



ИССЛЕДОВАНИЯ РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ. ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ В НЕВРОЛОГИИ

С.М. КРЫЖАНОВСКИЙ

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, ул. Маршала Тимошенко д 19, с.1А а 121359, Москва, smk@inbox.ru

Аннотация. *Цель исследования* – оценить значимость исследований *реальной клинической практики* в курации пациентов с неврологической патологией. **Материалы и методы исследования:** проведен анализ публикаций, размещенных в базах данных: *eLIBRARY, Google Scholar, PubMed*. **Результаты и их обсуждение:** Такие исследования становятся все более значимыми для системы здравоохранения и формируют новую систему знания. В основе лежит анализ существующих данных (*Real World Data (RWD)*), полученных из различных источников повседневной деятельности, с целью получения доказательств *Real World Evidence (RWE)*, новой или восполнения недостающей информации, чтобы в итоге создать инновационные технологии или улучшенные методы лечения. *Рандомизированные клинические исследования* остаются наиболее надежным инструментом для обеспечения доказательств безопасности и эффективности лекарств с целью регистрации. Однако проведение исследований не всегда осуществимо в полной мере и имеет ряд методологических ограничений. В этой связи исследования реальной практики могут решить некоторые из этих проблем и предложить новые возможности для получения информации об общественном здравоохранении, развитии здравоохранения и ускорить доступ к лекарствам и технологиям для определенных групп пациентов. Наиболее часто исследования реальной клинической практики проводятся при участии пациентов с рассеянным склерозом, нейродегенеративными заболеваниями, эпилепсией. Технологические платформы становятся важным источником получения данных. **Заключение.** Исследования *реальной клинической практики* в неврологии организуются для получения ответов по долгосрочной эффективности и безопасности применения препаратов при редких патологиях, для оценки распространенности и структуры клинических проявлений, для решения вопросов курации и выбора тактики лечения.

Ключевые слова: исследования реальной клинической практики, доказательства реальной клинической практики, неврология, *RWE, RWD*.

REAL-WORLD CLINICAL PRACTICE RESEARCH: EXPERIENCE OF APPLICATION IN NEUROLOGY

S.M. KRYZHANOVSKY

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of the Russian Federation, 19 Marshal Timoshenko St., Bld. 1A, 121359, Moscow, Russia, smk@inbox.ru

Abstract. *Purpose of the study* was to assess the significance of *real-world clinical practice* research in the management of patients with neurological pathology. **Materials and Methods.** An analysis of publications from the databases *eLIBRARY, Google Scholar, and PubMed* was conducted. **Results and Discussion.** Such research is becoming increasingly important for the healthcare system and contributes to the formation of a new knowledge framework. It is based on the analysis of existing data (*Real-World Data, RWD*) obtained from various sources of everyday clinical practice in order to generate *Real-World Evidence (RWE)*, supplement missing information, and ultimately develop innovative technologies or improved treatment methods. *Randomized clinical trials* remain the most reliable tool for providing evidence of the safety and efficacy of drugs for registration purposes. However, conducting such studies is not always fully feasible and has several methodological limitations. In this regard, real-world practice research can address some of these challenges, offer new opportunities for obtaining information on public health and healthcare development, and accelerate access to medications and technologies for certain patient groups. Real-world clinical practice studies most commonly involve patients with multiple sclerosis, neurodegenerative diseases, and epilepsy. Technological platforms are becoming an important source of data collection. **Conclusion.** *Real-world clinical practice* research in neurology is conducted to obtain data on the long-term efficacy and safety of drug use in rare diseases, assess the prevalence and structure of clinical manifestations, and address issues of patient management and treatment strategy selection.

Keywords: real-world clinical practice research, real-world evidence, neurology, *RWE, RWD*.

Вопрос поиска эффективных лекарственных препаратов, медицинских изделий, методов лечения является актуальной проблемой современного здравоохранения. Наука и новые технологии меняют мир, в медицине быстрыми темпами появляются новые методы лечения, в связи этим требуется дополнительные доказательства эффективности и безопасности последних. Эта потребность остро проявилась во время пандемии, когда нужно было проявить гибкость, скорость и при этом сохранять контроль за доказательностью и качеством принимаемых решений медицинским сообществом. В результате этого возрос интерес к исследованиям *реальной клинической практики или реального мира* (РКП). В основе лежит анализ уже существующих данных – данные реального мира, на англ.- *real – world data (RWD)*, с целью получения новых доказательств, на англ.- *real-world evidence (RWE)* в рамках поставленных научных гипотез или вопросов, на англ.- *real-world answer (RWA)*). Определения терминов *RWD* и *RWE* еще уточняются, в настоящее время в России приняты следующие определения: «данные реальной клинической практики» – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и (или) к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников», «доказательства, полученные на основе данных реальной клинической практики» – клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [1]. Анализ могут подвергаться данные о клинических и экономических последствиях / исходах, о качестве жизни, результатах, сообщаемых пациентами, данные глюкометров, страховых компаний и др.

Таким образом, исследования РКП формируют новую систему знания в здравоохранении, с целью получения новой или восполнения недостающей информации, чтобы в итоге создать новые или улучшенные методы лечения, технологии. В этой связи, была поставлена **цель исследования** – оценить значимость исследований РКП в курации пациентов с неврологической патологией.

Материалы и методы исследования – материалом для анализа послужили публикации, размещённые базах данных: *eLIBRARY, Google Scholar, PubMed*, найденные по ключевым словам и их сочетаниям: «*RWE*», «*RWD*», «данные реальной клинической практики», «исследования реальной клинической практики», «доказательства реальной клинической практики», неврология.

Результаты и их обсуждение. Золотым стандартом остаются *рандомизированные клинические исследования* (РКИ) как инструмент и источник получения доказательств об эффективности и безопасности вмешательств из-за жестко контролируемой внутренней валидности, которая сводит к минимуму предвзятость [3, 29]. В последнее десятилетие участились призывы использовать богатство РКП в качестве подтверждающих доказательств, полученных в РКИ, для разработки лекарств и принятия нормативных решений в отношении эффективности лекарственных средств. На рисунке представлено схематическое описание процесса исследований реальной клинической практики. Причиной этому являются ограничения, связанные с проведением РКИ – в частности, ограниченная обобщаемость РКИ для условий клинической практики (пациенты и клиническая среда часто намного сложнее, чем те, которые наблюдаются в клинических испытаниях), требуются огромные финансовые затраты, краткосрочность наблюдения, ограничения, связанные с дизайном исследования, невозможность получения адекватного числа пациентов для испытаний с редкими заболеваниями [3]. Даже в неудачных РКИ (когда не достигнута предопределенная первичная конечная точка) часто существует группа «респондентов / ответчиков», которые получают пользу от лечения, но их количество недостаточно, чтобы достичь требуемых значений [17, 18]. В связи с этим анализ данных пациентов, которые смогли ответить на терапию, позволит преодолеть разрыв между РКИ и клинической практикой, по сути данный подход будет способствовать внедрению персонализированной медицины [3, 18].

Примером признания результатов исследования РКП может служить одобрение *FDA* в 2021 году дополнительного показания – предупреждение отторжения, пересаженного легкого – для такролимуса, который был одобрен при трансплантации печени [9].

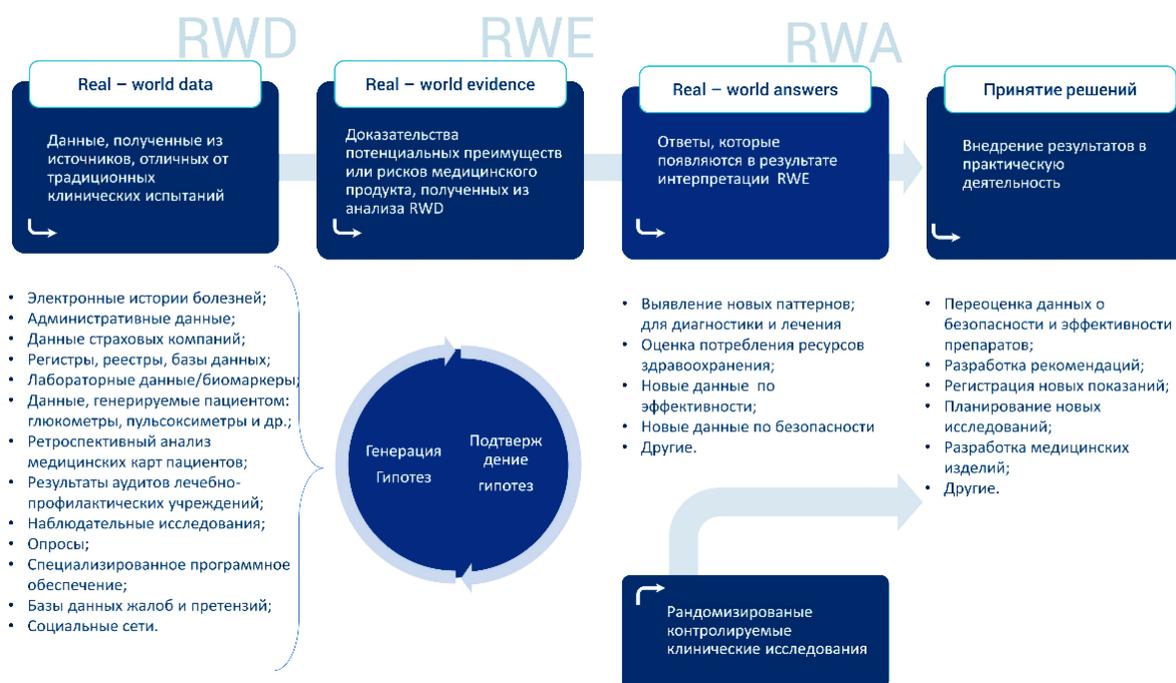


Рис. Парадигма исследований реальной клинической практики (перевод английских слов и аббревиатур представлен в тексте)

Количество и качество источников данных увеличивается, и они могут предоставить полезную информацию. Тем не менее исследования РКП не лишены определенных проблем [31]. Одна из основных – поиск источника данных и возможность их использования для анализа [5]. Юридические и технические проблемы связаны с доступом к данным и стоимостью, обязательствами по конфиденциальности, проблемами обмена, полнотой и точностью данных. Основными методологическими проблемами исследований РКП являются: пропуски данных, множественные неучтенные факторы (*multiple confounders*) и искажения (*biases*) в отношении выбора популяции, анализируемых параметров, которые могут быть обусловлены характеристиками пациентов, противопоказаниями и, наконец, предпочтениями пациента. Все эти проблемы могут быть решены с помощью хороших методологических стандартов. Поэтому при планировании и реализации исследований РКП важно соблюдать систематический подход, определяя четкий вопрос исследования, выбирая подходящий для цели исследования источник данных, дизайн, создавать базу данных с прозрачной обработкой данных, выполняя соответствующий статистический анализ для контроля предвзятости и сообщая результаты в соответствии с установленными руководящими принципами [16].

Принимая во внимание ограничения исследований РКП, регуляторные инстанции предъявляют высокие требования к результатам и рассматривают их как дополнительный источник информации к данным, полученным в рамках РКП [31]. Во многих странах разрабатываются руководства по использованию полученных доказательств (*RWE*) чтобы избежать манипуляций и интеграции этих доказательств в процесс принятия решений [2, 8, 14, 20, 31].

Несмотря на методологические вопросы, исследования реальной практики постепенно находят свою нишу. Доказательства, полученные в ходе проведения отличных от РКП исследований, могут быть применены [31]:

- в случаях, когда требуется долгосрочное наблюдение;
- проведение РКП нецелесообразно из-за ограниченного числа пациентов;
- проведение РКП неэтично;
- необходимы дополнительные данные в отношении режима дозирования лекарственного препарата, используемого в клинической практике;
- отсутствуют релевантные препараты сравнения;
- и др.

В неврологии исследования РКП активно развиваются. Большинство публикаций на электронном ресурсе *PUBMED* связаны с рассеянным склерозом, болезнью Паркинсона и Альцгеймера, эпилепсией, головной болью. Источником данных для исследований РКП в неврологии служат наблюдательные исследования, регистры, которые планируются на несколько лет. Как пример, пятилетняя программа контроля приема озанимода пациентами с рецидивирующе-ремиттирующим течением рассеянного склероза

[34]. Активно собираются и анализируются данные, источниками которых служат различные приложения для компьютера и для телефонов. Цифровые данные вызывают все больший интерес и находят регулярную поддержку сбора в ряде стран [15, 23, 27]. Целью приложений является формирование массива данных для будущего анализа с целью разработки новых стратегий для оценки эффективности лечения, безопасности, качества жизни и выявления противопоказаний [3,28]. Созданы приложения для людей с *рассеянным склерозом* (РС), которые страдают от усталости (*Elevida*) [27], для больных с болезнью Паркинсона (*PaWei*) [28], с *РС (MSDS3D)* [10]. Для пациентов с тревогой и депрессией разработаны приложения, которые собирают данные по самооценке настроения, депрессии, тревоги. Предполагается, что полученный набор данных обеспечит своевременный и долгосрочный ресурс для оценки аналитических подходов к разработке цифровых поведенческих маркеров и понимания эффективности психиатрической помощи, оказываемой непрерывно и удаленно [23].

Практическое значение исследований РКП в неврологии заключается в сборе данных по долгосрочной безопасности и эффективности, в частности, с учетом применения в определенных географических регионах, развития новых методов лечения.

Исследования РКП позволили начать новое направление лечения. Признание патогенетического значения *B*-клеток при РС позволило начать испытания препаратов, направленных против *B*-лимфоцитарного антигена *CD20*. Первым препаратом, испытанным вне утвержденных показаний, был ретуксимаб, который был изначально зарегистрирован для лечения неходжкинских лимфом и позднее для ревматоидного артрита [11, 12]. Данные были многообещающими, что терапия ретуксимаб стала стандартной терапией в некоторых странах, хотя и не имела формальных испытаний III фазы [25].

Исследования РКП позволяют уточнить и получить новые данные о долгосрочной безопасности и эффективности. РКИ не могут в полной мере устранить сложности лечения и выявить редкие и нежелательные явления в долгосрочном периоде, учесть все особенности реалити [10]. Такие хронические заболевания как РС, эпилепсия характеризуются множеством терапевтических вариантов, требуют тщательной оценки параметров эффективности и безопасности [34, 35]. Например, у пациентов, принимающих кладрибин, с более разнообразными исходными характеристиками исследования РКП выявили нежелательные явления, связанные с кожей, это потребовало дальнейших исследований с целью оценки долгосрочной безопасности [19]. В исследованиях РКИ *противоэпилептических препаратов* (ПЭП) имеются нормативные требования, они включают критерии отбора, жесткие схемы дозирования, короткую продолжительность наблюдения и др. Существует мало хорошо спланированных исследований при синдромах эпилепсии, отличных от фокальных эпилепсий, и вообще нет РКИ при большинстве менее распространенных эпилептических синдромов младенческого и детского возраста [22]. В формате исследования РКП был изучен перампанел у подростков (в возрасте ≥ 12 лет), которым был назначен для лечения фокальной эпилепсии или первично-генерализованных тонико-клонических приступов в контексте идиопатической генерализованной эпилепсии, анализ включил данные 3608 пациентов на территории Европы. Был выявлен разный уровень контроля в течение 12 месяцев, который колебался от 46 % до 90,5 %. Показатели прекращения лечения, как правило, были выше в британских исследованиях, чем в исследованиях Италии или Испании [7].

Моноклональные антитела (МКА) против пептида, связанного с *геном кальцитонина (CGRP)* или его рецептора, стали частью стандартного лечения мигрени в клинической практике. Оставался вопрос эффективности и безопасности МКА *CGRP* при лечении пациентов с *хронической мигренью* (ХМ), включая клинически сложные случаи. Результаты РКП были аналогичны тем, которые наблюдались в клинических испытаниях. Терапевтические эффекты обычно начинались в течение нескольких дней и оставались стабильными после регулярного лечения в течение 1 года. Препараты, как правило, хорошо переносились, и частота прекращения приема из-за нежелательных явлений в клинических испытаниях и во многих РКП исследованиях составляла $< 4,5$ % [33].

В период пандемии не было возможности проводить сравнительные РКИ. Неоценимую пользу оказали исследования РКП, которые способствовали оценке влияния коронавирусной инфекции на эффективность препаратов, в частности, модифицирующих течение РС и обратно на течение ковида у данных категорий больных. Опубликованные данные показывают, что пациенты с рассеянным склерозом, получавшие терапию, влияющую на *B*-клетки, имеют более высокий риск тяжелой формы инфицирования *SARS-CoV-2* [26].

Эффективность ингибиторов ацетилхолинэстеразы и мемантина в симптоматическом лечении болезни Альцгеймера хорошо известна и установлена в РКИ. Исследования РКП показали, что первоначальное снижение показателей по шкалам *MMSE* и *MoCA* происходит примерно за два года до начала приема лекарств, у 68 % пациентов после начала терапии отмечается стабилизация в течение 2-5 месяцев, затем продолжится прогрессия. Пациенты, которые переводились на другие препараты не испытывают никакого полезного когнитивного эффекта от фармакологического лечения. Полученные данные ставят вопрос о ценности перехода на альтернативные препараты, улучшающие когнитивные функции на основе недостаточной эффективности начальной терапии [32].

Доказательства, полученные в РКП, позволили моделировать и прогнозировать развитие заболеваний, а также выявить особенности клинической картины. С целью оценить эпидемиологию когнитивной дисфункции при *вестибулярной мигрени* (ВМ) и связанных с ней последствиях, был проведен анализ данных, полученных в клинической практике, было выявлено: 40 % пациентов с ВМ сообщили о «некоторых» и 12 % о «больших» трудностях с мышлением по сравнению с 13 % и 2 % людей без вестибулярной мигрени соответственно (отношение шансов 7,43; 95 % ДИ: 6,06–9,10; $p < 0,001$). У лиц с ВМ и когнитивной дисфункцией вероятность падений была в пять раз выше, а вероятность проблем с передвижением – в 10 раз выше, чем у лиц без этих заболеваний [24].

Наблюдения за пациентами с *болезнью Альцгеймера* (БА) позволили уточнить и получить данные о разнообразии клинической картины, о дополнительных факторах, влияющих на когнитивный фон. Исследования РКП показали, что в среднем около 7 лет проходит от синдрома умеренной когнитивной дисфункции до легкой стадии БА, установлено семь значимых факторов риска: тревога, ИМТ, расстройство сна, статины, возраст, депрессия и раса. Наличие статинов в этом перечне противоречит предыдущим отчетам, согласно которым статины могут препятствовать прогрессированию БА. Возможно, полученный результат объясняется гетерогенностью в популяции с деменциями и особенностью назначения препаратов [6].

Исследования РКП способствуют оптимизации курации пациентов. Необратимость прогрессирования БА делает *синдром обструктивного апноэ сна* (СОАС) потенциальной модифицируемой мишенью для замедления или предотвращения процесса развития БА. Этот вывод стал возможен в результате ретроспективного когорного исследования 3 978 пациентов с СОАС, у которых был оценен риск развития БА у пациентов с лечением или без него. Средний период выявления БА с момента возникновения СОАС составил 5,44 года (стандартное отклонение: 2,96). Анализ подгрупп показал, что СОАС был значимым фактором для прогрессирования у пациентов: мужского пола в возрасте ≥ 60 лет, не применявших вспомогательные аппараты для дыхания, без фармакологической терапии [30].

Анализ данных пациентов с *болезнью Паркинсона* (БП), показал, что дисфагия и гастропарез могут оказывать значительное влияние на качество жизни пациентов с БП и на эффективность пероральных препаратов БП, с негативными последствиями для двигательного контроля. Поэтому курация пациентов с БП должна включать своевременную и эффективную коррекцию функциональных расстройств верхних отделов ЖКТ с использованием как фармакологических, так и нефармакологических подходов, при этом последнее являются более эффективными [4].

Доказательства, полученные в ходе исследований РКП, становятся источником данных в случае наблюдения за пациентами с редкой патологией. Исследования РКП позволили получить долгосрочные данные по безопасности и эффективности лечения руфинамидом в качестве дополнительной терапии у пациентов старше 4 лет с *синдромом Леннокса-Гастаута* (ЛГС). Средняя продолжительность наблюдения составила > 2 лет (диапазон: 1,3–46,4 месяца). Наиболее часто регистрируемыми нежелательными явлениями, связанными с руфинамидом (≥ 5 % пациентов), были сонливость (7,8 %) и снижение аппетита (6,3 %). Исследование предоставило ценную информацию о ЛГС и его лечении, а также доказательство того, что профиль переносимости руфинамида при использовании в повседневной клинической практике [21].

РКП позволяют оценить эффективность препарата у пациентов, не включенных в РКП с учетом географического проживания. Исследования применения натализумаба у азиатских пациентов с РС продемонстрировал, что терапия препаратом также эффективна в лечении корейских пациентов с активным РС, не было зарегистрировано неожиданных нежелательных реакций [13]. Схожие результаты с данными РКП были получены при лечении эренумабом пациентов с мигренью *Объединенных Арабских Эмиратов* (ОАЭ), которые не были в свое время включены в РКП [2].

Закключение. Анализ данных реального мира могут улучшить наше понимание оказания медицинской и социальной помощи пациентом. Исследования РКП могут помочь в регистрации новых показаний для препаратов и ускорить доступ пациентов к важным новым методам лечения, а также получить ответы, на которые не были получены в рамках РКП. В неврологии РКП помогают получить данные о долгосрочной эффективности и безопасности лекарственных препаратов у определенной категории пациентов, у пациентов с редкой неврологической патологией, стать оперативным источником доказательств для разработки клинических руководств, как это было в период пандемии ковида.

Литература

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 N 36 "О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения". [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403628598/?ysclid=m2hgg5i1ta979573818> (дата обращения: 01.10.2024)

2. Alsaadi T., Noori S., Varakian R., Youssef S., Almadani A. Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE. // *BMC Neurology*. 2022. №22(1). P. 101.
3. Baron R., Mick G., Serpell M. The relevance of real-world data for the evaluation of neuropathic pain treatments. // *Pain Management*. 2022. № (7). P. 845–57.
4. Bhidayasiri R., Phuenpathom W., Tan A.H., Leta V., Phumphet S., Chaudhuri K.R., et al. Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice – Balancing pharmacological and non-pharmacological approaches. // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022. №14. P. 102.
5. Cave A., Kurz X., Arlett P. RealWorld Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical Pharmacology // Therapeutics*. 2019. № 106 (1). P. 36–9.
6. Duan R., Chen Z., Tong J., Luo C., Lyu T., Tao C., et al. Leverage Real-world Longitudinal Data in Large Clinical Research Networks for Alzheimer's Disease and Related Dementia (ADRD). // *medRxiv*. 2020. №1 P. 103.
7. Estévez-María J.C., Garamendi-Ruiz I. The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review. *Epilepsy // Behavior*. 2022. №134. P. 108777.
8. European Medicines Agency. [Internet]/ Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia. URL: <http://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-academia>. (Date of access: 2024 jan 8).
9. FDA approves new use of transplant drug based on real-world evidence [cited 2023 jan 8]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>.
10. Haase R., Wunderlich M., Dillenseger A., Kern R., Akgün K., Ziemssen T. Improving multiple sclerosis management and collecting safety information in the real world: the MSDS3D software approach // *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018. №17(4)/ P. 369–78. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1437144>.
11. Hernández-Cruz B., García-Arias M., Ariza R., Martín Mola E. Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Efficacy and Safety // *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2011. № 7(5). P. 314–22. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2011.03.001>
12. Ineichen B.V., Moridi T., Granberg T., Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis // *Mult Scler* 2020. №26(2) P. 137–152.
13. Kim K.H., Kim S-H., Park N.Y., Hyun J-W., Kim H.J. Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis // *Frontiers in Neurology*. 2021. №12. P. 104.
14. Li M., Chen S., Lai Y., Liang Z., Wang J., Shi J., et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model // *Frontiers in Medicine*. 2021. №8. P.101
15. Liu F., Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities // *BMC Med Res Methodol*. 2022. №22(1) P. 287.
16. Liu M., Qi Y., Wang W., Sun X. Toward a better understanding about real-world evidence // *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021. №29(1). P. 8–11.
17. Moore R.A., Derry S., Wiffen P.J. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials // *British Journal of Anaesthesia*. 2013. № 111(1) P. 38–45.
18. Moore R.A., Moore O.A., Derry S., Peloso P.M., Gammaitoni A.R., Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between clinical trials and clinical practice // *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009. №69(2). P. 374–9.
19. Moser T., Ziemssen T., Sellner J. Real-world evidence for cladribine tablets in multiple sclerosis: further insights into efficacy and safety // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022. №172(15–16). P. 365–72.
20. NICE Strategy 2021 to 2026 URL: <http://www.nice.org.uk/about/who-we-are/corporate-publications/the-nice-strategy-2021-to-2026> . [Date of access: 2024 jan 8].
21. Nikanorova M., Brandt C., Auvin S., McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study // *Epilepsy Behavior*. 2017. № 76. P.63–70.
22. Perucca E. From clinical trials of antiepileptic drugs to treatment // *Epilepsia Open*. 2018. №3. P. 220–30.
23. Pratap A., Homiar A., Waninger L., Herd C., Suver C., Volponi J, et al. Real-world behavioral dataset from two fully remote smartphone-based randomized clinical trials for depression // *Scientific Data*. 2022. №9(1). P 102.
24. Preysner T.A., Gardi A.Z., Ahmad S., Sharon J.D. Vestibular Migraine: Cognitive Dysfunction, Mobility, Falls // *Otology Neurotology*. 2022. №43(10). P. 1216–21.
25. Salzer J., Svenningsson R., Alping P., Novakova L., Björck A., Fink K., et al. Rituximab in multiple sclerosis // *Neurology*. 2016. №87(20). P. 2074–81.
26. Sormani M.P., De Rossi N., Schiavetti I., Carmisciano L., Cordioli C., Moiola L., et al. Disease Modifying Therapies and COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis // *SSRN Electronic Journal*. 2020 №1 p. 103.
27. Stern A.D., Brönneke J., Debatin J.F., Hagen J., Matthies H., Patel S., et al. Advancing digital health applications: priorities for innovation in real-world evidence generation // *The Lancet Digital Health*. 2022. №4(3). P.e200–6.
28. Tang Y., Yang K., Zhao J., Liang X., Wang J. Evidence of Repurposing Drugs and Identifying Contraindications from Real World Study in Parkinson's Disease // *ACS Chemical Neuroscience*. 2019. № 10(2) P. 954–63.

29. Thieffry S., Klein P., Baulac M., Plumb J., Pelgrims B., Steeves S., et al. Understanding the challenge of comparative effectiveness research in focal epilepsy: A review of network metaanalyses and realworld evidence on antiepileptic drugs // *Epilepsia*. 2020. №61(4). P. 595–609.
30. Tsai M.S., Lee L.A., Tsai Y.T., Yang Y.H., Liu C.Y., Lin M.H., Hsu C.M., Chen C.K., Li H.Y. Sleep apnea and risk of vertigo: A nationwide population-based cohort study // *Laryngoscope*. 2018. №128(3). P. 763–768.
31. Use of Real-World Evidence in Single-Drug Assessments Environmental Scan [Internet]. CADTH. URL: <http://www.cadth.ca/use-real-world-evidence-single-drug-asses-sments-environmental-scan>. (Date of access: 2024 jan 8).
32. Vaci N., Koychev I., Kim C-H., Kormilitzin A., Liu Q., Lucas C, et al. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study // *The British Journal of Psychiatry*. 2020. №218(5). P. 261–7.
33. Wang Y.-F., Wang S.-J. CGRP Targeting Therapy for Chronic Migraine—Evidence from Clinical Trials and Real-world Studies // *Current Pain and Headache Reports*. 2022. №26(7). P. 543–54.
34. Ziemssen T., Richter S., Mäurer M., Buttman M., Kreusel B., Poehler A.-M., et al. OzEAN Study to Collect Real-World Evidence of Persistent Use, Effectiveness, and Safety of Ozanimod Over 5 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany // *Frontiers in Neurology*. 2022. №1. P. 13.
35. Ziemssen T., Rothenbacher D., Kuhle J., Berger T. Real-world-Evidenz // *Der Nervenarzt*. 2017. №88(10). P.1153–8.

References

1. Reshenie Soveta Evrazijskoj e`konomicheskoy komissii ot 17.03.2022 N 36 "O vnesenii izmenenij v Pravila registracii i e`kspertizy` lekarstvenny`x sredstv dlya medicinskogo primeneniya". Rezhim dostupa: Russian – <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403628598/?ysclid=m2hgg5i1ta979573818> (data obrashhenija: 01.10.2024)
2. Alsaadi T, Noori S, Varakian R, Youssef S, Almadani A. Real-world experience of erenumab in patients with chronic or episodic migraine in the UAE. *BMC Neurology*. 2022;22(1):101.
3. Baron R, Mick G, Serpell M. The relevance of real-world data for the evaluation of neuropathic pain treatments. *Pain Management*. 2022;(7):845–57.
4. Bhidayasiri R, Phuenpathom W, Tan AH, Leta V, Phumthid S, Chaudhuri K.R., et al. Management of dysphagia and gastroparesis in Parkinson's disease in real-world clinical practice – Balancing pharmacological and non-pharmacological approaches. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022;14:102.
5. Cave A, Kurz X, Arlett P. RealWorld Data for Regulatory Decision Making: Challenges and Possible Solutions for Europe. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 2019;106 (1):36–9.
6. Duan R, Chen Z, Tong J, Luo C, Lyu T, Tao C, et al. Leverage Real-world Longitudinal Data in Large Clinical Research Networks for Alzheimer's Disease and Related Dementia (ADRD). *medRxiv*. 2020;1:103.
7. Estévez-María JC, Garamendi-Ruiz I. The real-world effectiveness and safety of perampanel in Europe: A scoping review. *Epilepsy Behavior*. 2022;134:108777.
8. European Medicines Agency. [Internet]/ Repurposing of authorised medicines: pilot to support not-for-profit organisations and academia. URL: <http://www.ema.europa.eu/en/news/repurposing-authorised-medicines-pilot-support-not-profit-organisations-academia>. (Date of access: 2024 jan 8).
9. FDA approves new use of transplant drug based on real-world evidence [cited 2023 jan 8]. Available from: <http://www.fda.gov/drugs/news-events-human-drugs/fda-approves-new-use-transplant-drug-based-real-world-evidence>.
10. Haase R, Wunderlich M, Dillenseger A, Kern R, Akgün K, Ziemssen T. Improving multiple sclerosis management and collecting safety information in the real world: the MSDS3D software approach. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2018;17(4):369–78. <https://doi.org/10.1080/14740338.2018.1437144>.
11. Hernández-Cruz B, García-Arias M, Ariza R, Martín Mola E. Rituximab in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review of Efficacy and Safety. *Reumatología Clínica (English Edition)*. 2011; 7(5):314–22. <https://doi.org/10.1016/j.reumae.2011.03.001>
12. Ineichen BV, Moridi T, Granberg T, Piehl F. Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Mult Scler* 2020; 26(2):137–152. <https://doi.org/10.1177/1352458519858604>.
13. Kim KH, Kim S-H, Park NY, Hyun J-W, Kim HJ. Real-World Effectiveness of Natalizumab in Korean Patients With Multiple Sclerosis. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.714941>
14. Li M, Chen S, Lai Y, Liang Z, Wang J, Shi J, et al. Integrating Real-World Evidence in the Regulatory Decision-Making Process: A Systematic Analysis of Experiences in the US, EU, and China Using a Logic Model. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.669509>
15. Liu F, Panagiotakos D. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities. *BMC Med Res Methodol*. 2022; 22(1):287. <https://doi.org/10.1186/s12874-022-01768-6>.
16. Liu M, Qi Y, Wang W, Sun X. Toward a better understanding about real-world evidence. *European Journal of Hospital Pharmacy*. 2021;29(1):8–11. <https://doi.org/10.1136/ejhpharm-2021-003081>
17. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ. Challenges in design and interpretation of chronic pain trials. *British Journal of Anaesthesia*. 2013; 111(1):38–45. <https://doi.org/10.1093/bja/aet126>
18. Moore RA, Moore OA, Derry S, Peloso PM, Gammaitoni AR, Wang H. Responder analysis for pain relief and numbers needed to treat in a meta-analysis of etoricoxib osteoarthritis trials: bridging a gap between

clinical trials and clinical practice. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2009; 69(2):374–9. <https://doi.org/10.1136/ard.2009.107805>

19. Moser T, Ziemssen T, Sellner J. Real-world evidence for cladribine tablets in multiple sclerosis: further insights into efficacy and safety. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2022; 172(15–16): 365–72. <https://doi.org/10.1007/s10354-022-00931-4>

20. NICE Strategy 2021 to 2026. URL: <http://www.nice.org.uk/about/who-we-are/corporate-publications/the-nice-strategy-2021-to-2026> .(Date of access: 2024 jan 8).

21. Nikanorova M, Brandt C, Auvin S, McMurray R. Real-world data on rufinamide treatment in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results from a European noninterventional registry study. *Epilepsy & Behavior*. 2017 Nov; 76:63–70. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.08.026>

22. Perucca E. From clinical trials of antiepileptic drugs to treatment. *Epilepsia Open*. 2018;3:220–30. <https://doi.org/10.1002/epi4.12239>

23. Pratap A, Homiar A, Waninger L, Herd C, Suver C, Volponi J, et al. Real-world behavioral dataset from two fully remote smartphone-based randomized clinical trials for depression. *Scientific Data*. 2022; 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41597-022-01633-7>

24. Preysner TA, Gardi AZ, Ahmad S, Sharon JD. Vestibular Migraine: Cognitive Dysfunction, Mobility, Falls. *Otology & Neurotology*. 2022;43(10):1216–21. <https://doi.org/10.1097/mao.0000000000003700>

25. Salzer J, Svenningsson R, Alping P, Novakova L, Björck A, Fink K, et al. Rituximab in multiple sclerosis. *Neurology*. 2016; 87(20):2074–81. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003331>

26. Sormani MP, De Rossi N, Schiavetti I, Carmisciano L, Cordioli C, Moiola L, et al. Disease Modifying Therapies and COVID-19 Severity in Multiple Sclerosis. *SSRN Electronic Journal*. 2020; <https://doi.org/10.2139/ssrn.3631244>

27. Stern AD, Brönneke J, Debatin JF, Hagen J, Matthies H, Patel S, et al. Advancing digital health applications: priorities for innovation in real-world evidence generation. *The Lancet Digital Health*. 2022; 4(3):e200–6. [https://doi.org/10.1016/s2589-7500\(21\)00292-2](https://doi.org/10.1016/s2589-7500(21)00292-2)

28. Tang Y, Yang K, Zhao J, Liang X, Wang J. Evidence of Repurposing Drugs and Identifying Contraindications from Real World Study in Parkinson’s Disease. *ACS Chemical Neuroscience*. 2019; 10(2):954–63. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.8b00456>

29. Thieffry S, Klein P, Baulac M, Plumb J, Pelgrims B, Steeves S, et al. Understanding the challenge of comparative effectiveness research in focal epilepsy: A review of network meta- analyses and real- world evidence on antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2020; 61(4):595–609. <https://doi.org/10.1111/epi.16476>

30. Tsai MS, Lee LA, Tsai YT, Yang YH, Liu CY, Lin MH, Hsu CM, Chen CK, Li HY. Sleep apnea and risk of vertigo: A nationwide population-based cohort study. *Laryngoscope*. 2018;128(3):763–768. <https://doi.org/10.1002/lary.26789>

31. Use of Real-World Evidence in Single-Drug Assessments Environmental Scan [Internet]. CADTH. [cited 2023 jan 8]. Available from: <http://www.cadth.ca/use-real-world-evidence-single-drug-assess-ments-environmental-scan>.

32. Vaci N, Koychev I, Kim C-H, Kormilitzin A, Liu Q, Lucas C, et al. Real-world effectiveness, its predictors and onset of action of cholinesterase inhibitors and memantine in dementia: retrospective health record study. *The British Journal of Psychiatry*. 2020;218(5):261–7. <https://doi.org/10.1192/bjp.2020.136>

33. Wang Y-F, Wang S-J. CGRP Targeting Therapy for Chronic Migraine—Evidence from Clinical Trials and Real-world Studies. *Current Pain and Headache Reports*. 2022;26(7):543–54. <https://doi.org/10.1007/s11916-022-01056-4>

34. Ziemssen T, Richter S, Mäurer M, Buttman M, Kreusel B, Poehler A-M, et al. OzEAN Study to Collect Real-World Evidence of Persistent Use, Effectiveness, and Safety of Ozanimod Over 5 Years in Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in Germany. *Frontiers in Neurology*. 2022;13. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.913616>

35. Ziemssen T, Rothenbacher D, Kuhle J, Berger T. Real-world-Evidenz. *Der Nervenarzt*. 2017; 88(10):1153–8. <https://doi.org/10.1007/s00115-017-0387-y>

Библиографическая ссылка:

Крыжановский С.М. Исследования реальной клинической практики. Опыт применения в неврологии // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2025. №1. Публикация 1-8. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2025-1/1-8.pdf> (дата обращения: 18.02.2025). DOI: 10.24412/2075-4094-2025-1-1-8. EDN RUNUEJ *

Bibliographic reference:

Kryzhanovsky SM. Issledovaniya real'noj klinicheskoy praktiki. Opyt primeneniya v nevrologii [Real-world clinical practice research: Experience of application in neurology]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2025 [cited 2025 Feb 18];1 [about 8 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2025-1/1-8.pdf>. DOI: 10.24412/2075-4094-2025-1-1-8. EDN RUNUEJ

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2025-1/e2025-1.pdf>

**идентификатор для научных публикаций EDN (eLIBRARY Document Number) будет активен после загрузки полной версии журнала в eLIBRARY