии (Rapid Application Development — быстрая разработка приложений).
Имитационное моделирование	Компьютерная технология для исследования некоторых параметров реального процесса с помощью набора математических средств, специальных имитирующих программ, позволяющих посредством процессов-аналогов провести целенаправленное исследование структуры и функций реального сложного процесса в памяти компьютера в режиме «имитации».

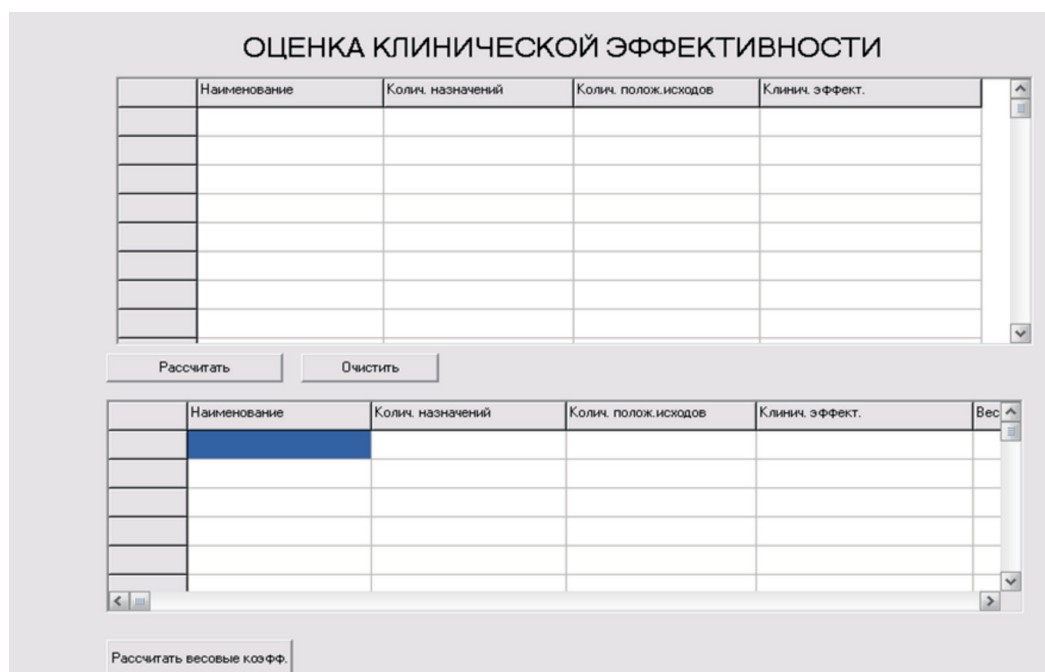


Рис. 2. Интерфейс программы для распределения ЛП по уровням клинической эффективности

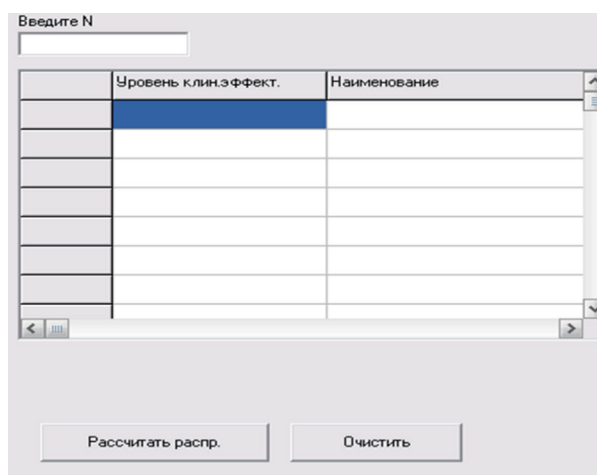


Рис. 3. Интерфейс программы для распределения ЛП по уровням клинической эффективности при введении количества уровней (N)

**Стоимость схемы лечения**

	Средняя доза (г/лг.ЕД)	Кратность	Длительность	Стоимость флакона, упаковки	Кол-во доз во флаконе, упаковке	Цена 1 дозы	Средняя стоимость курса схе

**Оценка средней стоимости терапии**

	Количество пол-эффектов	Частота пол-эффектов	Стоимость схемы	Суммарные затраты	Ср. затраты на лечение в стад.	Доп.затраты при неэф-фект.схемы

Рис. 4. Интерфейс программы для оценки эффективности терапии

Эффективность лечения
Экон. сост. терапии

Рис. 5. Интерфейс программы для оценки эффективности терапии при формировании результата анализа

ранжирование показателей клинической эффективности от большего значения к меньшему.

Далее в графу «Введите N» пользователем заносится цифра, обозначающая количество уровней, на которое следует распределить имеющееся множество анализируемых ЛП или схем (рис. 3).

Программа ранжирует от более высокого к более низкому уровню по значению весовых коэффициентов множество ЛП или схем лечения.

Данный программный модуль может использоваться клиническими фармакологами, организаторами здравоохранения при планировании лекарственного обеспечения. Оптимально данный модуль подходит для сопоставления результатов терапии оригинальными и генерическими ЛП.

2. Для оценки фармакотерапии с возможностью учета всех ЛП, применяемых в курсе лечения, разработана программа **для оценки эффективности терапии за расчетный период** (компьютерная программа). Программа разработана на языке высокого уровня C++ в среде Borland Developer Studio (License Certificate Number: 24247) (рис. 4).

В основе алгоритма реализации программы для компьютера лежат 13 последовательных математических действий.

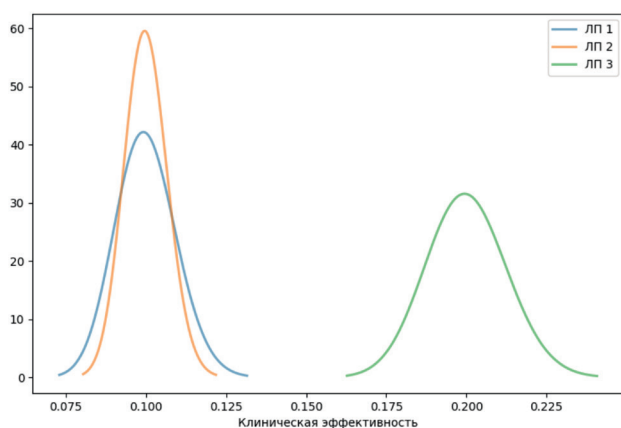
Пользователем заносятся данные по количеству назначений (абс. число), количеству положительных клинических эффектов от назначенных ЛП (абс. число), затраты на ЛП (руб.), дополнительные затраты при неэффективности изначально назначенного ЛП (руб.). Остальные параметры рассчитываются автоматически. Итогом являются формирование таких показателей, как «Клиническая составляющая терапии» и «Экономическая составляющая терапии». Клиническая составляющая терапии выражается в процентах (%) и показывает

эффективность терапии заболевания в стационаре, медицинской организации, городе или регионе за расчетный период. Экономическая составляющая демонстрирует средние затраты на один случай исследуемого заболевания с учетом как положительных, так и отрицательных клинических эффектов, наступление которых было сопряжено с дополнительными затратами для достижения улучшения состояния пациента. Экономическая эффективность выражается в рублях (рис. 5).

Программа позволяет сопоставить ЛП или схемы фармакотерапии в условиях медицинской организации, количественно оценить эффективность использования ЛП, а также объективно сопоставить полученные от разных медицинских организаций показатели между собой с выделением лучшей практики назначения и потребления ЛП, характеризующейся наибольшим значением клинической составляющей терапии и наименьшим значением экономической составляющей терапии, что может быть использовано органами управления здравоохранением при принятии решений.

3. Разработана **программа для определения интервала клинической эффективности ЛП** (компьютерная программа) по данным реальной клинической практики, для оценки возможности переноса медицинской технологии на другую группу пациентов с данной нозологией. В качестве основы программы было выбрано  $\beta$ -распределение, которое в теории вероятностей представляет собой двухпараметрическое семейство абсолютно непрерывных распределений и применяется при описании вероятностей для массива биномиальных данных (например, «болен — здоров», «положительный эффект» — «отрицательный эффект»). Ограничено интервалом от 0 до 1, что соответствует описанию наступления клинического эффекта от назначения ЛП.

Рис. 6. Интерфейс программы для определения интервала клинической эффективности лекарственного препарата



(а)

label	a	b	mean	var	min	max
ЛП 1	100	900	0.1	0.0001	0.0822	0.1193
ЛП 2	200	1800	0.1	0.0	0.0872	0.1135
ЛП 3	200	800	0.2	0.0002	0.1758	0.2253

(б)

Рис. 7. Интерфейс программы для определения интервала клинической эффективности лекарственного препарата при формировании результата графического (а) и числового (б)

Полученные в клинической практике значения эффективности (средние показатели) могут отличаться от значений, полученных на другой выборке пациентов. Особенностью бета-распределения является возможность определения, насколько существенны будут эти изменения и какие минимальные интервалы значений покрывают реальные точные значения искомым частот, т. е. какой минимальный интервал содержит реальное значение искомой клинической эффективности с вероятностью 95%. С практической точки зрения 95% доверительный интервал означает, что 95% всех потенциальных выборок использования ЛП при изучаемой нозологии дадут значения клинической эффективности, попадающие в полученные интервалы, а в 5% случаев значения частот выйдут за найденные пределы (рис. 6).

В приложение пользователем заносятся наименования ЛП или схема, количество их назначений за расчетный период, количество положительных исходов. Итоги анализа представлены в виде графического результата (кривые  $\beta$ -распределения клинической эффективности с возможностью визуального сравнительного сопоставления) и числового показателя (интервал

возможной клинической эффективности ЛП при переносе на другую группу пациентов с данной нозологией, 95% ДИ) (рис. 7).

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данные о результатах применения ЛП в рутинной клинической практике позволяют получить более достоверную информацию об его эффективности и безопасности, особенно в условиях полиморбидности пациентов и связанной с этим полипрагмазией. При этом необходима разработка методологии и алгоритмов проведения неинтервенционных исследований с целью повышения достоверности полученных результатов и их верной интерпретации. Дальнейшая разработка стандартизованных методов анализа с возможностью получения унифицированного показателя для оценки данных рутинной клинической практики в сочетании с развитием информационных технологий становится одним из важных шагов на пути к внедрению и развитию концепции результат-ориентированного здравоохранения. RWD / RWE играют значимую роль в получении, накоплении



и анализе практики назначения и использования ЛП при формировании персонализированного подхода к фармакотерапии. Итогом развития данного направления должны стать повышение качества оказания медицинской помощи и оптимизация затрат на систему лекарственного обеспечения.

Также в настоящее время внедрение в практику неинтервенционных исследований требует четкой регламентации их юридической стороны. Положения Правил ЕАЭС регулируют проведение исследований с участием человека в качестве субъекта исследований, представляя этический и научный стандарт планирования

и проведения таких исследований, но в целом не являются достаточными для организации неинтервенционных исследований. Практика прохождения экспертизы в локальных этических комитетах обеспечивает в определенной степени независимую оценку этических аспектов исследований. При этом рассмотрение в локальных этических комитетах проводится в зависимости от принятых в них стандартных операционных процедур. Для преодоления барьеров в организации неинтервенционных исследований необходима разработка единых подходов к планированию и организации, а также критериев оценки результатов проведения таких исследований.

## Литература

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 87 «Об утверждении Правил надлежащей практики фармаконадзора Евразийского экономического союза».
2. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. № 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза».
3. Постановление Правительства РФ от 3 апреля 2020 г. № 441 «Об особенностях обращения лекарственных препаратов для медицинского применения, которые предназначены для применения в условиях угрозы возникновения, возникновения и ликвидации чрезвычайной ситуации и для организации оказания медицинской помощи лицам, пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций, предупреждения чрезвычайных ситуаций, профилактики и лечения заболеваний, представляющих опасность для окружающих, заболеваний и поражений, полученных в результате воздействия неблагоприятных химических, биологических, радиационных факторов».
4. Колбин А. С. Исследования реальной клинической практики. М.: Издательство ОКИ: Буки Веди. 2020; 208 с.
5. Федеральный закон от 27 июля 2006 г. № 149-ФЗ «Об информации, информационных технологиях и о защите информации».

## References

1. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 3 nojabrja 2016 g. № 87 «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashhej praktiki farmakonadzora Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza». 2016. Russian.
2. Reshenie Soveta Evrazijskoj jekonomicheskoj komissii ot 3 nojabrja 2016 g. № 79 «Ob utverzhenii Pravil nadlezhashhej klinicheskoj praktiki Evrazijskogo jekonomicheskogo sojuza». 2016. Russian.
3. Postanovlenie Pravitel'stva RF ot 3 aprelja 2020 g. № 441 «Ob osobennostjah obrashhenija lekarstvennyh preparatov dlja medicinskogo primenenija, kotorye prednaznacheny dlja primenenija v uslovijah ugrozy vozniknovenija, vozniknovenija i likvidacii chrezvychajnoj situacii i dlja organizacii okazanija medicinskoj pomoshhi licam, postradavshim v rezul'tate chrezvychajnyh situacij, preduprezhdenija chrezvychajnyh situacij, profilaktiki i lechenija zabolevanij, predstavljajushih opasnost' dlja okruzhajushhih, zabolevanij i porazhenij, poluchennyh v rezul'tate vozdejstvija neblagoprijatnyh himicheskikh, biologicheskikh, radiacionnyh faktorov». 2020. Russian.
4. Kolbin AS. Issledovanija real'noj klinicheskoj praktiki. M.: Izdatel'stvo OKI: Buki Vedi, 2020; 208 p. Russian.
5. Federal'nyj zakon ot 27 ijulja 2006 g. № 149-FZ «Ob informacii, informacionnyh tehnologijah i o zashhite informacii». 2006. Russian.