

РЕГИСТРИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ – ЗНАЧИМОСТ И НАСОКИ ЗА СЪЗДАВАНЕТО ИМ

РЕЗЮМЕ

РЕГИСТРИ ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ – ЗНАЧИМОСТ И НАСОКИ ЗА СЪЗДАВАНЕТО ИМ

*В. Тодоров^{1,2}, В. Стоянова^{3,4}, К. Пекова^{1,2},
Н. Калайджиев^{1,2}, И. Миланов^{1,2}, Д. Богданова^{1,2}*

¹ УМБАЛНП „Свети Наум“ София

² МУ София

³ УМБАЛ „Д-р Георги Странски“ Плевен,
Клиника по Педиатрия

⁴ МУ Плевен

Регистрите за пациенти с главоболие могат да доставят изключително важна информация за клинично-терапевтичните особености, качеството на живот, трудоспособността, използването на здравни ресурси, несрещнатите нужди на страдащите хора от дадена популация и допринасят за развитието на науката за главоболието. Изграждането на регистър с качествени данни изисква системен подход и придържане към определени принципи. Етапите и елементите на създаване на регистър за пациенти с главоболие включват: определяне на цели, определяне на екип и администриране, изготвяне на научен протокол, определяне на формата, включване на данни от валидирани въпросници, скали и структурирани интервюта, определяне на източниците на данни, спазване на етичните аспекти и защита на личните данни, набиране на достатъчен брой участници.

Ключови думи: главоболие, изграждане, наука, регистри, регистър, създаване

ВЪВЕДЕНИЕ И ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Пациентският регистър представлява организиран метод за събиране на данни за дадена дефинирана група хора, която е с определено заболяване

ABSTRACT

HEADACHE REGISITRIES – SIGNIFICANCE AND GUIDANCE FOR THEIR DEVELOPMENT

*V. Todorov^{1,2}, V. Stoyanova^{3,4}, K. Pekova^{1,2},
N. Kalaydzhiev^{1,2}, I. Milanov^{1,2}, D. Bogdanova^{1,2}*

¹ UMHATNP „Sveti Naum“ Sofia

² Medical university, Sofia

³ UMHAT „Dr. Georgi Stranski“ Pleven,
Pediatric clinic

⁴ Medical University, Pleven

Headache registries can provide valuable information about clinical characteristics, treatment profile, quality of life, disability, health care utilization, unmet needs of people with headache and contribute for the development of headache science. The development of a registry with high quality data requires systematic approach and following of certain principles. The stages and elements of creating a headache registry include: setting aims; organizing a team and administration of the registry; development of a scientific protocol; determining the registry infrastructure; including data from validated questionnaires, scales and structured interviews; determining which sources of data to use; following ethics principles; protecting personal data; including enough participants.

Key words: creation, development, headache, registries, registry, science

или е подложена на действието на едни и същи фактори. Събирането на информация може да се осъществява с различни цели – клинични, научни, епидемиологични или свързани с управление на

здравните политики (6). В зависимост, от това как се дефинират участниците, регистрите могат да се разделят на: популационни – съдържат информация за всички случаи за дадена популация на дадена територия и позволяват определяне на болестност и заболяемост; клинично-базирани – съдържат информация за всички пациенти с дадено заболяване преминали през определена клиника или болница; продуктови регистри – съдържат информация за пациенти, които са подложени на лечение с даден медикамент или медицинско устройство; регистри от здравната система – съдържат информация за всички пациенти, които са използвали определена здравна услуга. Информацията може да бъде събирана под формата на срезово или лонгитудинално проучване. Събраната информация в даден регистър може да служи за постигане на голям брой важни медицински цели – характеризиране на заболяването; откриване на специфични клинични особености на изследваната популация; засичане на фенотипни вариации; описание на естествения ход на заболяването и модифицирането му от приеманите терапии; описание на дългосрочната ефективност, поносимост и профил на безопасност на дадено лечение; сравнение между отделни терапевтични подходи, идентифициране на пациенти, подходящи за участие в клинични проучвания; идентифициране на нови индикации за вече налични терапии; откриване на маркери за начин на протичане на заболяването и за отговор към терапия; откриване на несрещнати нужди и специфични изисквания на дадена популация; характеризиране на медикаментозния профил на пациентите; измерване на това, колко практикуващите лекари се придържат към установените консенсуси за лечение; измерване на качеството на медицинската грижа; измерване на използването на здравни ресурси; пресмятане на съотношението цена/резултат на различните терапевтични стратегии (2, 6, 7, 15). Събраната информация в даден регистър може да послужи на много заинтересовани страни – пациенти; техните близки;

лекуващите лекари; учени; здравеопазни системи; фармацевтични компании; хора, определящи здравните политики (10, 11). До момента съществуват редица примери за функциониращи регистри за пациенти с главоболие – American registry for migraine research (16), The headache registry of the German migraine and headache society (14); Norwegian headache registry (MI-Head) (17), Hungarian headache registry (9), Italian migraine registry (1) и др.

ЕТАПИ И ЕЛЕМЕНТИ ПРИ ИЗГРАЖДАНЕТО НА РЕГИСТЪР ЗА ПАЦИЕНТИ С ГЛАВОБОЛИЕ

Определяне на цели на регистъра. Според предефинираните цели на регистрите, те може да включват големи или малки субпопулации пациенти, а информацията в тях може да даде отговор на обхватни или тясно дефинирани медицински въпроси. Например регистър, в който се събира информация за клинично-терапевтичните характеристики и хода на заболяването при хора с първични главоболия от дадена популация има обхватна цел и в него могат да бъдат включен голям, репрезентативен брой участници. Регистър, който проследява безопасността на даден медикамент за мигрена при бременни би имал много по-малка популация. Един регистър може да има една голяма научна цел (следене на хода на първичните главоболия) и множество по-конкретно дефинирани научни цели (придържане към дадена терапия, честота на ползване на дадена терапия, предиктивна стойност на даден биомаркер и др.)

Администриране и екип към регистъра. В зависимост от зададените цели и обхват, в екипа на регистъра може да участват специалисти с различни компетенции. Броя участници в екипа може да е голям или по-малък, стига да се осигурява правилно управление и функциониране на системата. Един голям широкообхватен регистър би включвал: невролози – специалисти по главоболие, общопрактикуващи лекари, епидемиолози, статистици, рент-

генолози, генетици, лабораторни лекари, специалисти по медицинска етика, икономисти, специалисти по информационни технологии, администратори на регистъра, специалисти по защита на личните данни, специалисти по киберсигурност, юристи, пациентски организации. По предложение на международното дружество по главоболие (15) екипа към регистъра може бъде организиран в различни комитети/комисии: изпълнителна комисия – контролира всекидневната дейност на регистъра и включва главните изследователи и администраторите на регистъра; научно-консултативна комисия – дефинира целите и задачите на регистъра и следи за тяхното изпълнение, включва главни изследователи, специалисти по главоболие, статистици, епидемиолози и други медицински специалисти с допълващи се компетенции; комисия за достъп и публикации – разглежда молбите за достъп до информацията в регистъра, определя дали научните цели и методи, предложени от изследователите, които искат достъп до регистъра са адекватни, следи публикациите свързани с регистъра, за да се избегнат дублиращи се разработки и да се оценява научната продуктивност, свързана с регистъра; комисия за безопасност/ странични реакции – ако даден регистър събира информация за странични реакции/събития от лечение, тази независима комисия отговаря за следенето им и за своевременното уведомяване на регулаторните органи; пациентска комисия – регулярно се среща с представители на другите комисии и осигурява пациентската перспектива за очаквани резултати, най-добри методи за промотиране на регистъра сред пациентите, лесни за пациентите методи за събиране на информация, разпространение на информацията от регистъра сред пациентите; комисия на спонсорите на регистъра – чрез нея представители на спонсориращите регистъра организации могат да представят своите виждания за насоките за работа на регистъра.

Изготвяне на научен протокол. Преди стартиране на работа на регистъра е необходимо изгот-

вяне на официален научен протокол (15). Там трябва да са описани: настоящата липса на информация по отношение на главоболието в дадена популация, несрещнатите нужди и липсата на научни знания, които създаването на регистъра би запълнило; основни цели, подцели и задачи на регистъра; дизайн на проучването със силните и слабите му страни; включващи и изключващи критерии за участие на пациенти; вид и обхват на събираната информация; източници и методи за събиране на информация; методи за осигуряване на качествени данни; методи за хармонизиране (осигуряване на съпоставимост) на данните, събрани от различни източници; начини за защита на пациентите и техните лични данни; приложено копие за информирано съгласие за участие; статистически методи; изчисляване на необходимия брой участници; планове за публикуване и разпространение на получените резултати; правила за споделяне на данните с други изследователи и трети страни; продължителност от време, за което ще се съхраняват данните и биологичните материали; управленската структура и администрирането на регистъра. В зависимост от мащаба, научите цели, финансирането и методите е възможно съществуването на регистъра и научния протокол да трябва да бъдат регистрирани към институции и обществено достъпни база данни.

При описанието на работата на регистъра трябва да се посочи и реда и необходимата документация за ползване на данните от външни изследователи или трети лица (15). В такъв случай трябва да се подаде писмена молба към комисията за достъп и публикации. В молбата трябва да са описани специфичния научен проблем, който ще се изследва, необходимите данни от регистъра, за какъв период ще е необходим достъп до регистъра, какви методи ще се използват, какви са източниците за финансиране на изследването и да се гарантира защитата на данните и биологичните материали от неоторизирано използване и спазване на етичните норми. Комисията за достъп и публикации би след-

вало да даде писмен отговор на подадената молба до даден, предварително определен времеви срок.

Формат на регистъра. Почти напълно задължително условие е един съвременен регистър да има силна електронна инфраструктура. Натрупват се все повече доказателства за предимствата на електронното събиране на медицински данни пред това на хартия. Електронните медицински данни често са по-пълни и по-бързи за извличане (18). Електронния регистър позволява автоматично проверяване на данните и сигнализиране, когато има непълни данни или стойностите са извън определен интервал. Попълването на електронния регистър може да стане чрез мануално въвеждане на данни първо събрани на хартия или директно от приложения или електронни медицински досиета. Директното въвеждане спестява значително време, намалява риска от въвеждане на грешни стойности и улеснява пациентите, които са физически далеч от изследователския център като им спестява необходимостта да изпращат попълнени формуляри по пощата или като прикачени файлове по електронна поща (15). Наличието на он-лайн регистър позволява едновременно събиране на данни от много изследователски центрове. Автоматизираното директно въвеждане обаче изключват групи, които нямат достъп до интернет и електронни устройства, като хората в напреднала възраст и хора с нисък социоекономически статус (4). Всяко въвеждане на данни трябва да бъде времево подпечатано и да може да бъде подложено на одит. В идеалния случай, надзора над електронния регистър би следвало да се осъществява от специално назначен системен администратор.

Използване на въпросници, скали и структурирани интервюта. Съществуват множество валидирани въпросници и скали за оценка на различни аспекти на главоболието, които биха могли да бъдат включени към регистъра (12). Могат да се използват както инструменти, които са валидирани при пациенти с даден подтип главоболие (най-често са тези при

пациенти с мигрена), така и инструменти обхващащи описание на болката или качеството за живот като цяло и неспецифични за дадено заболяване. Събирането на данни по този начин позволява сравнение на популацията на регистъра с други популации с главоболие или популации с други болкови синдроми. Желателно е скалите и въпросниците да са преминали процес на превод и валидиране на съответния език. За предпочитане е въпросниците/скалите да са свободно достъпни (public domain), защото използването на лицензирани инструменти изисква първоначално добиване на лиценз за определен период и евентуално последващото му обновяване, което може да отнеме време и да е свързано със заплащане на такси. За предпочитане е да се включат скали/въпросници, които се попълват самостоятелно от пациента и не изискват пряката оценка от страна на лекаря. От една страна те спестяват време на изследователите и от друга са важна част от изучаването на главоболието, тъй като много от аспектите на главоболието са относително субективни и зависят от самооценката на пациента (15). Допълнителното характеризирание на участниците в регистъра може да се осъществи чрез структурирани интервюта за демографски и социо-икономически данни, вредни навици, придружаващи заболявания, придружаващи терапии, наследственост, медикаментозен профил и др. Трябва да се намери баланса между пълнотата на желаната информация и необходимото време за попълване и претоварването на пациента и изследователя. Включването на твърде много въпроси и скали неминуемо би довело до некачествени и непълни данни.

Източници на данни. Даден регистър може да използва един или повече източници на данни – пациентите, изследователите, медицинската документация, бази данни на здравните власти и здравноосигурителните системи. Възможно е да се събират и биологични проби, невроизобразяване, генетична информация, физиологични данни, информация от неврофизиологични изследвания и

др. (15).

Събирането на информация от пациентите включва използването на структурирано интервю, въпросници, скали и дневници на главоболието, които да са в хартиен или електронен вариант. Могат да се събират демографски и социо-икономически данни, данни за придружаващи заболявания и лечения, вредни навици и наследственост, данни за честота и интензитет на главоболието, характеристики на придружаващите симптоми, данни за работоспособност, качество на живот, използване на здравни ресурси и др. Информацията осигурена от изследователите включва диагнозата на главоболието според международната класификация на главоболията (ICHD-3) (8), данни от неврологичния преглед, използваните диагностични тестове. Информацията от базите данни на лечебните заведения, здравните власти и здранеоосигурителните системи може да бъде извлечена и включена в регистъра само при използването на стандартизиран подход и хармонизиране на данните (15). Чрез нея могат да се идентифицират пациенти с определен подтип главоболие, да се определят фармакотерапевтичните практики в дадена популация и да се добие представа за използването на здравни ресурси (15). Недостатък тук е риска от некачествени данни – липса на пълнота и неточни диагнози. Събирането на биологични проби дава информация за концентрацията на хормони, молекули на възпалението и др. потенциални биомаркери в кръвта и урината на пациенти в икталния и интерикталния период (5). При наличие на такива проби към регистъра трябва да съществува и лабораторно ръководство, което в детайли да описва техниките на събиране на пробите, времето на събиране, отстоянието спрямо последната атака, начина на обработка, съхранение и транспортиране (15). Информацията от невроизобразяване може да се използва за изследване на хиперинтензни лезии в бялото вещество, белези за болест на малките съдове, мозъчна атрофия, обем на отделните мозъчни структури, като след това могат да се правят кли-

нико-образни корелации, като се вземат в предвид давността на заболяването и честотата на атаките. Генетичните данни биха допринесли за изясняване на етио-патогенезата на първичните главоболия, комплексното взаимодействие между гени и фактори на околната среда, степента на наследственост, степента на принос на всеки отделен ген за възникване и развитие на главоболието, различия между отделните популации и евентуално нови таргети на лечение (13). Данните от неврофизиологични изследвания като мозъчно-стволови рефлексии, евокирани потенциали, двойно-пулсова транскраниална магнитна стимулация биха допринесли за разбирането на механизмите на главоболието и евентуално могат да имат значение като биомаркери за прогресия на заболяването и отговор към терапията. Към регистъра биха могли да се зареждат автоматично и данни от преносими устройства като актиграф (измерва физическата активност и параметрите на съня), монитор на пулса (данни за физическа активност и стрес), устройство за локация (данните могат да се свържат с метеорологичните условия и замърсяването на съответната географска локация) (15).

Етични аспекти и защита на личните данни.

Както при всяко научно изследване, и тук спазването на етичните норми, нормите за добра лекарска практика и нормативите за обработка за личните данни трябва да са приоритет. Всички данни следва да бъдат събирани в съответствие с националните и европейските закони за защита на данните и указанията за етика (вкл. Европейския общ регламент за защита на данните (ОРЗД), Рег. (ЕС) 2016/679, Декларацията от Хелзинки 2013). Преди започване на работа на даден регистър се изисква одобрение от съответната институционална етична комисия. Участието на пациентите би следвало да е изцяло доброволно и, когато е необходимо да се осъществява само след подписване на информирано съгласие. Копие на всяко подписано информирано съгласие трябва да се съхранява при екипа на регистъра. Всеки пациент трябва да може да оттегли

съгласието си по всяко време, без никакви последици, без нужда от оправдание и без това да повлияе на бъдещите медицински грижи за него. Трябва да бъдат изградени протоколи за действие и уведомяване на съответните институции, в случай на неоторизирано изтичане на лични данни. Уместно е към регистъра да има публично публикувани лица за контакт, към които включените пациенти да могат да подават запитвания за съдържащата се в регистъра клинична информация.

Трябва да се обърне внимание, че съществуването на даден регистър в он-лайн пространството води до риска от атаки и неоторизирано изтичане на лични данни. Изграждането на сложни защити и наемането на експерти по киберсигурност биха довели до значително нарастване на цената, необходима за изграждането на регистъра. Възможни подходи биха били: 1) премахване на електронния регистър от он-лайн пространството – това води до значително намаляване на мащаба на работа на регистъра, като елиминира възможността за едновременно участие на много центрове, които са географски отдалечени един от друг или 2) премахването на всички лични данни от електронния регистър, чрез които би могло да се идентифицира дадено лице участник – това води до невъзможност за проследяване на клиничния ход на заболяването на индивидуално ниво, невъзможност за идентифициране и контакт с подгрупи от пациенти, които биха били подходящи за определени лечения и допълнителни изследвания, риск от регистрация на клиничните характеристики на едно и също лице като на отделни участници и изкривяване на епидемиологичните данни. Решение е прилагането на **псевдонимизиране** на он-лайн клиничните данни – заместване на всички идентификатори на пациента с определен уникален код или номер, който да се съхранява оф-лайн и да е известен само на пациента и членовете на екипа на регистъра.

Набиране на достатъчно участници към регистъра. От съществено значение за постигане на

целите на регистъра е да има достатъчно голям брой включени хора, а за регистрите, които осъществяват лонгитудинално проследяване – и задържането им във времето. Успешното набиране на участници би могло да се осъществи чрез различни методи: популяризиране на голямата обществена значимост на първичните главоболия; изясняване на важността да се поддържа регистър за хора с главоболие и как информацията от него ще се използва за подобряването на грижата за пациентите; предоставяне на обратна връзка на отделния участник под формата на обобщени данни от неговия дневник на главоболието или промените във времето на резултатите от приложените въпросници и скали; осигуряване на максимална гъвкавост при събиране на данните – на място в клиниката, чрез телефонно обаждане, по ел. поща, чрез таблет, чрез преносими електронни устройства; периодично автоматично изпращане на напомнания към участниците за провеждане на проследяващи визити; предлагане на финансова или друга компенсация за участие в регистъра (15).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регистрите за пациенти с главоболие могат да доставят изключително важна информация за клинично-терапевтичните особености, качеството на живот, трудоспособността, използването на здравни ресурси, несрещнатите нужди на страдащите хора от дадена популация и да допринесат за развитието на науката на главоболието. Изграждането на регистър с качествени данни изисква системен подход и придържане към определени принципи.

*Д-р Васил Петров Тодоров, дм
МБАЛНП „Свети Наум“ София
v_todorov_1986@abv.bg
тел: 02/9702 181*

*Dr. Vasil Petrov Todorov, phd
MHATNP „Sveti Naum“ Sofia
v_todorov_1986@abv.bg
tel: 02/9702 181*

ЛИТЕРАТУРА

1. Barbanti, P., Egeo, G., Aurilia, C. et al. Italian Migraine Registry Study Group. The first report of the Italian Migraine Registry (I-GRAINE). *Neurol Sci.* 2022, 43, 9, 5725-5728.
2. Bhatt, D. L., Drozda, J. P. Jr, Shahian, D. M., Chan, P. S., Fonarow, G. C., Heidenreich, P. A., Jacobs, J. P., Masoudi, F. A., Peterson, E. D., Welke, K. F., ACC/AHA/STS Statement on the Future of Registries and the Performance Measurement Enterprise: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Performance Measures and The Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2015, 17, 66, 20, 2230-2245.
3. Chadehumbe, M., Craig, S., Stephenson, D., Helbig, I. Child Neurology Telemedicine: Understanding the Data We Have and Finding the Patients We Do Not See. *Pediatr Neurol*, 2021, 116, 84.
4. Chadehumbe, M., Craig, S., Stephenson, D., Helbig, I. Child Neurology Telemedicine: Understanding the Data We Have and Finding the Patients We Do Not See. *Pediatr Neurol*, 2021, 116, 84.
5. Durham, P. L. Calcitonin gene-related peptide (CGRP) and migraine. *Headache*, 2006, 46, Suppl 1, S3-8.
6. Gliklich, R., Dreyer, N., Leavy, M., eds. Registries for evaluating patient outcomes: a user's guide. Third edition. Two volumes. (Prepared by the Outcome DEcIDE Center [Outcomes Sciences, Inc., a Quintiles company] under Contract No. 290 2005 00351 TO7.) AHRQ Publication No. 13(14)-EHC111. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. April 2014.
7. Hachamovitch, R., Pena, J. M., Xie, J., Shaw, L. J., Min, J. K. Imaging Registries and Single-Center Series. *JACC Cardiovasc Imaging* 2017,10, 276-285.
8. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013, 33, 9, 629-808.
9. Lander, M., Tajti, J., Vécsei, L. et al. Fejfájásregiszter kialakításával szerzett szegedi tapasztalataink migrénese betegek vonatkozásában [Headache registry in Szeged: Experiences regarding to migraine patients]. *Ideggyogy Sz.* 2023, 30, 76, 205-211.
10. Lubbeke, A., Carr, A. J., Hoffmeyer, P. Registry stakeholders. *EFORT Open Rev*, 2019, 4, 330-336.
11. Mulder, D. S., Spicer, J. Registry-Based Medical Research: Data Dredging or Value Building to Quality of Care? *Ann Thorac Surg*, 2019, 108, 274-282.
12. Peng, K. P., Wang, S. J. Migraine diagnosis: screening items, instruments, and scales. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 2012, 50, 69-73.
13. Rainero, I., Rubino, E., Paemeleire, K., Gai, A., Vacca, A., De Martino, P., Gentile, S., Sarchielli, P., Pinessi, L. Genes and primary headaches: discovering new potential therapeutic targets. *J Headache Pain*. 2013, 12, 14,1, 61.
14. Ruscheweyh, R., Klonowski, T., Goßrau, G. et al. The headache registry of the German Migraine and Headache Society (DMKG): baseline data of the first 1,351 patients. *J Headache Pain*. 2022, 1, 23, 1, 74.
15. Schwedt, T. J., Tassorelli, C., Silberstein, S. D., Szperka, C. L., Kurth, T., Pozo-Rosich, P., Amin, F. M., Lipton, R. B., Dodick, D. W., Ashina, M., Diener, H.C., Terwindt, G. M., Guidelines of the International Headache Society for Clinic-Based Headache Registries, 1st edition. *Cephalalgia*, 2022, 42, 11-12, 1099-1115.
16. Schwedt, T. J., Digre, K., Tepper, S. J. et al. The American Registry for Migraine Research: Research Methods and Baseline Data for an Initial Patient Cohort. *Headache*, 2020, 60, 2, 337-347.
17. Stubberud, A., Gray, R., Tronvik, E. et al. Machine prescription for chronic migraine. *Brain Commun.* 2022, 4, 3.
18. Tsai, J., Bond, G. A comparison of electronic records to paper records in mental health centers. *Int J Qual Health Care*, 2008, 20, 2, 136-143.