

Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию"

Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Лукьянов М. М.,
Драпкина О. М.

ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России.
Москва, Россия

В статье представлен краткий обзор методических рекомендаций о медицинских регистрах. Методические рекомендации составлены на основе накопленного клинического и научного опыта, данных отечественной и зарубежной литературы, консенсусов экспертов по организации и проведению медицинских регистров. Подробно описаны основные виды, цели, задачи медицинских регистров. Рассмотрены вопросы планирования, организации, разработки документации, проведения регистров, предварительной подготовки данных для статистического анализа. Освещены проблемы качества и ограничений регистров, а также определена роль регистров в оценке реальной клинической практики.

Ключевые слова: медицинские регистры, доказательная медицина, реальная клиническая практика.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 02/06-2023

Принята к публикации 07/06-2023



Для цитирования: Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П., Толпыгина С. Н., Лукьянов М. М., Драпкина О. М. Краткий обзор методических рекомендаций "Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию". *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2023;22(6):3615. doi:10.15829/1728-8800-2023-3615. EDN RPDYDF

Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review

Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Lukyanov M. M., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow, Russia

The article provides a brief review of the guidelines on medical registries. The methodological recommendations are based on the accumulated clinical and scientific experience, data from domestic and foreign literature, expert consensus on the management of medical registers. The main types and goals of medical registers are described in detail. The issues of planning, management, development of documentation, conducting registers, preliminary preparation of data for statistical analysis are considered. The problems of quality and limitations of registries are highlighted, and the role of registries in the assessment of real clinical practice is defined.

Keywords: medical registries, evidence-based medicine, real clinical practice.

Relationships and Activities: none.

Martsevich S. Yu. ORCID: 0000-0002-7717-4362, Lukina Yu. V. ORCID: 0000-0001-8252-3099, Kutishenko N. P.* ORCID: 0000-0001-6395-2584, Tolpygina S. N. ORCID: 0000-0003-0160-0158, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author: nkutishenko@gmail.com

Received: 02/06-2023

Accepted: 07/06-2023

For citation: Martsevich S. Yu., Lukina Yu. V., Kutishenko N. P., Tolpygina S. N., Lukyanov M. M., Drapkina O. M. Guidelines "Medical registries. Role in evidence-based medicine. Recommendations for creation": a brief review. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2023;22(6):3615. doi:10.15829/1728-8800-2023-3615. EDN RPDYDF

КР — клинические рекомендации, ЛП — лекарственный препарат, РКИ — рандомизированные контролируемые исследования, РКП — реальная клиническая практика.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: nkutishenko@gmail.com

[Марцевич С. Ю. — д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактической фармакотерапии, ORCID: 0000-0002-7717-4362, Лукина Ю. В. — к.м.н., в.н.с. лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-8252-3099, Кутишенко Н. П.* — д.м.н., руководитель лаборатории фармакоэпидемиологических исследований отдела, ORCID: 0000-0001-6395-2584, Толпыгина С. Н. — д.м.н., в.н.с. отдела, ORCID: 0000-0003-0160-0158, Лукьянов М. М. — к.м.н., руководитель отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Драпкина О. М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

Методические рекомендации подготовлены АНО "Национальное общество доказательной фармакотерапии", ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России и Российским обществом профилактики неинфекционных заболеваний (РОПНИЗ), изложены на 44 страницах, включают в себя 9 разделов, 2 таблицы и 127 источников литературы [1].



Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию

Методические рекомендации



Во **введении** представлена информация об основных причинах все более возрастающего внимания научной общественности к медицинским регистрам. Известно, что рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются "золотым стандартом" доказательства, именно они в первую очередь используются при разработке клинических рекомендаций (КР) [2, 3]. Однако не всегда результаты РКИ позволяют ответить на многие актуальные вопросы современной медицины. Поэтому, отдавая дань РКИ как наиболее строгому и научному методу доказательств в медицине, нельзя не признать, что они не лишены целого ряда недостатков [4, 5]. Это связано с несколькими причинами: во-первых, при включении пациентов в РКИ существуют ограничения (критерии включения и исключения), как следствие, данные об эффективности и безопасности применения лекарственных препаратов (ЛП) у особых групп пациентов весьма ограничены; во-вторых, проведе-

ние РКИ не всегда возможно по этическим соображениям; в-третьих, данные, полученные в РКИ, часто устаревают, в связи с чем возникает вопрос, будет ли в современных условиях изученный ранее ЛП столь же эффективным, как это было показано ранее; в-четвертых, длительность проведения РКИ и количество включенных в них пациентов нередко не позволяют в полной мере выявить побочные эффекты ЛП. Часто в РКИ прибегают к формированию комбинированных конечных точек, компоненты которых нередко неравнозначны между собой (например, смерть + инфаркт + госпитализация), что сказывается на клинической значимости выводов. Все это ограничивает полученные в РКИ данные об эффективности и безопасности ЛП, их влиянии на прогноз, качество жизни пациентов.

В связи с этим при создании КР нередко приходится прибегать к данным исследований меньшей степени убедительности — нерандомизированным проспективным исследованиям, наблюдательным исследованиям, среди которых первое место однозначно занимают медицинские регистры [4]. Главным преимуществом регистра перед РКИ является возможность включать в него самый широкий круг пациентов с конкретным заболеванием, в т.ч. пациентов с коморбидностью, которые часто не включаются в РКИ, в то время как преобладают в реальной клинической практике (РКП).

В обсуждаемых методических рекомендациях представлена подробная информация о медицинских регистрах и их основных отличиях от других исследований, в первую очередь РКИ, акцентируется особое внимание на том, что РКИ и регистры не следует противопоставлять, их результаты должны взаимно дополнять друг друга [6].

Основные характеристики регистров. Этот раздел включает подробную информацию о том, какие исследования в настоящее время понимают под регистрами пациентов и в чем заключаются основные различия между регистрами и реестрами (или базами данных) пациентов. В данном разделе обсуждаются вопросы о научных целях, которые можно поставить и достичь при проведении регистров, перечисляются основные виды регистров и предлагается их классификация. Особое внимание авторами методических рекомендаций уделено особенностям, преимуществам и недостаткам ретроспективных и проспективных регистров, а также основным различиям между регистрами и крупными эпидемиологическими исследованиями.

Согласно наиболее емкому определению, "регистр представляет собой организованную систему, которая использует наблюдательные методы исследования для получения однородной информации для оценки определенных исходов в популяции, объединенной определенным заболеванием, состоянием или воздействием, с одной или несколькими

Таблица 1

Основные вопросы, которые необходимо решить до проведения регистра

Пункты	Вопросы/Мероприятия
Цель исследования	Какова основная цель исследования. Какой клинический вопрос является главным в регистре.
Дизайн исследования	Сроки начала и окончания включения больных. Длительность наблюдения. Необходимость контрольной группы. Сколько больных планируется включить.
Больные	Четкое определение критериев включения и исключения.
Ресурсы	Какие центры участвуют в исследовании. Источники финансирования. Персонал, участвующий в исследовании и его обязанности.
Оценка исходов заболевания	Какие конкретно исходы будут оцениваться. Как они будут документироваться. Как будет проходить поиск "пропавших" больных.
Источники данных	Каковы будут источники данных. Будут ли использоваться дополнительные методы (опрос больных или анкетирование). Какие методы контроля за состоянием больных будут использоваться при отдаленном наблюдении.
Методы сбора данных	Создание электронной базы данных. Формулировка основных методов статистического анализа.
Оценка терапии	Как будет собираться лекарственный анамнез больного. Как будет оцениваться приверженность больных к назначенной терапии (если применимо). Будет ли опрос проводиться врачом или больной сам будет заполнять анкеты по приверженности.
Методы обработки данных	Создание электронной базы данных. Формулировка основных методов статистического анализа. Как будет решаться проблема пропущенных данных.
Оценка внутренней и внешней валидности исследования	Каковы могут быть источники смещения данных. Насколько репрезентативной окажется популяция больных, включенных в регистр.

ми predetermined научными, практическими или экономическими целями" [4].

Регистры являются видом наблюдательного исследования, это отличает их от баз данных, которые не имеют специальной научной цели, а являются простым систематическим накоплением данных; кроме того, базы данных не предполагают контакта с больным, а, следовательно, не могут считаться клиническими исследованиями [7, 8]. Регистр, как правило, не предполагает какого-то специального вмешательства в клиническую деятельность врача (обследование и лечение пациента в регистрах осуществляется в рамках обычной клинической практики), а данные собираются систематически для достижения специфической научной, клинической или административной цели.

В рекомендациях приведено несколько классификаций регистров: регистры медицинских продуктов (ЛП и других способов лечения), регистры оказания медицинской помощи, регистры конкретных заболеваний и состояний [4]. Иная классификация построена на том, какие лечебные учреждения и в каком объеме включаются в регистр: регистры локальных клиник (регистр одного медицинского учреждения или медицинской клиники), центральные регистры (сбор данных из нескольких лечебных учреждений, расположенных в одном регионе) и популяционные регистры (регистры, в которых делается попытка собрать информацию обо

всех случаях изучаемого заболевания внутри конкретной популяции известного размера) [9].

Основные правила проведения регистров. В этом важном разделе методических рекомендаций авторы обращают внимание на то, что создание регистров и их последующая оценка должны подчиняться определенным правилам с применением достаточно строгих методических подходов. Существует ряд нормативных документов, определяющих методологию проведения регистров [4, 7, 10-13], однако ни один из этих документов не имеет официального статуса. Очевидно, что дизайн регистра планируется в соответствии с поставленными целями, которые, в свою очередь, определяют методы сбора и анализа полученных данных: считается обязательным сплошное включение пациентов в регистр (должны включаться все без исключения больные, удовлетворяющие заданным критериям включения), а набор данных для каждого пациента в регистре должен быть однотипным.

В этом разделе авторы рассматривают такие важные методические моменты, как выбор источников данных, роль опросов и оценка приверженности больных к назначенному лечению, возможность выполнения дополнительных исследований в рамках регистра. Поскольку клинические регистры являются оптимальным способом изучения исходов заболевания, крайне важным методическим требованием является получение данных о жизненном ста-

Таблица 2

Основные критерии
оценки качества регистра

1. Четкая формулировка цели исследования, критериев включения и невключения больных.
2. Соответствие дизайна исследования поставленным целям и задачам.
3. Рандомизированный отбор центров-участников исследования (для многоцентровых регистров).
4. Соблюдение принципов последовательности включения больных.
5. Четкое обозначение даты начала и окончания включения больных.
6. Упоминание о полноте отклика больных при отдаленном наблюдении (не менее 85%), а также о частоте пропущенных данных и способах их замещения.
7. Аудит хотя бы части набранного материала.
8. Применение адекватных методов статистического анализа.

туса всех пациентов. В рекомендациях представлена подробная информация об ограничениях регистров и типичных нарушениях при их проведении.

Регистры ЛП, как отмечается в методических рекомендациях, могут быть полезными для изучения эффективности и безопасности ЛП и дают возможность:

1. В условиях РКП изучить соответствие назначения ЛП КР, предпочтения врачей при выборе ЛП, учет врачами потенциальных побочных действий лекарства;

2. Получить репрезентативную популяцию больных достаточного объема, при наблюдении за которой есть время получить достаточное количество осложнений заболевания, так называемых конечных точек, и попытаться определить роль ЛП и приверженности к ним в предупреждении возникновения этих осложнений;

3. Изучить действие лекарства у самого широкого спектра больных, а не только у "рафинированных" больных, включаемых в РКИ;

4. Отслеживать возникновение побочных действий лекарств на протяжении длительного времени (при желании, неограниченно долго).

Ведение регистра можно дополнить изучением приверженности лечению (используя специальные анкеты), что также позволяет разделить больных на группы, различающиеся между собой по получению или неполучению конкретного ЛП. Клинические регистры могут служить базой для проведения исследований так называемой сравнительной эффективности (comparative-effectiveness research).

Раздел **Практика организации исследований по типу регистров** посвящен конкретным вопросам, связанным с проведением регистров. В этом разделе подробно освещены вопросы формирования цели и задач исследования, его дизайна, представлена информация о создании карты индивидуаль-

ного наблюдения, объеме и репрезентативности регистра, сроках его проведения, обязанностях участников исследования, затронуты этические вопросы, возникающие при проведении исследования. Ряд обязательных этапов, которые необходимо пройти при планировании регистра, отражены в таблице 1.

Проведение исследования, как отмечено в методических рекомендациях, ставит своей целью получение качественных данных. Оценка качества данных, полученных в регистре, является важнейшей процедурой и позволяет судить об успехе исследования в целом [4, 14, 15]. Существенным этапом в регистре является проверка полноты сбора данных и верификация возникших в процессе наблюдения осложнений, а также смертельных исходов. В связи с этим важным вопросом всегда остается вопрос о потере данных о пациентах при длительном наблюдении (loss to follow-up). Основные вопросы и проблемы, связанные с набором данных и обеспечением их качества, отражены в данном разделе методических рекомендаций. Большое внимание уделено порядку выявления информации о нежелательных явлениях и их связи с ЛП.

Подготовка к анализу и интерпретации данных — один из важных завершающих этапов исследования. Основные критерии оценки качества регистра приведены в таблице 2. После предварительной подготовки информационной базы регистра, включающей такие процедуры как чистка данных (cleaning data), восстановление пропущенных данных (missing data), поиск и корректировка ошибок, недопустимых значений, применяются стандартные методы описательной и аналитической статистики, подробно рассматриваемые в специальных рекомендациях и руководствах [16].

Выводы, сделанные на основании проведенного регистра. В методических рекомендациях отмечено, что медицинские регистры могут предоставить очень важные данные о популяции пациентов и изучаемых факторах, а также данные о клинически значимых конечных точках, данные регистров могут быть использованы при создании прогностических индексов, а также для выдвижения новых гипотез. Переоценить значение регистров при оценке РКП невозможно.

Следует подчеркнуть, что данные, полученные в регистрах в отношении тех или иных лечебных вмешательств, с точки зрения доказательной медицины имеют относительно невысокую значимость и, как правило, требуют дальнейшего подтверждения результатами РКИ. Несмотря на то, что регистры уступают РКИ в оценке эффективности лечебных вмешательств, современная доказательная медицина отводит им вполне определенную роль. Европейское общество кардиологов относит регистры к самому низкому уровню доказательства — "С".

Однако американская ассоциация кардиологов считает, что хорошо спланированный регистр относится к уровню доказательства "В", регистры же с методическими дефектами относят к уровню доказательства "С". Ряд авторов считает, что грамотно спланированные регистры недостаточно используются в современных систематических обзорах, в частности, для оценки эффективности лечения [14, 15].

Заключение

Таким образом, исследования, выполненные на базе грамотно спланированных и проведенных

регистров, могут обеспечить понимание процессов, происходящих в РКП, оценить качество лечения больных, его соответствие современным КР и другим нормативным документам, его безопасность, сравнительную эффективность и рентабельность. Кроме того, результаты, полученные в регистрах, могут служить источником информации для разработки и принятия решений на уровне регуляторных органов.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Martsevich SYu, Lukina YuV, Kutishenko NP, et al. Medical registers. Role in evidence-based medicine. Guidelines for creation. Methodological guidelines. M.: ROPNIZ, Silicea-Poligraf, 2023. 44 p. (In Russ.) Марцевич С. Ю., Лукина Ю. В., Кутишенко Н. П. и др. Медицинские регистры. Роль в доказательной медицине. Рекомендации по созданию. Методические рекомендации. М.: ООО "Силицея-Полиграф", 2023. 44 с. ISBN: 978-5-6049087-8-5. doi:10.15829/ROPNIZ-m1-2023. EDN OCKJVC.
2. Harris M, Taylor G, Jackson D. Clinical evidence made easy. Banbury, 2014. 212 p. (ISBN-10: 1907904204; ISBN-13: 978-1907904202).
3. Wang D, Bakhai A, eds. Clinical trials. A practical guide to design, analysis and reporting. London, 2006. 480 p. 6(6): 619-20. doi:10.7861/clinmedicine.6-6-619a.
4. Gliklich RE, Leavy MB, Dreyer NA. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide. 4th ed. AHRQ Publication No. 19(20)-EHC020. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2020. doi:10.23970/AHRQEPREGISTRIES4.
5. Belenkov YN, Arutunov GP, Barbarash OL, et al. Value of comparative studies of "real clinical practice" in modern cardiology. Position paper based on the expert council discussion dated 12/18/2020. Kardiologiya. 2021;61(5):79-81. (In Russ.) Беленков Ю. Н., Арутюнов Г. П., Барбараш О. Л. и др. Значение и ценность сравнительных исследований "реальной клинической практики" в современной кардиологии. Заключение совета экспертов от 18.12.2020. Кардиология. 2021;61(5):79-81. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1646.
6. Gitt AK, Bueno H, Danchin N, et al. The role of cardiac registries in evidence-based medicine. Eur Heart J. 2010;31:525-9. doi:10.1093/eurheartj/ehp596.
7. Bhatt DL, Drozda JP, Shahian DM. ACC/AHA/STS statement on the future of registries and the performance measurement enterprise. J Am Coll Cardiol. 2015;66(20):2230-45. doi:10.1016/j.jacc.2015.07.010.
8. Tricoci P, Allen JM, Kramer JM, Califf RM, Smith SC Jr. Scientific evidence underlying the ACC/AHA clinical practice guidelines. JAMA. 2009;301(8):831-41. doi:10.1001/jama.2009.205.
9. Pedersen E. Some uses of the cancer registry in cancer control. Br J Prev Soc Med. 1962;16:105-10.
10. ISPE. Guidelines for good pharmacoepidemiology practices (GPP). Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2008;17(2):200-8. doi:10.1002/pds.1471.
11. Ruseckaite R, Maharaj AD, Dean J, et al. Preliminary development of recommendations for the inclusion of patient-reported outcome measures in clinical quality registries. BMC Health Serv Res. 2022;22(1):276. doi:10.1186/s12913-022-07657-4.
12. Pogones S, Mullins A, Guerrero-Tucker G. Put Your Clinical Data to Work with a Registry. Fam Pract Manag. 2021;28(6):21-4. PMID: 34751548.
13. McGettigan P, Alonso Olmo C, Plueschke K, et al. Patient Registries: An Underused Resource for Medicines Evaluation. Drug Saf. 2019;42:1343-51. doi:10.1007/s40264-019-00848-9.
14. Pop B, Fetica B, Blaga ML, et al. The role of medical registries, potential applications and limitations. Medicine and pharmacy reports 2019;92(1):7-14. doi:10.15386/cjmed-1015.
15. Dawson LP, Biswas S, Lefkovits J, et al. Characteristics and Quality of National Cardiac Registries: A Systematic Review. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2021;14(9):e007963. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.121.007963.
16. Peacock JL, Peacock PJ. Oxford Handbook of Medical Statistics. Oxford University Press. 2nd edition. 640 p. ISBN: 9780198743583.