Е.А. Вишнёва¹, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Е.В. Антонова¹, В.И. Смирнов¹

¹ Научный центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Российская Федерация

³ Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

Первая отечественная информационная система — база данных клинических случаев пациентов детского возраста с персистирующей бронхиальной астмой

Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии ФГБНУ «НЦЗД», врач аллерголог-иммунолог отделения восстановительного лечения детей с аллергическими болезнями и заболеваниями органов дыхания НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения ФГБНУ «НЦЗД»

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 23.11.2014 г., принята к печати: 24.12.2014 г.

Статья посвящена актуальной проблеме — внедрению информационно-коммуникационных систем в современное здравоохранение. Информационные базы клинических случаев — регистры — в современных условиях востребованы в различных областях медицины, и особенно в педиатрии. Важнейшим инструментом для улучшения качества оказания медицинской помощи, исключительно необходимым как для определения эффективности и безопасности длительной терапии, так и проведения клинико-экономического анализа, а также в случаях редких состояний и болезней, когда проведение рандомизированного клинического исследования затруднено, заслуженно стали именно регистры. Авторами дана предварительная оценка работ по проектированию, созданию и внедрению первой отечественной информационной базы данных клинических случаев пациентов с бронхиальной астмой тяжелого неконтролируемого течения, а также приведены результаты анализа эффективности и безопасности использования биологического препарата омализумаб в реальной клинической практике у детей с астмой.

Ключевые слова: информационная система, база данных клинических случаев, регистр, аллергические болезни, дети, бронхиальная астма.

(Педиатрическая фармакология. 2015; 12 (1): 18–21)

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время информационные базы клинических случаев — медицинские регистры — становятся все более востребованными [1–3]. Их использование оправданно как для определения эффективности и безопасности длительной терапии в условиях долгосрочного наблюдения, так и при наличии редких состояний и болезней, когда проведение рандомизированного клинического исследования затруднено [4, 5].

Регистр в современных условиях — это система клинического мониторинга популяции пациентов, объ-

единенных по нозологическому принципу, используемой медицинской технологии вмешательства или другому фактору, от момента постановки диагноза до определенного исхода [2, 3].

При этом медицинское вмешательство расценивается как производный термин, имеющий широкое значение и использующийся для описания программы, измерения или воздействия, разработанного и используемого для влияния на болезнь у отдельного индивидуума или всей популяции [6]. Любое диагностическое или терапевтическое действие имеет профилактическую направ-

Е.А. Vishneva¹, L.S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, E.V. Antonova¹, V.I. Smirnov¹

¹ Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

² Sechenov First Moscow State Medical University, Russian Federation

³ Pirogov Russian National Medical Research University, Moscow, Russian Federation

The First Russian Information System — Database of Clinical Cases of Persistent Bronchial Asthma in Pediatric Patients

The article is dedicated to an urgent issue — implementation of information/communication systems to the modern healthcare. Information databases of clinical cases — registers — are currently in demand in various spheres of medicine, especially in pediatrics. Registers have deservedly become a crucial instrument of improving healthcare quality absolutely necessary both to determine effectiveness and safety of long-term therapy and conduct a clinical-economic analysis, as well as in cases of rare conditions and diseases, when conducting a randomized clinical trial is difficult. The authors give a preliminary assessment of works on design, creation and implementation of the first Russian information database of clinical cases of severe uncontrollable bronchial asthma, as well as results of analysis of omalizumab's (biopharmaceutical) effectiveness and safety in real clinical practice in children with asthma.

Key words: information system, database of clinical cases, register, allergic diseases, children, bronchial asthma.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2015; 12 (1): 18–21)

ленность, так как предотвращает ухудшение состояния здоровья пациента или предупреждает распространение инфекционного заболевания, в связи с чем важно принимать тот факт, что профилактика неотделима от лечения или излечения. В то же время медицинская технология, по определению Бюро технической оценки США, — это «оборудование, терапевтические и хирургические процедуры, используемые для оказания медицинской помощи, а также организационные и поддерживающие условия, в которых оказывается данная медицинская помощь» [7]. Понятие «технология, влияющая на здоровье» гораздо шире, поскольку включает мероприятия, стимулирующие поведение пациентов, особенно относительно вопроса здоровьесбережения, улучшения физического и психологического потенциала, профилактических программ и доступа к медицинской помощи [6].

Основными пунктами, по которым осуществляется анализ «общей полезности» большинства медицинских технологий, — *действенность, безопасность и эффективность* [6, 8]. К сожалению, в реальности не существует диагностической или терапевтической технологии, которая не обладала бы никакой потенциальной опасностью. Преимущественный объем необходимой информации о медицинском вмешательстве позволяет получить база данных клинических случаев. Адекватно спланированный дизайн регистра дает возможность получить однородные данные за счет осуществления продолжительного динамического наблюдения за состоянием пациента в условиях *реальной клинической практики* [2, 4].

Высокая востребованность регистров во всех возможных областях медицины обусловлена тем, что именно оценка и анализ сведений, накопленных благодаря использованию высокоспециализированных баз данных, помогают в достижении целей как клинического, научного, экономического, так и социального характера [2, 3]. Таким образом, именно регистры дают возможность изучить реально существующую медицинскую практику, оценить особенности оказания медицинской помощи в различных медицинских учреждениях, выявить территориальные отличия в зависимости от региона. При этом регистры могут быть использованы для различных целей: изучения особенностей течения заболевания, исследования клинико-экономической эффективности различных медицинских вмешательств, а также для сравнения различных диагностических, фармакологических или инвазивных терапевтических методов [2, 3, 9].

Таким образом, на сегодняшний день регистры классифицируют по типам, целевому назначению и, соответственно, дизайну [2, 10].

ТИПЫ РЕГИСТРОВ

Наиболее простым вариантом регистра является когортное проспективное наблюдение в реальном времени, которое носит неинтервенционный характер, основано на клинических случаях, при этом данные поступают в регистр от всей популяции. Дизайн регистра такого типа отражает общие риски самых разных факторов воздействия, анализируемыми показателями являются общие клинические исходы — смертность, заболеваемость. Примером данного типа являются эпидемиологические регистры (например, регистр беременных), благодаря которым появляется возможность оценить корреляцию между воздействием и зафиксированным клиническим результатом.

Регистр исходов/клинических результатов — более сложный вариант долгосрочного наблюдения в реальной клинической практике, имеет проспективный дизайн и также является неинтервенционным. Сбор

информационных данных для регистра этого типа осуществляют на популяционном уровне: коллекционируются сведения об определенной, но достаточно широкой группе лиц. Оцениваются клинические параметры (смертность и заболеваемость), которые могут являться конечными точками, а также информированность, доступность медицинской помощи или иные параметры. Целью создания такого регистра может стать изучение естественного течения болезни в когорте пациентов с общими специфическими характеристиками. Регистры такого типа могут использоваться для общественных (социальных), научных исследований, популяционных и более глубоких эпидемиологических наблюдений.

Регистр исследования безопасности медицинской технологии характеризуется проспективным неинтервенционным дизайном, основан на клинических случаях пациентов, получающих определенное вмешательство/лекарственный препарат, и позволяет проанализировать нежелательные явления различной степени тяжести (включая серьезные и непредвиденные), широко используется при регистрации лекарственного препарата (ЛП)/медицинской технологии, а также в постмаркетинговых исследованиях в реальных условиях.

Регистр управления рисками анализирует клинические исходы, полученную информацию о безопасности и нежелательных эффектах, приверженность назначенному протоколу лечения, а также влияние различных факторов на обеспечение приверженности терапии. Дизайн данного исследования в реальной практике является проспективным, неинтервенционным; при этом поступающая информация, хотя и ограничена определенным вмешательством, коллекционируется на популяционном уровне с использованием одного или нескольких критериев для достижения цели наблюдения. Преимуществом регистра данного типа является возможность сбора информации широкого спектра, выходящего за рамки, определяемые параметрами данных для регистрации ЛП: осуществляется анализ профиля риск/полезность ЛП, оценка мероприятий для снижения возможных рисков использования ЛП/медицинского вмешательства, что обуславливает в дальнейшем возможность минимизации уже известных рисков (включая внесение корректировок и изменений в уже имеющиеся рекомендации) при сохранении всех имеющихся преимуществ исследуемой медицинской технологии.

Дизайн **нозологического регистра** является проспективным, неинтервенционным, уровень наблюдения — популяционный, а сбор данных осуществляется о когорте пациентов, у которых диагностировано определенное заболевание. Проспективное наблюдение позволяет проанализировать результаты применения ЛП/какого-либо медицинского вмешательства, его безопасность, клинические исходы (смертность и заболеваемость), а также оценить использование ресурсов/правильность использования препаратов и тактику ведения пациентов с данной нозологией. Использование регистра помогает не только понять принципы естественного течения болезни, но и выявить, сравнить и оценить различные тактики ведения больных; определить маркеры безопасности, эффективности, а также клинических исходов; количественно оценить бремя болезни и определить качество жизни пациентов. Кроме того, в ходе наблюдения существует возможность выявить и сравнить имеющиеся подходы к терапии, определив выбор наилучшей клинической практики. Данный тип регистров хорошо подходит для осуществления клинико-экономического анализа.

Регистр используемых лекарственных препаратов отличается проспективным дизайном (при этом

может включать большой объем ретроспективных данных), основан на клинических случаях когорты пациентов, получающих одинаковое медикаментозное лечение. Среди анализируемых параметров — безопасность и эффективность, клинические исходы, использование ресурсов/правильность использования препаратов, идентификация и анализ тактики ведения и дополнительных назначений. Регистр этого типа может использоваться в постмаркетинговых наблюдениях, при сравнении эффективности лекарства в реальной практике и фармакологически ожидаемого действия, при изучении неодоленного (неразрешенного при данных показаниях) использования ЛП, в целях идентификации специфических признаков/маркеров, обусловленных приемом ЛП. Регистр позволяет проанализировать экономическую эффективность (затраты/эффективность), оценить «готовность платить» пациента и шанс возмещения расходов на проведенную терапию.

Регистр клинической тактики ведения (**терапевтический регистр**) характеризуется проспективным дизайном, но может включать ретроспективные популяционные данные и клинические случаи. Ведение такой базы клинических случаев позволяет проанализировать имеющиеся подходы к лечению и ведению пациентов, оценить клинические и экономические исходы, рациональность использования ресурсов, рассчитать стоимость затрат и общее бремя болезни, а также оценить качество оказанной медицинской помощи. Данный регистр используется при проведении экономического анализа — использование аналитических методов при принятии решений о распределении ресурсов в здравоохранении. Примерами такого анализа являются:

- анализ минимизации затрат (в случаях, когда эффект оцениваемых вмешательств приблизительно одинаков);
- анализ эффективности (при определении преимуществ эффекта в естественных единицах: например, число лет жизни);
- при анализе полезности затрат (единицами полезности выступают годы жизни с поправкой на качество в случаях сравнения различных вмешательств, по нескольким категориям: например, благоприятным и неблагоприятным действиям);
- анализ выгодности затрат (рассчитывается в денежных единицах: например, оценивается потеря трудоспособности при сравнении вмешательства при одном состоянии и вмешательства при другом состоянии).

Измерение затрат и пользы медицинского вмешательства является сложной задачей экономического анализа и определяется прямыми и косвенными затратами, имеющими как экономические и клинические, так и «невидимые» составляющие, которые играют важнейшую роль в итоговой сумме показателей здоровья (оценке результатов пациентами) и анализе последствий затрат.

Целью регистра использования ресурсов здравоохранения, так же, как и регистра клинической тактики ведения, является экономический анализ, но при этом оценивается преимущественно бремя болезни, стоимость оказания медицинской помощи при той или иной нозологии и т.д. Задачами этого регистра, обладающего проспективным дизайном (с возможностью использования ретроспективных данных), а также детерминированной выборкой пациентов (клинических случаев), могут быть анализ прямых затрат на медицинские услуги, госпитализацию и лекарственные препараты; оценка косвенных затрат, связанных с потерей работоспособности.

Крайне важна гибкость данного инструмента (регистра любого типа): объем и направленность мероприятий по сбору информационных данных могут быть адаптированы с течением времени для решения дополнительных задач [2, 9, 11]. При этом новые исследования, такие как кластерные рандомизированные исследования или исследования случай-контроль, могут проводиться в рамках ведения регистра; в то же время информационная база данных клинических случаев может быть использована для осуществления вторичных наблюдений [10].

Таким образом, не вызывает сомнений, что создание регистра — сложный трудоемкий процесс, включающий целый ряд этапов для исследователей и клиницистов: от формулирования целей и постановки задач, до формирования группы анализируемых показателей и определения конечных точек наблюдения.

При этом техническая сторона вопроса играет ключевую роль.

ВНЕДРЕНИЕ ПЕРВОЙ ОТЕЧЕСТВЕННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ БАЗЫ ДАННЫХ В НЦЗД

В Научном центре здоровья детей — ведущем учреждении, оказывающем медицинскую помощь детской категории пациентов с различными нозологическими формами, синдромами и редкими болезнями, — проведена работа по созданию детского регистра пациентов с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения (нозологический регистр).

В условиях гетерогенности клинической симптоматики у различных групп пациентов с бронхиальной астмой для оценки эффективности и безопасности терапии астмы тяжелого персистирующего неконтролируемого течения в реальных условиях оптимально использование длительного клинического мониторинга.

Проведенный на подготовительном этапе создания регистра анализ целого информационного пласта, касающегося создания, структуры, преимуществ и возможностей регистров (клинических баз данных), позволил осуществить прогноз дальнейших возможностей внедрения и использования данного системного инструмента в целях оптимизации и повышения качества оказания медицинской помощи детям с бронхиальной астмой.

С учетом поставленных задач, используемых методов и нозологических особенностей, с участием юристов Центра было составлено информированное согласие для пациентов и их родителей/законных представителей, а также сформирован и подготовлен информационный листок, содержащий исчерпывающую информацию о запланированном наблюдении.

Разработка и создание программного продукта — электронной оболочки управления базой данных клинических случаев тяжелой персистирующей бронхиальной астмы — состояли из нескольких взаимосвязанных последовательных этапов:

- формулирование целей и задач;
- выбор методов решения;
- определение структуры входных и выходных данных;
- постановка требований к техническим средствам;
- определение требований к программе (к функциональным характеристикам, надежности, условиям эксплуатации, информационной и программной совместимости, внешним интерфейсам, безопасности и защите информации);
- определение стадий, этапов и сроков разработки;
- выбор средств программирования;
- разработка общего алгоритма решения задач, построение общей структуры и компонентов;

- разработка логической структуры базы данных, внешних интерфейсов;
- разработка алгоритма решения отдельных подзадач (модулей);
- определение формы представления входных и выходных данных;
- разработка структуры программы, уточнение структуры компонентов на уровне программных модулей;
- программирование и отладка;
- разработка, согласование и утверждение порядка и методики тестирования;
- проведение тестирования программных модулей, базы данных;
- корректировка программы по результатам повторного тестирования и испытаний.

Таким образом, в результате проведения системных работ программирования и дальнейшей отладки конечного продукта создана база данных клинических случаев — регистр пациентов детской возрастной категории с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, у которых одним из препаратов базисной терапии является омализумаб. В базу данных включены сведения о 64 пациентах детского возраста (62,5% мальчиков) от 6 до 17 лет 11 мес (средний возраст 12,9 года) с бронхиальной астмой тяжелого персистирующего неконтролируемого течения, получавших либо получающих терапию биоинженерным препаратом омализумаб. На сегодняшний день 31 пациент (70,9% мальчиков) продолжают получать терапию данным препаратом.

Средняя длительность астмы у пациентов составила 10,9 года (от 3,9 до 15 лет); сопутствующая atopическая патология отмечалась у детей в 100% случаев: atopический дерматит — у 36%, аллергический ринит — у всех пациентов (сезонный характер ринита у 84%), пищевая аллергия — у 45% (у 25% в виде анафилактики), крапивница в анамнезе — у 25%; лекарственная аллергия — у 32%. Средняя доза ингаляционных глюкокортикостероидов составила 1000 мкг/сут по флутиказону пропионату (от 500 до 1500 мкг/сут).

Длительность терапии омализумабом — от 1 до 70 мес; оценка эффективности лечения проводилась по принятым рекомендациям — не ранее чем через 16 нед (4 мес терапии), пересмотр базисной терапии (снижение дозировки ингаляционных глюкокортикостероидов) осуществлялся на фоне улучшения контроля над заболеванием — не ранее чем через 6 мес лечения биологическим агентом.

За период лечения у всех пациентов отмечено улучшение контроля над астмой; по результатам теста по контролю над астмой улучшение составило в среднем 36% (от 9 до 64%), снижение частоты клинически значимых обострений зафиксировано более чем на 80% (с 4,1 до 0,65 при $p < 0,005$ уже через 6 мес лечения).

За период проведения лечения (более 5300 инъекций биологического агента) данным препаратом местные нежелательные явления отмечались с частотой 1/100 и проявлялись в виде легкого покраснения, уплотнения в месте инъекции, купировались самостоятельно через 1–1,5 дня после введения. Местные аллергические реакции в виде сыпи отмечались у двух пациентов, купировались приемом антигистаминных препаратов второго поколения и в дальнейшем не беспокоили.

В будущем планируется продолжить активную работу по ведению данной базы клинических случаев для решения задач не только эпидемиологического характера, но и в целях достижения оптимальных конечных точек мониторинга эффективности и безопасности как инновационных высокотехнологичных методов, так и давно используемых подходов к лечению. Комплексная система мониторинга пациентов с бронхиальной астмой, ведение регистра — клинической базы данных — необходимое условие улучшения оказания медицинской помощи пациентам с бронхиальной астмой.

Особенности реализации мониторинга клинических случаев, дальнейшая модификация и трансформация целей и задач регистра, благодаря гибкой методике, позволит широко использовать базу данных и накопленную информацию. Долгосрочная перспектива интеграции территориальных информационных систем поможет рационализировать и гармонизировать развитие и управление регистрами пациентов, создать единую защищенную базу персональных медицинских данных всех больных с бронхиальной астмой [3]. Полученные результаты клинического мониторинга помогут повысить контроль над астмой, улучшить приверженность назначенному лечению, снизить количество обострений болезни, повысить качество жизни пациентов и членов их семей.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Strom B. L., Kimmel S. E., Hennessy S. Pharmacoepidemiology. 5th Edition. New York: John Wiley & Sons Ltd. 2012.
2. Gliklich R., Dreyer N., Leavy M. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. Third edition. Two volumes (Prepared by the Outcome DECIde Center [Outcome Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 T07). AHRQ Publication No. 13 (14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014. URL: <http://www.effectivehealthcare.ahrq.gov/registries-guide-3.cfm>
3. Вишнёва Е. А., Намазова-Баранова Л. С., Антонова Е. В., Алексеева А. А., Томилова А. Ю., Левина Ю. Г., Эфендиева К. Е., Вознесенская Н. И., Волков К. С., Селимзянова Л. Р., Промышлова Е. А., Смирнов В. И., Добрынина Е. А. Универсальная информационная структура как инструмент длительного динамического мониторинга в аллергологии. *Педиатрическая фармакология*. 2014; 11 (5): 65–70.
4. Марцевич С. Ю., Дроздова Л. Ю., Кутишенко Н. П., Гинзбург М. Л. Регистры как способ изучения эффективности и безопасности лекарственных препаратов. *Клиницист*. 2012; 3–4: 4–9.
5. Тополянская С. В. Этические аспекты проведения клинических исследований у детей. *Педиатрическая фармакология*. 2010; 7 (3): 6–11.
6. Затраты, качество и результаты в здравоохранении. Книга терминов ISPOR. Перевод с англ. М.: Ньюдиамед. 2009. 468 с.
7. US Office of Technology Assessment. Medical Technology and Costs of the Medicare Program. Washington, DC: Office of Technology Assessment. 1984.
8. Основы доказательной медицины. Пер. с англ. Под ред. И. Н. Денисова, К. И. Сайткулова. 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009. 288 с.
9. Кобринский Б. А. Федеральные регистры в системе электронного здравоохранения. Федеральный справочник. *Здравоохранение России*. 2013; 13: 170–174. URL: <http://federalbook.ru/files/FSZ/soderghanie/Tom%2013/11/Kobrinский.pdf>
10. Polygenis D., Frame D., Blanchette C., Gemmen E., Kamble S., Larson L. ISPOR Taxonomy of Patient Registries: Classification, Characteristics and Terms. NJ: Lawrenceville. 2013. 217 p.
11. Ягудина Р. И., Литвиненко М. М., Сороковиков И. В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика*. 2011; 4: 3–7.